

Cilostazol vid behandling av fönstertittarsjuka (claudicatio intermittens)

SBU ALERT-RAPPORT NR 2010-01 • 2010-02-24 • WWW.SBU.SE/ALERT



Sammanfattning och slutsatser

SBU:s bedömning av kunskapsläget

Fönstertittarsjuka (claudicatio intermittens) är ett symtom på åderförkalkning. Sjukdomen innebär smärta i muskler i benet vid gång, med smärtfrihet efter en kort stunds vila.

- Hos patienter med fönstertittarsjuka ger cilostazol en viss förlängning av den maximala gångsträckan (tills smärtan hindrar ytterligare gång) jämfört med placebo. Det saknas studier med längre uppföljningstid än sex månader.
- Cilostazols effekt i förhållande till rökstopp och handledd gångträning har inte studerats. I befintliga studier framgår det inte om kontrollgruppen har fått hjälp med rökavvänjning och handledd gångträning. Inga studier har undersökt om cilostazol kan förbättra resultatet hos patienter som har fått sådan hjälp.
- Biverkningar såsom huvudvärk och symtom från mag-tarmkanal är vanligare vid behandling med cilostazol än med placebo. Studierna är storleksmässigt inte upplagda på sådant sätt att det går att bedöma risken för allvarliga och sällsynta biverkningar.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om behandling med cilostazol vid fönstertittarsjuka är kostnadseffektivt.

Behandlingsmetod och målgrupp

Fönstertittarsjuka är vanligt hos äldre personer. Omkring 5 procent av befolkningen som uppnått pensionsåldern har sjukdomen. Rökning är en viktig påverkbar riskfaktor. Rökstopp är därför angeläget, inte minst för att förbättra överlevnaden.

Hur svåra symtom sjukdomen ger, och hur den utvecklas, varierar kraftigt mellan individer. Svåra symtom som begränsar rörligheten kan leda till avsevärt socialt handikapp. I svåra fall och hos patienter som har börjat få smärta även i vila (kritisk ischemi) kan så kallad invasiv

behandling av olika omfattning övervägas, som öppen operation eller ingrepp via en kateter som förs in i det trånga blodkärlet.

Flera olika behandlingsmetoder har prövats. Cilostazol hämmar ett enzym som minskar nedbrytningen av cykliskt AMP, ett ämne som finns i trombocyter och kärlvägg. Detta medför att kärnen vidgas och aggregationen av trombocyter hämmas. Cilostazol är sedan år 2007 godkänt i Sverige för att förlänga den maximala gångsträckan och den smärtfria gångsträckan hos patienter med fönstertittarsjuka, vilka inte lider av smärta i vila och inte uppvisar tecken på perifer vävnadsskada.

Frågor

- Förbättrar cilostazol gångsträckan hos patienter med fönstertittarsjuka (claudicatio intermittens)?
- Vilka biverkningar och risker medför behandling med cilostazol?
- Vad kostar behandlingen? Är den kostnadseffektiv?

Patientnytta

- Hos patienter med fönstertittarsjuka förlänger cilostazol den maximala gångsträckan (när smärtan hindrar ytterligare gång) med i genomsnitt 50 meter jämfört med placebo (Evidensstyrka 1)*. Gångsträckan var 100–250 meter innan behandling i de olika studierna. Det saknas studier med längre uppföljningstid än sex månader.
- Cilostazols effekt i förhållande till rökstopp och handledd gångträning har inte studerats. Det går därför inte att avgöra om effekterna av cilostazol skiljer sig från de effekter som rökstopp och handledd gångträning ger (Ottillräckligt vetenskapligt underlag)*.
- Biverkningar såsom huvudvärk och symtom från mag-tarmkanal är vanligare vid behandling med cilostazol än med placebo (Evidensstyrka 3)*. Studierna är storleksmässigt inte upplagda på sådant sätt att det går att bedöma risken för allvarliga och sällsynta biverkningar. Tillgängliga randomiserade studier med sammanlagt cirka 1 600 patienter har dock inte rapporterat allvarliga biverkningar.

Fortsätter på nästa sida

Resultat från sex randomiserade kontrollerade studier visar att behandling med cilostazol 100 mg två gånger dagligen förlänger såväl den initiala gångsträckan (när smärtan först ger sig till känna) som den maximala gångsträckan (när smärtan hindrar ytterligare gång) hos patienter med fönstertittarsjuka. Det primära utfallsmåttet i studierna var gångsträcka uppmätt på gångmatta. I en metaanalys beräknas den initiala gångsträckan förlängas med i medeltal drygt 30 meter och den maximala gångsträckan med cirka 50 meter vid behandling med cilostazol jämfört med placebo. Studierna redovisar inte om deltagarna fick livsstilsråd, i form av uppmaning att öka den fysiska aktiviteten, sluta röka eller ändra sin kost. I studierna tilläts inte samtidig behandling med trombocythämmande medicinering, och det framgår inte hur många av deltagarna som hade blodfetsänkande (lipidsänkande) behandling. Samtliga studier utfördes på patienter över 40 år med stabil fönstertittarsjuka, dvs deras tillstånd skulle ha varit oförändrat under minst sex månader och diagnosen verifierad.

Diffusa biverkningar i mag-tarmkanal och huvudvärk är relativt vanliga. Studierna är storleksmässigt inte uppbyggda på sådant sätt att det går att bedöma risken för allvarliga och sällsynta biverkningar. Tillgängliga randomiserade studier med sammanlagt cirka 1 600 patienter har dock inte rapporterat allvarliga biverkningar. På grund av verkningsmekanismen har patienter med hjärtsvikt inte tagits med i studierna. Hjärtsvikt anges också som en kontraindikation.

Tillgängliga studier talar således för att cilostazol ger en viss ökning av gångsträckan hos patienter med fönstertittarsjuka. Effekten uppkommer efter någon vecka och har visats kvarstå upp till sex månader. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma om effekten leder till ökad livskvalitet för patienten. Effekterna har inte studerats i relation till annan behandling med visad effekt såsom handledd gångträning.

Etiska aspekter

Det faktum att det numera finns ett läkemedel för behandling av fönstertittarsjuka får inte leda till att läkemedelsbehandling ordinerar utan föregående information om vikten av rökstopp och gångträning. Det framgår inte alltid i de randomiserade studierna hur aktiv man varit avseende dessa åtgärder. Det är t ex ofta oklart vilka insatser kontrollgruppen fått när det gäller rökning och bästa möjliga träning.

Ekonomiska aspekter

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt* för slutsatser om kostnadseffektiviteten av behandling med cilostazol vid fönstertittarsjuka.

