

DANSKE KRÆFTFORSKNINGS DAGE 2025

C-vitamins rolle i behandlingen af blodkræft

Stine Ulrik Mikkelsen, læge, ph.d.

Afdeling for Blodsygdomme, Rigshospitalet

#DKD2025

#SamarbejdeOmKræft

Slido

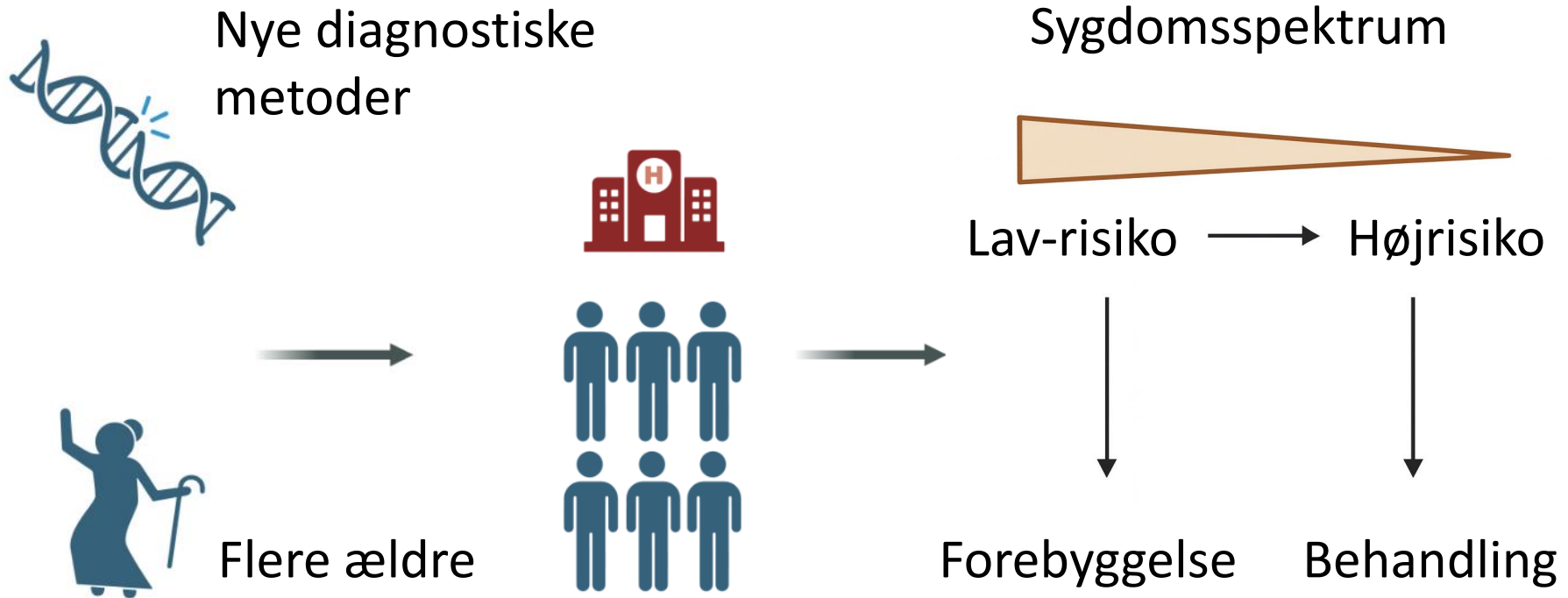
#131525

Program



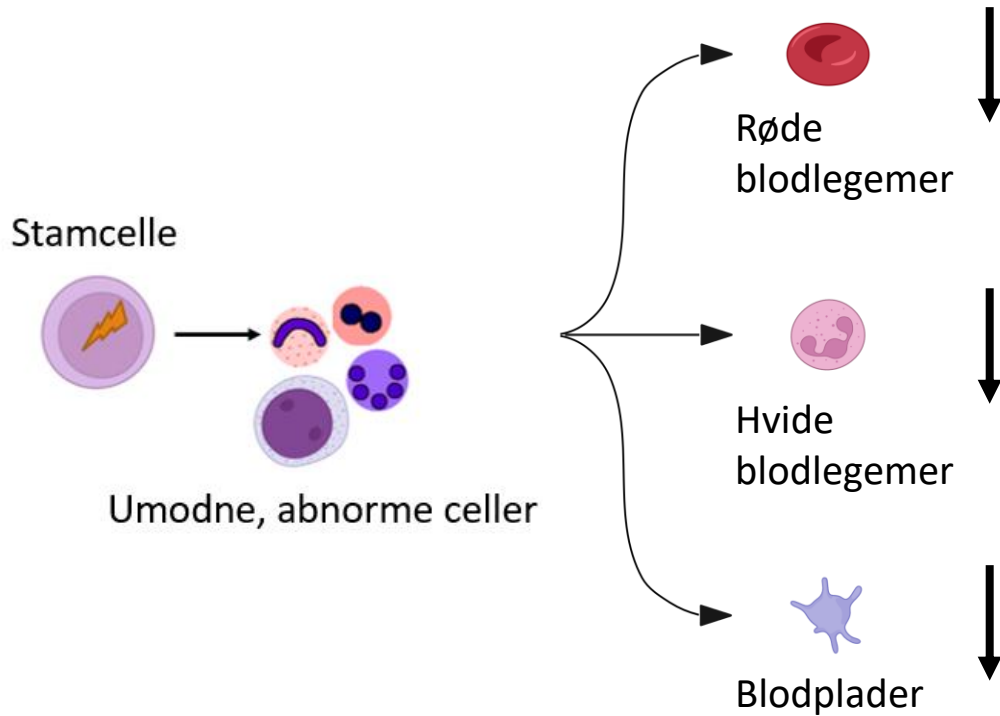
- Kort om myeloid blodkræft og hvorfor der er brug for ny behandling
- Hvorfor C-vitamin?
- EVITA: Klinisk studie med C-vitamin
- Opsummering
- Tak og spørgsmål

