

International workshop on HIV & Aging 2022: RAPPORT



Januari 2023

www.posithivagruppern.se
info@posithivagruppern.se

HIV & Aging 2022: nya rön kring hiv och åldrande

Den 13–14 oktober 2022 anordnade Virology Education sin årliga internationella workshop om hiv och åldrande. Vi har bevakat ett antal seminarier under årets workshop, och i denna sammanfattning kan du bland annat läsa om: biologiskt åldrande och olika sätt att ”mäta” detta; hiv- och åldersrelaterad samsjuklighet; nya läkemedel mot cellåldrande och inflammation; kognitiv påverkan och funktionsnedsättning; samt modeller för vård av äldre personer som lever med hiv.

Text: Ane Martínez Hoffart

Virology Education, som står bakom denna och andra internationella workshoppar om hiv, har arbetat med att främja forskning kring hiv och andra infektionssjukdomar sedan 1998. Posithiva Gruppen är sedan 2022 icke-finansiell sponsor (”endorser”) av Virology Educations workshop om hiv och åldrande samt dess workshop om hiv och kvinnor.

Workshoppen om hiv och åldrande innehöll olika sessions indelade i fyra övergripande teman: biologiskt åldrande; neurokognitiv funktionsnedsättning (exempelvis problem med uppmärksamhet och/eller minnet) hos åldrande personer med hiv; samsjuklighet; samt specialiserad vård för åldrande personer som lever med hiv. I programmet fanns även ett symposium (sponsrat av ViiV Healthcare) som handlade om åldrande och inflammation.

Innehåll:

Del 1: Biologiskt åldrande – ålder är inte bara en siffra	s. 3
Del 2: Samsjuklighet och läkemedelsanvändning hos åldrande personer som lever med hiv	s. 6
Del 3: Kognitiv och neurokognitiv funktionsnedsättning – hur hiv, fysiska och psykiska faktorer spelar roll	s. 8
Del 4: Inflammationens roll i åldrandet hos personer som lever med hiv	s. 11
Del 5: En bättre vård för äldre som lever med hiv – med hjälp av vilka modeller kan vi uppnå det?	s. 15

Del 1: Biologiskt åldrande – ålder är inte bara en siffra

I föreläsningarna som hölls under huvudrubriken biologiskt åldrande ("biological aging") pratade flera forskare om hur man kan "mäta" åldern och åldrandet. Många lyfte att kronologisk ålder inte räcker för att definiera vilka personer som är äldre, och särskilt inte i hivsammanhang eftersom många personer som lever med hiv "åldras snabbare".

Luigi Ferrucci (från National Institute on Aging, USA) visade upp nedan modell om *inre åldrande* ("intrinsic aging"). De röda cirklarna illustrerar skada, medan de blå cirklarna är en persons reserv av motståndskraft ("resilience"). En persons robusthet, eller storleken på ens reserv, kan påverka åldringsprocessen positivt eller negativt – exempelvis kan personer som är mindre robusta (som följd av medfödda eller andra faktorer) uppleva accelererat eller påskyndat åldrande, sade Ferrucci.

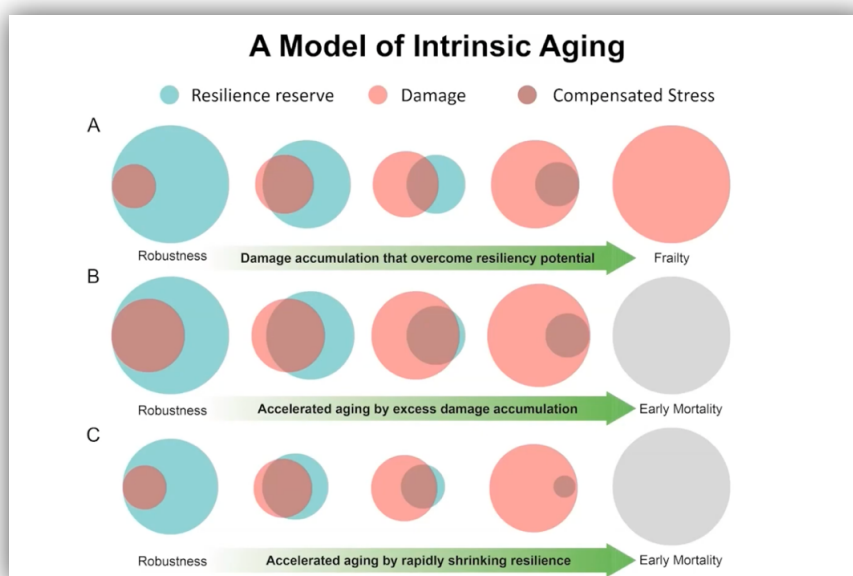


Bild från Luigi Ferruccis presentation.

Ferrucci sade att man kan titta på både *funktion*, *fenotyp* och *biologi* när man ska mäta åldrandet. *Funktion* kan till exempel handla om kognitiv och fysisk funktion, *fenotyp* kan handla om faktorer såsom hjärnhälsa och kroppssammansättning, medan den *biologiska* aspekten av åldrande kan handla om molekylära skador och förlust av stamceller. Dessa olika nivåer av åldrande påverkar varandra, men inte nödvändigtvis samtidigt. Man kan till exempel göra insatser på molekylär nivå för att förhindra att den funktionella nivån drabbas, sade Ferrucci.

Vidare sade Ferrucci att många forskare försökt mäta åldrandet genom modeller såsom "epigenetiska klockan" (utvecklat av Steve Horvath) och "PhenoAge" (utvecklat av Morgan Levine). Lite övergripande har man kommit fram till att långsammare åldrande kan ha samband med bra kost, träning, låg alkoholkonsumtion och hög socioekonomisk status, medan snabbare åldrande kan ha samband med magfett, högt blodtryck och inflammation i kroppen, berättade Ferrucci. Dock lyfte han att de flesta kliniska studier som försöker mäta åldrande är *tvärsnittsstudier*, alltså studier som undersöker en grupp individer vid ett enda tillfälle. Detta tycker han är problematiskt eftersom en 20-åring och en 100-åring har varit utsatta för helt olika externa faktorer och erfarenheter i livet som

beror på den tid de växt upp och levt i. Därför skulle Ferruci hellre vilja se *longitudinella* studier där information om en grupp individer registreras och följs upp över en längre tidsperiod.

