

En patients oplevelse

af hæmatologisk kræftforskning ved Riget



Patientforeningen for Lymfekræft, Leukæmi og MDS

Egentlig skulle I nu have hørt Emmas patienthistorie, men hun har desværre ikke kunnet komme. I stedet skal I høre om mine oplevelser som MDS patient i forbindelse med hæmatologisk kræftforskning i overlæge Kirsten Grønbæks gruppe ved Epi-genom laboratoriet som er en forskningsenhed knyttet til Rigshospitalet. For jer, som ikke kender mig, så hedder jeg altså Niels Jensen, og jeg fik på min 23. bryllupsdag i 2005 af overlæge Tøffner Clausen stillet diagnosen MDS med multilinie dysplasi, og denne diagnose er senest blevet bekræftet ved en knoglemarvsprøve taget i begyndelsen af marts i år. Da Tøffner Clausen ikke mente han kunne gøre mere for mig 3 måneder senere blev sendt videre til overlæge - nu klinikleder - Lars Kjeldsen på Riget, og da han fik for meget administrativt arbejde blev jeg overladt til overlæge Kirsten Grønbæk, som stadig holder øje med min sygdom.

To forskningsprojekter



EVITA

- Kan vitamin C være godt for hæmatologiske kræftpatienter?

Præcisions medicinering - PTH

- Hvad kan tilbydes når første linie behandlingen ikke virker længere?



I dag vil jeg fortælle lidt om to forskningsprojekter, som jeg er blevet involveret i både som MDS patient og som medlem af LyLe siden Kirsten Grønæk i efteråret 2017 annoncerede på LyLes facebook side efter patienter, som kunne tænke sig at indgå i en følgegruppe knyttet til hendes forskningsprojekter. Idéen til patientinvolvering havde Kirsten faktisk fået i USA, hvor hun har tætte kontakter til deres pendant til vores "Knæk Cancer". Det første projekt hedder EVITA, og det har jeg faktisk også deltaget i som patient. EVITA står for Epigenetics, VITamin C and Abnormal hematopoiesis. Det sidste betyder unormal bloddannelse. Projektets formål er, at undersøge om høje doser af vitamin C kan have en positiv indflydelse på udviklingen MDS sygdommen uden samtidig at få kræftcellerne til at trive bedre. Det andet projekt drejer sig om præcisions medicinering af i første omgang MDS og akut leukæmi. Forkortelsen PTH står for Programme for Translational Hematology, og det betyder at man samarbejder på tværs mellem kliniske forskere, som arbejder med mennesker, og grundforskere, som arbejder i petriskåle og også med mindre forsøgs dyr. Det projekt forventer jeg også at blive involveret i som patient. Det projekt går ud på systematisk at undersøge hvad man skal tilbyde den enkelte MDS eller leukæmi patient når førsteliniebehandlingen ikke længere virker. Noget alt for mange i dag faktisk oplever.

EVITA

Epigenetics, VITamin C and Abnormal hematopoiesis

- Knoglemarvsprøver ved start, efter 3 måneder og ved afslutning
- Blodprøver på samme tidspunkter
- Spise piller hver aften, som enten indeholdt vitamin C eller placebo
- At prøverne må opbevares i op til 40 år
- At blive kontaktet om deltagelse i opfølgende forskningsprojekter



For at deltage i et klinisk forskningsprojekt som EVITA så skal underskrive en erklæring om informeret samtykke efter at have læst en beskrivelse af formålet med projektet og hvad man bliver udsat for som patient, der medvirker i projektet. Jeg var ikke helt tilfreds med beskrivelsen af projektet, så jeg editerede kraftigt i beskrivelsen, og sendte den til Kirsten Grønbæk og den ansvarlige forsker Læge Stine Ulrik Mikkelsen. Til min store forbavselse, så sendte de min beskrivelse videre til godkendelse i Etisk Råd. Det var en positiv oplevelse.

Ved at underskrive erklæringen sagde jeg ja til at disse fem ting. Personlig ser jeg en knoglemarvsprøve, som en lidt kompliceret blodprøve, så det bekymrede mig ikke. Jeg har nu efter 12 måneder afsluttet min deltagelse i projektet. Jeg tror, at jeg tog placebo i 12 måneder, men jeg ved det ikke, og vil først få det at vide når hele forskningsprojektet er afsluttet om et til to år. Grunden til, at jeg mener at have fået placebo, er en figur, som en amerikansk deltager i projektet viste under sin præsentation på EHA kongressen i Stockholm sidste sommer. Figuren viste data fra de første 17 patienter involveret i forsøget, og jeg var patient nummer 14. Alle de patienter, som havde fået vitamin C, udviste forhøjede hæmoglobin værdier, og alle de, som havde fået placebo udviste ingen ændring. Min blodtal ændrede sig ikke under min involvering i forsøget.