Der findes ingen forebyggende behandling til patienter med tidlige stadier af myeloid blodkræft



Myelodysplastisk syndrom (MDS)

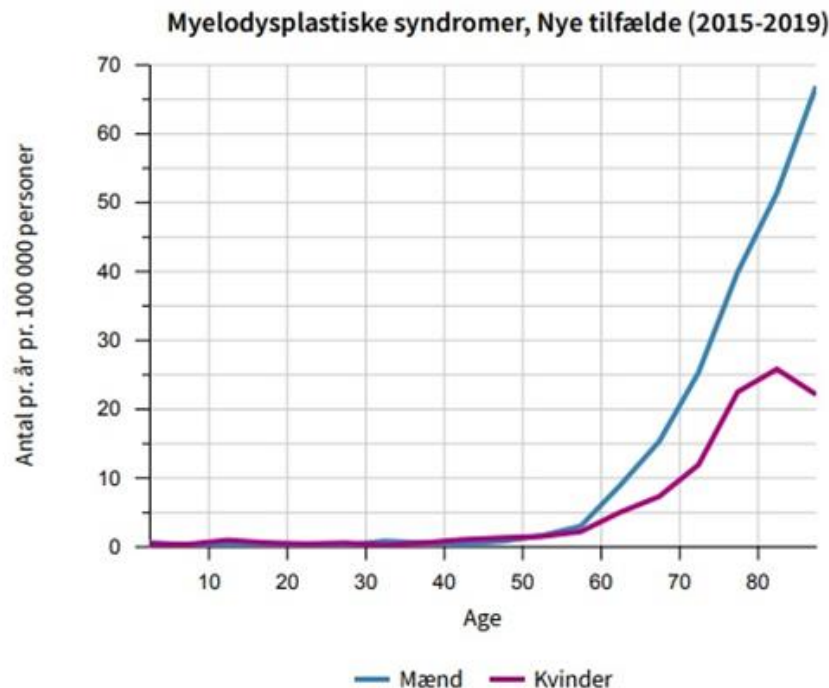
Karakteristika



- Blodmangel (cytopeni)
- Dysplasi (abnorme celler)
- Risiko for udvikling til akut myeloid leukæmi (AML)

Myelodysplastisk syndrom (MDS)

Epidemiologi



NORDCAN, Association of the Nordic Cancer Registries

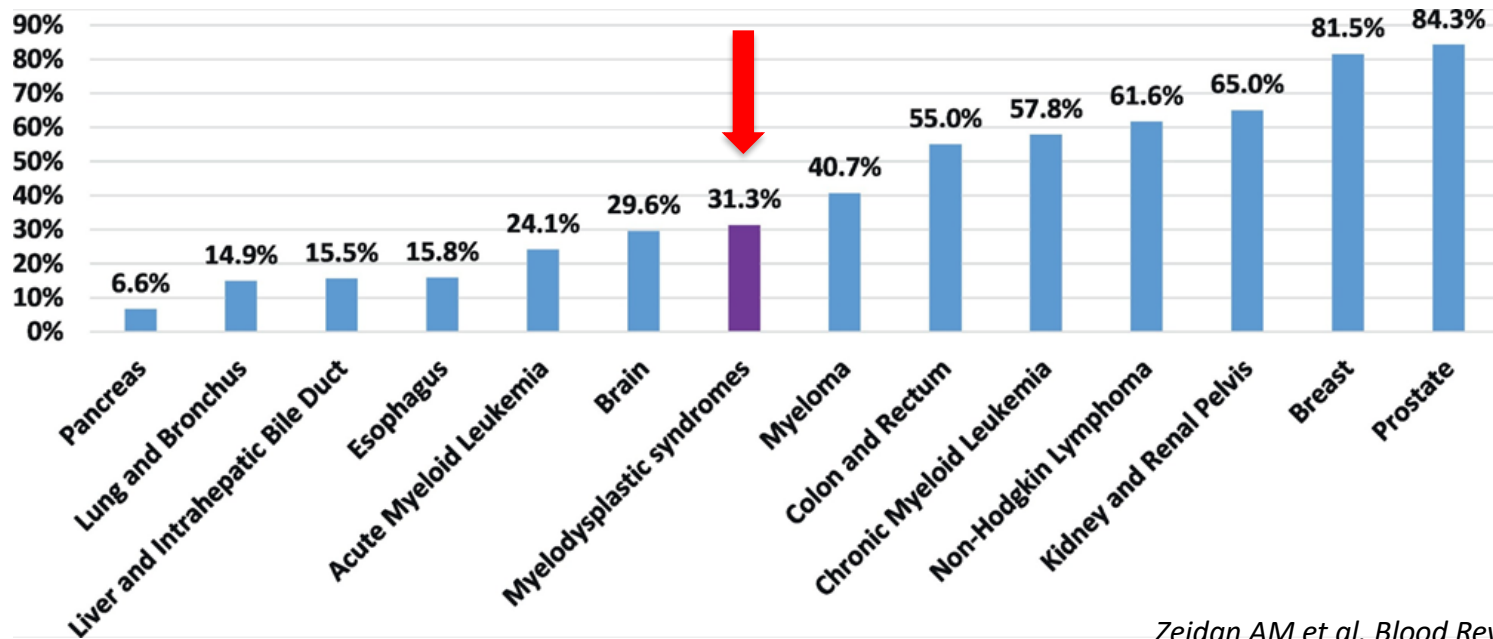
- Antal nye tilfælde i Danmark per år*: 338
- Gennemsnitsalder på diagnosetidspunktet: 75 år

*Gennemsnit for årene 2021-2023. *Kræftens Bekæmpelse* 2025.

Lauritsen TB et al. *Leuk Res.* 2023;128:107056.

Prognose

Fem-års overlevelsesrater hos patienter med solide og hæmatologiske kræftformer



Hvorfor C-vitamin?

Mutationer i *TET2*
medvirker til blodkræft¹

C-vitamin hæmmer leu-
kæmi i musemodeller^{4,5}

C-vitamin er
hjelpestof for *TET2*

Få bivirkninger,
tilgængeligt og billigt!