Att mäta skörhet och resiliens

Många av forskarna pratade om det som på engelska kallas "frailty" – skörhet. Mary Clare Masters från Northwestern Memorial Hospital i USA sade att vuxna som lever med hiv blir sköra tidigare jämfört med generella befolkningen. Lite förenklat handlar skörhet om ökad sårbarhet. Trots att inte alla äldre blir sköra, så har skörhet ofta samband med högre ålder, sade Masters. Hon förklarade vidare att det finns olika metoder för att *mäta* skörhet. Dels finns något som heter "frailty syndrome" (skörhetssyndrom), som man har om man lider av tre av följande fem saker: långsam gång; svagt grepp; oavsiktlig viktninskning; utmattning; minskning av vanliga aktiviteter. Masters nämnde också att skörhet har samband med avvikelser i hjärnans vita substans, vilket man kan mäta genom att se på neuroavbildningar (hjärnröntgen). På neuroavbildningar hos sköra välbehandlade hivpositiva personer över 50 år har man sett att det förekommer minskat blodflöde till flera delar av hjärnan, och man har också observerat svagare nervbanor i den vita hjärnsubstansen, sade Masters.

En faktor som har samband med en persons grad av skörhet är resiliens ("resilience") eller motståndskraft. Hur mäter man den? Ferrucci förklarade det som att man inom vården ofta mäter människors reaktion på "challenge", utmaning, i samband med sjukdom. Det kan till exempel vara när man sätter en patient på ett löpband och mäter hjärtats prestation. Att göra det i mer vardagliga sammanhang är inte lika vanligt eller enkelt, men mätning av resiliens är enligt Ferrucci "young science" – ung vetenskap – som vi kommer se mycket mer av framöver. Han spådde att man i framtiden kommer börja prata om "resilientriker" ("resiliencitians") i stället för "geriatriker", eftersom det man behöver adressera är att personer saknar motståndskraft oberoende av kronologisk ålder.

Långa och korta telomerer

En sak som säger något om människans biologiska ålder är våra *telomerer*, som är den yttersta delen av våra kromosomer (se bild nedan). Närmare bestämt handlar det om längden på telomererna, då kortare telomerer är ett tecken på åldrande. Upal Roy (Univeristy of Texas, USA) lade fram resultaten från en studie kring längden på telomererna hos personer som tog TAF-baserade hivläkemedel jämfört med personer som tog TDF-baserade hivläkemedel. I studien följde man 121 hivpositiva personer under en period på 12 år. Man såg att personer som tog TAF-baserade hivmediciner hade kortare telomerer, vilket innebär att det kan finnas ett samband mellan TAF och prematurt eller "för tidigt" åldrande, sade Roy. Han påpekade dock att studien var relativt liten och att resultaten behöver bekräftas i större, kontrollerade studier.



De rosa delarna illustrerar "telomererna" på en kromosom.

Tidiga interventioner och förebyggande åtgärder

Ett medskick från flera av talarna som pratade om biologiskt åldrande var att man måste arbeta för att *förhindra* sjukdom, då det inte lönar sig att förlänga människors livslängd om man inte samtidigt arbetar för att förlänga tiden man kan leva med god hälsa ("in health"). Luigi Ferrucci lyfte att vården alltför ofta agerar först när sjukdom är ett faktum, och att man måste bli bättre på att mäta och utgå från personers motståndskraft samt ingripa när sjukdomar fortfarande är subkliniska (ej fullt utvecklade).

I frågestunden som hölls efter hans föreläsning fick Ferrucci en fråga kring hur man kan öka eller bibehålla motståndskraft. Han var tydlig i sitt svar: "det magiska pillret är fysisk aktivitet". Han pekade på att det är stor skillnad på att sitta helt stilla och att promenera i tio minuter, och att små insatser kan göra stor skillnad för hälsan och antalet levnadsår. Fysisk aktivitet är länkat till lägre risk för depression, ångest, hjärt-kärlsjukdom, samt reducerar inflammation i kroppen, sade Ferrucci. En åhörare frågade huruvida kalori restriktion, alltså ett minskat intag av kalorier över tid, kan ha en effekt på för tidigt åldrande. Ferrucci svarade att man sett goda resultat kring detta i djurstudier, men att resultaten hos människor är mer oklara. Det finns många fördelar med att personer med övervikt går ner i vikt, men kalori restriktion hos normalviktiga människor bör vi vara försiktiga med, sade han.

Senolytika – ungdomens källa?

I sessionen som handlade om biologiskt åldrande föreläste också professorn och forskaren James Kirkland (Mayo Clinic, USA). Han pratade om läkemedel mot *senescens*, eller "cellåldrande". Senescenta celler är celler som inte genomgår den celldöd som de är programmerade att genomgå, utan som i stället går in ett tillstånd där de inte längre delar sig eller gör någon aktiv nytta. Dessa senescenta celler utsöndrar olika ämnen som orsakar inflammation i vävnader, och tidigare studier har visat att personer som lever med hiv har ett högre antal av senescenta celler jämfört med hivnegativa personer.

Kirkland och en rad andra forskare genomför nu studier på en ny grupp av läkemedel som heter *senolytika*, som riktar sig in mot just senescenta celler. I pre-kliniska modeller har man sett att senolytika kan ha en positiv effekt på över 70 sjukdomar såsom diabetes, alzheimers, cancer och hudsjukdomar, och nyligen påbörjades en senolytika-studie för personer som lever med hiv i Chicago, berättade Kirkland. Förhoppningen är att man ska lyckas motverka det accelererande åldrandet som personer med hiv upplever, men man borde inte använda senolytika på egen hand innan det finns mer forskning på området, betonade Kirkland.

