

Palliative-D

- en randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind multicenter-studie av vitamin D-behandling till cancerpatienter i palliativ fas inskrivna i ASIH

Vitamin D

Vitamin D är ett steroidhormon som är viktigt för en rad olika funktioner i vår kropp. Adekvata vitamin D-nivåer behövs för att upprätthålla ett friskt skelett men också för ett välfungerande immunförsvar. I immunförsvaret är Vitamin D speciellt viktigt för att motverka att bakterier och virus tar sig in i kroppen via kroppens slemhinnor. Utöver detta påverkar vitamin D immunförsvaret genom att dämpa inflammation. Vitamin D-brist brukar definieras som 25-hydroxyvitamin D (25-OHD) i serum <50 nmol/L. Enligt flera studier rekommenderas dock att man ligger i intervallet 75–125 nmol/L för att immunförsvaret ska fungera optimalt.

Tidigare studier

I tidigare studier har vi och andra visat att vitamin D-behandling kan leda till minskat antal infektioner hos olika patientgrupper med vitamin D-brist. Vitamin D-behandlingen tolereras i regel väl och man har inte kunnat påvisa några risker, inte ens vid mycket höga doser under lång tid. Låga nivåer av Vitamin D förefaller också vara associerat med ökad risk för depressioner, trötthet och olika typer av smärttillstånd. Tidigare studier har visat att många cancerpatienter har låga till mycket låga nivåer av vitamin D.

Vi har i en egen observationell studie på ASIH Stockholm Södra från 2015 visat att mer än hälften av våra cancerpatienter hade vitamin D-brist. I denna studie såg vi också ett oväntat

samband mellan vitamin D-nivåerna och opioiddoserna, där låga vitamin D-nivåer var associerade med behov av högre opioiddoser, det vill säga mer smärta.

Med denna bakgrund gjorde vi en liten pilotstudie med vitamin D-behandling på cancerpatienter inskrivna vid ASIH. Vi behandlade 39 patienter i upp till tre månader med vitamin D, 4000 IE/dag, och jämförde med en obehandlad, matchad kontrollgrupp. I denna fall-kontrollstudie såg vi att redan efter en månad hade de vitamin D-behandlade patienterna relativt lägre behov av smärtmediciner jämfört med kontrollgruppen. Efter tre månader sågs även skillnader i antalet infektioner mellan grupperna (fig 1). För att med säkerhet kunna uttala sig om eventuella orsakssamband är det dock nödvändigt att genomföra en randomiserad och placebokontrollerad studie, eftersom risken för olika stör-faktorer (confounding) är stor i studier som saknar placebogrupp.

Palliative-D

Med denna bakgrund genomför vi nu "Palliative-D", en randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad multicenter-studie. Studien innebär att 254 patienter med palliativ cancerdiagnos inskrivna vid ASIH och med påvisad vitamin D-brist randomiseras till antingen vitamin D eller placebo i 12 veckor. Den primära frågeställningen är om vitamin D-behandling leder till minskad smärta, mätt som förändring i opioiddos. De sekundära

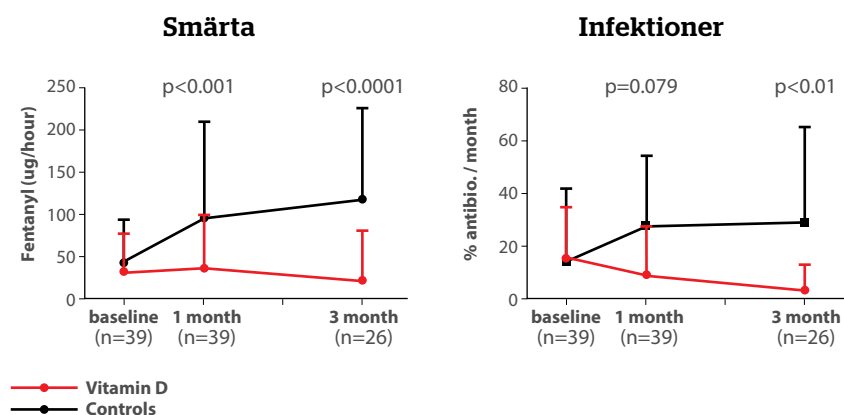


Fig 1: Förändring i smärta och antalet infektioner under 3 månaders behandling med vitamin D (röd linje) jämfört med en obehandlad kontrollgrupp (svart linje). Studien inkluderade 39 patienter med cancersjukdom i palliativt skede med vitamin D-brist. Kontrollgruppen består av 39 patienter matchade för cancer typ, ålder, kön och ungefärlig vitamin D-nivå vid baseline. Resultaten är från den publicerade pilotstudien.