C-vitamin-mangel er
hyppig hos
kræftpatienter^{2,3}

Hypotese: Kan øge *TET2*-
aktiviteten og modulere
sygdomsaktivitet



¹Bernard E et al. *NEJM Evid.* 2022;1. ²Liu M et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113:10238–10244. ³Gillberg L, Grønbæk K et al. *Clin Epigen.* 2019;11:143. ⁴Agathocleous M et al. *Nature.* 2017;549:476–481. ⁵Guan Y et al. *Commun Biol.* 2020;3.

EVITA: Studiedesign

Internationalt, multicenter, dobbeltblindet, fase 2 randomiseret, placebo-kontrolleret studie på fire centre i Danmark og USA (NCT03682029)

Screening start: 1. november 2017

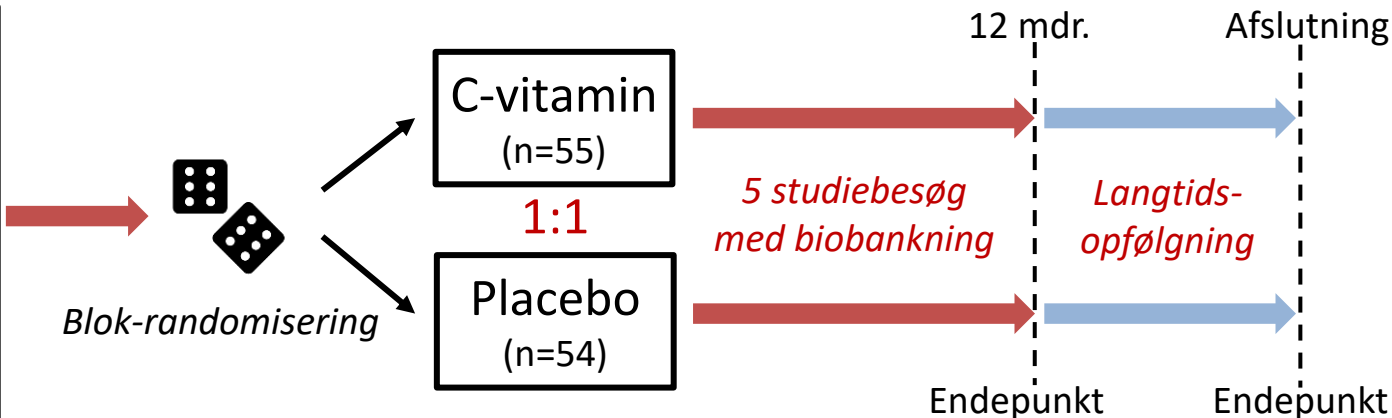
Studieafslutning (sidste patients sidste besøg): 27. september 2023

Intervention: Oralt C-vitamin 1000 mg dagligt vs. placebo i 12 måneder

Antal patienter: 109

Deltagelseskriterier:

- Alder ≥ 18 år
- CCUS *eller* lavere-risiko MDS *eller* MDS/MPN
- Somatisk mutation
- Ingen kræftbehandling sidste 6 mdr.
- Ophør med C-vitamin



EVITA: Endepunkter

Primært endepunkt

- Væksthastighed af blodcellekloner i behandlingsperioden

Sekundære endepunkter (udvalgte)

- Plasma-C-vitamin-koncentration
- Sikkerhed (uønskede hændelser)
- Immun- og inflammationsmarkører (cytokiner og kemokiner)
- Epigenetiske markører

Eksplorative analyser (post hoc)

- Overlevelse

EVITA: Baseline karakteristik

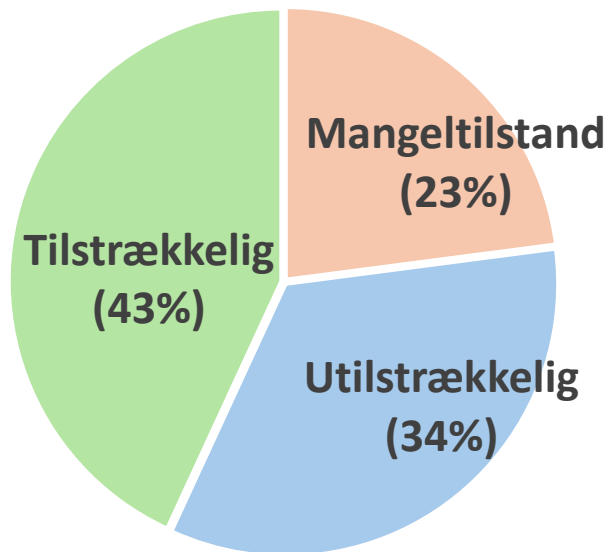
Characteristic	Placebo n=54	Vitamin C n=55
Age in years, median (IQR)	75.0 (70.1–79.4)	72.3 (66.7–78.7)
Age group, n (%)		
18-59	1 (2)	6 (11)
60-74	26 (48)	27 (49)
≥75	27 (50)	22 (40)
Male sex, n (%)	42 (78)	36 (65)
Diagnosis (WHO 2016), n (%)		
CCUS	17 (31)	20 (36)
MDS	22 (41)	19 (35)
CMML	12 (22)	12 (22)
Other MDS/MPN	1 (2)	3 (5)

Characteristic	Placebo n=54	Vitamin C n=55
No. of mutations, median (IQR)	2 (1–4)	3 (2–4)
>2 mutations, n (%)	23 (43)	30 (55)
Hematological parameters, median (IQR)		
Hemoglobin, mmol/L	7.1 (6.1–7.8)	7.4 (6.6–7.8)
Neutrophil count, x 10 ⁹ /L	2.4 (1.3–4.6)	3.0 (1.4–3.9)
Platelet count, x 10 ⁹ /L	134 (103–249)	150 (99–219)

EVITA: Resultater – C-vitamin-status

Godt halvdelen af alle inkluderede patienter (62 ud af 109) havde utilstrækkelig C-vitamin-koncentration