Del 2: Samsjuklighet och läkemedelsanvändning hos äldre personer som lever med hiv

En del av den internationella workshopen handlade om konkreta besvär och sjukdomar som kan uppstå hos personer som lever med hiv i samband med åldrande. Poonam Mathur (University of Maryland, USA) medverkade i sessionen om biologiskt åldrande, och sade att den förväntade livslängden hos personer som lever med hiv är 74 år jämfört med 80 år i övriga befolkningen. Varför är det så? Förutom den forskning som handlar om biologiskt åldrande i allmänhet, finns det forskning som handlar om samsjuklighet eller "komorbiditet" ("comorbidity").

Enligt Mathur har många forskare använt metoden Charlson Comorbidity Index (CCI) för att undersöka överlevnad hos personer som lever med hiv. Hon visade upp en modell där forskare jämfört hivpositiva och hivnegativa personer med samma CCI-resultat (lite förenklat samma antal och/eller kombination av redan existerande sjukdomar, läs mer om CCI [här](#)). Modellen visade att överlevnaden minskade vid hivdiagnos trots att den befintliga samsjukligheten var den samma för grupperna som jämfördes. Detta betyder troligen att befintliga sjukdomstillstånd försämrats som resultat av hivinfektionen, sade Mathur.

Njursjukdom

Christina Wyatt från Duke University i USA föreläste om njursjukdom. Hon berättade att ökad risk för njursjukdom hos personer som lever med hiv kan ha samband med immunpåverkan, men också med användandet av vissa hivmediciner såsom Tenofovir och Atazanavir. Förutom att vara medvetna om dessa faktorer, bör läkare identifiera om det finns traditionella risker såsom sjukdomshistorik i familjen, njursten, diabetes och/eller högt blodtryck, uppmanade Wyatt. Vidare sade hon att personer med förhöjd risk för njursjukdom bör undvika icke-steroida anti-inflammatoriska medel/NSAID (såsom Ipren, Voltaren, Tradil, Treo m.fl.) samt andra "nefrotoxiska" läkemedel, det vill säga läkemedel som ökar toxiciteten (graden av giftighet) i njurarna. Exempel på andra nefrotoxiska läkemedel är protonpumpshämmare (PPI), aciklovir, aminoglykosider, vissa typer av cytostatika (cellgifter), ACE-hämmare och angiotensinreceptorblockerare (ARB).

Wyatt uppmanade hivläkare att byta ut TDF (Tenofovir) och PI (proteasehämmare) till andra klasser av hivläkemedel hos personer med förhöjd risk för njursjukdom. Hon informerade också om att det är viktigt att sänka blodtrycket samt uppnå glykemisk kontroll (blodsockerkontroll). Om en person som lever med hiv har, eller håller på att utveckla, avancerad kronisk njursjukdom, måste en nefrolog (njurspecialist) kopplas in, sade Wyatt. Hon berättade att på den hivklinik där hon arbetar finns en nefrolog på plats vid ett tillfälle varje månad, men att hivvården ofta upplever svårigheter med att få kontakt med nefrologer. Om det blir aktuellt med njurdonation bör patienten förberedas på det i ett tidigt skede, sade Wyatt, och påminde också om att det i vissa länder, exempelvis USA, kan vara möjligt för personer som lever med hiv att motta organ från andra personer som lever med hiv, vilket kan göra väntetiden kortare.

Hjärt-kärlsjukdom

Christina Wyatt, som primärt föreläste om njursjukdom, lyfte också att det är viktigt att bemöta den ökade risk för hjärt-kärlsjukdom som personer som lever med hiv har. Personer med hiv som har en njursjukdom löper dessutom högre risk att utveckla hjärt-kärlsjukdom eftersom risken ökar ju lägre "GFR" (glomerulär filtrationshastighet) man har. Ett sätt att minska risken för hjärt-kärlsjukdom är

att sätta in en *statin*. Statiner är en grupp läkemedel som sänker kolesterolhalten i blodet, och som även kan användas profylaktiskt (förebyggande). Enligt Wyatt är statiner ganska säkra mediciner, men hon uppmanade ändå läkare att vara uppmärksamma på eventuella interaktioner med den aktuella personens hivläkemedel. Andra viktiga insatser för att minska riskerna för hjärt-kärlsjukdom är att sluta röka, gå ner i vikt samt öka den fysiska aktiviteten, sade Wyatt.

Läkemedelsanvändning och ”polyfarmaci”

Polyfarmaci (”polypharmacy”) är ett annat ord för att ta många läkemedel, och man använder oftast begreppet om någon som tar mer än fem läkemedel samtidigt. Nancy Sheehan från University of Montreal och McGill University Health Centre i Kanada pratade om en studie som gjorts bland personer som är över 65 år och som lever med hiv. I studien såg man att över 40% tog mer än fem mediciner utöver hivmedicinerna, och att några tog närmare 20–25 läkemedel. Dessutom var det många som stod på mediciner som inte var lämpliga för dem.

Sheehan uppmanade läkare att avskriva (”de-prescribe”) läkemedel som inte behövs, samt att ändra från trippel till dubbel hivbehandling om möjligt. Detta för att minska pillerbördan i syfte att undvika så kallad ”pill fatigue” som innebär att personer blir helt överväldigade eller trötta på mängden mediciner de måste ta. Hon påminde också om att ”start low, go slow” – alltså att starta på låga doser och trappa upp långsamt – borde vara ett mantra som gäller när man introducerar nya mediciner för äldre personer.

Del 3: Kognitiv och neurokognitiv funktionsnedsättning – hur hiv, fysiska och psykiska faktorer spelar roll

Många är intresserade av vad som händer med nervsystemet efter virusinfektioner såsom mässling, hiv och covid. En hel del av konferensen handlade om hiv och samband med så kallad neurokognitiv funktionsnedsättning. Till skillnad från det mer övergripande begreppet kognitiv funktionsnedsättning handlar *neurokognitiv funktionsnedsättning* om nedsatt kognitiv funktion som orsakats av medicinsk sjukdom (exempelvis infektioner) och inte av psykiatrisk sjukdom. Neurokognitiva funktioner är nära kopplade till särskilda områden, nervbanor eller nätverk i hjärnan, och exempel på sådana funktioner är förmågan att koncentrera sig, komma ihåg saker, prata samt att bearbeta information.

