

## BRIEVEN AAN DE REDACTIE

(De Redactie behoudt zich het recht voor de stukken in te korten)

### Hoe nieuw is de nieuwe antirookpil?

Geachte Redactie,

In de algemene en medische pers wordt melding gemaakt van een nieuwe antisigaretpil, *Zyban*<sup>®</sup> genaamd. Maar hoe nieuw is die nieuwe antirookpil?

*Zyban*<sup>®</sup> staat voor bupropionhydrochloride, ook genoemd amfebutamon. Gelet op de chemische structuur, is het een van amfetamine afgeleide stof die volgens Martindale ook een antidepressief en eetlustremmend effect heeft (1), maar vanwege de associatie met epileptische aanvallen in 1986 (!) van de markt werd genomen. *The Merck Index* vermeldt dat reeds in 1971 een patent op de stof was genomen (2).

Nu is er geen bezwaar tegen dat een oudere stof later, in een andere indicatie en met andere voorzorgen, opnieuw op de markt wordt gebracht, maar wat correcte en meer volledige informatie zou de te verwachten moeilijkheden kunnen voorkomen.

Gelet op de informatie van de producent, blijkt de aanvaarding van *Zyban*<sup>®</sup> als antirookpil in hoofdzaak te berusten op een artikel dat in maart 1999 in *The New England Journal of Medicine* is verschenen (3). Hierin werd het effect van *Zyban*<sup>®</sup> geëvalueerd in een zogenaamd „dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek”. (Op het eerste gezicht dus volgens de regels van de kunst?)

Aangezien men blijkbaar ook het effect van de nicotinepleister bij de studie wou betrekken, werden hier concreet vier groepen gevormd:

- groep 1 (244 leden) kreeg *Zyban*<sup>®</sup> en een placebopleister;
- groep 2 (244 leden) kreeg een placebopil en de nicotinepleister;
- groep 3 (245 leden) kreeg *Zyban*<sup>®</sup> en de nicotinepleister;
- groep 4 (160 leden) kreeg een placebopil én de placebopleister (zuivere *placebogroep*).

De medicatie werd, samen met de nodige ondersteuning, gedurende 8-9 weken dagelijks toegediend. In totaal onderbraken 311 personen (34,8%) om niet nader (in de abstract althans) vermelde redenen de behandeling, en 79 anderen stopten de behandeling wegens neveneffecten (in groep 1 (*Zyban*<sup>®</sup>) 11,9%; in groep 2 (nicotine) 6,6%; in groep 3 (*Zyban*<sup>®</sup> + nicotine) 11,4%; en in groep 4 (placebo) 3,8%).

Na 1 jaar werd dan nagevraagd wie „rookvrij” was gebleven. In groep 1 (*Zyban*<sup>®</sup>) was dat 30,3% van de deelnemers, in groep 2 (nicotine) 16,4%, in groep 3 (*Zyban*<sup>®</sup> + nicotine) 35,5% en in groep 4 (placebo) 15,6%.

De producent besluit hieruit dat de *Zyban*<sup>®</sup>-behandeling doeltreffend is bij 30,3% van de behandelde personen.

Hierbij past een drietal opmerkingen:

1. Het blijkt weliswaar correct dat 30,3% van de personen die gedurende 8 weken een behandeling kregen met *Zyban*<sup>®</sup>, na 1 jaar nog rookvrij was, maar ook in de placebogroep was 15,6% rookvrij.

De „intrinsieke meerwaarde” van *Zyban*<sup>®</sup> is dus niet 30,3%, maar  $30,3 - 15,6 = 14,7\%$ . M.a.w., van de 100 rokers die *Zyban*<sup>®</sup> volgens bovenstaand protocol nemen, hebben 14 à 15 daar een „*Zyban*<sup>®</sup>-voordeel” bij. Of nog anders: als men aldus 100 personen behandelt, zullen er 14 à 15 geholpen zijn door de specifieke kwaliteit van *Zyban*<sup>®</sup> (dat is 1 op 7).

Op te merken valt trouwens dat, strikt genomen, deze groep naast de behandeling met *Zyban*<sup>®</sup>, tegelijk ook met de placebopleister werd „behandeld”... zodat dit studieprotocol, waarbij tegelijk twee behandelingswijzen (pillen en pleisters) worden vergeleken met hun placeboalternatief, methodologisch toch niet zo handig kan worden genoemd.

Samengevat kan hier dus slechts correct gesteld worden dat in deze studie het slaagpercentage in de *Zyban*<sup>®</sup>-groep inderdaad 30,3% is, waarvan echter 15,6% dient toegeschreven aan het gecombineerd effect van de placebopleister met het placebo-effect van *Zyban*<sup>®</sup>, en slechts 14,7% aan de intrinsieke specifieke werking van *Zyban*<sup>®</sup> zelf.

2. Merkwaardig ook is dat in deze studie het slaagpercentage in de nicotinegroep (16,4%) bijna gelijk is aan dat van de placebogroep (15,6%). De nicotinepleister zou in deze studie dus slechts een meerwaarde opleveren van 0,8%. Dus van de 1000 personen die deze pleister gebruiken, zouden er slechts 8 daarvan een blijvend voordeel hebben (dat is 1 op 125).

Als deze studie dus als waardevol wordt aangezien, kan men er niet overheen kijken dat zij tegelijk een jammerlijk neveneffect suggereert voor de concurrerende nicotinepleisterproducenten?

3. Om Zyban<sup>®</sup> als een specifieke „antirookpil” te kunnen kwalificeren, had men deze stof echter niet alleen met placebo moeten vergelijken, maar ook met een ander product uit de antidepressieve klasse. En wel om twee redenen: vooreerst kan men van elk antidepressief middel, en niet in het minst om biochemische redenen, wel een ondersteunend effect verwachten bij pogingen tot rookstop; ten tweede hebben al deze middelen toch wel een merkbaar neveneffect (bv. monddroogte) zodat de „dubbelblindheid” slechts in een studieprotocol tussen analoge middelen mogelijk is, en bij een vergelijking van Zyban<sup>®</sup> met placebo eerder een „wishful thinking”, met mogelijk verstorende beïnvloeding van de motivatie van de deelnemers, en dus van de interpretatie van de studie.

Ten slotte kan nog gewezen worden op de dubbelzinnige houding van de overheid die enerzijds eetlustremmende amfetamineachtigen (zonder veel nuance stigmatiseert en) van de markt haalt, en anderzijds een nog dubieus middel van dezelfde klasse met bovendien een stiekem versluierd verleden, als een innovatie toelaat en ver„Wellcome”-t.

De dagelijkse kostprijs van de behandeling zou lager zijn dan die van een pakje sigaretten, maar moet er nu echt 3.854 BEF toegekend worden aan een middel dat door een gladde archivaris-onderzoeker als het ware uit de vuilbak werd heropgevist?

*W. Ceuppens,  
Dilbeek*

#### LITERATUUR

1. MARTINDALE. The Extra Pharmacopoeia, 29th ed. London: The Pharmaceutical Press, 1989: 357.
2. HE MERCK INDEX. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals, 11th ed. Rahway: Merck & C<sup>o</sup>, Inc., 1989: 1485.
3. JORENBY DE, LEISCHOW SJ, NIDES MA, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. N Engl J Med 1999; 390: 685-691.