Läkemedelskostnaden för behandling med cilostazol (Pletal) uppgår till cirka 17 kronor per patient och dygn, vid en dosering av 100 mg två gånger dagligen. Läkemedlet ingår (fr o m 2008-04-22) i läkemedelsförmånen. Enligt företagets bedömning kan cirka 2 500 personer komma ifråga för behandling med Pletal enligt gällande indikationer. Detta skulle innebära en total kostnad per år för läkemedlet på drygt 15 miljoner kronor. Den faktiska försäljningen uppgick första halvåret 2009 till cirka 1 000 förpackningar motsvarande en årskostnad på drygt 1,6 miljoner kronor.

Endast en hälsoekonomisk utvärderingsstudie om cilostazol för behandling av patienter med fönstertittarsjuka har påträffats. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för slutsatser om kostnadseffektiviteten.

Läkemedelsförmånsnämndens beslut att inkludera Pletal i läkemedelsförmåner grundades bl a på en av företaget presenterad hälsoekonomisk analys där man jämfört Pletal med placebo. Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) beräknades till omkring 230 000 kronor (år 2008).

*Detta är en gradering av styrkan i det vetenskapliga underlaget som en slutsats grundas på;

Evidensstyrka 1 – starkt vetenskapligt underlag. Slutsatsen stöds av minst två oberoende studier med hög kvalitet eller en god systematisk översikt.

Evidensstyrka 2 – måttligt starkt vetenskapligt underlag. Slutsatsen stöds av en studie med hög kvalitet och minst två studier med medelhög kvalitet.

Evidensstyrka 3 – begränsat vetenskapligt underlag. Slutsatsen stöds av minst två studier med medelhög kvalitet.

Otillräckligt vetenskapligt underlag – Inga slutsatser kan dras eftersom identifierade studier är för få eller av otillräcklig kvalitet.

Motsägande vetenskapligt underlag – Inga slutsatser kan dras när det finns studier som har samma kvalitet men vilkas resultat är motstridiga.

Cilostazol vid behandling av fönstertittarsjuka (claudicatio intermittens)

Rapporten är framtagen av SBU i samarbete med:

- **David Bergqvist**, professor emeritus, Kärlkirurgi, Akademiska sjukhuset, Uppsala,
- **Olov Rolandsson**, docent, Allmänmedicin, Norrlands universitetssjukhus, Umeå.

Rapporten har granskats av:

- **Eric Wahlberg**, professor, centrumchef för Hjärtcentrum, Kirurgi- och onkologcentrum, Landstinget i Östergötland,
- **Jan Östergren**, docent, överläkare, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm.

Projektledare:

- **Juliette Säwe**, docent, SBU, sawe@sbu.se

Problembeskrivning

Fönstertittarsjuka (claudicatio intermittens) är en manifestation av åderförkalkning. Sjukdomen yttrar sig som smärta i muskler i benet vid gång, med smärtfrihet efter en kort stunds vila. Prevalensen ökar med stigande ålder och man kan räkna med att cirka 5 procent är drabbade när pensionsåldern nås [1]. Det tycks inte vara någon större skillnad mellan könen. Rökning är en viktig påverkbar riskfaktor och rökstopp är därför en angelägen åtgärd för att förbättra prognosen för överlevnad och för att minska symtomen, dvs förlänga gångsträckan. Gångträning som genomförs systematiskt och med handledning förbättrar också gångsträckan [2]. Varje patient med fönstertittarsjuka ska informeras om vikten av rökstopp och regelbunden träning. Den skotske angiologen Ed Housley formulerade behandlingen i en ledare i British Medical Journal (BMJ) 1988: "To treat claudication in five words: stop smoking and keep walking" [3].

SBU har behandlat olika aspekter på benartärsjukdom i en rapport publicerad 2007 (SBU rapport nr 187: "Benartärsjukdom – diagnostik och behandling") [2]. Vid svår fönstertittarsjuka med avsevärt socialt handikapp kan invasiv behandling övervägas, dvs rekonstruktiv kirurgi eller endovaskulär åtgärd. Hittills har få läkemedel påverkat gångsträckan hos patienter med fönstertittarsjuka, även om vissa försök gjorts genom åren med olika vasodilaterande medel. I en nyligen publicerad metaanalys redovisas resultat som talar för att serotoninreceptor-antagonisten naftidrofuryl ökar gångsträckan [4]. Pentoxifyllin är ett annat exempel på läkemedel som använts i Europa. Preparatet är inte registrerat i Sverige. I SBU-rapporten från år 2007 dras slutsatsen (Evidensstyrka 2) att det inte finns visat någon signifikant skillnad mellan

pentoxifyllin och placebo vad avser effekt på gångsträckan vid fönstertittarsjuka [2]. Sedan nämnda SBU-rapport publicerats har ett läkemedel (cilostazol) godkänts i Sverige på indikationen "för att förlänga den maximala och smärtfria gångsträckan för patienter med claudicatio intermittens (fönstertittarsjuka) vilka inte lider av smärta i vila och som inte uppvisar tecken på perifer vävnadsnekros" [5].

Beskrivning av behandlingsmetoden

Cilostazol är en så kallad fosfodiesteras III-hämmare, som minskar nedbrytningen av cykliskt AMP, ett ämne som finns i trombocyter och kärlvägg. Detta medför i sin tur att kärlen vidgas och aggregationen av trombocyter hämmas [6,7].

I Läkemedelsverkets värdering år 2008 beskrivs cilostazol (Pletal) som det första läkemedlet som godkänts för behandling av fönstertittarsjuka i Sverige [5]: "I dosen 100 mg har det måttliga effekter på maximal gångsträcka och bedöms därför kunna vara ett tillskott till behandlingen av de patienter där livsstilsförändringar, som rökstopp och gångträning, inte gett tillräcklig effekt och där optimal behandling av övriga riskfaktorer genomförts."

I de kliniska studierna som låg till grund för godkännandet redovisas data från totalt 3 477 patienter varav 1 643 fick cilostazol (1 233 placebo och 610 pentoxifyllin). Resultaten visade signifikant men relativt måttlig förändring i primär effektvariabel som var förändring i maximal gångsträcka (cirka 50 meter längre gångsträcka för cilostazol jämfört med placebo).

Av de 1 374 studiepatienterna rapporterade de som erhöll cilostazol något högre frekvens av biverkningar jämfört med placebogruppen. Bland de biverkningar som var signifikant vanligare bland cilostazolbehandlade patienter märks huvudvärk, diarré och onormal avföring. Hjärtinfarkt, allvarliga perifera vasculära tillstånd och död skilde sig inte åt mellan grupperna. De vanligaste dödsorsakerna var hjärtinfarkt eller stroke och de förekom i ungefär samma omfattning i båda grupperna.