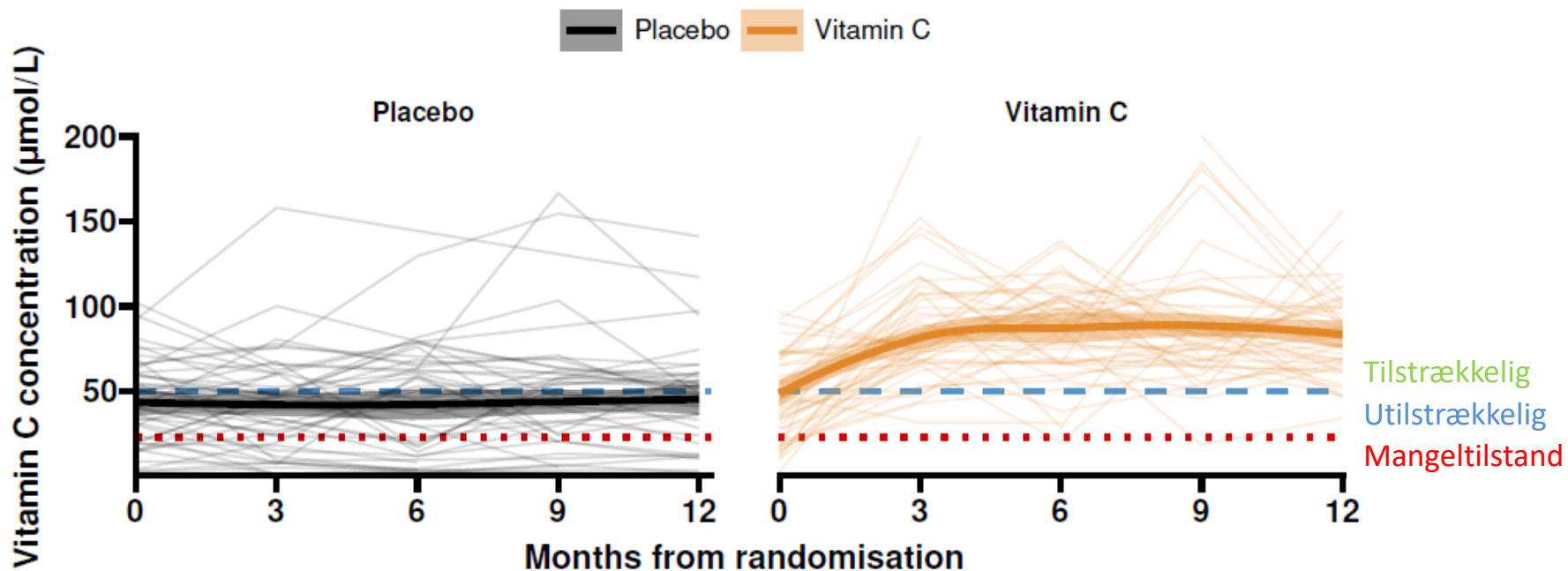
53% af patienter med tilstrækkelig C-vitamin-koncentration ved inklusion tog tilskud



■ Mangeltilstand (< 23 $\mu\text{mol/L}$) ■ Utilstrækkelig (23–49 $\mu\text{mol/L}$) ■ Tilstrækkelig (≥ 50 $\mu\text{mol/L}$)

EVITA: Resultater – C-vitamin

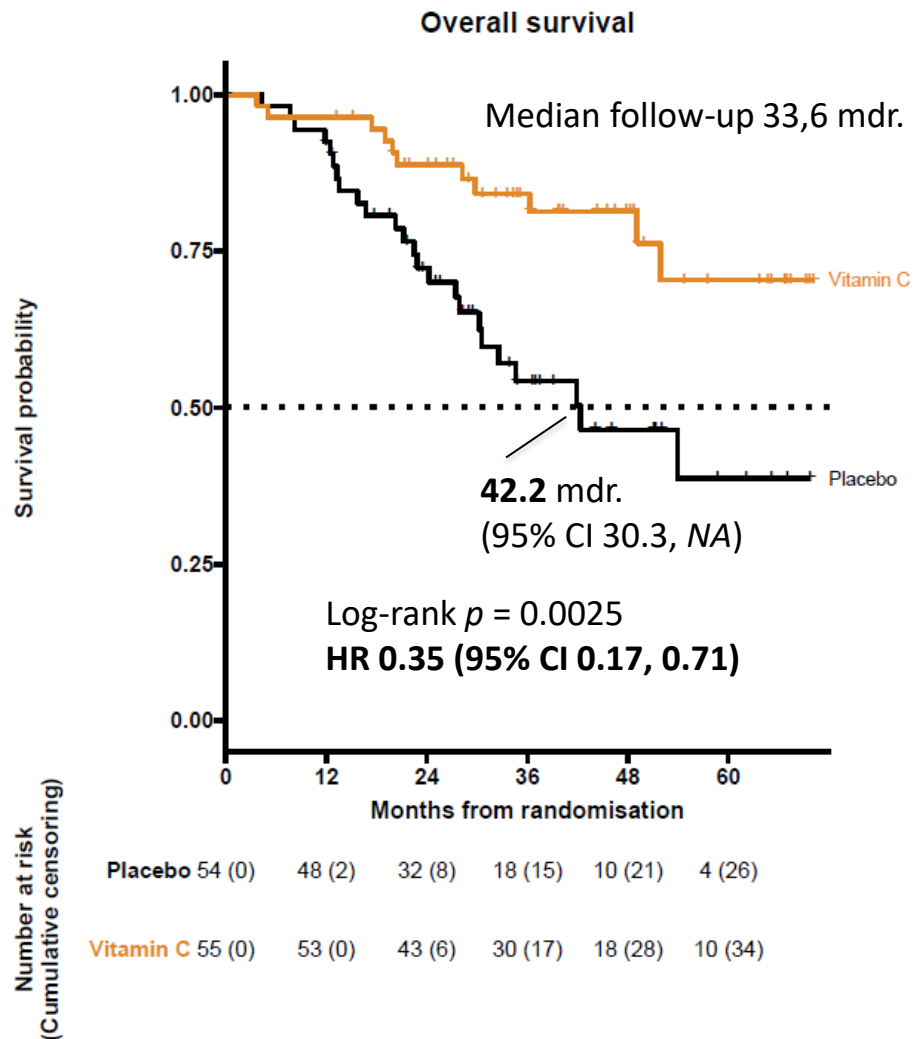
Tilskud med C-vitamin gav en hurtig og vedvarende mætningskoncentration i plasma med høj patient-efterlevelse (compliance)