Mary Clare Masters berättade att neurokognitiv funktionsnedsättning är vanligt bland personer som lever med hiv, och att man såg de allvarligaste formerna för det innan de effektiva hivmedicinerna kom. Det finns dock milda och asymtomatiska former av neurokognitiv funktionsnedsättning kvar i relativt stor utsträckning hos personer som lever med välbehandlad hiv i dag, sade hon. Upal Roy (som föreläste om telomererna, se del 1) uppskattade att mellan 25 och 50% av personer som lever med hiv har en hivassocierad neurokognitiv funktionsnedsättning, och Kalen Peterson från Washington University School of Medicine in St. Louis, USA, sade att ungefär 33% av personer som lever med hiv upplever någon grad av kognitiv funktionsnedsättning.

Hivassocierad neurokognitiv sjukdom (HAND)

Eliezer Masliah från National Institute on Aging i USA föreläste om en följsjukdom till hiv som förkortas HAND – hivassocierad neurokognitiv sjukdom ("HIV associated neurocognitive disease"). Sjukdomen uppstår på grund av den kroniska inflammation som hiv orsakar, och är vanlig även hos personer som står på effektiv hivbehandling. Dock är den vanligast hos personer som lever med hiv som är över 50 år gamla, alltså är den åldersrelaterad, på liknande sätt som Alzheimers sjukdom. Masliah har forskat på samband mellan HAND och Alzheimers hos personer som lever med hiv, bland annat i syfte att ta reda på om sjukdomarna har samma påverkan på hjärnan, samt om de kan utvecklas parallellt eller om de förstärker varandra.

Enligt Masliah ser man att många av synapserna ("kontakterna" som vidarebefordrar signaler mellan nervceller i hjärnan) som är påverkade hos personer med Alzheimers också är påverkade hos personer med HAND. I hjärnan hos äldre personer med HAND ser man också ändrade mönster för Beta-Amyloid (A β) och ackumulation av A β i neuroner, informerade Masliah. A β är ett amyloid som är inblandad i Alzheimers sjukdom och andra neurologiska åkommor. Trots att olika studier pekar åt lite olika håll så menar Masliah att bevisen tyder på att äldre personer med hiv har liknande hjärnpatologiska karakteristika som personer med Alzheimers sjukdom, men att det behövs fler studier.

Samband mellan sociala faktorer och snabbare åldrande av hjärnan

Om vi rör oss bortom det *neurokognitiva* området och över till det kognitiva området i allmänhet, är det många som känner till att faktorer såsom stress och depression kan påverka den kognitiva funktionen hos människan. Mary Clare Masters påminde om att depression är en mycket vanlig samsjuklighet för äldre personer som lever med hiv, och Jessica Castilho från Vanderbilt University Medical Center i USA sade att förekomsten av depression bland personer som lever med hiv i USA ligger på någonstans mellan 12 och 67%. Castilho och hennes kollegor har undersökt samband

mellan depression, hiv, sociala förutsättningar och utvecklandet av olika sjukdomar såsom njursjukdom och diabetes. För att undersöka dessa samband har de använt en enkätmodell som kallas BFRSS ("Behavioral Risk Factor Surveillance Survey"). Modellen lämpar sig för att mäta psykiska besvär på grupp- eller community-nivå.

Nästan 5000 personer som lever med hiv deltog i Castilhos enkätstudie, där man tittade specifikt på riskerna för att utveckla högt blodtryck, ischemisk hjärtsjukdom, diabetes, dyslipidemi (rubbade blodfetter), kronisk njursjukdom och icke-aidsrelaterad cancer. Analysen visade att individuell depression var associerat med en högre börda av sjukdomar, medan den psykiska besvärslastbördan på community-nivå inte hade signifikant samband med utvecklandet av sjukdom. Dock fanns det individuella faktorer såsom ålder, kön och etnicitet som var associerade med ökad risk, sade Castilho.

Kalen Peterson pratade om vilka bestämningsfaktorer (förutsättningar) som påverkar hjärnans åldrande hos personer som lever med hiv. Han började med att konstatera att studier som har tittat på strukturella ändringar i hjärnan i samband med hiv har visat på prematur (för tidig) eller accelererad (uppsnabbad) förekomst av åldersliknande ändringar i hjärnans struktur och funktion. Dock är det svårt att veta om det är just hiv eller andra faktorer som leder till dessa ändringar, eftersom många personer som lever med hiv också påverkas av sociala faktorer såsom låg inkomst, traumatiska upplevelser i barndomen och missbruk, sade Peterson.

Peterson pratade om en enkät som heter "Early Life Stress Questionnaire" (ELSQ) som handlar om stress under barn- och ungdomsåren. I analys av denna ser man att en större andel personer som lever med hiv har upplevt traumatiska händelser ("major adverse events") såsom våld eller instabilitet i familjen jämfört med övriga befolkningen. Vidare pratade Peterson om hur man kan mäta "brain age gap" – hjärnåldersskillnad – med hjälp av att jämföra magnetröntgenbilder. Peterson förklarade att man först skapar en databas genom att mata in en stor andel magnetröntgenbilder från personer med normativa/normtypiska hjärnor i olika åldrar. Sedan jämför man dessa med en bild på hjärnan hos en person som inte ingår i databasen. Datorn visar sedan upp huruvida personen i fråga har ett hjärnåldrande som är hälsosamt eller accelererat. Både Petersons och andra forskares studier kring hjärnåldersskillnad visar på att hjärnåldrandet hos personer som lever med hiv är accelererat. Dock ser man också att det finns stor variation mellan individer inom gruppen personer som lever med hiv. Därför har Peterson och hans kollegor även gjort en analys där man tittat på olika faktorer och dess relation till varandra, och då såg man att följande faktorer hade en negativ effekt på hjärnans åldrande: hepatit C-infektion; att bo i ett utsatt område; att ha upplevt stress i barndomen; samt att ha kardiovaskulära problem.