Vidare redovisas i Läkemedelsverkets monografi att man mot bakgrund av cilostazols trombocytaktiva effekter särskilt har analyserat förekomst av blödningar. Risken för blödningar förefaller inte öka hos dem som behandlats med cilostazol, men samtidig behandling med acetylsalicylsyra och clopidogrel tillsammans med cilostazol skulle eventuellt kunna ge en större blödningsrisk. Data bedömdes dock som inte tillräckliga vid tidpunkten för en fullständig bedömning.

Slutligen påtalas i monografin att cilostazol hämmar cellulära fosfodiesteraser och att preparatet därför inte ska ges till patienter med hjärtsvikt pga att fosfodiesterashämmare har visat sig kunna försämra hjärtsvikten.

Cilostazol har funnits registrerat sedan 1980-talet och anges som behandlingsalternativ vid fönstertittarsjuka i följande internationella guidelines: ACC/AHA år 2006, SIGN år 2006 och TASCII år 2007 [8–10].

Målgrupp

Behandling med cilostazol är avsedd för patienter med fönstertittarsjuka som inte har smärta i vila och inte uppvisar tecken på perifer vävnadsnekros. Innan operation övervägs måste optimal konservativ behandling prövas, dvs rökstopp, träning etc. Detta gäller också patienter där operation av olika skäl inte är aktuell, t ex på grund av relativ kontraindikation för kirurgi, patientens tveksamhet att genomgå ett operativt ingrepp etc. I Sverige uppskattas att cirka 2 000 patienter skulle kunna komma ifråga för cilostazolbehandling.

Relation till andra metoder

Rökstopp samt gångträning under handledning har måttlig effekt på initial och maximal gångsträcka, vilket framgår av SBU-rapporten som belyser olika metoder för behandling av benartärsjukdom [2].

Frågor och avgränsningar

- Förbättrar cilostazol gångsträckan hos patienter med fönstertittarsjuka (claudicatio intermittens)?
- Vilka biverkningar och risker medför behandling med cilostazol?
- Vad kostar behandlingen? Är den kostnadseffektiv?

Urvalet av studier baseras på följande kriterier:

Inklusionskriterier

- Population:
 - Patienter med symtomgivande benartärsjukdom (peripheral arterial disease).
- Intervention:
 - Cilostazol (samtliga dosnivåer).
- Kontroll:
 - Placebo, aktiv medicinsk eller kirurgisk behandling samt gångträning.
- Effektmått:
 - Maximal eller smärtfri gångsträcka/tid (gångsträcka mätt med gångmatta).
 - Kardiovaskulära händelser (död och stroke).
 - Livskvalitet.
 - Kirurgiska eller perkutana endovaskulära ingrepp.
- Studiedesign:
 - Randomiserade och kontrollerade kliniska studier, kohortstudier och före- och efterstudier.

Exklusionskriterier

- Färre än 50 patienter i respektive studiegrupp.
- Uppföljningstider kortare än 12 veckor.

Patientnytta

Nedan redovisas resultat från de studier som inkluderats i granskningen. Resultaten sammanfattas i Tabell 1.

Hälsoeffekter

Det var sex randomiserade studier som uppfyllde inklusionskriterierna. Resultatet av dessa sex studier (Tabell 1) visar att behandling med cilostazol 100 mg två gånger dagligen förlänger både den initiala gångsträckan (när smärtan först ger sig till känna) och den maximala gångsträckan (när smärtan hindrar ytterligare gång) hos patienter med fönstertittarsjuka.

De sex studierna utgör också underlag för den metaanalys som redovisas i en Cochrane-översikt [11] där även en opublicerad studie från tillverkarna av cilostazol ingår. Gångsträckan innan behandling var 100–250 meter i de olika studierna.

I metaanalysen, som omfattar 2 332 patienter, framgår att den initiala gångsträckan förlängs i medeltal med drygt 30 meter, medan den maximala gångsträckan förlängs i medeltal med cirka 50 meter vid behandling med cilostazol jämfört med placebo.

Alla studier var utförda i USA. Det primära utfallsmåttet i sex av studierna var gångsträcka uppmätt på gångmatta medan en studie [12] avsåg att i första hand studera cilostazols effekt på blodfetter, men där även gångsträcka rapporterades. Studierna redovisar inte om deltagarna fick livsstilsråd, dvs uppmaning att öka den fysiska aktiviteten, sluta röka eller ändra sin kost. I studierna var samtidig behandling med trombocythämmare medicinering förbjuden, men det framgår inte hur många av deltagarna som hade blodfettssänkande (lipidsänkande) behandling. Samtliga studier utfördes på patienter över 40 år med stabil fönstertittarsjuka, dvs deras tillstånd skulle ha varit oförändrat under minst sex månader och diagnosen verifierades med en beräkning av ankel-armindex under 0,9.

Den största studien [13] inkluderade 698 patienter (Tabell 1). De randomiserades till antingen behandling med cilostazol 100 mg två gånger dagligen, pentoxifyllin (en vasoaktiv substans som inte finns tillgänglig på den svenska marknaden) 400 mg tre gånger dagligen eller placebo. Cilostazolgruppen fick även en placebotablett för att samtliga grupper skulle få behandling tre gånger per dag. Efter 24 veckor ökade både den initiala och den maximala gångsträckan mer i cilostazolgruppen jämfört med både pentoxifyllin och placebo. Det rapporterades fler biverkningar (huvudvärk, palpitation och diarré)

i cilostazolgruppen, men det var ingen skillnad i bortfall mellan grupperna som berodde på biverkningar.

I en studie av samme författare [14] inkluderades 81 personer. Studien pågick i 12 veckor och patienterna randomiserades till behandling med cilostazol 100 mg två gånger dagligen eller placebo. Även i denna studie ökade initiala och maximala gångsträckorna, med en liknande biverkningsprofil i cilostazolgruppen som i första studien.

Man fann ett liknande resultat avseende gångsträcka och biverkningsprofil i en studie [15] som pågick i 16 veckor där 239 deltagare randomiserades till behandling med cilostazol 100 mg två gånger dagligen eller placebo.

I den studie [12] där det primära utfallsmåttet var förändring i blodfetter randomiserades 189 patienter till behandling med cilostazol 100 mg två gånger dagligen eller placebo under 12 veckor. Man studerade även förändring av den maximala gångsträckan som förbättrades mer i cilostazolgruppen jämfört med placebo, medan det var små förändringar i blodfettsmönstret.

I tre studier jämfördes behandling med olika styrkor av cilostazol för att studera om det förelåg något dos-

respons samband. I den största av dessa studier [16] randomiserades 516 patienter till behandling med cilostazol 50 eller 100 mg två gånger dagligen eller placebo under 24 veckor. Man fann att initial och maximal gångsträcka ökade vid båda doseringarna jämfört med placebo, men gångsträckorna ökade mer vid behandling med den högre dosen.

