

Afgiftekantoor:
8500 Kortrijk 1, 2e Afd.

Bijlage aan de „Folia Pharmacotherapeutica”
- Nummer 12 - December 1998

CONSENSUS CONFERENTIE

16 juni 1998

**De plaats van
geneesmiddelen
bij chronisch
perifeer
arterieel lijden**

**RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE- EN INVALIDITEITSVERZEKERING
COMITE VOOR DE EVALUATIE VAN DE MEDISCHE PRAKTIJK INZAKE GENEESMIDDELEN**

Promotor:

Mevrouw M. DE GALAN, Minister van Sociale Zaken

Organisatiecomité:

Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen

Voorzitter:

M. Vermeulen

Ondervoorzitter:

M. Bogaert

Secretaris:

H. Beyers

Leden:

P. Baeyens; M. Bauval; A. Beke; D. Broeckx; G. Bruwier; M.-H. Cornely; J. Creplet; R. De Clercq; J. Debois; Ch. de Galocsy; J. Devillers; P. Drabs; A. Dresse; A. Dufour; H. Dujardin; B. Georges; P. Lacor; M.-D. Mineur; A. Moscariello; A. Peeters; H. Proesmans; G. Putzeys; A. Raymakers; R. Rega; H. Robays; H. Schautteet; J.-L. Scholtes; J. Sternon; W. Stevens; F. Sumkay; R. Vander Stichele; G. Vanhalle; P. Van Hoorde; G. Verpooten; J. Voisey

Wetenschappelijke voorbereiding:

Universiteit Gent, Vakgroep Farmacologie - Heymans Instituut
Prof. dr. M. Bogaert, onderzoekspromotor

Praktische voorbereiding:

Beheerseenheid voor de Farmaceutische Verstrekkingen, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

Verantwoordelijke uitgever: J. DE COCK, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel

Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen

CONSENSUSCONFERENTIE

**DE PLAATS VAN
GENEESMIDDELEN BIJ
CHRONISCH PERIFEER
ARTERIEEL LIJDEN**

Brussel, dinsdag 16 juni 1998

VERSLAG VAN DE BERAADSLAGING VAN DE JURY

1) INLEIDING

Op dinsdag 16 juni 1998 werd door het Belgische Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV) een consensusconferentie over het gebruik van geneesmiddelen georganiseerd. Het onderwerp was „De plaats van geneesmiddelen bij chronisch perifere arterieel lijden”. Het behoort tot de opdracht van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen om dergelijke conferenties tweemaal per jaar te organiseren. Deze consensusconferentie was dus de eerste van een reeks.

De conferentie ging door in het Paleis voor Congressen te Brussel. Na een inleiding over „Op evidentie gebaseerde geneeskunde” en de methodiek van systematische overzichten, werden door experts een aantal referaten gegeven over de fysiopathologie, de epidemiologie, de diagnostiek en de behandeling van perifere vaatlijden. Er werd ook een beeld opgehangen van het verbruik in België van geneesmiddelen met deze indicatie. Tenslotte werd de literatuurstudie voorgesteld naar de doeltreffendheid van de zeven actieve bestanddelen geregistreerd in België voor de indicatie claudicatio intermittens. Na elk referaat was er ruimte voor discussie en op het einde van de dag kwam het tot een intense discussie met de meer dan 100 aanwezige toehoorders.

Om 17.00 u trokken de juryleden, aangesteld door het Comité, zich terug voor beraadslaging. De jury werd voorgezeten door Prof. Dr. J.P. Joset en Dr. G. Verpooten. Bij het begin van de vergadering werd gevraagd dat de leden van de jury eventuele belangenconflicten zouden meedelen. Er bleken geen dergelijke mededelingen te zijn.

Daarop werd overgegaan tot de discussie. De beraadslaging werd in consensus afgerond om 22.00 uur.

De hiernavolgende tekst is de weergave van de besluiten van de jury, nagelezen en goedgekeurd door alle juryleden.

2) SAMENSTELLING VAN DE JURY

De jury was als volgt samengesteld: 6 artsen, 2 apothekers, 2 vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen, 2 verpleegkundigen en 1 vertegenwoordiger van een patiëntenorganisatie.