EVITA: Resultater

— Overlevelse

Eksplorativ (post hoc) analyse:
Tilskud med C-vitamin var
forbundet med længere overlevelse



EVITA: Resultater – Sikkerhed

Oralt C-vitamin var generelt sikkert og veltolereret med færre alvorlige uønskede hændelser end hos placebo-gruppen (33% vs. 57%)

Uønskede og alvorlige uønskede hændelser

	Placebo n=53				C-vitamin n=55			
	Patienter, n (%)		Uønskede hændelser, n		Patienter, n (%)		Uønskede hændelser, n	
	Alle grader	Grad ≥ 3	Alle grader	Grad ≥ 3	Alle grader	Grad ≥ 3	Alle grader	Grad ≥ 3
Alle hændelser	32 (60)	28 (53)	82	56	24 (44)	18 (33)	54	39
Hændelser medførende behandlingsophør	1 (2)	1 (2)	1	1	3 (5)	0	3	0
Alvorlige uønskede hændelser	30 (57)	-	66	-	18 (33)	-	39	-

**Den samlede overlevelse var signifikant
længere i C-vitamin-gruppen.
Biologisk aktivitet til at underbygge
dette?**

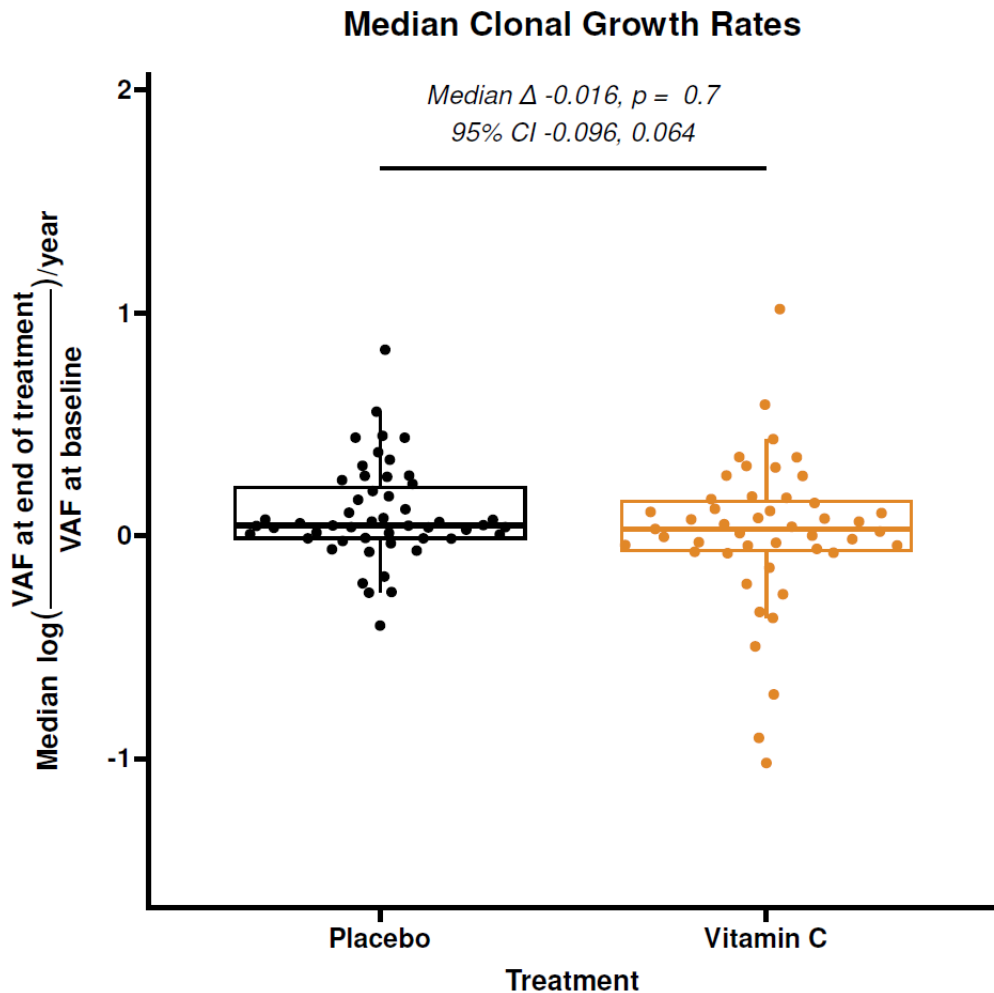


EVITA: Resultater

– Vækst af kloner

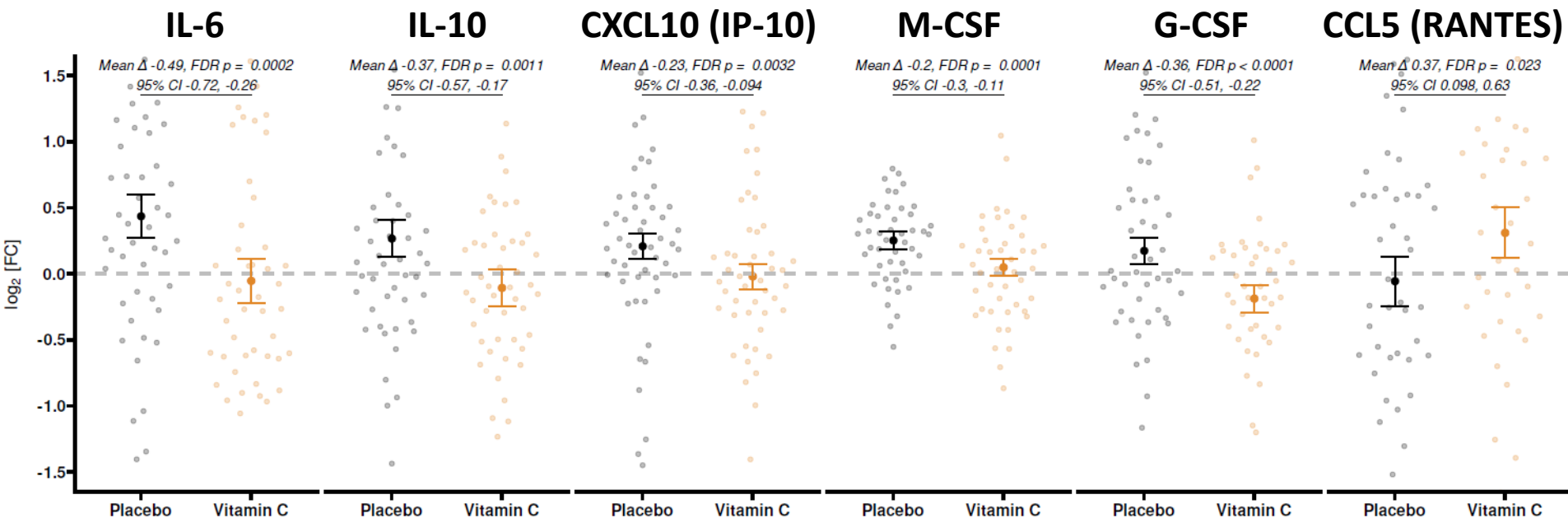
Klonal væksthastighed var ikke forskellig de to grupper imellem (det primære endepunkt)