Till skillnad från den föregående studien fann man i en studie [17] som inkluderade 394 patienter, vilka randomiserades till behandling med cilostazol 50 eller 100 mg två gånger dagligen eller placebo under 24 veckor, ingen skillnad i maximal gångsträcka vid behandling med den lägre styrkan cilostazol jämfört med placebo. Däremot förelåg en signifikant skillnad i maximal gångsträcka mellan cilostazol 100 mg givet två gånger dagligen och placebo.

I metaanalysen [11] inkluderades en sjunde, opublicerad studie utförd av tillverkaren av cilostazol, där 215 patienter randomiserades till behandling med cilostazol 100 eller 150 mg två gånger dagligen eller placebo under 12 veckor. Enligt metaanalysen var det ingen signifikant skillnad i någon av gångsträckorna oavsett styrkan på cilostazol jämfört med placebo.

Tabell 1 Randomiserade kontrollerade studier av effekten av cilostazol vid behandling av patienter med fönstertittarsjuka.

Författare År, ref Land	Studiedesign	Antal patienter i I resp K	Resultat Bortfall	Studiekvalitet och relevans Kommentarer
Beebe 1999 [16] USA	Randomiserad dubbelblindad multicenterstudie n=516 med stabil claudicatio >6 månader (76% män, 28% med diabetes, 38% rökare, >40 år) <u>Exklusionskriterier</u> Kritisk ischemi, grav övervikt, BT >200/>100 mm Hg, möjlighet bli gravid, malign sjukdom, hjärtsjukdom som begränsar gångförmågan, blödningsbenägenhet, samtidig behandling med antikoagulantia, NSAID, ASA, vasoaktiva läkemedel <u>Behandlingstid</u> 24 veckor	I1: (cilostazol 50 mg x 2) n=171 I2: (cilostazol 100 mg x 2) n=175 K: (placebo x 2) n=170	Resultat efter 24 veckor: <u>Initial gångsträcka</u> I1: +48,6 m (p<0,001 vs placebo) I2: +67,5 m (p<0,001 vs placebo) K: +23,1 m <u>Maximal gångsträcka</u> I1: +67,3 m (p<0,001 vs placebo) I2: +129,1 m (p<0,001 vs placebo) K: +26,8 m <u>Livskvalitet</u> SF-36 Fysisk funktion signifikant bättre i interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen <u>Bortfall</u> I1: 19% I2: 21% K: 17%	Hög studiekvalitet Fler i behandlingsgrupperna rapporterade läkemedelsassocierade biverkningar såsom huvudvärk, diarré, yrsel och palpitation Besvaren var av mild till måttlig typ Det förelåg ingen skillnad i kardiovaskulär död eller död av alla orsaker Spridningsmått redovisas inte Ingen uppgift ifall råd om gångträning gavs

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 1 Fortsättning.

Författare År, ref Land	Studiedesign	Antal patienter i I resp K	Resultat Bortfall	Studiekvalitet och relevans Kommentarer
Dawson 1998 [14] USA	<p>Randomiserad dubbelblindad multicenterstudie</p> <p>n=81 med stabil claudicatio >6 månader (76% män, 35% med diabetes, 46% rökare, >40 år)</p> <p><u>Exklusionskriterier</u> Kritisk ischemi, kärlkirurgi eller endovaskulär intervention 6 månader före studien, grav övervikt, okontrollerad hypertoni, djup ventrombos 3 månader före studien, nyligen genomgången hjärtinfarkt, annan sjukdom som begränsar gångförmågan, blödningsbenägenhet, samtidig behandling med antikoagulantia, NSAID, ASA, vasoaktiva läkemedel</p> <p><u>Behandlingstid</u> 12 veckor</p>	<p>I: (cilostazol 100 mg x 2) n=54</p> <p>K: (placebo x 2) n=27</p>	<p>Resultat efter 12 veckor:</p> <p><u>Initial gångsträcka</u> I: (medelvärde ± SE) +42,6±8,2 m (p=0,007 vs placebo) K: (medelvärde ± SE) +3,5±11,7 m</p> <p><u>Maximal gångsträcka</u> I: (medelvärde ± SE) +88,9±22,7 m (p=0,002 vs placebo) K: (medelvärde ± SE) -16,9±32,6 m</p> <p><u>Bortfall</u> I: 18,5% K: 18,5%</p>	<p>Medelhög studiekvalitet</p> <p>Allvarliga händelser rapporterades: I: 6 (inga dödsfall) K: 1 (död i hjärtinfarkt)</p> <p>Gastrointestinala besvär: I: 44% K: 15%</p> <p>Huvudvärk: I: 20% K: 15%</p> <p>Inga råd om gångträning gavs</p>
Dawson 2000 [13] USA	<p>Randomiserad dubbelblindad multicenterstudie</p> <p>n=698 med stabil claudicatio >6 månader (76% män, 30% med diabetes, 35% rökare, >40 år)</p> <p><u>Exklusionskriterier</u> Annan sjukdom som begränsar gångförmågan, kärlkirurgi eller endovaskulär intervention 3 månader före studien, användning av pentoxifyllin 30 dagar före studien och all användning av cilostazol, antikoagulantia, NSAID, ASA förutom aspirin högst 81 mg/dag och ibuprofen högst 1 200 mg/dag</p> <p><u>Behandlingstid</u> 24 veckor</p>	<p>I1: (cilostazol 100 mg x 2 + placebo x 1) n=227</p> <p>I2: (pentoxifyllin 400 mg x 3) n=232</p> <p>K: (placebo x 3) n=239</p>	<p>Resultat efter 24 veckor:</p> <p><u>Initial gångsträcka</u> I1: (medelvärde ± SD) +94±127 m I2: (medelvärde ± SD) +74±106 m K: (medelvärde ± SD) +57±93 m</p> <p><u>Maximal gångsträcka</u> I1: (medelvärde ± SD) +107±158 m (p<0,001 vs placebo och pentoxifyllin) I2: (medelvärde ± SD) +64±127 m (p=0,002 vs placebo) K: (medelvärde ± SD) +65±135 m</p> <p><u>Bortfall</u> I1: 27% I2: 26% K: 16%</p>	<p>Medelhög studiekvalitet</p> <p>Ett fel i en av tabellerna gör att p-värden för cilostazolgruppen är omöjliga att identifiera och det saknas uppgift i texten vid initial gångsträcka</p> <p>Fler i cilostazolgruppen rapporterade läkemedelsassocierade biverkningar såsom huvudvärk och diarré</p> <p>Totalt sett ingen skillnad i antal rapporterade biverkningar mellan cilostazol- och pentoxifyllin grupperna</p> <p>Det förelåg ingen skillnad i kardiovaskulär död eller död av alla orsaker</p> <p>Inga råd om gångträning gavs</p>

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 1 Fortsättning.