Jeg skrev faktisk også under på, at jeg ville besvare spørgeskemaer om livskvalitet og kost, men de spørgeskemaer har jeg ikke set noget til under min involvering i forsøget. Bemærk også, at ens tilsagn rækker ud i fremtiden. Dog kan man altid - inden projektet er afsluttet - trække sit tilsagn tilbage.

EVITA - Hvilke patienter kan deltage?

- MDS patienter hvis sygdom klassificeres som lav risiko

EVITA - Hvad med høj risiko MDS patienter?

- Hos disse patienter er forsøget koblet til behandlingsperioden med azacytidin



Det oprindelige EVITA projekt var kun godkendt til MDS patienter med lav risiko MDS. Men efter det nordiske MDS gruppemøde i 2018, så er et fælles nordisk projekt med vitamin C til høj risiko MDS patienter blevet defineret. Dette projekt er grundet den dårligere prognose for høj risiko MDS patienter defineret noget anderledes, og der vil gå længere tid med projektet, da man ikke selv i nordisk regi har mange høj risiko MDS patienter hvert år.

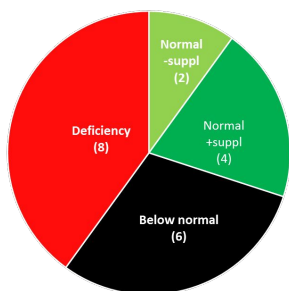
Under EVITA har man også gået videre end blot at interessere sig for vitamin C niveauet i blodplasmaet til også at udvikle metoder til at måle vitamin C niveauet i blodcellerne. Det kan muligvis have større betydning for mulighederne at forstå effekten af vitamin C.

EVITA - Lavt vitamin C niveau hos blodkræftpatienter

[Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Sep 13;113\(37\):10238-44. doi: 10.1073/pnas.1612262113. Epub 2016 Aug 29.](#)

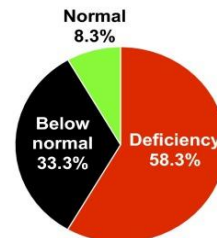
Vitamin C increases viral mimicry induced by 5-aza-2'-deoxycytidine.

[Liu M¹, Ohtani H¹, Zhou W¹, Ørskov AD², Charlet J³, Zhang YW⁴, Shen H¹, Baytin SB⁵, Liang G⁶, Grenbæk K⁷, Jones PA⁸.](#)



Baseline plasma vitamin C concentration

- 4 af 6 patienter med normalt vitamin C niveau fik supplerende vitamin C
- Alle patienter med lavt vitamin C niveau opnåede normalt vitamin C niveau med supplerende vitamin C



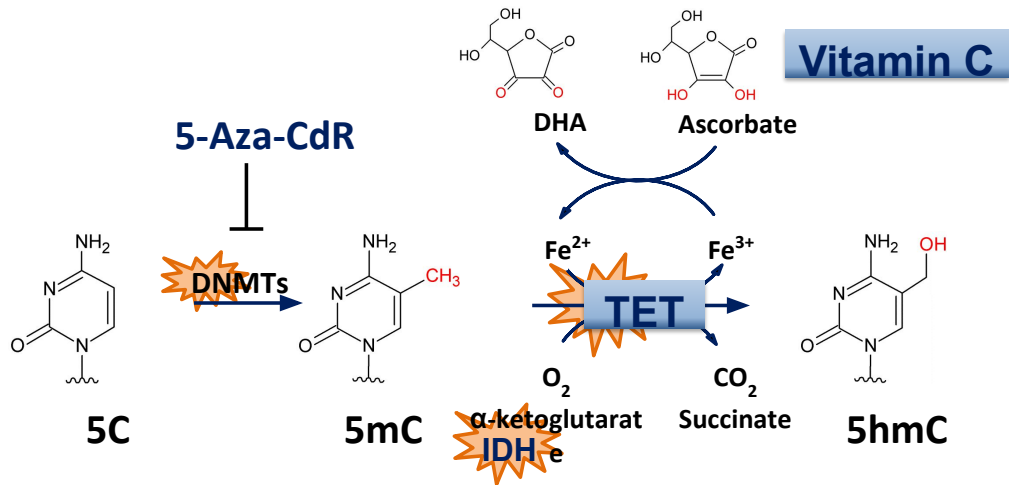
Vitamin C niveau i blodplasmaet

(Normal range: 26-84 μ M; deficiency: <11.4 μ M)

Adapteret fra Stine Ulrik Mikkelsen
præsentation den 14. marts 2018

Denne slide er lånt fra en præsentation af Stine Ulrik Mikkelsen. Den viser resultater fra et forsøg offentliggjort i 2016, som viste, at under 10% af blodkræftpatienter havde normalt niveau af vitamin C i blodplasmaet. Og at alle patienter med lavt vitamin C niveau opnåede normalt niveau med supplerende vitamin C. Så var spørgsmålet blot, om der kunne være nogle bivirkninger af vitamin C. Kunne vitamin C eksempelvis få kræftcellerne til at have det bedre? Det forsøger EVITA bl.a. at give svar på.