Den mediane relative stigning i variantalfrekvens (klonstørrelse) var **4,6%** pr. år i placebo-gruppen og **3,03%** i C-vitamin-gruppen.



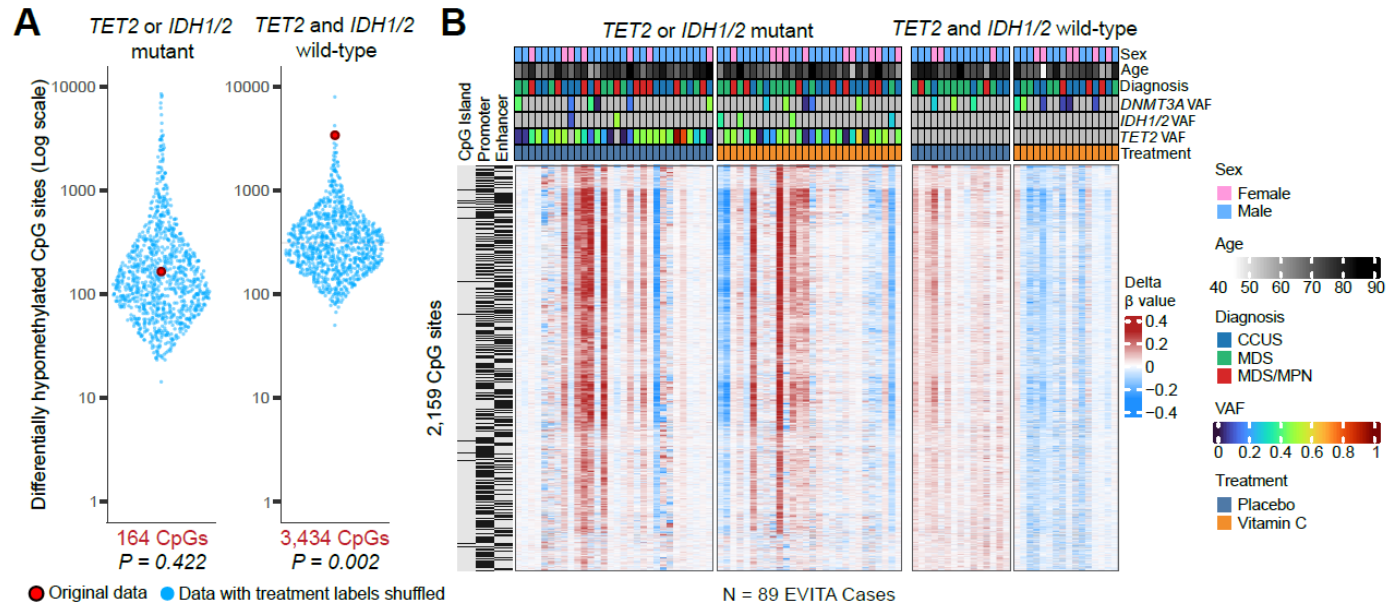
EVITA: Resultater – Immunmarkører

Ændringer i 6 ud af 19 cytokiner/kemokiner var signifikant forskellige mellem grupperne – med et mønster mod lavere-risiko-profil i C-vitamin-gruppen



EVITA: Resultater – Epigenetik

C-vitamin inducerede DNA-demetylering i 2.159 promotorer og enhancere hos patienter med intakt *TET2*, særligt relateret til gener for blodcelledannelse (hæmatopoiese), immunitet og inflammation – men ikke hos patienter med *TET2*-mutationer



Opsummering

- C-vitamin-tilskud øgede plasmakoncentration til mætningsniveau; høj patient-efterlevelse
- Primært endepunkt: Ingen forskel i klon-væksthastighed
- Oralt C-vitamin viste biologisk aktivitet: modulation af inflammation og epigenetiske ændringer i blodceller
- Længere overlevelse i C-vitamin-gruppen, men som eksplorativt fund og skal tolkes varsomt

