

CD4/CD8-ratio som potensiell prediktor for morbiditet og mortalitet hos pasienter med kronisk hiv-infeksjon

En litteraturstudie

Pernille Hennie Kristianslund



Prosjektoppgave ved Det medisinske fakultet
Veileder: Dag Kvale, Infeksjonsmedisinsk avdeling

UNIVERSITETET I OSLO

30.01.2020

Abstract

Background: Even though antiretroviral therapy has improved survival and life expectancy in people living with HIV, they still have a higher incidence of complications such as cancer and cardiovascular disease, termed non-AIDS events, compared to non-infected individuals, thought to be related to a state of chronic inflammation and presumably includes premature aging. Monitoring of HIV infection today is mainly based on CD4 count and viral load. The aim with this literature review is to investigate whether the CD4/CD8 ratio, a surrogate marker associated with immune senescence, can be used as a measure of non-AIDS related morbidity and mortality among people with chronic HIV infection.

Methods: A systematic literature search in PubMed was conducted, limited to the last 10 years and only English-written articles.

Results: The search gave 184 articles. 13 original articles and two review articles formed the basis for this review. Most studies found a significant, independent inverse association between CD4/CD8 ratio and risk of non-AIDS events among treated HIV patients with viral suppression. 12 of the original articles found an inverted CD4/CD8 ratio to be a significant and independent marker of increased risk of non-AIDS related morbidity, in general, or of selected non-AIDS events. Four articles found CD4/CD8 ratio to be significantly associated with non-AIDS related mortality, while two articles did not find any significant association between CD4/CD8 ratio and non-AIDS related mortality.

Conclusion: Several studies have found the CD4/CD8 ratio to be independently and inversely associated with non-AIDS related morbidity and mortality. It may therefore be a potential useful predictor in clinical practice when assessing the risk of progression to non-AIDS related events in patients with chronic HIV infection, especially in case of viral suppression and CD4 count >500 cells/mm³. Despite this, the number of non-AIDS events were relatively low in each study, making it difficult to draw an overall conclusion.

Forord

Tusen takk til Dag Kvale for veldig god veiledning. Takk for at du har brukt av din tid og delt av din kunnskap. Dine tilbakemeldinger og innspill underveis i prosessen har vært til stor nytte, og ditt store engasjement for infeksjonsmedisinfaget har vært veldig inspirerende.

Innholdsfortegnelse

Forkortelser	6
1 Innledning	7
2 Humant immunsviktvirus (hiv)	7
2.1 <i>Hiv i et historisk perspektiv.....</i>	7
2.2 <i>Epidemiologi globalt og nasjonalt.....</i>	8
2.2.1 <i>Meldeplikt</i>	8
2.3 <i>Viruspartikkelen.....</i>	9
2.4 <i>Patogenese.....</i>	9
2.4.1 <i>Smitte</i>	9
2.4.2 <i>Replikasjonssyklus og immunrespons ved ubehandlet hiv-infeksjon</i>	9
2.5 <i>Symptombilde og forløp ved ubehandlet hiv-infeksjon- tre faser.....</i>	11
2.5.1 <i>Akutt hiv-infeksjon (primærinfeksjon).....</i>	11
2.5.2 <i>Kronisk hiv-infeksjon.....</i>	11
2.5.3 <i>Aids</i>	12
2.6 <i>Diagnostikk</i>	12
2.7 <i>Behandling.....</i>	12
2.8 <i>Monitorering av behandling og sykdomsaktivitet</i>	13
2.9 <i>Forebygging.....</i>	13
2.10 <i>Komplikasjoner.....</i>	14
2.10.1 <i>Aidsrelaterte komplikasjoner.....</i>	14
2.10.2 <i>Ikke-aidsrelaterte komplikasjoner</i>	15
2.11 <i>Utfordringer hos velhandlede pasienter med virussuppresjon.....</i>	15
3 CD4/CD8-ratio.....	17
4 Metode	19
5 Resultater	22
5.1 <i>Originalartikler.....</i>	22
5.2 <i>Oversiktsartikler</i>	28
6 Diskusjon.....	29
6.1 <i>Resultatdiskusjon</i>	29