EVITA - Vitamin C er en co-faktor for TET enzymet



Adapteret fra Stine Ulrik Mikkelsen præsentation den 14. marts 2018

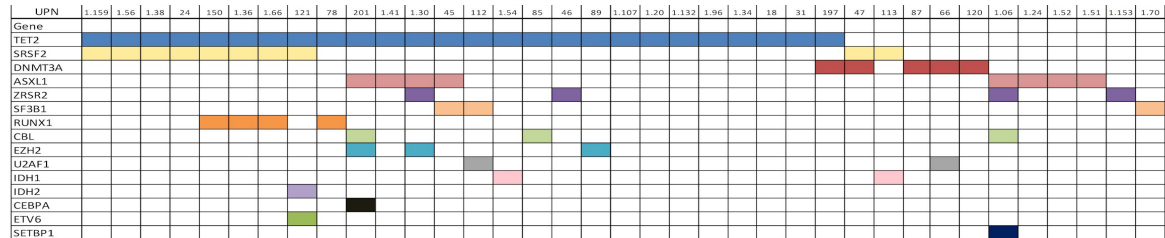
Formålet med denne slide, som også er lånt fra Stine Ulrik Mikkelsen præsentation er blot, at vise at vitamin C er central for virkningen af enzymet TET. Vitamin C fungerer i denne biologisk proces ligesom en katalysator i en kemisk reaktion i eksempelvis et raffinaderi. Reaktionen viser hvordan stoffet 5C bliver methyleret, dvs får tilføjet en methylgruppe, og bliver til 5mC. Enzymet TET befordrer en hydroxylering af 5mC, så det bliver til 5hmC. Udover dette er jeg ikke klar til at redegøre for kemien på denne slide. Der er ellers mange ting, som man kunne spørge om: fx hvad er jernets rolle? Har de noget med røde blodlegemer at gøre? Hvis vitamin C ved reaktion omdannes til DHA, hvordan bliver det så igen til vitamin C?

EVITA - TET2 er ofte muteret hos MDS patienter

Am J Hematol, 2016 Dec;91(12):1234-1238. doi: 10.1002/ajh.24554. Epub 2016 Nov 8.

Mutations in idiopathic cytopenia of undetermined significance assist diagnostics and correlate to dysplastic changes.

Hansen JW¹, Westman MK², Siø LD³, Saft L⁴, Kristensen LS¹, Ørskov AD¹, Treppendahl M¹, Andersen MK², Grønbaek K¹.



Nature, 2017 Sep 28;549(7673):476-481. doi: 10.1038/nature23876. Epub 2017 Aug 21.

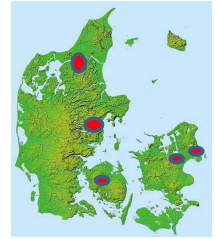
Ascorbate regulates haematopoietic stem cell function and leukaemogenesis.

Aqathodeous M¹, Meacham CE¹, Burgess RJ¹, Piskounova E¹, Zhao Z¹, Crane GM¹, Cowin BL¹, Bruner E¹, Murphy MM¹, Chen W², Spanourde GJ³, Hu Z¹, DeBerardinis RJ^{1,4}, Morrison SJ^{1,4}.

Adapteret fra Stine Ulrik Mikkelsen præsentation den 14. marts 2018

Til venstre i dette komplicerede diagram, som også er lånt fra Stine Ulrik Mikkelsens præsentation ses navnene på de enzymer, som oftest er muteret hos MDS patienter - og patienter med CCUS - et forstadige til MDS. Hver kolonne repræsenterer en MDS patient, så TET2 mutationen forekommer rigtigt mange gange. Derefter følger et flet bestående af SRSF2, DNMT3A, ASXL1 og RUNX1. Mange af de resterende mutationer ses kun hos en eller to MDS patienter i denne lille forsøgsgruppe.

