



Verbeterst minocycline de functionele prognose na een acute ischemische beroerte?

Referentie

Lu Y, Guan L, Wu J, et al. Efficacy and safety of minocycline in patients with acute ischaemic stroke (EMPHASIS): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2026;407:679-88. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)01862

Duiding

Véronique Goncette, pharmacien
hospitalier clinicien, Centre
Hospitalier Universitaire de Liège
Geen belangenvermenging met het
onderwerp

Klinische vraag

Verbeterst bij volwassen patiënten met een acute ischemische beroerte de toevoeging van minocycline in vergelijking met placebo aan de standaardzorg binnen 72 uur na het begin van de symptomen de functionele prognose na 90 dagen?

Achtergrond

Een ischemische beroerte of cerebrovasculair accident (CVA) blijft een belangrijke oorzaak van langdurige invaliditeit, ondanks aanzienlijke vooruitgang in reperfusie, waaronder intraveneuze trombolysie en endovasculaire trombectomie, en in een verbetering van de multidisciplinaire zorg binnen neurovasculaire afdelingen (1). Hoewel reperfusie de cerebrale doorbloeding herstelt, voorkomt deze niet volledig de secundaire mechanismen die verantwoordelijk zijn voor de uitbreiding van ischemische laesies. Daarom vormt neuro-inflammatie een veelbelovend therapeutisch aangrijpingspunt vanwege de invloed op secundaire hersenbeschadigingen en de functionele uitkomst van patiënten (2). Minocycline, een antibioticum uit de tetracyclinefamilie, bezit neuroprotectieve en ontstekingsremmende eigenschappen die in verschillende experimentele modellen van ischemische beroertes zijn aangetoond (3). De klinische gegevens bleven echter beperkt en waren tegenstrijdig. Verschillende studies met een klein aantal deelnemers rapporteerden een verbetering van de neurologische uitkomsten (4-7), terwijl een andere studie geen significant voordeel aantoonde (8). Tegen deze achtergrond werd de dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde EMPHASIS-studie opgezet om de werkzaamheid en veiligheid van minocycline bij patiënten met een acute ischemische beroerte grondig te evalueren (9).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- patiënten die in 58 ziekenhuizen in China tussen 19-05-2023 en 20-05-2024 waren opgenomen vanwege een acute ischemische beroerte
- inclusiecriteria:
 - leeftijd tussen 18 en 80 jaar
 - diagnose van ischemische beroerte bevestigd door CT- of MRI-scan
 - behandeling gestart binnen 72 uur na het begin van de symptomen
 - **NIHSS-score (National Institutes of Health Stroke Scale)** tussen 4 en 25
 - NIHSS 1a-subschaal ≤ 1 voor bewustzijn
 - eerste beroerte of **gemodificeerde Rankin-score (mRS)** vóór de beroerte ≤ 1
- exclusiecriteria:

- bekende allergie voor of resistentie tegen tetracyclines
 - ernstig nier- of leverfalen
 - zwangerschap of borstvoeding
- totale inclusie van 1 724 patiënten met een mediane leeftijd van 65 (IQ 57-71) jaar, 66,8% mannen; ongeveer 65% had hypertensie, 33% diabetes mellitus, 5% voorkamerfibrillatie en 28% had reeds een ischemische beroerte doorgemaakt; de mediane NIHSS-score bedroeg 5 (IQR 4-7); 14,2% kreeg reperfusetherapie (12,2% intraveneuze trombolyse en 2,4% endovasculaire trombectomie); de mediane tijd tussen het begin van de beroerte en de eerste toediening van de studiemedicatie bedroeg 41,3 (IQR 26,2-52,5) uur.