Screening och åtgärder för att adressera "kognitiv skörhet"

Mary Clare Masters pratade också om vikten av att identifiera och mäta kognitiv funktionsnedsättning i koppling till skörhet ("frailty", se del 1 för mer om begreppet). Hon berättade att forskare länge tänkt att skörhet är en riskfaktor som gör en mer sårbar för yttre skada, men att man på senare tid även sett att skörhet ökar uttrycket ("symtombilden") av kroniska och förvärvade sjukdomar, inklusive Alzheimers. En överlappning mellan (fysisk) skörhet och kognitiv funktionsnedsättning har lett till att man pratar mer och mer om "kognitiv skörhet" ("cognitive frailty"), sade Masters.

Masters berättade att personer som lever med hiv som är sköra samt har kognitiv funktionsnedsättning har större risk för fall, sjukdom och död, och att hon därför är förvånad över att läkare inte gör mer för att adressera kognitiv funktionsnedsättning och skörhet bland personer

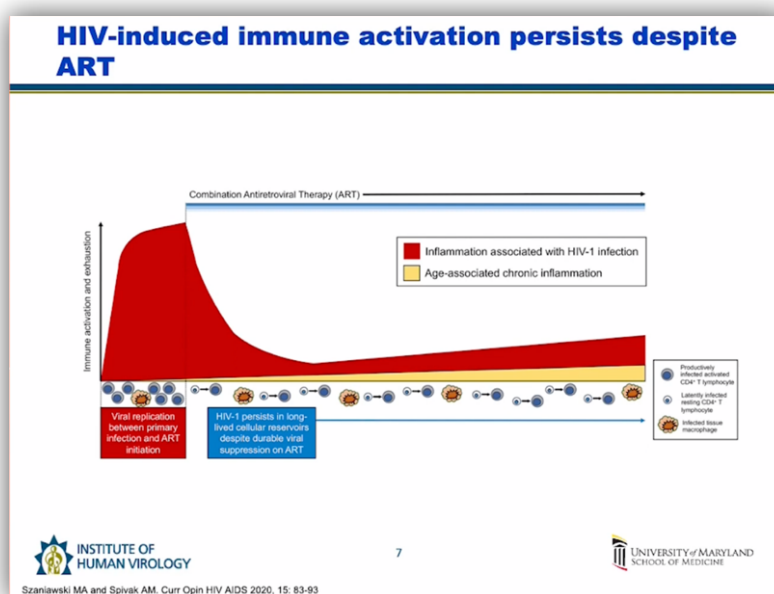
med hiv. Hon föreslog att läkare som tycker att det är svårt att adressera detta kan rikta in sig på behandling av enskilda faktorer som man vet bidrar till dessa tillstånd, exempelvis depression, diabetes, dålig kost, stillasittande och hjärtkärlsjukdom. Beau Ances från Washington University in Saint Louis är engagerad i att neurologisk bedömning ska göras i större utsträckning. Det innebär att "screena" personer för kognitiv funktionsnedsättning. Han lyfte att det är viktigt att börja med att hitta "baseline" – alltså utgångsläget. Man vill försöka förstå hur personen fungerat tidigare jämfört med nu. I den processen kan man till exempel involvera någon som känner personen för att ta reda på hur den kognitiva funktionen ändrats, sade Ances.

Del 4: Inflammationens roll i åldrandet hos personer som lever med hiv

Vad är inflammation, och vilka samband finns mellan hiv och inflammation? Peter Hunt (från University of California San Francisco, USA) föreläste om sambandet mellan inflammation och åldrande, eller "inflamm-aging" (en term som lanserats av forskaren Claudio Franceschi). Hunt berättade att vi i alla våra vävnader har ett nätverk av celler som arbetar mot åldrande. Cellerna responderar mot så kallade "yttre stressorer" (exempelvis virusinfektioner). När cellerna responderar mot stress uppstår inflammation. Akut inflammation är således en normal och även skyddande mekanism, eftersom det skyddar mot infektion. Kronisk inflammation är dock en skadlig mekanism, och den kroniska inflammationen (observerad genom mätning av IL-6) ökar med åldern hos alla. Varför det är så vet man inte riktigt, men en del av svaret kan ligga i att evolutionen inte "bryr sig" om sjukdomar eller tillstånd som uppstår efter reproduktiv ålder, sade Hunt.

Hunt förklarade vidare att kronisk inflammation försämrar stressresponsen, alltså att vi responderar sämre på stressorer. Detta eftersom celler som redan responderar eller som har responderat på något, inte är lika bra på att respondera på andra stressorer. Julian Falutz från McGill University i Kanada berättade att kronisk inflammation är associerad med många åldersrelaterade sjukdomar såsom cancer, benskörhet, neurologiska sjukdomar, psoriasis, metabola sjukdomar, hjärt-kärlsjukdomar, cancer och inte minst utvecklandet av skörhet.

Hur ser det då ut med inflammationen hos personer som lever och åldras med hiv? Poonam Mathur, som medverkade i sessionen om biologiskt åldrande, föreläste också om inflammation. Som många vet uppstår en immunaktivering och inflammation i samband med att man får hiv. När hivmediciner sätts in minskar inflammationen, men den försvinner inte helt. Med åldern kommer även åldersrelaterad inflammation "ovanpå" den hivrelaterade inflammationen. Graden av inflammation kan illustreras med hjälp av nedan modell. Det röda området är inflammation som orsakas av hiv, och det gula området är åldersrelaterad inflammation.



Också Falutz berättade om den ökande graden av inflammation hos äldre som lever med hiv, och visade upp samma modell som Mathur. Han informerade om att man hos sena testare ("late testers", dvs. personer som vid testning redan har kraftigt påverkat immunförsvar med lågt antal CD4-celler) som är äldre ser att immunförsvaret återhämtar sig sämre. Trots att virusnivåerna går ner uppnår man inte normala förhållanden mellan CD4 och CD8 på samma sätt som de flesta yngre gör.

