

Wetenschappelijk nieuws over de Ziekte van Huntington. In eenvoudige taal. Geschreven door wetenschappers. Voor de hele ZvH gemeenschap.

## Minocycline: het einde van de rit?



Resultaat DOMINO klinische studie: minocycline vertraagt ZvH niet en zou niet in verdere studies gebruikt moeten worden

Geschreven door Dr Ed Wild op 24 januari 2012

Bewerkt door Dr Jeff Carroll; Vertaald door Willeke van Roon-Mom

Origineel gepubliceerd op 10 november 2010

---

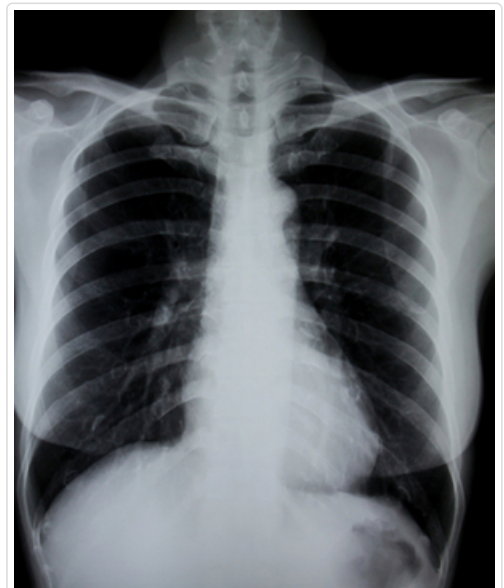
*De DOMINO studiegroep heeft het rapport gepubliceerd van de 'futiliteitstudie' van minocycline voor de ZvH. Minocycline en een placebopil werden gedurende 18 maanden getest. Een futiliteitstudie is zo opgezet dat het relatief eenvoudig is voor een medicijn om aanbevolen te worden voor een vervolgstudie, maar minocyclin was niet veelbelovend genoeg en de auteurs van de studie vonden dat toekomstige studies met minocycline niet gerechtvaardigd waren.*

De DOMINO studiegroep, een initiatief van de Huntington Studie Groep, heeft het verslag gepubliceerd van hun 'futiliteitstudie' die gaat over minocycline behandeling voor de ziekte van Huntington (ZvH), in het tijdschrift **Movement Disorders**. *Minocycline en een placebopil werden getest in een groep van 114 patiënten gedurende 18 maanden. Een futiliteitstudie is zo opgezet dat het relatief makkelijk is om daarna een medicijn voor te dragen om te gebruiken in een grotere studie, maar behandeling met minocycline was niet veelbelovend genoeg en de auteurs van de studie vonden dat verdere studies met minocycline* \*Wat wisten we op voorhand\*\*

Minocycline is een antibioticum dat gebruikt wordt voor de behandeling van borstholte-, mond- en huidinfecties. Onderzoekers vroegen zich af of het ook zou kunnen helpen bij de ZvH, omdat het een aantal interessante effecten heeft op cellen.

\*Het is een caspaseremmer, wat betekent dat het zou kunnen verhinderen dat het gevaarlijke huntingtine eiwit wordt opgebroken in stukjes die klein genoeg zijn om de kern van de cel binnen te dringen en zo het aan- en uitzetten van belangrijke genen in de war te brengen.

- het heeft een anti-ontstekingseffect, dus als het afweersysteem meer kwaad dan goed zou doen, zou minocycline de hersenen hier tegen kunnen beschermen.
- En minocycline zorgt er ook voor dat cellen minder neiging hebben om 'zelfmoordsignalen' te produceren als ze beschadigd raken (een proces dat apoptose heet).



Minocycline is het meest gebruikte antibioticum voor

Er was veel opwinding toen in 2000 en daarna nog eens in 2006 werd aangekondigd dat ZvH muizen die behandeld waren met minocycline, tot 14% langer leefden dan verwacht. Het plaatje was echter niet zo simpel: verschillende andere onderzoeksgroepen vonden dat minocycline behandeling of helemaal niet hielp, of zelfs schadelijk was in ZvH muizen. Een klein onderzoek in 2004 toonde aan dat een dosis van 200 milligram (mg) per dag veilig was

\*Waarom deze studie gedaan werd \*

Het DOMINO project van de Huntington Studie Groep werd gestart met als doel te onderzoeken of minocycline de belofte waar kon maken die uit eerdere dierproeven gebleken was.

Maar uitvinden of minocycline de ZvH kan afremmen bij mensen is veel moeilijker dan te laten zien dat het zou kunnen helpen in diermodellen van de ZvH. Grote medicijnstudies (die 'fase III efficiëntie studies' genoemd worden) kosten miljoenen dollars en de medewerking

Daarom deed de DOMINO groep een 'futiliteit'studie, om te kijken of er een gegronde reden was om door te gaan met zo een grote studie.

In een gewone efficiëntie studie, starten de onderzoekers met de aanname dat het medicijn 'niet' werkt, en zorgen ze dat ze zichzelf kunnen 'verrassen' als de statistische analyse laat zien dat het medicijn veel beter heeft gewerkt dan verwacht. Die 'verrassing' wordt 'statistische significantie' genoemd en wordt als basis gebruikt om het medicijn geregistreerd te krijgen.