Vertegenwoordigers artsen

Dr. Jacques de Toeuf, chirurg
Dr. Mieke Flour, dermatologe
Prof. Dr. Jean-Pierre Joset, huisarts
Dr. Kristien Van Acker, endocrinologe-diabetologe
Dr. Robert Vander Stichele, huisarts
Dr. Gert Verpooten, internist

Vertegenwoordigers apothekers

Apoth. Marc-Henri Cornely
Apoth. Léon Petré

Vertegenwoordigers verzekeringsinstellingen

Dr. François Sumkay
Dr. Christophe Van den Bremt

Vertegenwoordigers verplegers

Mevr. Jo Nouwen
Dhr. Marc Van Liefferinge

Vertegenwoordiger patiëntenorganisatie

Dhr. Frank De Coster

Verslaggevers

Prof. Dr. Marc Bogaert
Dr. Tine De Backer
Apoth. André De Swaef

3) AFLIJNING VAN HET ONDERWERP

Het onderwerp van discussie voor de jury was de vraag naar de doeltreffendheid van de zeven geneesmiddelen, die in België voor de indicatie „Perifeer Obstructief Arterieel Lijden (POAL)” zijn geregistreerd. De opdracht was toegespitst op de waarde van de orale behandeling van chronische claudicatio. Studies werden als „aanvaardbaar” beschouwd wanneer ze dubbelblind en placebo-gecontroleerd waren, wanneer er minstens 30 patiënten per groep waren geïncludeerd, wanneer de patiënten minstens 3 maanden gevolgd werden, en wanneer er voldoende details over de variabiliteit van de resultaten werden gegeven (standaarddeviatie of standaardfout van het gemiddelde).

Tijdens de beraadslaging werd uitgegaan van het voorbereidend document „Rapport over de beschikbare evidentie”. Dit document was in de weken voorafgaand aan de conferentie opgestuurd aan de juryleden en werd op de dag van de conferentie publiek gemaakt.

Geneesmiddelen beschikbaar op de Belgische markt voor Perifeer Obstructief Arterieel Lijden

<i>Actief bestanddeel</i>	<i>Merksnaam®</i>	<i>Bedrijf</i>
Buflomedil	Loftyl	Abbott
Cinnarizine	Cinnarizine Stugeron	Eurogenerics Janssen-Cilag
Cyclandelat	Cyclospasmol	Yamanouchi
Isoxsuprine	Duvadilan	Solvay
Naftidrofuryl	Praxilene	Lipha
Pentoxifylline	Torental	Hoechst Roussel
Xanthinolnicotinaat	Complamin	SK Beecham

4) VOORAFGAANDE VASTSTELLINGEN

De jury wijst op het ontbreken van evidentie over de invloed van deze geneesmiddelen op volgende aspecten.

- De prognose van asymptomatisch POAL, wat een belangrijk probleem is, gezien asymptomatische patiënten een even slechte cardiovasculaire prognose zouden hebben als patiënten met symptomatische POAL.
- De verder gevorderde stadia van POAL (Fontaine Stadia 3 en 4).
- De prognose bij diabetespatiënten, waar het perifeer lijden dikwijls zonder claudicatio verloopt en waar microcirculatoire problemen belangrijk zijn.
- De tijd gedurende dewelke een behandeling moet worden aangehouden en nuttig blijft.

5) BESLUITEN MET BETREKKING TOT EINDPUNTEN GEHANTEERD IN ONDERZOEK NAAR POAL

Volgende eindpunten zouden een nuttige bijdrage kunnen leveren en verdienen de nodige aandacht.

De subjectieve symptomatologie, de functionele capaciteit en de levenskwaliteit

Alhoewel in sommige studies allusie gemaakt wordt op deze eindpunten, zijn er hierover in feite geen kwaliteitsvolle gegevens beschikbaar. Tijdens de discussie op het einde van de conferentie werd de publicatie aangehaald van Liard et al.¹ waar voor naftidrofuryl eindpunten werden bekeken, zoals „activities of daily living, pain frequency, pain intensity, social life,...”, gebruikmakend van een diagnostische schaal (de CLAU-S). Deze CLAU-schaal kan echter niet als een overtuigend instrument voor de meting van levenskwaliteit in POAL gebruikt worden. In deze studie waren geen looptesten (cf. infra) ingebouwd, zodat geen antwoord kan worden gegeven op de belangrijke vraag naar de relatie tussen veranderingen in looptest en veranderingen in subjectieve eindpunten.