Onderzoeksopzet

Multicenter dubbelblinde 1:1 gerandomiseerde placebogecontroleerde studie

- interventiegroep: ‘minocycline’-groep = orale (of via neus-maagsonde bij dysfagie) toediening van minocycline volgens het volgende schema: een startdosis van 200 mg toegediend binnen 30 minuten na randomisatie, gevolgd door 100 mg om de 12 uur gedurende 4 dagen, als aanvulling op de standaardzorg
- controlegroep: ‘placebo’-groep = toediening van placebo, dat qua uiterlijk en smaak identiek was aan minocycline en volgens hetzelfde schema werd toegediend.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat
 - uitstekende functionele prognose na 90 dagen, gedefinieerd door een gemodificeerde Rankin-score (mRS) van 0 of 1 (= geen symptomen of symptomen zonder significante beperking)
 - modified intention to treat (minimum 1 dosis studiemedicatie ingenomen)
- secundaire uitkomstmaten van werkzaamheid
 - ordinale verdeling van de mRS na 90 dagen
 - verandering in de NIHSS-score na 24 uur en na 6 dagen
 - neurologische verslechtering na 24 uur en na 6 dagen
 - verandering in concentratie high sensitieve (hs)-CRP na 6 dagen
 - recidief ischemisch of hemorragisch beroerte na 90 dagen
 - recidief ischemisch beroerte na 90 dagen
 - samengesteld vasculair eindpunt van beroerte, myocardinfarct en vasculair overlijden na 90 dagen
 - levenskwaliteit (beoordeeld met de EQ-5D) na 90 dagen
 - post-hoc analyses: functionele zelfredzaamheid (mRS 0-2) en zelfstandig lopen (mRS 0-3) na 90 dagen
- secundaire uitkomstmaten van veiligheid
 - symptomatische intracraniele bloeding na 24 uur en na 6 dagen
 - antibioticumgerelateerde diarree, enteritis of constipatie na 6 dagen
 - elke bloeding na 90 dagen
 - vasculair overlijden na 90 dagen
 - globale mortaliteit na 90 dagen
 - ongewenste effecten of ernstige ongewenste effecten na 90 dagen.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat:
 - meer kans op een uitstekende functionele prognose na 90 dagen in de minocyclinegroep versus de placebogroep

Primaire uitkomstmaat	Minocycline	Placebo	Gecorrigeerd effect (met 95% BI)
-----------------------	-------------	---------	----------------------------------

uitstekende functionele prognose (mRS 0 of 1) na 90 dagen	52,6%	47,4%	RR 1,11 (1,03 tot 1,20; p=0,0061)
---	-------	-------	--

- secundaire uitkomstmaten van werkzaamheid:
 - betere mRS-scores na 90 dagen in de minocyclinegroep
 - meer kans op functionele zelfredzaamheid na 90 dagen in de minocyclinegroep (post-hoc analyse), sterkere daling van NIHSS-score na 6 dagen
 - geen verschil in zelfstandig lopen na 90 dagen (post-hoc analyse), in kans op neurologische verslechtering na 24 uur en 6 dagen, in verandering van NIHSS-score na 24 uur en concentratie hs-CRP na 6 dagen, in recidief ischemische en hemorragisch beroerte en in kans op samengesteld vasculair eindpunt

secundaire uitkomstmaten van werkzaamheid	Minocycline	Placebo	Gecorrigeerd effect (met 95% BI)
ordinaire verdeling van de mRS na 90 dagen	-	-	common OR 1,19 (1,03 tot 1,38 ; p=0,018)
functionele zelfredzaamheid (mRS 0-2) na 90 dagen (post-hoc analyse)	72,4%	67,8%	RR 1,07 (1,02 tot 1,12; p=0,0056)
zelfstandig lopen (mRS 0-3) na 90 dagen (post-hoc analyse)	88,8%	88,7%	RR 1,00 (0,97 tot 1,03; NS)
verandering in NIHSS-score na 24 uur	0	0	β -0,07 (-0,20 tot 0,06; NS)
verandering in NIHSS-score na 6 dagen	-2	-1	β -0,28 (-0,50 tot -0,05; p=0,015)
neurologische verslechtering na 24 uur	6,1%	6,3%	RR 0,97 (0,64 tot 1,47; NS)
neurologische verslechtering na 6 dagen	6,7%	7,9%	RR 0,85 (0,59 tot 1,21; NS)
verandering in concentratie hs-CRP na 6 dagen	0 mg/l	0,20 mg/l	β -2,72 (-5,64 tot 0,19; NS)
recidief beroerte na 90 dagen	5,9%	5,5%	HR 1,09 (0,73 tot 1,62; NS)
recidief ischemisch beroerte na 90 dagen	5,5%	5,0%	HR 1,09 (0,72 tot 1,65; NS)
samengesteld vasculair eindpunt na 90 dagen	6,8%	6,0%	HR 1,14 (0,79 tot 1,65; NS)