6.1.1	Ikke-aidsrelatert morbiditet og CD4/CD8-ratio	29
6.1.2	Ikke-aidsrelatert mortalitet og CD4/CD8-ratio.....	31
6.1.3	Tolkning av resultatene	32
6.1.4	Oppsummering	34
6.2	<i>Metodediskusjon</i>	34
6.3	<i>CD4/CD8-ratio i et framtidig perspektiv</i>	35
7	Konklusjon	36
	Litteraturliste	38
	Tilleggstabeller	44
	<i>Tilleggstabell 1</i>	44
	<i>Tilleggstabell 2</i>	47

Forkortelser

Aids: Acquired immune deficiency syndrome

(norsk; ervervet immunsviktsyndrom)

ART: Antiretroviral therapy (norsk; antiretroviral behandling)

CCR5: C-C chemokine receptor type 5

CD4: Cluster of differentiation 4

CD8: Cluster of differentiation 8

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

cIMT: Intima-media-tykkelse i karotidene

CMV: Cytomegalovirus

CXCR4: C-X-C chemokine receptor type 4

DNA: Deoksyribonukleinsyre

eGFR: Estimert glomerulær filtrasjonshastighet

FI: Fusion inhibitors (norsk; fusjonshemmere)

Hiv: Humant immunsviktvirus

HCV: Hepatitt C-virus

HR: Hazard ratio

INSTI: Integrase strand transfer inhibitors (norsk; integrasehemmere)

KI: Konfidensintervall

MSIS: Meldingssystem for smittsomme

sykdommer

MSM: Menn som har sex med menn

NCD: Noncommunicable diseases (norsk; ikke-

smittsomme sykdommer)

NNRTI: Non-nucleoside reverse transcriptase

inhibitors (norsk; non-nukleosid revers

transkriptase-hemmere)

NRTI: Nucleoside reverse transcriptase inhibitors

(norsk; nukleosid-/nukleotid revers transkriptase-

hemmere)

OR: Odds ratio

PCR: Polymerase chain reaction (norsk;

polymerasekjedereaksjon)

PEP: Posteksponeringsprofylakse

PI: Protease inhibitors (norsk; proteasehemmere)

PrEP: Preekspneringsprofylakse

RNA: Ribonukleinsyre

UNAIDS: Joint United Nations Programme on HIV and AIDS

WHO: World Health Organization (norsk;

Verdens helseorganisasjon)

1 Innledning

Infeksjon med humant immunsviktvirus, hiv, har siden det ble kjent for verdenssamfunnet på 80-tallet (1-3) gått fra å være en sykdom med høy dødelighet (4) til i store deler av verden å bli en kronisk tilstand (5). Dette kan i stor grad kan tilskrives innføringen av trippelbehandling med antiretrovirale medikamenter (5). Til tross for langvarig og effektiv antiretroviral behandling over flere tiår, sees det blant denne gruppen en økt forekomst av blant annet hjerte- og karsykdommer (6) og enkelte krefttyper (7), betegnet ikke-aidsrelaterte sykdommer, sammenliknet med hiv-negative. Dette gir seg utslag blant annet i noe redusert forventet levealder for hiv-smittede i forhold til resten av befolkningen (8).

Sykdomsaktiviteten og klinisk risiko for komplikasjoner monitoreres i dag ved hjelp av CD4-tall og mengden hiv-RNA i blodet (9). Da flere effektivt behandlede hiv-pasienter med virussuppresjon har økt forekomst av såkalte ikke-aidsrelaterte komplikasjoner (10), har det de siste årene blitt økt interesse for å eksplorere en ny markør for å fange opp disse pasientene med økt risiko (11). CD4/CD8-ratio har vist seg som en mulig markør på denne økte risikoen (12).

Det finnes i dag flere studier på CD4/CD8-ratio ved kronisk hiv-infeksjon, men få oversiktsartikler innenfor dette. Formålet med denne oppgaven er å se om og eventuelt i hvilken grad man kan bruke CD4/CD8-ratio i klinisk praksis for å forutsi risiko for morbiditet og mortalitet hos pasienter med kronisk hiv-infeksjon, med fokus på ikke-aidsrelatert morbiditet og -mortalitet, ved å gå gjennom tilgjengelig litteratur.