De prognose (uitstellen van amputatie, daling van de mortaliteit)

Behalve een suggestie uit een post-hoc-analyse in een meta-analyse van Leheret et al.² zijn er geen gegevens over de invloed van de zeven geneesmiddelen op amputatie en mortaliteit beschikbaar. Er wordt daaromtrent opgemerkt dat gezien het zeer lage risico op amputatie bij claudicanten (<1% bij niet-diabetici) het enorme aantal patiënten zou eisen om een effect van een geneesmiddel aan te tonen.

Wel werden met anti-aggregerende farmaca zoals acetylsalicylzuur en ticlopidine gunstige resultaten geclaimd i.v.m. de cardiovasculaire prognose van claudicanten. Gezien geen kwaliteitsevaluatie van de studies met anti-aggregerende farmaca gebeurd is ter voorbereiding van de consensusconferentie, wensen de juryleden zich niet uit te spreken over de waarde van deze middelen. Wel werd gedurende de conferentie vermeld dat op basis van de meta-analyses van de „*Antiplatelet Trialists' Collaboration*”³, claudicatio als indicatie voor acetylsalicylzuur wordt beschouwd. Recent werden echter aarzelingen geuit i.v.m. de rol van acetylsalicylzuur bij claudicanten (o.a. door het *Advisory Committee* van de Food and Drug Administration en in een recent overzicht⁴). De CLIPS-studie (een op dit ogenblik lopende, dubbelblinde, gerandomiseerde studie bij patiënten met POAL zonder voorafgaande cardiovasculaire accidenten) zal mogelijk uitsluitsel geven over de doeltreffendheid van acetylsalicylzuur 100 mg per dag m.b.t. cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

Intermediaire parameters zoals temperatuur van het lidmaat en debiet van het arterieel bloed

Deze parameters zijn niet bruikbaar voor het evalueren van doeltreffendheid van geneesmiddelen bij claudicatio.

De gestandaardiseerde looptest

De looptest is een mogelijk eindpunt bij de studie van POAL. In de overgrote meerderheid van de gecontroleerde studies met de zeven producten wordt de verandering in loopafstand als eindpunt genomen, al dan niet samen met andere eindpunten. De betekenis van veranderingen van loopafstand gemeten via een min of meer gestandaardiseerde looptest, werd tijdens de conferentie uitvoerig besproken. Er stellen zich een aantal problemen van

- reproduceerbaarheid
- invloed van co-morbiditeit (hartinsufficiëntie, enz.)
- voorspellende waarde qua klinische evolutie.

Ondanks de kritiek op de waarde van de looptest, blijft dit de meest gebruikte test in studies met dergelijke preparaten, en de enige acceptabele in deze klinische context.

6) BESLUITEN IVM DE DOELTREFFENDHEID VAN DE ZEVEN GENEESMIDDELEN

De juryleden onderschrijven de analyse van de beschikbare studies in het voorbereidend document „Rapport over de beschikbare evidentie”. De jury gaat akkoord met de optie dat bij deze evaluatie alleen placebo-gecontroleerde studies in aanmerking genomen worden.

De juryleden vinden dat voor vier van de zeven producten (cinnarizine, cyclandelat, isoxsuprine en xanthinolnicotinaat) de evidentie uit gecontroleerde studies schaars tot zelfs afwezig is, en dat verdere discussie van deze producten niet nuttig lijkt. De basis waarop deze vier producten destijds werden geregistreerd voor de indicatie POAL is onduidelijk en aan herziening toe.

Voor de drie andere producten (buflomedil, naftidrofuryl, pentoxifylline) wordt een verdere discussie gevoerd, en dit op basis van overzichtstabellen (zie bijlage). Tijdens deze discussie zijn volgende commentaren gehoord.

- Het is opvallend dat de meeste van de studies van relatief korte duur zijn, met name zelden langer dan 6 maand.
- In de meeste studies worden de doseringen gebruikt die in de bijsluiter worden aanbevolen en in de praktijk courant worden toegepast.
- Uit de standaarddeviaties van de resultaten uit de verschillende studies blijkt een grote heterogeniteit van de geïncludeerde patiënten binnen elke studie.

Daarenboven verschillen ook de gemiddelde uitgangswaarden van de patiënten tussen de verschillende studies onderling. Patiënten zijn dus op heterogene wijze gerecruteerd, en de vergelijkbaarheid van de uitgangswaarden (*baseline comparability*) is gering.