Enkät från Nationella konferensen i palliativ vård, Östersund 11–12 mars 2020

Frågor:

1. Vad lockade dig till att delta i nationella konferensen?
2. Vad tar du med dig härifrån till din arbetsplats eller verksamhet?

Carla Nordgren

Läkare spec. intern-
medicin och kardiologi,
närskvårdsteamet
Södra Älvsborgs Sjukhus
i Borås:



1. Jag är här för att lära mig det palliativa tänkesättet, som jag inte är så bra på ännu. Jag har jobbat som läkare i 20 år, men bara tre år i närskvården. Vi har en palliativmedicinare i teamet och sjuksköterskorna är också duktiga på det palliativa, men jag behöver lära mig mer. Till exempel hoppas jag få veta mer om palliativ vård vid hjärtsvikt och njursvikt, det finns inte så mycket skrivet om det.

2. När och hur man ska hålla brytpunktsamtal, mer om prognostisering och om multisjuka äldre: Hur ska de behandlas, när gör man vad och hur länge? Jag vill samla erfarenheter från andra, inte minst om hur vi i Borås kan förbättra vårt teamarbete.



Cecilia Persson

Kurator, Palliativ vård
och ASIH i Ystad:

1. Jag är ny inom palliativ vård så för mig är det väldigt bra att få bredden. Det är också roligt att åka tillsammans med mina kollegor. Vi är sju stycken, och här kan vi lära känna varandra på ett annat sätt än i vardagen.

2. Det viktigaste är nog mer kunskap om teamutveckling och teamets roller. Jag hoppas att vi kan hålla diskussion och reflektion vid liv även hemma. Jag har också fått lära mig mer om hjärntumörsjukdom, som inte ingick i min utbildning. Jag är helt ensam i min roll, så det är viktigt att vi har lärt känna varandra bättre och vet mer om vad var och en gör – och inte gör.

frågeställningarna omfattar bland annat förändring i infektionsbörda, mätt som antal dagar med antibiotika per månad, självskattad fatigue och livskvalitet. Patienter rekryteras från tre olika ASIH i Stockholm – ASIH Stockholm Södra, ASIH Stockholm Norr och Stockholms Sjukhem. Studien påbörjades 2017 och beräknas vara klar under 2020.

För att kunna vara med i studien ska patienterna ha en cancersjukdom i palliativ fas med förväntad överlevnadstid på mer än tre månader och ha en påvisad vitamin D-brist. Patienterna får ej ha pågående behandling med vitamin D > 400 IE/ dag eller ha sänkt njurfunktion (eGFR > 30 ml/min). De får ej heller ha haft hyperkalcemi vid något mättillfälle de senaste två månaderna. Eftersom bara cirka hälften av patienterna förväntas ha vitamin D-brist behöver många provtas (screenas) för att hitta dem med brist som kan vara med. Alla som tillfrågas och samtycker till screening bidrar dock med material till en biobank och kliniska data till en stor databas för framtida studier, den så kallade "Palliative-D-kohorten". Denna bank med prover och kliniska data omfattar redan nu över 500 patienter.

De patienter som randomiseras till studieläkemedel får antingen vitamin D3 4000 IE/dag löst i olja eller bara olja (placebo) i 12 veckor. De tar 8 droppar per dag. Under studietiden görs uppföljningsbesök efter 4, 8 och 12 veckor där data om smärta (mätt som opioidkonsumtion), infektioner (mätt som antibiotikakonsumtion), symtomskattning och livskvalitet samlas in. Eventuella biverkningar registreras och om patienten tagit studieläkemedlet enligt ordination. Vid dessa tidpunkter tas även labprover för att säkerställa att patienter inte drabbas av njurpåverkan eller stigande kalcium. När studien är klar erbjuds alla patienter behandling med vitamin D om de önskar.