2 Humant immunsviktvirus (hiv)

2.1 Hiv i et historisk perspektiv

I 1981 ble det i USA beskrevet tilfeller hvor tidligere friske, homoseksuelle menn utviklet tegn på immunsvikt i form Pneumocystis-pneumoni og uttalt candidiasis (1). Tilstanden fikk betegnelsen ervervet immunsviktsyndrom, forkortet aids, og i 1983 ble det identifisert et retrovirus som årsak (2). Dette fikk i 1986 navnet humant immunsviktvirus (3), forkortet hiv,

og ble senere kjent som hiv-1 da det samme år ble det oppdaget et beslektet retrovirus, hiv-2 (13).

De første legemidlene mot hiv-infeksjon og aids ble tatt i bruk i 1987 (14), men det var først i 1996 behandlingen ble betraktelig forbedret med innføringen av antiretroviral kombinasjonsbehandling (ART) med tre ulike antiretrovirale medikamenter (15, 16). Dette har gitt seg utslag i en reduksjon i både aidsrelatert død og nye tilfeller av hiv-infeksjon hos barn og voksne globalt (17) samt en økning i forventet levetid for behandlede hiv-pasienter (8).

2.2 Epidemiologi globalt og nasjonalt

Tall fra UNAIDS anslår at det ved utgangen av 2018 er nærmere 38 millioner mennesker i verden som lever med hiv, over halvparten av disse bor sør for Sahara (18). Siden epidemiens utbrudd på 1980-tallet, anslås det ved utgangen av 2018 at totalt 75 millioner mennesker har blitt smittet med hiv (18). Insidensen av nye tilfeller hiv-infeksjon globalt var i 2018 1,7 millioner, en reduksjon på mer enn 40 % siden toppen i 1997 på 2,9 millioner nye tilfeller (18). Risikogrupper som er mer utsatt for smitte, er menn som har sex med menn (MSM), injiserende rusbrukere, sexarbeidere samt transpersoner (18).

I Norge er det diagnostisert nærmere 6500 tilfeller hiv-infeksjon siden 1984, viser tall fra Folkehelseinstituttet, og hovedandelen av smittede er heteroseksuelle smittet før ankomst til Norge (35,6 %) samt homoseksuelle (33,2 %) (19). Insidensen av nye hiv-infeksjoner har i Norge vært avtakende de siste 10 år og var i 2018 på 191 tilfeller (19).

Hiv forekommer i to hovedtyper, hiv-1 og hiv-2. Hiv-1 forekommer hyppigere, er mer sykdomsfremkallende enn hiv-2, og står for hovedparten av den globale hiv-utbredelsen (20). Hiv-2 gir et liknende sykdomsbilde som hiv-1, men er mindre virulent, har et mer langsomt sykdomsforløp og forekommer hovedsakelig i vestlige Afrika (20). Det vil i denne oppgaven refereres til hiv-1 om ikke annet spesifiseres.

2.2.1 Meldeplikt

I henhold til norsk lov er hiv-infeksjon meldepliktig til Folkehelseinstituttets Meldingssystem for smittsomme sykdommer, MSIS. Hiv-infeksjon og aids tilhører sykdomsgruppe A hvor

pasientens fulle navn og fødselsdato meldes til MSIS med kopi til kommuneoverlege i pasientens bostedskommune (21).

2.3 Viruspartikkelen

Hiv er et enkeltrådet, membrankledd RNA-virus som tilhører lentivirinae i retrovirusfamilien (22). Retrovirus kjennetegnes ved at de blant annet har enzymet revers transkriptase som transkriberer viralt RNA til DNA, som deretter integreres i vertscellen (22). Hiv-1 er videre delt inn i fire undergrupper, benevnt M, N, O og P, hvor gruppe M står bak den globale hiv-pandemien mens de resterende tre gruppene er begrenset hovedsakelig til Vest-Afrika (23).