Een futiliteitstudie begint met een meer welwillende houding ten opzichte van het medicijn. De aanname aan het begin van zo een studie is dat het medicijn misschien wel effectief is, en alles wat het moet doen om 'te slagen' is laten zien dat het niet 'verrassend slecht' is.

Futiliteitstudies zijn zo ontworpen dat ze heel efficiënt vast kunnen stellen welke medicijnen alle tijd en moeite waard zijn die nodig zijn voor een fase III efficiëntie studie. Als een medicijn niet door de futiliteitstudie komt, wordt over het algemeen aangeraden om het geld en de moeite in een ander medicijn te steken.

Futiliteitstudies worden veel gebruikt bij andere aandoeningen om de verschillende onderzoeksmogelijkheden te prioriteren, maar deze minocyclinestudie is de eerste futiliteitstudie voor de ZvH.

### Wat de studie ons vertelt

Aan de DOMINO-groep futiliteitstudie deden 114 patiënten mee met milde tot middelmatige ZvH



De DOMINO studie wilde vaststellen of het de moeite waard was minocycline verder te onderzoeken voor de ZvH

verschijnselen volgens de Totale Functionele Capaciteit (TFC), een veel gebruikte maat voor het effect dat ZvH verschijnselen hebben op het vermogen van een persoon om te kunnen functioneren in het dagelijks leven.

Driekwart van de deelnemers kreeg 200mg minocycline per dag, terwijl het resterende kwart neppillen (placebo) kreeg. Deelnemers namen de pillen gedurende 18 maanden en het functioneren van iedere patiënt werd gemeten met de TFC.

Toen de statistische berekeningen klaar waren, bleek dat minocycline het 'verbazend slecht' gedaan had en werd 'futiel' verklaard.

Minocycline kreeg verschillende kansen in de studie, niet alleen de TFC, om te laten zien dat het een positief effect had - met metingen zoals de UHDRS score - maar weer werd het 'futiel' verklaard op basis van de statistische berekeningen.

De DOMINO onderzoekers concludeerden uiteindelijk dat grotere studies met minocycline bij de ZvH "niet gerechtvaardigd" waren.

### **Wat gaat er nu gebeuren**

Deze studie, ontworpen en uitgevoerd door een algemeen gerespecteerde groep onderzoekers, is waarschijnlijk het einde van minocycline als een behandeling die de ZvH zou kunnen vertragen. Traditioneel zouden de auteurs aan het einde van een wetenschappelijk artikel waarin een negatief resultaat wordt gerapporteerd, concluderen dat een hogere dosis van het medicijn misschien meer effectief zou zijn geweest - maar een recente grote trial in motor neuron disease (ALS) moest voortijdig gestopt worden, omdat patiënten die een hogere dosis minocycline kregen een snellere verergering van de ziekte lieten zien.

Dit is duidelijk een teleurstellend resultaat, omdat iedereen graag een behandeling wil vinden die werkt - maar per definitie zal iedere behandeling mislukken totdat er eentje werkt, en trials zoals deze zijn een goed manier om ervoor te zorgen dat de middelen en bereidheid van patiënten om aan onderzoek mee te doen, worden gebruikt voor de meest veelbelovende behandeling.

Het is heel belangrijk dat deze trial **niet** betekent dat we stoppen met onderzoeken wat de onderliggende werking van minocycline is - dingen zoals het remmen van caspase of ontsteking. Het betekent alleen dat we betere medicijnen moeten vinden of maken, om deze processen af te remmen.

Het goede nieuws is dat de wetenschap nooit stopt - onderzoekers zijn al verschillende jaren aan het werk om betere medicijnen te vinden, met verschillende kandidaten die nu richting klinische trials gaan. En het ontwerp van deze 'futiliteitstudie' - de eerste in zijn soort voor HD - is zeer waarschijnlijk heel nuttig



Onderzoekers werken al aan betere behandelingen die vergelijkbaar zijn met minocycline

---

*De auteurs hebben geen belangenconflicten te verklaren. Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...*

---

## **Verklarende woordenlijst**

**ontsteking** Activatie van het immuunsysteem waarvan gedacht wordt dat het betrokken is bij ziekteproces van de ZvH.

**fase III** De fase in de ontwikkeling van een nieuwe behandeling waar klinische onderzoeken worden uitgevoerd bij veel patiënten, om te bepalen of de behandeling effectief is.

**apoptose** Een vorm van celdood waarbij de cel gebruik maakt van gespecialiseerde signalen om zichzelf te doden.

**placebo** een placebo is een namaakmedicijn zonder actieve ingrediënten. Het placebo effect is een psychologisch effect waardoor mensen zich beter gaan voelen, zelfs als zij een pil nemen die niet werkt.

**neuron** Hersencel die informatie opslaat en doorgeeft.

**UHDRS** een gestandaardiseerd neurologisch onderzoek dat streeft naar een uniforme inschatting van de klinische verschijnselen van de ZvH

---

© HDBuzz 2011-2017. De inhoud van HDBuzz mag vrij gedeeld worden met anderen, onder de Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz is geen bron van medisch advies. Voor meer informatie ga naar [hdbuzz.net](http://hdbuzz.net)

Gegenereerd op 21 juli 2017 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/001>