EVITA - Involverer mange mennesker



The Epi-/Genome Laboratory, Dept. of Hematology, Rigshospitalet

Kirsten Grøn bæk
Andreas Due Ørskov
Jakob Werner Hansen
Linn Gillberg
Stine Ulrik Mikkelsen

Van Andel Research Institute (VARI), Grand Rapids, MI, USA

Peter A. Jones
Minmin Liu
Hitoshi Otani
Wanding Zhou
Peter Laird
Hui Shen
Scott Jewell

University of Southern California (USC), Los Angeles, CA, USA

Gangning Liang
Casey O'Connell

Imperial College Faculty of Medicine, London, UK

Petra Hajkova

Dept. of Disease Biology, Life Science Faculty, University of Copenhagen

Jens Lykkesfeldt

Dept. of Clinical Genetics, Rigshospitalet

Mette Klarskov Andersen

Dept. of Hematology, Herlev Hospital

Inge Høgh Dufva

Dept. of Hematology, Aarhus University Hospital

Mette Skov Holm

Dept. of Hematology, Zealand University Hospital

Morten Krogh Jensen

Nana Brochmann

Dept. of Hematology, Aalborg University Hospital

Marianne Tang Severinsen

Dept. of Hematology, Odense University Hospital

Klas Kræsten Raaschou-Jensen

Section for Immunology and Vaccinology, National Veterinary Institute, Technical University of Denmark (DTU)

Sine Reker Hadrup

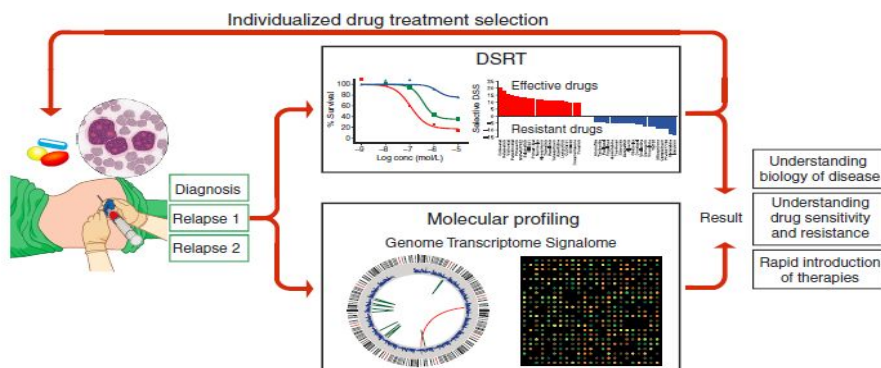


Van Andel Institute®



Dette slide med hele holdet bag EVITA har jeg også lånt fra Stine Ulrik Mikkelsens præsentation. MDS patienter fra hele Danmark har mulighed for at deltage i EVITA, og der er stadig plads til nye deltagere!

PTH - Behandling tilpasset den enkelte patient?



Adapteret fra Stine Ulrik Mikkelsen
præsentation den 29. september 2018

Denne slide har jeg lånt fra Stine Ulrik Mikkelsens præsentation ved LyLes temadag i København sidste efterår.

Idéen bag PTH eller præcisions medicinering er, at man mens patienten tilbydes en standard behandling efter eksisterende behandlingsprotokoller for MDS og akut leulæmi, så udtages prøver fra patienten, og disse prøver undergår dels en gensekventering og dels laboratorieundersøgelser. Gensekventering har til formål at undersøge hvilke mutationer patienten allerede har, og dermed give en bedre prognose. Laboratorieundersøgelserne omfatter screening af flere hundrede allerede godkendte lægemidler enkeltvis eller i kombinationer for deres effekt på patientens syge celler. Såfremt man finder stoffer som kan ødelægge de syge celler, så vil næste trin være at forsøge at få patientens knoglemarv til at vokse i en mus. Lykkes det så vil man forsøge at behandle patientens syge celler i musen med det aktive stof. Viser det sig, at det aktive stof har effekt på patientens syge celler i musen, så vil man når standard behandlingen ikke længere virker have et alternativ at tilbyde patienten.

PTH - Præcisions medicinering

- Støttes af Knæk Cancer med 20 M.kr.
 - MDS og leukæmi patienter fra hele Danmark kan deltage!
- Støttes af Novo Nordisk Fonden med 300 M.kr.
 - Udstyr til gensekventering dedikeret til projektet er indkøbt og indkøbt
 - Udstyr til etablering af laboratoriefaciliteter til screening er indkøbt og under test



Forsøget burde være gået i gang, men der er tilsyneladende nogle grænser mellem danske hospitaler, som er ganske svære at overkomme med vor nuværende sundhedssystem struktur. Bemærk, at Knæk Cancer alene dækker driftsomkostninger ved at gøre forsøget tilgængeligt for alle MDS og leukæmi patienter i hele Danmark. Det udstyr, som anvendes ved gensekventeringerne og det laboratorie udstyr, som anvendes ved screeninger er ganske dyrt, og er finansieret af en forskningsbevilling fra Novo Nordisk Fonden.

Dette projekt er meget anderledes end normale kliniske forsøg. Her må man nemlig godt informerer patienten om resultaterne inden forsøget er afsluttet. Det er faktisk nødvendigt.