

# Cancerpatienter i palliativ fas upplevde minskad fatigue av D-vitaminbehandling: effekten var tydligast hos män

2022-03-16

Referat av Linda Björkhem-Bergman, docent och överläkare

Referat av artikeln: Klasson C, Helde Frankling M, Warnqvist A, Sandberg C, Nordström M, Lundh-Hagelin C, Björkhem-Bergman L. Sex Differences in the Effect of Vitamin D on Fatigue in Palliative Cancer Care—A Post Hoc Analysis of the Randomized, Controlled Trial 'Palliative-D'; *Cancers*, 2022;14:

## Vad vet vi idag om D-vitaminets effekter?

- Vitamin D är viktigt för ett friskt skelett och ett välfungerande immunförsvar
- Vitamin D brist ger ökad känslighet för att drabbas av infektioner, främst luftvägsinfektioner
- Vitamin D brist kan bidra till ökad smärtekänslighet hos cancerpatienter
- Vitamin D brist är vanligare hos cancerpatienter med fatigue än de som inte har fatigue

## Vad tillför den här studien?

- Behandling av vitamin D brist kan minska fatigue hos cancerpatienter i palliativt skede, även om effekterna är måttliga
- Behandlingen är skonsam och ger inte upphov till några biverkningar
- Den positiva effekten av vitamin D på fatigue förfaller vara mer uttalad hos män än hos kvinnor.

## Bakgrund

Fatigue är svår trötthet/orkeslöshet som inte går att vila eller sova bort och är ett besvärande symptom för många patienter med obotbar cancer. Tyvärr saknas idag bra farmakologiska behandlingsalternativ och de som finns är behäftade med en del biverkningar och/eller tillvänjning [1].

## Studiens upplägg

I en nyligen genomförd studie inom ASIH i Stockholm, Palliative-D studien, visades att D-vitamin behandling i dosen 4000 IE/dag, dvs 5–10 gånger högre än dagligt rekommenderat intag enligt Livsmedelsverket, minskades både smärta och fatigue hos cancerpatienter i palliativ fas [2]. Effekterna på smärta var ganska måttliga och efter 12 veckors behandling hade de som fått D-vitamin en lägre smärtmedicinering motsvarande ca 10 mg morfin per dag jämfört med de som fått placebo. I studien som vi beskriver här undersökte vi istället D-vitaminets effekter på fatigue lite närmare och om det fanns eventuella könsskillnader [3]. Bakgrunden till studien var att vi tidigare noterat att det fanns ett samband mellan låga D-vitamin nivåer och hög grad av fatigue hos män men att detta samband saknades för kvinnor [4].

I studien studerades själv-skattad fatigue, mätt med Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS), för de 150 patienter som fullföljde Palliative-D studien. ESAS är en 11-gradig skala där fatigue och andra symptom skattas från 0 till 10 där 0 motsvarade "ingen fatigue" och 10 är "värsta tänkbara fatigue". En förbättring av fatigue med 1 ESAS poäng anses som en klinisk signifikant förbättring.

Studien var randomiserad, placebo-kontrollerad och dubbel-blind. Detta innebär att patienterna lottades till vitamin D eller placebo (randomisering) och att vare sig patienterna eller studieteamet visste om patienterna fick placebo eller vitamin D (dubbel-blind) förrän efter att studien var klar. Studien genomfördes under 2017–2020 på tre olika ASIH enheter i Stockholm, ASIH Stockholm Södra, ASIH Stockholm Norr och Stockholms Sjukhems ASIH. För att vara med i studien skulle man från början ha en påvisad vitamin D brist, vara över 18 år, ha obotbar cancer (alla typer av cancer), och med en uppskattad livslängd till mer än 3 månader vid studiens start. Man fick inte ha njursvikt eller tidigare hypercalcemi.

## Resultat

Fatigue förbättrades signifikant bland de D-vitamin behandlade männen med i genomsnitt  $-1.50$  ESAS poäng ( $p = 0,007$ ) medan skillnaden bland kvinnorna inte var statistiskt säkerställd. I studien undersöktes också om förbättringen av fatigue kunde förklaras av de minskade opioid-doserna i vitamin D-gruppen – men så var inte fallet. Effekten på fatigue kvarstod även efter att man justerat för förändringen i opioid-dos bland de vitamin D behandlade ( $p = 0.01$ ).