- Publicatie-bias kan niet worden uitgesloten. Er is voornamelijk de mogelijkheid dat negatieve studies niet werden gepubliceerd, voor altijd onvindbaar blijven en dus ook niet in de systematische overzichten worden opgenomen.
- Voor verschillende van de studies stelt zich de vraag naar mogelijke subgroepanalyse, bijvoorbeeld in functie van lokalisatie van de stenose, in functie van de al of niet aanwezigheid van diabetes, in functie van de ernst van de claudicatio, in functie van rookgewoonten. Er zijn geen studies die toelaten een conclusie te trekken omtrent eventuele betere of mindere doeltreffendheid van het product in een gedefinieerde subgroep.
- Het is opvallend dat na 1990 praktisch geen studies meer met deze producten zijn uitgevoerd.

Voor de drie producten wordt de evidentie, gebaseerd op de analyse in het voorbereidend document, als volgt geresumeerd.

Buflomedil

De evidentie is beperkt, met twee aanvaardbare studies⁵⁻⁶, waarvan één net niet de statistische significantie bereikt. Opvallend is dat de procentuele toename in loopafstand in deze twee studies groot is. Dit is gedeeltelijk te verklaren doordat de loopafstand van de patiënten in het begin van de studie zeer kort was.

Naftidrofuryl

Er zijn 6 aanvaardbare studies⁷⁻¹² beschikbaar, waarvan 4 een statistisch significante verbetering met het product aantonen. Het verschil in toename in loopafstand tussen actief product en placebo in deze vier studies is matig: 49 tot 103 meter extra in absolute termen. De relatieve verbetering, uitgedrukt in % (het procentueel verschil tussen actief product en placebo, genormaliseerd voor de uitgangswaarde) bedraagt 38% tot 51%.

Pentoxifylline

De evidentie op basis van twee aanvaardbare studies¹³⁻¹⁴ is zeer beperkt, gezien één studie een geringe, niet-significante verbetering aantoont, en de andere studie een matige, zij het niet-significante achteruitgang onder invloed van het product toont. Er wordt ook benadrukt dat deze conclusie in contrast staat met de ietwat optimistische conclusies uit twee voordien gepubliceerde meta-analyses.

7) BESPREKING VAN HET GEBRUIK VAN DEZE GENEESMIDDELEN IN BELGIË

Tijdens de conferentie werden de gebruikscijfers van de zeven producten in België voorgesteld voor de periode 1994 tot 1997. Deze cijfers zijn afkomstig van de jaarlijkse toelevering van de omzetcijfers door de farmaceutische bedrijven aan het RIZIV. Het betreft echter het gebruik van deze middelen voor perifeer vaatlijden én voor cerebraal vaatlijden. Op basis van de verkoopscijfers kan het onderscheid tussen de twee indicaties niet gemaakt worden en er zijn geen officiële schattingen van het relatief aandeel van de twee indicaties in het verbruik.

Er dient opgemerkt te worden dat deze producten tot 1 maart 1997 gedeeltelijk werden terugbetaald door het RIZIV (Categorie Cx). Op 1 maart 1997 werd deze terugbetaling geschrapt, met als motivatie dat deze producten niet werkzaam zouden zijn. Opvallend is dat er reeds in de jaren, voorafgaand aan de schrapping van de terugbetaling, een dalende trend in gebruik aanwezig was, van 19 dagdosissen (DDD) per duizend inwoners per dag naar 17 DDD/1000i/dag. In 1997 is er daarbovenop een gevoelige verdere daling van de omzet van deze klasse geneesmiddelen, tot 12 DDD/1000i/dag. Dat betekent toch voor 1997 nog een jaarlijkse omzet van 1.1 miljard BEF voor deze producten (in beide indicaties).

Er wordt gewaarschuwd voor overhaaste conclusies over causaliteit op basis van tijdsreeksen. De vermindering van gebruik vóór en ná de RIZIV-maatregel is mogelijk vooral terug te brengen op het verminderde voorschrijven van cinnarizine, wat waarschijnlijk kan verklaard worden door de waarschuwingen voor mogelijke iatrogene depressie.