Kronisk immunaktivering och kronisk inflammation är tätt sammanlänkade. Mathur berättade att den tydligaste markören för hivorsakad immunaktivering är "uttrycket" ("expression", förekomsten) av CD38. CD38 är ett glykoprotein som finns på ytan av många immunceller, inklusive CD4-, och CD8- celler. I en studie som Mathur varit med och genomfört studerade man CD38 hos personer som lever med hiv. Man såg att en hög andel T-celler (CD8+) som uttryckte CD38 fanns kvar i kroppen även hos personer som stod på hivbehandling. Enligt Mathur och hennes kollegor kan CD38 vara en av de drivande faktorerna bakom den ökade kroniska inflammationen hos välbehandlade personer som lever med hiv.

Neuroinflammation – vad är det och vilka besvär kan uppstå?

Också på området inflammation går det att prata om olika typer av inflammation, exempelvis *neuroinflammation*, som innebär kronisk inflammation i nervsystemet. Azin Tavasoli från ett forskningsprogram vid University of California, San Diego i USA, pratade om "CHARTER"-studien. I den studien har man tittat på varför det är så att personer som lever med hiv upplever *neurodegeneration*, alltså nedbrytning och/eller död av nervceller i högre grad än andra. I studien följde man 108 personer som lever med hiv i USA under en period på 12 år. Forskarna mätte hur olika biomarkörer (exempelvis CRP, D-dimer, IL-6 och Tau) ändrades över tid. Resultaten från studien visade att ökad systemisk inflammation, neuroinflammation och immunaktivering hos personer som lever med hiv är associerat med en ökning i neurodegeneration. Att reducera systemisk inflammation och neuroinflammation kan med andra ord sakta ner eller reversera ("backa") nedbrytningen av nervceller hos personer som lever med hiv, konkluderade Tavasoli.

Hur kan man minska inflammationen?

Med tanke på de många negativa konsekvenserna av kronisk inflammation är den stora frågan: hur kan man reducera inflammationen? Peter Hunt berättade om olika studier på området. Dels finns en studie genomförd på (hivnegativa) personer med hjärtsjukdom från 2017, som visade att läkemedlet Canakinumab (som riktar sig in på inflammationsmarkören IL-1b) reducerade både inflammationen och riskerna för hjärtkärlsjukdom. Dock såg man att läkemedlet samtidigt ökade risken för sepsis (blodförgiftning), vilket gör att man inte använt denna behandling i klinisk praxis.

Hunt berättade också om en liten pilotstudie från 2018, genomförd bland personer som lever med hiv. Denna visade att Canakinumab kan minska inflammationen hos personer som lever med hiv, men att den inte påverkade T-cellernas immunrespons. Dessa två studier är enligt Hunt exempel på att det finns risker med att rikta sig in på specifika inflammations"vägar" ("pathways"). Detta eftersom utfallet, om man inte lyckas blockera alla vägar, kan bli att andra vägar ger ännu mer inflammation. Sedan finns det också risk för att infektionsrisken ökar när man försöker dämpa inflammationen, eftersom inflammation i utgångspunkten är en del av immunförsvaret, sade Hunt.

Som ett alternativ till att rikta sig in på specifika inflammationsmarkörer kan man försöka förstå vad som är de underliggande orsakerna till inflammation. Till exempel kan det handla om hivreservoarer, cytomegalovirus (CMV) och mikrobakteriell translokering (levande bakteriers förflyttning från mag-tarmkanalen till organ utanför tarmarna), sade Hunt. För att få en tydligare

bild av vad som kan påverka vad, har Hunt och andra forskare tagit fram en modell utformad som ett träd. Syftet är att tydligare illustrera vilka faktorer som är underliggande orsaker och vilka som är symptom:

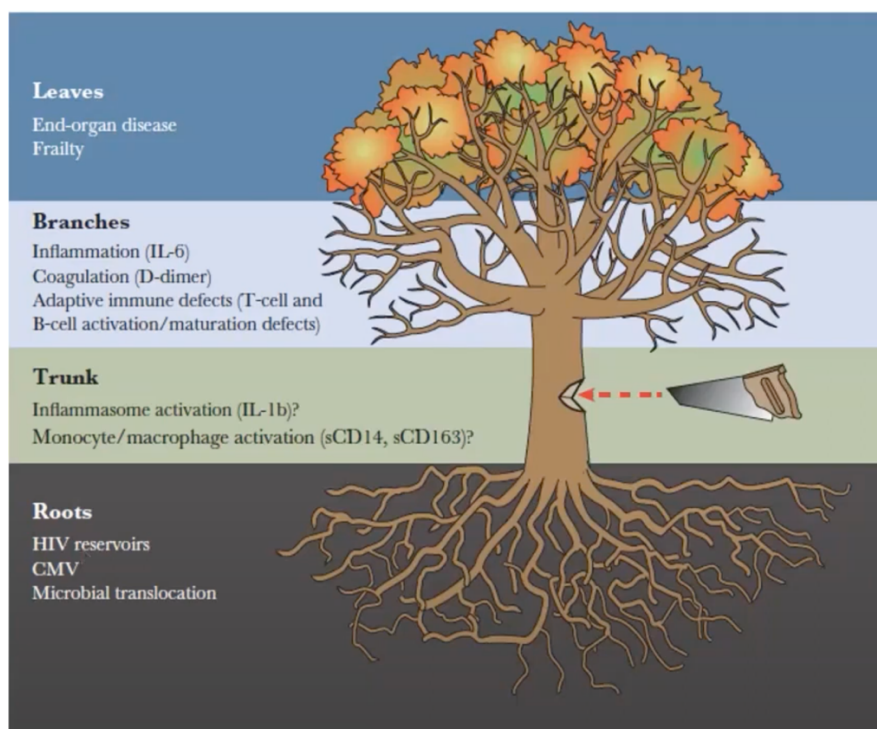


Bild från Peter Hunts presentation, ref: Justice, JID, 2018

Det finns också forskning som tyder på att minskande nivåer av hormoner såsom östrogen spelar en roll i ökningen av inflammationen hos personer som lever med hiv (se till exempel [detta webinarium](#) med Peter Hunt, anordnat av Posithiva Gruppens Kunskapsnätverk för kvinnor som lever med hiv i september 2022).