D-vitamin nivåerna steg signifikant hos både män och kvinnor som behandlades med D-vitamin, och t o m mer hos kvinnorna, vilket tyder på att deltagarna tog sitt D-vitamin enligt ordinationen. Skillnaderna mellan män och kvinnor kunde alltså inte förklaras av att kvinnorna inte tog sitt D-vitamin.

Olikheter i cancertyp, pågående cancerbehandling, om patienterna var kolektomerade (vilket kan påverka D-vitaminupptaget) och D-vitamin nivåerna från början kunde inte heller förklara skillnaden mellan könen enligt de analyser som tog hänsyn till dessa faktorer (de justerade analyser). Den positiva effekten på fatigue var dock signifikant först efter 12 veckors behandling och efter 4 och 8 veckor sågs inga effekter. Det innebär att patienter med kortare överlevnadstid än 12 veckor troligen inte har någon nytta av D-vitaminbehandling.

## Diskussion

Palliative-D studien är den första studien som visar att D-vitamin behandling kan ha positiva effekter på cancerutlöst fatigue och att det finns könsskillnader i D-vitaminets effekter. Styrkan med studien är att den baseras på data från en randomiserad, placebo-kontrollerad, dubbel-blind studie vilket innebär att risken för att fynden skulle bero på slumpen eller på olika "stör-faktorer" (confounding) är liten. Svagheter med studien är dock att det var ett stort bortfall i originalstudien och av de 244 som inkluderades från början var det bara 150 som slutförde alla 12 veckor. Den största orsaken till bortfall var att patienterna dog i sin cancersjukdom innan de fullföljt studien. En större studiegrupp skulle gett mer tillförlitliga resultat. En annan svaghet är att Palliative-D studien från början inte var utformad för att undersöka könsskillnader. Fatigue var också bara ett sekundärt utfallsmått i originalstudien som i stället hade sitt primära fokus på smärta. För att kunna dra säkra slutsatser behöver man göra en ny studie som är utformad för att specifikt studera fatigue och könsskillnader vid vitamin D behandling.

## Konklusion

Sammanfattningsvis, visade den aktuella studien att korrigerande av vitamin D brist till cancerpatienter inom palliativ vård förefaller kunna minska fatigue hos män, men inte med säkerhet hos kvinnor. Även om effekterna är relativt små är D-vitamin en skonsam behandling och även små effekter kan göra stor skillnad för symptombördan. Patienter där överlevnadstiden uppskattas till mindre än 12 veckor torde dock inte ha någon nytta av behandlingen.

## Referenser

1. Klasson C, Helde Frankling M, Lundh Hagelin C, Björkhem-Bergman L. Fatigue in Cancer Patients in Palliative Care-A Review on Pharmacological Interventions. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(5).
2. Helde Frankling M, Klasson C, Sandberg C, Nordstrom M, Warnqvist A, Bergqvist J, Bergman P, Bjorkhem-Bergman L. 'Palliative-D'-Vitamin D Supplementation to Palliative Cancer Patients: A Double Blind, Randomized Placebo-Controlled Multicenter Trial. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(15).
3. Klasson C, Helde Frankling M, Warnqvist A, Sandberg C, Nordstrom M, Lundh-Hagelin C, Bjorkhem-Bergman L. Sex Differences in the Effect of Vitamin D on Fatigue in Palliative Cancer Care—A Post Hoc Analysis of the Randomized, Controlled Trial 'Palliative-D'. *Cancers (Basel)*. 2022; 14:746.
4. Klasson C, Helde-Frankling M, Sandberg C, Nordstrom M, Lundh-Hagelin C, Bjorkhem-Bergman L. Vitamin D and Fatigue in Palliative Cancer: A Cross-Sectional Study of Sex Difference in Baseline Data from the Palliative D Cohort. *J Palliat Med*. 2021; 24(3):433-7.