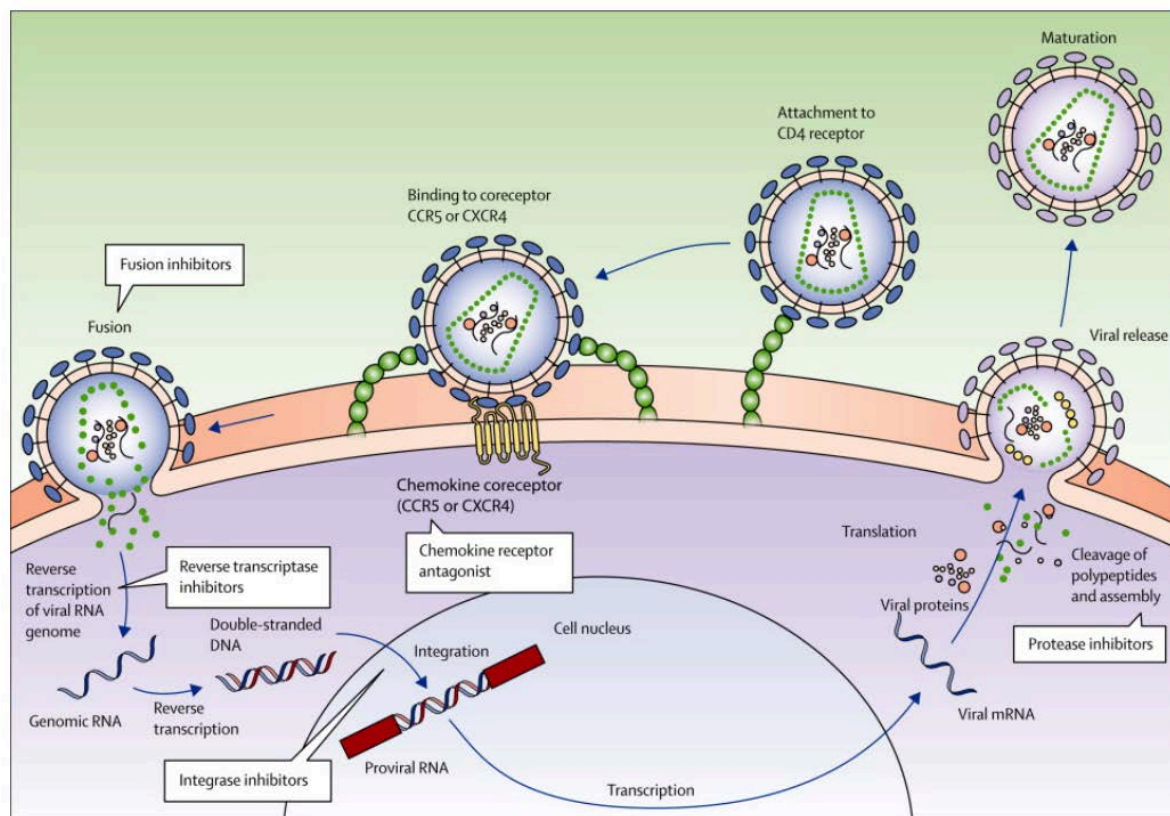
2.4 Patogenese

2.4.1 Smitte

Det finnes hovedsakelig tre måter hiv overføres mellom mennesker. Den vanligste smittemåten er seksuelt ved at sæd, vaginalsekret eller blod fra en hiv-smittet kommer i kontakt med en annen persons slimhinner. En annen smittemåte er hematogent, hvor deling av brukte sprøyter og nåler øker risiko for smitteoverføring. Den siste smittemåten er fra mor til barn via placenta, under fødsel eller via brystmelk (24).