Under en frågestund fick Poonam Mathur en fråga kring interaktionen mellan hormoner och inflammatoriska markörer. Mathur lyfte att forskning från 90-talet visat på att hormonersättningsterapi (i samband med klimakteriet) kan öka vissa inflammatoriska markörer, medan studier på sköldkörtelhormon visat på reducerad inflammation. Slutsatserna är olika beroende på vilket hormon som undersöks, och det behöver forskas mer på detta, sade Mathur.

Geroprotektorer, kost och träning

Julian Falutz föreläste om vilka interventioner från geroforskningen ("geroscience", det vetenskapliga område som undersöker samband mellan åldrande och kronisk sjukdom) som kan användas för att minska immunaktivering och inflammation hos personer som lever med hiv. Han berättade att det i den allmänna (icke hivpositiva) befolkningen nu för tiden forskas på läkemedel som kallas geroprotektorer ("geroprotectors"). Dessa ska motverka de negativa effekterna av de olika pelarna av åldrande ([här](#) kan du läsa mer om dessa pelare, "The seven pillars of Aging"). Bland annat forskas det på om läkemedlet Metformin kan motverka mitokondrial dysfunktion, och om fisetin kan motverka senescenta celler. Falutz berättade också om preliminära resultat från en studie med läkemedlet Ruxolitinib hos personer som lever med hiv, som ger hopp om att faktorer för

immunaktivering och inflammation kan förbättras. Överlag hoppas man att dessa nya geroprotektorer kan vara en nyckel till att motverka skörhet, sade Falutz.

Falutz lyfte även att man inte får glömma den effekt som kost och nutrition har på inflammation i kroppen. Övervikt, men också fel nutrition, kan vara pådrivare för inflammation, sade Falutz. Han påminde också om att styrketräning och kosthållningsrådgivning kan bidra både till att motverka och reversera skörhet.

Falutz avslutade med några praktiska tips till läkare som vill bidra till att minimera den kroniska inflammationen hos äldre som lever med hiv:

- Se till att personer får tidig diagnos och behandling.
- Erbjud byte till INSTI-baserade hivläkemedel hos äldre personer.
- Identifiera personer med hög risk för skörhet genom att t.ex. screena för geriatriska syndrom. Tänk extra på personer med låga CD4/CD8-nivåer.
- Screena äldre för samsjuklighet såsom CMV, depression och anemi.

Del 5: En bättre vård för äldre som lever med hiv – med hjälp av vilka modeller kan vi uppnå det?

Ett annat tydligt tema under HIV & Aging 2022 var organiseringen av vården, riktlinjer kring vård av äldre samt hur man ska gå till väga för att uppnå behandlingsmål och god livskvalitet för äldre personer som lever med hiv. Ett problem, som bland annat Julian Falutz lyfte, är bristen på geriatriker. I höginkomstländer finns det få, medan det i låginkomstländer nästan inte finns några alls. Dessutom är geriatriker ofta själva äldre, och många saknar uppdaterad kunskap om hiv, sade Falutz.

Giovanni Guaraldi från University of Modena and Reggio Emilia i Italien, pratade om skillnader mellan riktlinjer och klinisk praxis för behandling av äldre som lever med hiv. I en studie genomförd i Italien jämförde man europeiska och italienska riktlinjer (EACS:s respektive SIMIT:s riktlinjer) med resultaten från en enkätstudie genomförd bland äldre personer som lever med hiv. Resultaten visade att det finns många ouppfyllda behov hos äldre personer som lever med hiv, och att vården inte lyckas fånga upp personer som har problem med till exempel ensamhet, skörhet, samsjuklighet och stigma. Trots att riktlinjerna kring screening och vård av äldre är tydliga, lyckas få hivcenter tillämpa dessa, sade Guaraldi.

– Det finns särskilt stora svårigheter kring hälsorelaterad livskvalitet - många [vårdgivare] vet inte hur man ska mäta det och hur man kan använda resultaten för att förbättra vården, sade han.

Guaraldi pratade också om WHO:s globala vårdsektorstrategi för hiv 2022–2030 ([länk till strategi](#)). I denna lyfts bland annat att man måste adressera kroniska vårdbehov för att förbättra livskvaliteten för den åldrande kohorten (gruppen) av personer som lever med hiv. Guaraldi menar att man måste integrera både hivvård och äldrevård i en modell för kronisk sjukdom.

Samverkan mellan hivläkare och geriatriker – är det möjligt?

Geriatricer är läkare som är specialiserade inom åldrandet och åldrandets sjukdomar. Fátima Brañas från Hospital Universitario Infanta Leonor i Madrid, Spanien, presenterade resultaten från en studie som har undersökt förutsättningarna för gemensamma arbetssätt hos geriatriker och hivläkare. En enkät anpassades och riktades till varje yrkesgrupp. Resultaten visade bland annat att geriatrikerna som medverkade hade olika uppfattningar om när en person som lever med hiv räknas som ”äldre”. Enligt forskarna bakom studien bör personer som lever med hiv räknas som äldre när de är över 50 år, medan mer än hälften av geriatrikerna som svarade på enkäten menade att det är vid 65 års ålder. Genom studien framkom också att en stor andel (över 70%) av geriatrikerna inte skulle känna sig bekväma med att bedöma åldrandet hos personer som lever med hiv, berättade Brañas.

Bland de som svarade på enkäten som riktade sig till hivläkare var det få (23%) som hade inkorporerat screening för skörhet (frailty) på hivkliniken, trots att över 90% uppgav att det vore relevant att göra så. De vanligaste anledningarna att inte göra en sådan screening uppgavs vara tidsbrist, samt att man inte visste hur man skulle göra. En annan utmaning var att många uppgav att de inte visste vad de skulle göra med resultaten efter att screening väl genomförts.