Författare År, ref Land	Studiedesign	Antal patienter i I resp K	Resultat Bortfall	Studiekvalitet och relevans Kommentarer
Elam 1998 [12] USA	<p>Randomiserad dubbelblindad multicenterstudie</p> <p>n=189 med stabil claudicatio (84% män, 19,5% med diabetes, >40 år)</p> <p><u>Exklusionskriterier</u> Kritisk ischemi, grav övervikt, BT >200/>100 mm Hg, dåligt kontrollerad diabetes, njursjukdom, möjlighet bli gravid, malign sjukdom, blödningsbenägenhet. Samtidig behandling med antikoagulantia, NSAID, ASA, vasoaktiva läkemedel eller lipidbehandling under studieperioden var inte tillåten</p> <p><u>Behandlingstid</u> 12 veckor</p>	<p>I: (cilostazol 100 mg x 2) n=95</p> <p>K: (placebo x 2) n=94</p>	<p>Resultat efter 12 veckor:</p> <p><u>Maximal gångsträcka</u> I: (medelvärde ± SEM) 262±17 m vid baslinjen; medelvärde ± SEM 335±24 m vid 12 veckor (p=0,004 vs placebo)</p> <p>K: (medelvärde ± SEM) 278±17 m vid baslinjen; medelvärde ± SEM 304±23 m vid 12 veckor</p> <p><u>Livskvalitet</u> SF-36 Visade ingen signifikant skillnad mellan grupperna</p> <p><u>Bortfall</u> I: 13,7% K: 6,4%</p>	<p>Låg studiekvalitet</p> <p>Huvudsyftet var en studie av förändring av blodfetter vid behandling med cilostazol</p> <p>Fler i behandlingsgrupperna rapporterade läkemedelsassocierade biverkningar såsom huvudvärk, diarré, yrsel</p> <p>Besvaren var av mild till måttlig typ</p> <p>Inga råd om gångträning gavs men deltagarna uppmanades att inte ändra kosten då en av målsättningarna var att studera förändring i blodfetter</p>
Money 1998 [15] USA	<p>Randomiserad dubbelblindad multicenterstudie</p> <p>n=239 med stabil claudicatio >6 månader (75% män, 28% med diabetes, rökare 38%, >40 år)</p> <p><u>Exklusionskriterier</u> Annan sjukdom som begränsar gångförmågan, kärlkirurgi eller endovaskulär intervention 3 månader före studien, kritisk ischemi, grav övervikt, BT >200/>100 mm Hg, malign sjukdom, blödningsbenägenhet, djup ventrombos inom 3 månader. Samtidig behandling med antikoagulantia, NSAID, ASA, vasoaktiva läkemedel eller lipidbehandling under studieperioden var inte tillåten</p> <p><u>Behandlingstid</u> 16 veckor</p>	<p>I: (cilostazol 100 mg x 2) n=119</p> <p>K: (placebo x 2) n=120</p>	<p>Resultat efter 16 veckor:</p> <p><u>Initial gångsträcka</u> I: (medelvärde ± SE) +28 m jämfört med placebo (p<0,05 vs placebo)</p> <p><u>Maximal gångsträcka</u> I: (medelvärde ± SE) 236,9±13,6 m vid baslinjen; medelvärde ± SE 332,6±20,0 m vid 16 veckor</p> <p>K: (medelvärde ± SE) 244,3±13,7 m vid baslinjen; medelvärde ± SE 267,5±18,5 m vid 16 veckor</p> <p>Behandlingseffekten beräknades till 1,29 (95% KI 1,17–1,41) för cilostazol</p> <p><u>Livskvalitet</u> SF-36 Signifikant ökning i fysisk funktion i interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen</p> <p><u>Bortfall</u> I: 12,7% K: 10,0%</p>	<p>Hög studiekvalitet</p> <p>Allvarliga händelser: I: 11,8% K: 9,2% Ett dödsfall i kontrollgruppen</p> <p>Fler i behandlingsgrupperna rapporterade läkemedelsassocierade biverkningar såsom huvudvärk, diarré, yrsel</p> <p>Besvaren var milda till måttliga</p> <p>Inga råd gavs om gångträning eller att sluta röka</p>

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 1 Fortsättning.

Författare År, ref Land	Studiedesign	Antal patienter i I resp K	Resultat Bortfall	Studiekvalitet och relevans Kommentarer
Strandness 2002 [17] USA	<p>Randomiserad dubbelblindad multicenterstudie</p> <p>n=394 med stabil claudicatio >6 månader (76% män, 23% med diabetes, 49% rökare, >40 år)</p> <p><u>Exklusionskriterier</u> Kritisk ischemi, grav övervikt, BT >200/>100 mm Hg, möjlighet bli gravid, malign sjukdom, hjärtsjukdom som begränsar gångförmågan, blödningsbenägenhet, samtidig behandling med antikoagulantia, NSAID, ASA, vasoaktiva läkemedel</p> <p><u>Behandlingstid</u> 24 veckor</p>	<p>I1: (cilostazol 50 mg x 2) n=132</p> <p>I2: (cilostazol 100 mg x 2) n=133</p> <p>K: (placebo x 2) n=129</p>	<p>Resultat efter 24 veckor:</p> <p><u>Initial gångsträcka</u> Data redovisas inte i resultatdelen utan omnämns bara i abstrakt där I2 anges ge en 22% förbättrad gångsträcka jämfört med K (p=0,0015)</p> <p><u>Maximal gångsträcka</u> I1: (medelvärde) 122,7 m vid baslinjen; medelvärde 166,5 m vid 24 veckor. Behandlingseffekten beräknades till 1,07 (95% KI 0,97–1,19) jämfört med placebo, inte signifikant</p> <p>I2: (medelvärde) 119,4 m vid baslinjen; medelvärde 195,6 m vid 24 veckor. Behandlingseffekten beräknades till 1,21 (95% KI 1,09–1,35) jämfört med placebo (p<0,001), och 1,13 (95% KI 1,02–1,26) jämfört med cilostazol 50 mg x 2 (p<0,001)</p> <p>K: (medelvärde) 120,1 m vid baslinjen; medelvärde 141,2 m vid 24 veckor</p> <p><u>Livskvalitet</u> SF-36 Signifikant bättre i interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen</p> <p><u>Bortfall</u> I1: 3,1% I2: 6,8% K: 3,2%</p>	<p>Hög studiekvalitet</p> <p>Allvarliga händelser: I1: 16,7% I2: 18,8% K: 15,5%</p> <p>Ingen signifikant skillnad mellan grupperna i kardiovaskulär död eller död av alla orsaker</p> <p>Fler i behandlingsgrupperna rapporterade läkemedelsassocierade biverkningar såsom huvudvärk, infektion, smärta i nedre extremitet, diarré</p> <p>Besvären var av mild till måttlig typ</p> <p>Spridningsmått redovisas inte</p> <p>Ingen uppgift ifall råd om gångräning gavs</p>
Cochrane- översikt Robless 2008 [11]	<p>Metaanalys av sju studier varav sex var de ovanstående</p> <p><u>Studiedeltagare</u> n=2 332</p> <p><u>Studietid</u> 12–24 veckor</p>	<p>I1: (cilostazol 100 mg x 2) n=660 K1: (placebo x 2) n=666</p> <p>I2: (cilostazol 50 mg x 2) n=241 K2: (placebo x 2) n=234</p> <p>I3: (cilostazol 100 mg x 2) n=789 K3: (placebo x 2) n=790</p> <p>I4: (cilostazol 50 mg x 2) n=249 K4: (placebo x 2) n=248</p>	<p>Behandling med cilostazol 100 mg två gånger dagligen förlängde både den initiala och den maximala gångsträckan jämfört med placebo</p> <p>Den viktade medelvärdesskillnaden för initial gångsträcka var 31,1 m (95% KI 21,3–40,9) med cilostazol 100 mg x 2 respektive 41,3 (95% KI –7,1–89,7) med cilostazol 50 mg x 2, båda jämfört med placebo</p> <p>Den viktade medelvärdesskillnaden för maximal gångsträcka var 49,7 m (95% KI 24,2–75,2) med cilostazol 100 mg x 2 respektive 31,9 m (95% KI 12,3–51,5) med cilostazol 50 mg x 2, båda jämfört med placebo</p>	<p>Hög studiekvalitet</p> <p>Noggrann metaanalys</p> <p>Det var ingen ökning av allvarliga händelser bland patienter som erhöll cilostazol</p>