2.4.2 Replikasjonssyklus og immunrespons ved ubehandlet hiv-infeksjon

Hiv har flere ulike målceller hvorav aktiverte CD4-positive T-celler, heretter forkortet CD4-celler, er hovedmålet. For å komme inn i CD4-cellen, fester viruset seg til CD4-reseptor for så å binde til koreseptorene CCR5 eller CXCR4 på overflaten av CD4-cellen. Dette gjør at hiv fusjonerer med cellen og retrovirusets RNA omdannes til DNA ved hjelp av enzymet revers transkriptase. I cellekjernen til CD4-cellen frigjøres det virale enzymet integrase, som bygger inn viralt DNA i cellens eget DNA. Dette setter i gang replikasjonen av hiv, og det dannes lange polypeptidkjeder som samles til viruspartikler som knoppskyter fra overflaten til vertscellen. De nydannede viruspartiklene blir modne ved at enzymet protease kløyver de lange polypeptidkjedene til mindre proteiner (figur 1) (9).



Figur 1. Replikasjonssyklus for hiv i CD4-positive T-celler og angrepspunkter for antiretroviral behandling (25). Gjengitt fra The Lancet, 384(9939), G Maartens, C Celum, SR Lewin, HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention, s. 2258-71, 2014, med tillatelse fra Elsevier.

De nydannede hiv-partiklene fraktes med dendritiske celler fra smittested, oftest slimhinne, til lymfeknuter og annet lymfoid vev (26). Der infiserer de andre CD4-celler for deretter å spre seg videre til blodbanen (26). Da immunforsvaret ikke har blitt eksponert for viruset tidligere, oppstår det initialt en rask replikasjon av hiv, og innen to til fire uker etter smittetidspunkt når hiv-RNA en topp på opp mot 10^7 kopier/ml plasma (22). Samtidig synker antall CD4-celler kraftig som direkte følge av hiv-infeksjon, gjennom pyroptose (en form for programmert celledød) og grunnet destruksjon ved hjelp av hiv-spesifikke CD8-positive cytotoksiske T-celler, heretter forkortet CD8-celler (9, 22).

Parallelt setter immunforsvaret i gang en reaksjon mot hiv hvor hiv-spesifikke CD4-celler stimulerer B-celler til produksjon av antistoffer, samt initierer en kraftig proliferasjon av hiv-spesifikke CD8-celler. Sistnevnte fører initialt til betydelig reduksjon av aktiverte, hiv-infiserte CD4-celler. De hiv-spesifikke CD8-cellene vil imidlertid ikke detektere en liten andel av de infiserte CD4-cellene som er latent infiserte, det vil si at de ikke replikerer virus, noe som medfører at disse cellene unnslipper eliminasjon (9).

Rundt tolv uker etter smittetidspunkt stabiliseres hiv-RNA-mengden etter at pasienten har fått en viss immunologisk kontroll, og holder seg stabilt i flere år (9). CD4-tallet stiger til nær normalverdi (>500 celler/ μ l) etter primærinfeksjonen før det begynner å synke gradvis de neste årene (20). Årsaker til reduksjonen i CD4-celler skyldes direkte tap av hiv-infiserte CD4-celler, spesielt i tarmslimhinnen (20), men også at den massive immunaktivering skaper et tap av både infiserte- og ikke-infiserte CD4-celler (27), i tillegg til at evnen til å danne nye CD4-celler svekkes, muligens som følge av skade på blant annet stamceller og thymus (28).

Etter hvert vil CD4-tallet være så lavt at CD4-cellene ikke klarer å stimulere CD8-cellene til tilstrekkelig eliminering av smittede CD4-celler. Dette fører til økt virusmengde i blodet, og immunsvikt utvikles (22) med påfølgende kronisk inflammasjon (20). Den kroniske inflammasjonen fremmer blant annet fibrose av lymfeknuter (29), noe som skaper en ytterligere svikt i dannelsen av nye T-celler (20).

2.5 Symptombilde og forløp ved ubehandlet hiv-infeksjon- tre faser

2.5.1 Akutt hiv-infeksjon (primærinfeksjon)

Akutt hiv-infeksjon refererer til den symptomatiske fasen som vanligvis inntreer to til fire uker etter smitte (30), og omfatter generelt de tolv første ukene etter smitte (9). Det er imidlertid estimert at 10 til 60 % av hiv-smittede ikke utvikler symptomer i denne fasen (31). De vanligste symptomene ved akutt hiv-infeksjon er feber, generalisert lymfadenopati, myalgi og uspesifikt utslett (20), og symptomene varer typisk i opptil to uker (9).