Bij de discussie rond deze gebruikscijfers stellen de juryleden zich de vraag waarom de arts deze producten eigenlijk voorschrijft. Daarbij wordt de opmerking gemaakt dat er bij claudicatio een duidelijk placebo-effect is en dat voor de practicus en zijn patiënt een placebo-effect ook een effect is.

De jury heeft ook de cijfers besproken over interventionistische aanpak, voorgesteld tijdens de conferentie, waarbij tussen 1987 en 1997 er een verdubbeling is van het aantal ingrepen bij POAL. Deze toename blijkt volledig te wijten aan de opgang van de percutane ingrepen terwijl het aantal chirurgische ingrepen constant bleef.

8) ALGEMENE BESLUITEN

De juryleden beklemtonen het nut van hygiëno-diëtetische maatregelen en het feit dat een arts de moed en de standvastigheid moet hebben om met zijn patiënt de preventieve aanpak te bespreken.

De juryleden zijn onder de indruk van de waarde van de meting van de verhouding tussen enkeldruk en armdruk (enkel-arm-index) als diagnostisch middel voor POAL en beklemtonen het nut van dit onderzoek. De patiënt met niet-symptomatische POAL heeft waarschijnlijk een even slechte cardiovasculaire prognose als de symptomatische patiënt. Het is dus belangrijk dat de asymptomatische patiënt wordt gedetecteerd met het oog op de hygiëno-diëtetische maatregelen.

De jury vestigt ook de aandacht op het probleem van de talrijke type-II diabetespatiënten met POAL. Aan hen wordt wellicht te weinig aandacht besteed, terwijl de evolutie naar ernstige pathologie veelal insidieus is, maar met een veel hoger risico op gangreen.

Wat de 7 geneesmiddelen betreft zien de juryleden het gebruik van de drie beter bestudeerde producten als een mogelijkheid maar zeker niet als een prioriteit voor de volksgezondheid. Er wordt daarbij opgemerkt dat proeftherapie met deze middelen zeker niet als een diagnostische test voor POAL kan gelden, gezien de variabiliteit van de aandoening en het placebo-effect het voor de individuele geneesheer onmogelijk maken het effect van het middel bij de individuele patiënt te beoordelen. Een proeftherapie met therapeutische doelstelling zal men niet langer aanhouden dan 6 maanden, aangezien POAL meestal een aandoening is met episodes van graduele verslechtering, gevolgd door stabiele periodes. Onderbreken van een behandeling, ook bij gunstige evolutie, is zeker gewettigd, wanneer zich andere therapeutische prioriteiten voordoen.

Tenslotte heeft de jury vastgesteld dat het belang van hygiëno-diëtetische maatregelen zoals rookstop en oefening bij POAL vast staat en dat het nuttig zou zijn de eventueel vrijgekomen budgetten aan te wenden voor gezondheidsvoorlichting op dit vlak. De opmerking werd gemaakt dat in dit therapeutisch terrein, in tegenstelling tot diabetes, er geen echt goed gestructureerde patiëntenorganisaties aanwezig zijn. De vraag is hoe de initiatieven in verband met preventieve aanpak die nu bestaan nog meer kunnen gestimuleerd worden en hoe de inzet van vele organisaties op dit terrein kan worden gecoördineerd.

De gezondheidsvoorlichting door arts en apotheker blijft van het grootste belang, omdat zij het vertrouwen genieten van de patiënt, en de boodschap kunnen verwoorden op een gepersonaliseerde manier. Zij kunnen, via de navorming en via de lokale kwaliteitskringen, er toe aangespoord worden deze rol verder te blijven spelen.

BIJLAGE

Samenvatting van de resultaten van de aanvaarde studies voor pijnvrije loopafstand

	<i>N</i>	<i>Vershil tussen groepen in meters Gemiddeld (95% CI)</i>	<i>Nul vervat in 95 % CI</i>	<i>Genormaliseerd verschil actief vs placebo</i>
BUFLOMEDIL				
Trübestein et al., 1984 ⁵	93	75 (36 tot 114)	N	79.8%
Diamantopoulos et al., 1989 ⁶	34	81 (-7 tot 168)	J	91.2%
NAFTIDROFURYL				
Pohle et al., 1979 ⁷	50	101 (73 tot 129)	N	51.4%
Clyne et al., 1980 ⁸	93	7 (-41 tot 56)	J	4.5%
Maass et al., 1984 ⁹	104	57 (49 tot 65)	N	43.3%
Adhoute et al., 1986 ¹⁰	114	103 (67 tot 138)	N	47.9%
Kriessmann et al., 1988 ¹¹	134	49 (16 tot 82)	N	37.8%
Adhoute et al., 1990 ¹²	94	51 (-8 tot 110)	J	29.0%
PENTOXIFYLLINE				
Lindgärde et al., 1989 ¹³	150	4 (-14 tot 22)	J	16.7%
Ernst et al., 1992 ¹⁴	40	-30 (-107 tot 47)	J	-14.4%