- secundaire uitkomstmaten van veiligheid: geen verschillen tussen beide groepen

secundaire uitkomstmaten van veiligheid	Groep Minocycline	Groep Placebo	Gecorrigeerd effect (met 95% BI)
symptomatische intracraniale bloeding na 24 uur	0,1%	0%	-
symptomatische intracraniale bloeding na 6 dagen	0,3%	0%	-
antibioticagerelateerde diarree, enteritis of constipatie na 6 dagen	0%	0,2%	-
elke bloeding na 90 dagen	7,3%	8,0%	HR 0,90 (0,64 tot 1,27; NS)
vasculair overlijden na 90 dagen	1,2%	1,9%	HR 0,62 (0,28 tot 1,36; NS)

globale mortaliteit na 90 dagen	1,6%	2,3%	HR 0,69 (0,35 tot 1,36; NS)
ernstige ongewenste gebeurtenissen	4,6%	5,9%	NS

> β = regressiecoëfficiënt, cOR = **common odds ratio**, HR = hazard ratio, 95% BI = 95% betrouwbaarheidsinterval, NS = niet significant, OR = odds ratio, RR = risk ratio

Besluit van de auteurs

Minocycline toegediend binnen 72 uur na een acute ischemische beroerte ging in vergelijking met placebo gepaard met een significante verbetering van de functionele prognose na 90 dagen en dat zonder bezorgdheden over de veiligheid. Nieuwe studies zijn nodig om dit resultaat te bevestigen en te bepalen of deze winst ook geldt voor patiënten met ernstigere of juist minder ernstige beroertes.

Financiering van de studie

De EMPHASIS-studie werd gefinancierd door verschillende Chinese overheidsinstanties voor onderzoekssteun; het bedrijf Hanhui Pharmaceutical Co leverde de minocycline die in de studie werd gebruikt; de auteurs vermelden dat de financierende instanties niet betrokken waren bij het ontwerp, de verzameling, de analyse of de interpretatie van de gegevens, noch bij het opstellen van het rapport.

Belangenconflicten van de auteurs

De meerderheid van de auteurs verklaart geen belangenconflicten te hebben; twee auteurs melden verschillende academische en industriële belangenconflicten; één auteur verklaart een subsidie te hebben ontvangen van de National Natural Science Foundation of China.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De EMPHASIS-studie heeft een robuuste methodologie met een laag risico van bias. Het betreft een multicenter dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie met inclusie van een grote steekproef van 1 724 patiënten. Dat komt overeen met de methodologische standaard voor het beoordelen van de werkzaamheid van een therapeutische interventie. De randomisatie gebeurde gecentraliseerd via een interactief computersysteem, met stratificatie per centrum en er was geheimhouding bij de toewijzing. Zowel patiënten, zorgverleners, onderzoekers als effectbeoordelaars bleven geblindeerd tijdens de studie, waardoor het risico van performance- en informatiebias beperkt bleef. De behandelingen buiten de interventie waren in overeenstemming met de internationale aanbevelingen en vergelijkbaar tussen beide groepen. De primaire uitkomstmaat, gedefinieerd als een uitstekende functionele prognose (mRS 0-1 na 90 dagen), is een gevestigde uitkomstmaat in studies over acute beroerte en kan als klinisch relevant beschouwd worden. De follow-up was uitstekend: bijna 99% van de patiënten kon na 90 dagen geëvalueerd worden.

We moeten echter ook enkele beperkingen vermelden. Er werd geen correctie voor meervoudige vergelijkingen toegepast op de secundaire uitkomstmaten. De gerapporteerde p-waarden voor deze analyses, evenals de post-hoc analyses van mRS 0-2 en mRS 0-3, moeten daarom met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd worden. Resultaten van levenskwaliteit, als secundaire uitkomstmaat gepland, werden uiteindelijk niet gerapporteerd. Ondanks deze kanttekeningen zorgt de methodologische kwaliteit van de studie voor betrouwbare resultaten.