Betydelse

I dag saknas helt riktlinjer för tillskott av D-vitamin till patienter med

palliativ cancerdiagnos, vilket lämnar fältet öppet för subjektiva uppfattningar och ogrundade uttalanden om nytta och risker. För att med säkerhet veta om vitamin D-behandling har en positiv effekt behöver man göra randomiserade och kontrollerade studier, som Palliative-D. Ett positivt resultat i Palliative-D skulle innebära att man på ett enkelt och skonsamt sätt kan minska symtombörda för patienter med obotlig cancer. Men ett negativt resultat är också viktigt eftersom det innebär att vi då vet att vi inte behöver behandla vitamin D-brist hos våra patienter. Då patienter inkluderas oavsett cancertyp, ålder och kön är generaliserbarheten av resultaten relativt god. Studien är också helt akademiskt finansierad med anslag från Cancerfonden, Region Stockholm och Stockholms Sjukhem, det vill säga helt utan bindning till läkemedelsindustrin. Vi tror att detta ökar tillförlitligheten och vi hoppas att resultaten, positiva såväl som negativa, därmed får större genomslag.

PALLIATIVE-D ÄR I DAG den största randomiserade och placebokontrollerade studien som gjorts inom palliativ hemsjukvård i Sverige. Vi hoppas att den kan bana väg för fler stora, randomiserade, multicenter-studier inom palliativ vård framöver med syfte att förbättra kvaliteten den sista tiden i livet för våra patienter. ■

Artikeln med referenser finns på www.nrpv.se.



Caritha Klasson



Maria Helde-Frankling



Linda Björkhem-Bergman

ASIH Stockholm Södra, Stockholms Sjukhem och Karolinska Institutet, institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, sektionen för klinisk geriatrik.

Referenser:

1. Bergman P, Norlin AC, Hansen S, Rekha RS, Agerberth B, Björkhem-Bergman L, Ekstrom L, Lindh JD, Andersson J. Vitamin D3 supplementation in patients with frequent respiratory tract infections: a randomised and double-blind intervention study. *BMJ Open* 2012;2(6)
2. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, Esposito S, Ganmaa D, Ginde AA, Goodall EC, Grant CC, Griffiths CJ, Janssens W, Laaksi I, Manaseki-Holland S, Mauger D, Murdoch DR, Neale R, Rees JR, Simpson S, Jr., Stelmach I, Kumar GT, Urashima M, Camargo CA, Jr. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356:i6583.
3. Bergman P, Norlin AC, Hansen S, Björkhem-Bergman L. Vitamin D supplementation improves well-being in patients with frequent respiratory tract infections: a post hoc analysis of a randomized, placebo-controlled trial. *BMC Res Notes* 2015;8:498.
4. Gowda U, Mutowo MP, Smith BJ, Wluka AE, Renzaho AM. Vitamin D supplementation to reduce depression in adults: meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition* 2015;31(3):421-9.
5. Martinez-Alonso M, Dusso A, Ariza G, Nabal M. Vitamin D deficiency and its association with fatigue and quality of life in advanced cancer patients under palliative care: A cross-sectional study. *Palliat Med* 2016;30(1):89-96.
6. Helde-Frankling M, Björkhem-Bergman L. Vitamin D in Pain Management. *Int J Mol Sci* 2017;18(10)
7. Jaroudi S, Peiris A. Vitamin D Supplementation and Cancer Risk. *JAMA* 2017;318(3):299.
8. Mondul AM, Weinstein SJ, Layne TM, Albanes D. Vitamin D and Cancer Risk and Mortality: State of the Science, Gaps, and Challenges. *Epidemiol Rev* 2017;39(1):28-48.
9. Bergman P, Spertneder S, Höijer J, Bergqvist J, Björkhem-Bergman L. Low vitamin d levels are associated with higher opioid dose in palliative cancer patients - results from an observational study in sweden. *PLoS One* 2015;10(5):e0128223.
10. Helde-Frankling M, Hoijer J, Bergqvist J, Björkhem-Bergman L. Vitamin D supplementation to palliative cancer patients shows positive effects on pain and infections-Results from a matched case-control study. *PLoS One* 2017;12(8):e0184208.
11. Helde-Frankling M, Bergqvist J, Klasson C, Nordstrom M, Hoijer J, Bergman P, Björkhem-Bergman L. Vitamin D supplementation to palliative cancer patients: protocol of a double-blind, randomised controlled trial 'Palliative-D'. *BMJ Support Palliat Care* 2017;7(4):458-63.

Fig 1: Förändring i smärta och antalet infektioner under 3 månaders behandling med vitamin D (röd linje) jämfört med en obehandlad kontrollgrupp (svart linje). Studien inkluderade 39 patienter med cancersjukdom i palliativt skede med vitamin D brist. Kontrollgruppen består av 39 patienter matchade för cancertyp, ålder, kön och ungefärlig vitamin D nivå vid base-line. Resultaten är från den publicerade pilot-studien.¹⁰