Både geriatriker och hivläkare som medverkade i studien uppgav att vårdmodellen för äldre som lever med hiv behöver ändras så att den blir mer ”multidisciplinär” (tvärvetenskaplig), och majoriteten i båda grupper höll med om att kriterierna för att referera till geriatrisk utredning borde vara geriatriska syndrom (inklusive skörhet), snarare än kronologisk ålder. Majoriteten i båda

grupper uppgav också att de behövde mer kunskap om varandras specialistområden för att bättre kunna ge vård till äldre personer som lever med hiv.

Angela Condo från Mount Sinai-sjukuset i New York berättade att de ser till att samverkan mellan hivläkare och geriatriker sker genom att ett geriatriskt team kommer till hivkliniken en dag i veckan. Personer som lever med hiv får då träffa teamet för att prata om samsjuklighet, humör, minne, social situation samt behov relaterade till dessa områden. Sedan görs en handlingsplan samt plan för uppföljning av varje individ, förklarade hon. Vid hivkliniken som är kopplad till University of Alabama i USA arbetar man på liknande sätt, men med dietister och socialarbetare i stället för geriatriker. Amanda Willig som arbetar där berättade att frågor kring näring och matsäkerhet är viktiga i sammanhanget, och att de ser många exempel på både över- och undernäring hos äldre som lever med hiv.

Teambaserade arbetssätt och insatser baserade på faktiska behov

I en del länder och sammanhang organiseras vården på ett teambaserat sätt genom att vård och omsorg ges av ett team sammansatt av personer med olika professioner. Condo sade att teambaserad vård är särskilt viktigt när man arbetar med äldre personer, eftersom en vårdgivare inte kan hinna med allt som behöver följas upp.

– Vi fångar upp många misstag och potentiella DDIs [läkemedelsinteraktioner] när vi arbetar i team, sade Condo.

Om man som vårdgivare inte har ett team runt sig behöver man bryta ner saker i mindre bitar, föreslog Condo. Hon rekommenderade att göra en sak i taget om man inte hinner med en omfattande bedömning ("comprehensive assesment") från början.

Förutom att olika vårdaktörer behöver samverka med varandra lyftes det också att det behöver finnas samverkan mellan offentliga aktörer, forskare och communityn. Daniel Belanger från New York State Department of Health i USA berättade att nästan 1% av personerna som är över 55 år i delstaten New York har hiv, och att över 50% av de som lever med hiv i New York är över 50 år. För att möta utmaningar i samband med det har man startat ett initiativ som heter "Ending the Epidemic Blueprint". I detta ingår bland annat rådgivande grupper (kommittéer) bestående av äldre personer som lever med hiv och långtidsöverlevare. Belanger lyfte också, som ett gott exempel, att staten erbjuder finansiering för vårdgivare som önskar genomföra pilotprojekt i syfte att förbättra livskvalitet och hälsoutfall för personer som åldras med hiv.

Också Guaraldi lyfte vikten av att lyssna på personer med egenlevda erfarenheter, och betonade att patientrapporterade mått ("Patient Reported Outcome Measures" eller PROM) måste inkorporeras i vårdens arbetssätt, inte bara som ett forskningsverktyg utan som ett kliniskt verktyg. Genom att ställa frågor till patienter om deras egen hälsa och vård både engagerar och stärker vi dem, sade Guaraldi. Han uppmanade hivläkare att anta ett *lyssnande* förhållningssätt, samt att låta sig inspireras av geriatriker som i sin arbetskultur är mer vana att utgå från hälsa och funktion än från sjukdom. Fátima Brañas kommenterade att geriatriker ofta tar emot personer som är i 80-årsåldern som är robusta och inte egentligen behöver någon hjälp, medan man missar personer i 60-årsåldern som är sköra.

– Vi som är geriatriker behöver ändra vårt synssätt på vilka det är vi ska hjälpa, och vilka som vi behöver prioritera, sade Brañas.

Interventioner: sociala faktorer och kunskapsöverföring

Som del i att bredda synen på hälsa och välbefinnande i samband med åldrande kan det också vara nödvändigt att arbeta med de *sociala* faktorer som påverkar individen. I sessionen som handlade om neurokognitiv funktionsnedsättning diskuterades vad vården kan göra med tanke på de sociala faktorer som kan påverka hjärnhälsan. Castilho lyfte att det är tydligt att ändringar och åldrande sker i en kontext och under en livstid, och att det är intressant att titta på effekten av saker som händer i barndomen. Hon sade också att social isolering och depression, och hur dessa hänger ihop, kommer bli viktigt att studera i framtiden. Peterson sade att det behövs holistiska arbetssätt anpassade till individers erfarenheter av exempelvis trauma, samt medvetenhet om att olika interventioner kan vara nyttiga för olika personer.

Jules Levin deltog i den internationella workshoppen i rollen som långtidsöverlevare, hivaktivist och direktör för National AIDS Treatment Advocacy Project i New York. Han lyfte att han möter många personer som lever med hiv i USA och Europa genom sitt arbete, och att han upplever att många har svårigheter med att förstå vad begrepp som åldrande, skörhet och kognitiv funktionsnedsättning innebär. Att läkare känner till detta är en sak, men det saknas kunskap och information hos personer som själva lever med hiv, sade Levin. Vidare påpekade Levin att 20 minuters läkartider för hivpositiva personer som är över 65 år och som har samsjuklighet, är ”absurd”. Det behövs mer tid, och kanske också nya sätt att interagera med vården, exempelvis genom hembesök, sade han, och tryckte återigen på vikten av kunskap:

– Engagera dig i samtal med dina läkare, lär dig läsa dina egna labbresultat, och kräv att läkaren ska utbilda dig, uppmanade Levin.

Nästa internationella HIV & Aging-workshop äger rum hösten 2023, och Posithiva Gruppen kommer vara en icke-finansiell sponsor av den. Följ oss för uppdateringar kring denna och kommande workshops/konferenser, och återkom gärna om du har frågor om denna rapport.



www.posithivagruppen.se
info@posithivagruppen.se

Denna rapport publicerades januari 2023