Beoordeling van de resultaten

De populatie die in de EMPHASIS-studie was opgenomen, bestond uitsluitend uit Chinese patiënten die getroffen waren door een acute ischemische beroerte met een lichte tot matige ernst (mediaan NIHSS-score van 5), waarbij de behandeling binnen 72 uur na het begin van de symptomen was opgestart. Patiënten ouder dan 80 jaar, patiënten met een voorafgaande functionele afhankelijkheid

(mRS>1) of een ernstige beroerte werden uitgesloten. De resultaten gelden dus niet voor deze profielen die we in de klinische praktijk vaak tegenkomen (10,11). Het gebruik van trombolysie was vergelijkbaar met de cijfers in België. Maar patiënten die met trombectomie werden behandeld, waren in vergelijking met de Belgische context ondervertegenwoordigd (2,4% tegenover 7% van de ziekenhuisopnames wegens een beroerte in België (12)). De resultaten moeten daarom met de nodige voorzichtigheid worden geëxtrapoleerd naar onze praktijk, vooral als het gaat om oudere, kwetsbare patiënten of patiënten met ernstigere beroertes. De interventie zelf is wel gemakkelijk te vertalen naar onze zorgcontext aangezien minocycline een eenvoudig toe te dienen en goedkoop antibioticum is. Het gebruik ervan bij niet-geïnfekteerde patiënten roept echter vragen op over het verantwoord gebruik van antimicrobiële middelen, de selectie van bacteriële resistentie, alsook de ecologische impact. Deze aspecten zijn in deze studie niet geëvalueerd.

Als primair resultaat stelde men een statistisch significante toename vast van de proportie patiënten die na 90 dagen een uitstekende functionele prognose hadden (mRS 0-1). Wanneer we echter kijken naar de absolute cijfers zien we een toename van slechts 5,2%, wat lager is dan de 8,0% die bij de berekening van de steekproefgrootte verwacht werd. Als we op basis hiervan een NNT berekenen, zien we dat er 19 patiënten minocycline moeten krijgen om bij één extra patiënt een mRS van 0-1 te bekomen. Bovendien werd geen voordeel aangetoond met betrekking tot secundaire eindpunten als mortaliteit, recidieven van beroerte of ernstige ongewenst effecten. Desalniettemin geven de resultaten van deze studie meer duidelijkheid over het bestaan van een functioneel voordeel van minocycline bij een acute ischemische beroerte, iets waar we op basis van de beperkte en heterogene gegevens van vroegere kleinere studies met een beperkte statistische power aan twijfelden. Een bevestiging in andere (Westerse) populaties en aanvullende gegevens over de baten-risicoverhouding zijn echter noodzakelijk vooraleer deze behandeling kan toegepast worden in de klinische praktijk.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De recente gezamenlijke aanbevelingen van de American Heart Association (AHA) en de American Stroke Association (ASA) voor de eerste zorgen bij een ischemische beroerte benadrukken een snelle herkenning vóór aankomst in het ziekenhuis, een doorverwijzing naar een gespecialiseerd neurovasculair netwerk, intraveneuze trombolysie met alteplase of tenecteplase bij in aanmerking komende patiënten en endovasculaire trombectomie in geval van occlusie van een groot bloedvat dat voldoet aan de criteria voor kliniek en beeldvorming (13). De aanbevelingen van de European Stroke Organisation breiden de indicaties voor trombolysie uit naar bepaalde patiënten met een beroerte bij het ontwaken of wanneer het tijdstip van aanvang onbekend is, op basis van geavanceerde beeldvorming (14). Tot op heden wordt minocycline noch in de Amerikaanse, noch in de Europese aanbevelingen opgenomen als routinebehandeling in de acute fase van een ischemische beroerte.