ASA = Acetylsalicylsyra; BT = Blodtryck; I = Interventionsgrupp; K = Kontrollgrupp; KI = Konfidensintervall; N = Antal; NSAID = Icke-steroida antiinflammatoriska och smärtstillande läkemedel (non steroidal anti-inflammatory drugs); RCT = Randomiserad kontrollerad studie; SD = Standard deviation; SE = Standard error; SEM = Standard error of the mean

Komplikationer och biverkningar

I de sex kontrollerade studierna med sammanlagt 1 104 patienter som randomiserats till cilostazol och 767 till placebo, föreligger biverkningar av lindrigare grad i upp till 40 procent av fallen, och det förefaller vara ett dos-responsförhållande [16,17]. De biverkningar som framför allt har rapporterats är huvudvärk, förändrade avföringsvanor, diarré, yrsel och palpitationer. Dessa är signifikant vanligare vid intag av cilostazol än placebo. De rapporteras oftast vara milda. Emellertid tycks inte biverkningarna leda till att patienterna slutar med medicineringen i någon större utsträckning. I Dawsons studie (2000) [13] rapporteras att 16 procent av såväl cilostazol- som placebo-patienter upphörde med behandlingen. I Moneys studie (1998) [15] var motsvarande siffror 12 och 10 procent.

I studien av Pratt (2001) [18] analyserades säkerhet utifrån åtta randomiserade cilostazolstudier. Huvudvärk som leder till avbruten medicinering sågs hos 1,3 procent av patienterna med cilostazol 50 mg x 2, hos 3,7 procent med cilostazol 100 mg x 2 och hos 0,3 procent med placebo. Hjärtinfarkt förekom hos 1 procent av patienterna med cilostazol och hos 0,8 procent med placebo, och motsvarande siffror för slaganfall var 0,5 procent för båda dessa grupper. Mortalitet var 0,6 respektive 0,5 procent. I en genomgång av 70 430 patienter (postmarketing surveillance) i USA rapporterades 461 biverkningar varav 34 ansågs allvarliga (0,05 procent) [18].

När cilostazol godkändes i USA krävde Food and Drug Administration (FDA) en långtidssäkerhetsstudie, framför allt avseende mortalitet. Denna utfördes som en randomiserad placebokontrollerad studie på 1 435 patienter (717 cilostazol 100 mg x 2 och 718 placebo) [19]. Mer än 60 procent av deltagarna hade avslutat behandlingen vid 36 månader. Mortalitet analyserades under behandling plus 30 dagar efter avslutad sådan. Under en total exponeringstid på 1 046 patientår inträffade 18 dödsfall i cilostazolgruppen (14 kardiovaskulära) och på 1 090 patientår 19 dödsfall i placebogruppen (14 kardiovaskulära). Allvarliga blödningar registrerades hos 18 cilostazolpatienter och 22 placebo-patienter. Ödem, huvudvärk och diarré var biverkningar som ledde till avbruten behandling, signifikant oftare i cilostazolgruppen och samstämt med tidigare rapporter.

Diskussion

De studier som ligger till grund för att analysera cilostazols effekt att förbättra gångsträckan vid fönstertittarsjuka är alla randomiserade och placebokontrollerade. Studierna är väl genomförda men relativt små, och ingen av dem redovisar någon biostatistisk kalkyl om önskvärd populationsstorlek utifrån en uppställd hypotes. I två studier finns två cilostazolgrupper med olika doser och den genomsnittliga gruppstorleken blir 135 patienter. Det är

oklart huruvida man i kontrollgrupperna försökt optimera omhändertagande av patienter avseende rökvanor och bästa möjliga träning. I klinisk praxis kan det finnas en risk att man ordinerar en tablett istället för att först lägga ner kraft på att få till stånd rökstopp och regelbunden träning. Att det föreligger en gångsträckeökande effekt av 100 mg cilostazol torde vara ovedersägligt (i genomsnitt 50 meter) [11]. Tre små studier, som vi exkluderat pga mindre än 50 patienter per studie, visar också en signifikant ökning av gångsträckan [20–22]. För den enskilde patienten kan gångsträckeökningen förstås vara viktig. Effekten uppkommer efter någon vecka och kvarstår under den tid som studierna pågår – upp till sex månader. Pentoxifyllin, som finns godkänd på indikationen fönstertittarsjuka i vissa länder, dock inte Sverige, har visat en högst modest effekt om ens någon, och i direkt jämförelse med cilostazol är den senare substansen signifikant bättre.

Diffusa biverkningar i mag-tarmkanal och huvudvärk är relativt vanliga medan allvarliga biverkningar är ovanliga. Studierna är storleksmässigt inte upplagda på sådant sätt att det går att bedöma risken för allvarliga och sällsynta biverkningar. Tillgängliga randomiserade studier med sammanlagt cirka 1 600 patienter har dock inte rapporterat biverkningar. På grund av verkningsmekanismen har man undvikit att inkludera patienter med hjärtsvikt i studierna. Hjärtsvikt anges också som en kontraindikation.