Hypotesen skal afprøves i et større, definitivt fase 3-studie

Tak

Alle patienter og pårørende

Epigenom-laboratoriet, Rigshospitalet

Kirsten Grønbæk

Astrid Østergaard Mortensen

Ali Al-Mousawi

Amalie Bach Nielsen

Anders Pommer Vallentin

Krista Smidt Bech

Heidi Naomi Ottesen

Morten Rytter Tulstrup

Linn Gillberg

Jakob Werner Hansen

og alle de andre

Van Andel Institute, MI, USA

Peter A. Jones

Zachary Madaj

Peter W. Laird

Toshinori Hinoue

Stacey L. Thomas

Ryan D. Sheldon

Christine N. Isaguirre

Marie Adams

Stephen Baylin

Ryan Burgos



KØBENHAVNS
UNIVERSITET



Kræftens
Bekæmpelse

LIFE, Københavns Universitet

Jens Lykkesfeldt

Hæmatologisk Afdeling, Herlev Hospital

Bo Kok Mortensen

Hæmatologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Marianne Tang Severinsen

Jane Anne Nohl Division of Haematology, University of Southern California, CA, USA

Casey O'Connell



Rigshospitalet



AALBORG
UNIVERSITETSHOSPITAL



USC University of
Southern California

Biotech Research and Innovation Centre (BRIC), Københavns Universitet

Jakob Schmidt Jespersen

Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet

Mette Klarskov Andersen

Institut for Matematiske Fag, Københavns Universitet

Niels Richard Hansen

Finansiel støtte

Van Andel Institute - Stand Up to Cancer

Epigenetics Dream Team

Kræftens Bekæmpelse

Greater Copenhagen Health Science Partners

Novo Nordisk Fonden

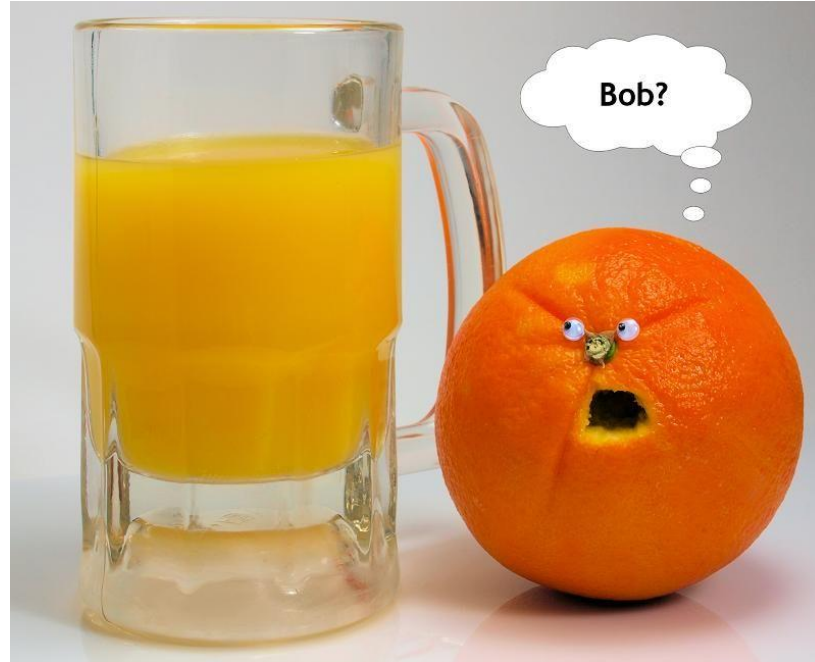


VAN ANDEL
INSTITUTE®



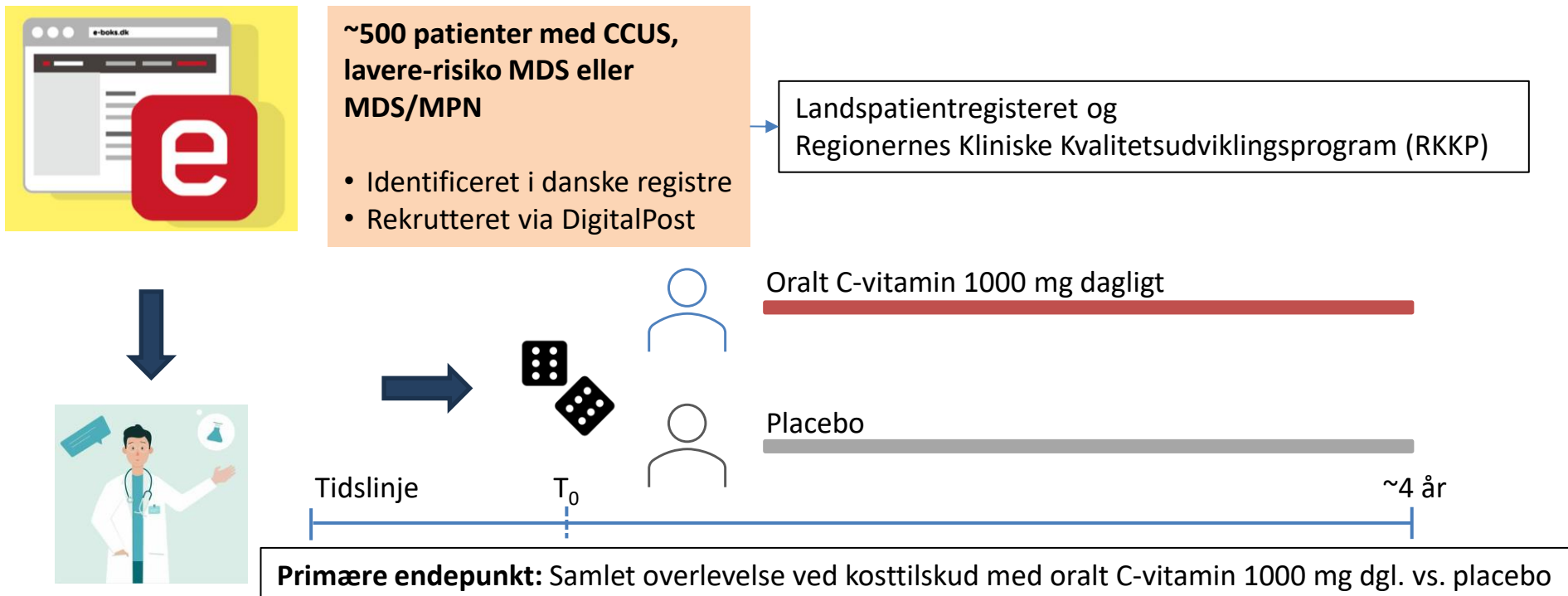