Besluit van Minerva

Deze prospectieve multicenter dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie toont aan dat vroegtijdige toediening (<72 uur) van minocycline als aanvulling op de standaardzorg de functionele prognose na 90 dagen in beperkte mate verbetert bij Chinese volwassenen met een acute, lichte tot matig ernstige ischemische beroerte. Men kon geen daling van recidieven van beroerte noch een vermindering van de mortaliteit aantonen. Deze studie is van goede methodologische kwaliteit en vertoont een laag risico van bias, wat de resultaten een goede interne validiteit verleent. De extrapolatie naar de Belgische praktijk moet echter met de nodige voorzichtigheid gebeuren vanwege de zeer geselecteerde, uitsluitend Chinese populatie en het ontbreken van enkele klinisch relevante gegevens (zoals effect op levenskwaliteit en risico van antibioticaresistentie).

Referenties

1. Hilken NA, Casolla B, Leung TW, de Leeuw FE. Stroke. Lancet 2024;403:2820-36. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00642-1

2. Shichita T, Ooboshi H, Yoshimura A. Neuroimmune mechanisms and therapies mediating post-ischaemic brain injury and repair. *Nat Rev Neurosci* 2023;24:299-312. DOI: 10.1038/s41583-023-00690-0
3. Zhao K, Wang P, Tang X, et al. The mechanisms of minocycline in alleviating ischemic stroke damage and cerebral ischemia-reperfusion injury. *Eur J Pharmacol* 2023;955:175903. DOI: 10.1016/j.ejphar.2023.175903
4. Padma Srivastava MV., Bhasin A, Bhatia R, et al. Efficacy of minocycline in acute ischemic stroke: a single-blinded, placebo-controlled trial. *Neurol India* 2012;60:23-8. DOI: 10.4103/0028-3886.93584
5. Lampl Y, Boaz M, Gilad R, et al. Minocycline treatment in acute stroke: an open-label, evaluator-blinded study. *Neurology* 2007;69:1404-10. DOI: 10.1212/01.wnl.0000277487.04281.db
6. Amiri-Nikpour MR, Nazarbaghi S, Hamdi-Holasou M, Rezaei Y. An open-label evaluator-blinded clinical study of minocycline neuroprotection in ischemic stroke: gender-dependent effect. *Acta Neurol Scand* 2015;131:45-50. DOI: 10.1111/ane.12296
7. Malhotra K, Chang JJ, Khunger A, et al. Minocycline for acute stroke treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Neurol* 2018;265:1871-9. DOI: 10.1007/s00415-018-8935-3
8. Kohler E, Prentice DA, Bates TR, et al. Intravenous minocycline in acute stroke: A randomized, controlled pilot study and meta-analysis. *Stroke* 2013;44:2493-9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.000780
9. Lu Y, Guan L, Wu J, et al. Efficacy and safety of minocycline in patients with acute ischaemic stroke (EMPHASIS): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2026;407:679-88. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)01862-8
10. Ganesh A, Luengo-Fernandez R, Wharton RM, Rothwell PM; Oxford Vascular Study. Ordinal vs dichotomous analyses of modified rankin scale, 5-year outcome, and cost of stroke. *Neurology* 2018;91:E1951-E1960. DOI: 10.1212/WNL.00000000000006554
11. Ruel S, Baptiste L, Duloquin G, Béjot Y. Functional outcomes of ischemic stroke patients aged over 80 years treated with acute revascularization therapy according to pre-morbid disability: a PARADISE study. *Front Neurol* 2023;14. DOI: 10.3389/fneur.2023.1186288
12. FOD Volksgezondheid. Key data in Healthcare - General Hospitals. Published online 2024;1-49. Pdf available from: [https://www.healthybelgium.be/images/Algemene Ziekenhuizen/2025/2025 FOD Volksgezondheid - Blikvanger - ENG interactief.pdf](https://www.healthybelgium.be/images/Algemene_Ziekenhuizen/2025/2025_FOD_Volksgezondheid_-_Blikvanger_-_ENG_interactief.pdf)
13. Prabhakaran S, Gonzalez NR, Zachrison KS. 2026 Guideline for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association; 2026. DOI: 10.1161/STR.0000000000000513
14. Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) Guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. 2021;6. DOI: 10.1177/2396987321989865