Ekonomiska aspekter

Kostnader

Läkemedelskostnaden för behandling med cilostazol (Pletal) uppgår till cirka 17 kronor per patient och dygn, vid en dosering av 100 mg två gånger dagligen. Läkemedlet ingår (fr o m 2008-04-22) i läkemedelsförmånen. Enligt företagets bedömning kan cirka 2 500 personer komma ifråga för behandling med Pletal enligt gällande indikationer. Detta skulle innebära en total kostnad för läkemedlet i Sverige på drygt 15 miljoner kronor per år. Den faktiska försäljningen uppgick första halvåret 2009 till cirka 1 000 förpackningar motsvarande en årskostnad på drygt 1,6 miljoner kronor.

Kostnadseffektivitet

Endast en hälsoekonomisk utvärderingsstudie om cilostazol för behandling av patienter med fönstertittarsjuka har påträffats [23]. Det är en modellanalys där cilostazol jämförts med naftidrofuryl och pentoxifyllin med användning av effektdata från två randomiserade kontrollerade studier [16,17]. Man kommer fram till att behandlingsstart med cilostazol är den mest effektiva strategin för att öka gångsträckan och potentiellt mest kostnadseffektiv. Analysen, som gäller patienter som är över 40 år och har haft sjukdomen i minst sex månader, tyder på att behandling med cilostazol är mer kostnadseffektiv än

alternativen för att förbättra den maximala gångsträckan vid 24 veckor. Analysen är i och för sig väl genomförd. En svaghet är dock att modellen inte omfattar placebo utan bygger på tidigare jämförelser mellan respektive läkemedel och placebo. Dessutom är inget av alternativen godkänt på indikationen fönstertittarsjuka i Sverige, varför analysens relevans kan ifrågasättas.

Läkemedelsförmånsnämndens beslut att inkludera Pletal i läkemedelsförmånerna grundades bl a på en av företaget presenterad hälsoekonomisk analys där man jämförde Pletal med placebo. Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) beräknades till omkring 230 000 kronor (år 2008).

Sjukvårdens struktur och organisation

Användning av cilostazol kan ske inom befintlig organisation.

Etiska aspekter

Det faktum att det numera finns ett läkemedel för behandling av fönstertittarsjuka får inte leda till att läkemedelsbehandling ordineras utan föregående information om vikten av rökstopp och gångträning.

Om den enskilde individen trots optimal behandling med rökstopp och gångträning ändå upplever gångsträckan som för kort, är det viktigt att denne efter adekvat information deltar i beslutet om eventuell ytterligare behandling.

Det framgår inte alltid i de randomiserade studierna hur aktiv man varit avseende åtgärder som rökstopp och gångträning. Det är t ex ofta oklart vilka insatser kontrollgruppen fått när det gäller rökning och bästa möjliga träning.

En optimalt designad studie borde ha bästa möjliga riskfaktorsanering och träning som en bas för alla patienter, och därefter randomisera till cilostazol eller placebo.

Användning av metoden i Sverige

Cilostazol är godkänt på indikation fönstertittarsjuka sedan 2007. Den faktiska användningen är inte närmare känd. Försäljningen under första halvåret 2009 uppgick till cirka 1 000 förpackningar.

Identifiering av kunskapsluckor

Det finns fortfarande flera frågetecken kring det kliniska värdet av cilostazol och riskerna med såväl interaktioner som biverkningar. Nedan ges exempel på studier som skulle behövas för att man tydligare ska kunna göra en adekvat risk–nyttabedömning.

- Bästa möjliga konservativa behandling och därefter randomisering till placebo eller cilostazol.
- Systematisk analys av biverkningsprofil i alla japanska studier med cilostazol. På grund av det stora antalet patienter i dessa studier skulle detta kunna ge en uppfattning om sällsynta biverkningar.
- Studier för att kartlägga betydelsen av interaktioner med andra läkemedel som är vanliga hos patienter med fönstertittarsjuka såsom ASA, statiner och olika blodtrycksmediciner.
- Studier som närmare kartlägger cilostazols verkningsmekanismer.

Pågående studier

I Clinicaltrials.gov vid National Institute of Health (NIH) finns en rapporterad pågående randomiserad industri-sponsrad studie som rör kombinationsbehandling med karnitin och cilostazol hos patienter med fönstertittarsjuka.

Följande producent har givits möjlighet att kommentera manus

Otsuka Pharma Scandinavia AB

Litteratursökning och kvalitetsgranskning

Litteratursökning har utförts i databaserna PubMed, Cochrane Library och Embase t o m juni 2009. För en mer detaljerad beskrivning av vilka söktermer och begränsningar som använts, se Tabell 2. Förutom sökningar i databaser har referenslistor granskats i relevanta arbeten. Endast randomiserade kontrollerade studier har inkluderats i litteraturgenomgången. Abstraktlistor som genererades vid databassökningen granskades av de två sakkunniga oberoende av varandra. De studier som minst en av de sakkunniga bedömde som relevanta för frågeställningarna rekvirerades i fulltext. Som stöd för bedömningen av studiernas metodologiska kvalitet användes en granskningsmall och studierna graderades med mätten hög, medelhög eller låg studiekvalitet. Den samlade bedömningen av studiekvalitet har gjorts bl a med hänsyn till studiestorlek, randomisering, blindning, bortfall och effektmått. Data från studierna infördes i en tabell tillsammans med bedömd studiekvalitet samt eventuella kommentarer.

Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklARATION rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli och kan rekvireras från SBU (Box 3657, 103 59 Stockholm, eller e-post: info@sbu.se).

SBU har på detta underlag bedömt att jäv inte föreligger.

Tabell 2 Sökstrategi.

PubMed 1950–2009 (juni)				
Sökstrategi: effekt av cilostazol				
Peripheral vascular diseases Arterial occlusive diseases Embolism and thrombosis Peripheral arterial disease (TW) Intermittent claudication (TW)	AND	Cilostazol (TW) Cilostazol (SN)	AND	Humans
Cochrane Library version 3–2009				
Sökstrategi: effekt av cilostazol				
Peripheral vascular diseases Arterial occlusive diseases Embolism and thrombosis Peripheral arterial disease (ti, ab, kw) Intermittent claudication (ti, ab, kw)	AND	Cilostazol (ti, ab, kw)		
Embase 1974–2009 (juni)				
Sökstrategi: effekt av cilostazol				
Peripheral vascular disease/exp Intermittent claudication	AND	Cilostazol/mj	AND	Human

Söktermerna i PubMed har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Heading) om inget annat anges.