EPIGENETICS DREAM TEAM

Mange tak for jeres tid!
Spørgsmål er velkomne

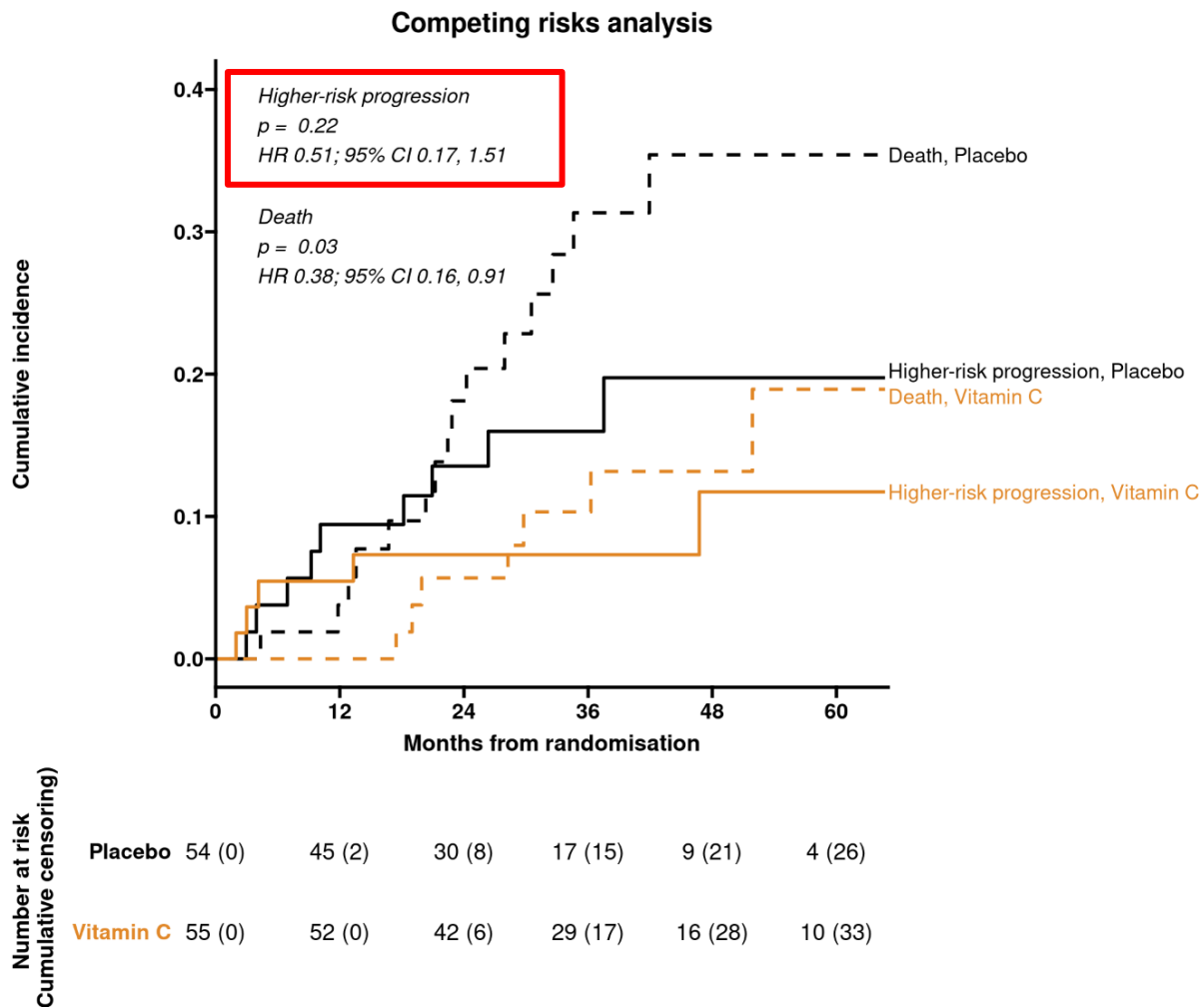


EVITA-4: Studiedesign

Pragmatisk, register-baseret, dobbeltblindet, fase 3 randomiseret, placebo-kontrolleret studie



EVITA – Progression



EVI-4: PRAGMATIC PHASE 3 RCT

SECONDARY OBJECTIVES

- Safety of the interventions (number of AEs, SAEs, and SARs, respectively, in each treatment group and number and ratio of participants with an AE, SAE, and SAR, respectively, in each treatment group).
- Response and recruitment rates.
- Protocol adherence.
- The effect of the interventions on the risk of all-cause hospitalization.
- The effect of the interventions on the risk of hospitalization for disease-related causes (i.e., infections, bleeding events, cytopenia-related conditions, disease progression).
- The effect of the interventions on the risk of progression to higher-risk disease or AML.
- The effect of the interventions on patient-reported symptoms and HRQoL as assessed by European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30)¹⁵ and the Hematological Malignancy Specific Patient-Reported Outcome Measure (HM-PRO)¹⁶.

Multivariable Analysis: Cox Proportional Hazards Model for Overall Survival

Variable	Hazard ratio	HR (95% CI)	
Vitamin C		0.425 (0.205, 0.882)	$P = 0.02$
Age (years)		1.045 (0.995, 1.097)	$P = 0.08$
Male		2.370 (0.949, 5.922)	$P = 0.06$
Hemoglobin levels at inclusion (g/dL)		0.540 (0.379, 0.769)	$P < 0.001$
Diagnosed with CCUS (yes/no)		0.660 (0.263, 1.657)	$P = 0.38$