CI = Confidentie-interval (betrouwbaarheidsinterval)

N = Aantal patiënten

J/N = Ja/Neen

Een omstandig document „Rapport over de beschikbare evidentie” is verkrijgbaar op schriftelijke aanvraag op het Heymans Instituut voor Farmacologie, Universiteit Gent, De Pintelaan 185, 9000 Gent

BIBLIOGRAFIE

1. Liard F, Benichou AC, Gamand S, Leheret P. The effects of naftidrofuryl on quality of life. *Dis Manag Health Outcomes* 1997;2:71-78.
2. Leheret P, Comte S, Gamand S, Brown TM. Naftidrofuryl in intermittent claudication: a retrospective analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;23:S48-52.
3. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet treatment. I. Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Brit Med J* 1994;308:81-106
4. Eccles M, Freemantle N, Mason J, and the North of England Aspirin Guideline Development Group North of England evidence based guideline development project: guideline on the use of aspirin as secondary prophylaxis for vascular disease in primary care. *Brit Med J* 1998;316:1303-1309.
5. Trübestein G, Balzer K, Bisler H, Klüken N, Muller-Wiefel H, Unkel B, Mahfoud Y, Ziegler W. Buflomedil in arterial occlusive disease: results of a controlled multicenter study. *Angiology* 1984;500-5.
6. Diamantopoulos EJ, Raptis SA, Christodoulou-Peters M, Mouloupoulos SD. Experience with buflomedil in peripheral arterial occlusive disease. Report BUG-021-81, Abbott Laboratories. Partially published in International Frankfurt Symposium, January 1989:80-84.
7. Pohle W, Hirche H, Barmeyer J, Schümichen C, Hoffman G. Doppelblindstudie mit Naftidrofuryl-hydrogenoxalat bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit. *Med Welt* 1979;30:269-72.
8. Clyne CAC, Galland RB, Fox MJ, Gustave R, Jantet GH, Jamieson CW. A controlled trial of naftidrofuryl (Praxilene) in the treatment of intermittent claudication. *Br J Surg* 1980;67:347-348.
9. Maass U, Amberger HG, Böhme H, Diehm C, Dimroth H, Heidrich H, Heinrich F, Hirche H, Mörl H, Müller-Bühl U, et al. Naftidrofuryl bei arterieller Verschlusskrankheit. *Deutsche Med Woch* 1984;109:745-50.
10. Adhoute G, Bacourt F, Barral M, Cardon JM, Chevalier JM, Cuny A, Gillet M, Juhan C, Leguay G, Marion J, et al. Naftidrofuryl in chronic arterial disease results of a six month controlled multicenter study using naftidrofuryl tablets 200 mg. *Angiology* 1986;37:160-7.
11. Kriessmann A, Neiss A. Klinischer Wirksamkeitsnachweis von Naftidrofuryl bei Claudicatio Intermittens. *Vasa* 1988;24:S27-32.
12. Adhoute G, Andreassian B, Boccalon H, Cloarec M, Di Maria G, Lefebvre O, Mondine P, Plagnol P, Pointel JP, Quancard X, et al. Treatment of stage II chronic arterial disease of the lower limbs with the serotonergic antagonist naftidrofuryl: results after 6 months of a controlled, multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16:S75-80.
13. Lindgarde F, Jelnes R, Bjorkman H, Adielson G, Kjellstrom T, Palmquist I, Stavenow L. Conservative drug treatment in patients with moderately severe chronic occlusive peripheral arterial disease. Scandinavian study group. *Circulation* 1989;80:1549-56.
14. Ernst E, Kollar L, Resch KL. Does pentoxifylline prolong the walking distance in exercised claudicants? A placebo-controlled double-blind trial. *Angiology* 1992;43:121-5.