TW = text word; **SN** = substance name

Söktermerna i Cochrane Library har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Heading) om inget annat anges.

ti = title; **ab** = abstract; **kw** = keyword

Söktermerna i Embase har utgjorts av nyckelord specifika för databasen. **/exp** = explode; **/mj** = major subject

Referenser

- Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D, Rolandsson O, Andersson B, Persson E, et al. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *J Vasc Surg* 2007;45:1185-91.
- SBU. Benartärsjukdom – diagnostik och behandling. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2007. SBU-rapport nr 187. ISBN 978-91-85413-20-1.
- Housley E. Treating claudication in five words. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:1483-4.
- De Backer T, Vander Stichele R, Leher P, Van Bortel L. Naftidrofuryl for intermittent claudication: meta-analysis based on individual patient data. *BMJ* 2009;338:b603.
- Läkemedelsverket. Information från Läkemedelsverket 2008;19(4). ISSN 1101-7104.
- Kawamura K, Fujita S, Tani T, Kimura Y. Effect of cilostazol, a new antithrombotic drug, on an experimental model of peripheral circulation insufficiency. *Arzneimittelforschung* 1985;35:1154-6.
- Uehara S, Hirayama A. Effects of cilostazol on platelet function. *Arzneimittelforschung* 1989;39:1531-4.
- Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Associations for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease) – summary of recommendations. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:1383-97; quiz 1398.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of peripheral arterial disease. A national clinical guideline. Guideline no 89; Edinburgh 2006. ISBN 1899893547.
- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007;45 Suppl S:55-67.
- Robless P, Mikhailidis DP, Stansby GP. Cilostazol for peripheral arterial disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD003748. DOI: 10.1002/14651858.CD003748.pub3.
- Elam MB, Heckman J, Crouse JR, Hunninghake DB, Herd JA, Davidson M, et al. Effect of the novel antiplatelet agent cilostazol on plasma lipoproteins in patients with intermittent claudication. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1942-7.
- Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, Hobson RW 2nd, Martin JD, Bortey EB, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med* 2000;109:523-30.
- Dawson DL, Cutler BS, Meissner MH, Strandness DE Jr. Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication: results from a multicenter, randomized, prospective, double-blind trial. *Circulation* 1998;98:678-86.
- Money SR, Herd JA, Isaacsohn JL, Davidson M, Cutler B, Heckman J, et al. Effect of cilostazol on walking distances in patients with intermittent claudication caused by peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 1998;27:267-74; discussion 274-5.
- Beebe HG, Dawson DL, Cutler BS, Herd JA, Strandness DE Jr, Bortey EB, et al. A new pharmacological treatment for intermittent claudication: results of a randomized, multicenter trial. *Arch Intern Med* 1999;159:2041-50.
- Strandness DE Jr, Dalman RL, Panian S, Rendell MS, Comp PC, Zhang P, et al. Effect of cilostazol in patients with intermittent claudication: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Vasc Endovascular Surg* 2002;36:83-91.
- Pratt CM. Analysis of the cilostazol safety database. *Am J Cardiol* 2001;87:28D-33D.
- Hiatt WR, Money SR, Brass EP. Long-term safety of cilostazol in patients with peripheral artery disease: the CASTLE study (Cilostazol: A Study in Long-term Effects). *J Vasc Surg* 2008;47:330-6.

20. de Albuquerque RM, Virgini-Magalhaes CE, Lencastre Sicuro F, Bottino DA, Bouskela E. Effects of cilostazol and pentoxifylline on forearm reactive hyperemia response, lipid profile, oxidative stress, and inflammatory markers in patients with intermittent claudication. *Angiology* 2008;59:549-58.
21. Hobbs SD, Marshall T, Fegan C, Adam DJ, Bradbury AW. The effect of supervised exercise and cilostazol on coagulation and fibrinolysis in intermittent claudication: a randomized controlled trial. *J Vasc Surg* 2007;45:65-70; discussion 70.
22. Lee TM, Su SF, Hwang JJ, Tseng CD, Chen MF, Lee YT, et al. Differential lipogenic effects of cilostazol and pentoxifylline in patients with intermittent claudication: potential role for interleukin-6. *Atherosclerosis* 2001;158:471-6.
23. Guest JF, Davie AM, Clegg JP. Cost effectiveness of cilostazol compared with naftidrofuryl and pentoxifylline in the treatment of intermittent claudication in the UK. *Curr Med Res Opin* 2005;21:817-26.

SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering

SBU är en statlig myndighet som kritiskt granskar hälso- och sjukvårdens metoder och utvärderar metodernas nytta, risker och kostnader. Målet är ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör vilken sjukvård som ska bedrivas.

I rapporterna från SBU Alert redovisas kunskapsläget rörande nya metoder inom hälso- och sjukvården avseende patientnytta, ekonomiska och etiska konsekvenser samt påverkan på sjukvårdens organisation och struktur. Rapporterna skrivs och publiceras i samarbete med sakkunniga inom respektive ämnesområde, Socialstyrelsen, Läkemedelsverket och Sveriges Kommuner och Landsting samt med en särskild rådsgrupp (Alerträdet), knuten till SBU Alert.

Publicering av SBU Alert-rapporter sker på SBU:s hemsida där det även finns en kostnadsfri prenumerationstjänst.

SBU Alert-rapport nr 2010-01. ISSN 1652-7151 (webb)
 Ansvarig utgivare: Måns Rosén, Direktör SBU

SBU, Box 3657, 103 59 Stockholm
www.sbu.se/alert • alert@sbu.se

SBU Alert

Jan Liliemark, Programchef
 Anne Christine Berg, Projektassistent
 Ingemar Eckerlund, Projektledare
 Laura Lintamo, Utredare
 Karin Rydin, Projektledare och ansvarig för litteratursökning
 Elin Rye-Danjensen, Publikationskoordinator
 Lena Wallgren, Projektassistent
 Johan Wallin, Projektledare

Alerträdet

Jan-Erik Johansson, Ordförande, Professor, Urologi
 Christel Bahtsevani, Dr Med Vet, Omvårdnad
 Lars Borgquist, Professor, Allmänmedicin, Hälsoekonomi
 Bo Carlberg, Docent, Internmedicin
 Jane Carlsson, Professor, Sjukgymnastik
 Per Carlsson, Professor, Hälsoekonomi
 Björn-Erik Erlandson, Professor, Medicinsk teknik
 Mårten Fernö, Professor, Experimentell onkologi
 Stefan Jutterdal, Utvecklingsdirektör (repr SKL)
 Viveca Odland, Professor, Gynekologi (repr LV)
 Anders Rydh, Docent, Medicinsk radiologi, Nuklearmedicin
 Anders Tegnell, Med dr, Infektionssjukdomar (repr SoS)
 Jan Wahlström, Professor emeritus, Klinisk genetik
 Anna Åberg Wistedt, Professor, Psykiatri