2.5.2 Kronisk hiv-infeksjon

Etter den akutte fasen følger en fase hvor mengden hiv-RNA er forholdsvis stabilt mens CD4-tallet gradvis reduseres (20). De fleste er i denne fasen er asymptomatiske, men vedvarende, generalisert lymfadenopati kan forekomme (32).

2.5.3 Aids

Ervervet immunsviktsyndrom, aids, er endestadiet i forløpet ved ubehandlet hiv-infeksjon. Det tar vanligvis åtte til ti år fra smitte til aids utvikles, definert som CD4-tall <200 celler/ μ l eller tilstedeværelse av en aidsdefinerende sykdom, sykdommer som oppstår grunnet immunsuppresjon (32). Det er hovedsakelig snakk om opportunistiske infeksjoner, som Pneumocystis-pneumoni og candidiasis, og aidsdefinerende maligne sykdommer, som Kaposis sarkom (32). Når CD4-tallet blir <50 celler/ μ l, er det estimert at median overlevelsestid er 1-1,5 år uten antiretroviral behandling (33, 34).

2.6 Diagnostikk

Tidlig diagnostikk er viktig for å hindre videre smitte samt for å igangsette behandling (20). Initialt i diagnostikken utføres en kombinasjonstest hvor det testes for hiv-1- og hiv-2-antistoffer i tillegg til p24-antigen i pasientens serum (35). Det kan ta 15-20 dager fra smitte til positivt resultat med fjerdegenerasjonstest (nyeste kombinasjonstest tilgjengelig) (20, 35). Hvis positiv kombinasjonstest, er det nødvendig å gjøre en konfirmasjonstest som bekrefter det positive resultatet, og vil kunne skille mellom hiv-1 og hiv-2 (35). Alternativt kan hiv-RNA detekteres i blod ved hjelp av PCR omtrent 10 dager etter smitte, men denne testen detekterer hovedsakelig kun hiv-1 (20). Det finnes også hurtigtester for hiv som gir umiddelbart svar, men disse detekterer kun antistoff og har derfor lavere sensitivitet i akutfasen (de første 12 ukene) (19, 20).

2.7 Behandling

Antiretroviral behandling (ART) er svært effektivt og kan senke nivået av hiv-RNA til nær null. Dette reduserer risiko for utvikling av aids når benyttet kontinuerlig uten avbrudd, men ART er ikke kurativt da det ikke er mulig å eliminere hiv-infeksjon når virusets DNA har integrert seg i vertscellen (20). Tall fra UNAIDS anslår at det ved utgangen av 2018 var rundt 61 % av personer med hiv-infeksjon globalt som mottok ART (18).

«Faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av hiv» utgitt av Norsk forening for infeksjonsmedisin i 2019 (36) anbefaler at alle hiv-smittede tilbys antiretroviral behandling, uavhengig av CD4-tall. Behandling bør igangsettes omgående og er livslang (36).

Antiretrovirale medikamenter brukt i hiv-behandling deles inn i fem hovedklasser etter hvilke trinn i replikasjonssyklusen de hemmer (figur 1) (20):

- Fusjonshekkere (FI) og CCR5-hekkere
- Nukleosid-/nukleotid revers transkriptase-hekkere (NRTI)
- Non-nukleosid revers transkriptase-hekkere (NNRTI)
- Integrasehekkere (INSTI)
- Proteasehekkere (PI)

Ved ART benyttes initialt en kombinasjon av tre ulike antiretrovirale medikamenter. De norske retningslinjene fra 2019 anbefaler en kombinasjon av to NRTI pluss én INSTI hos behandlingsnaive (36).

Utfordringer med ART er blant annet at denne behandlingen ikke virker på latente, hiv-infiserte celler (9) samt at avbrudd i behandlingen og uregelmessig bruk av medikamentene fremmer resistensutvikling (20). De resistente viruspartiklene kan smitte videre, noe som skaper utfordringer i behandlingen (20).

2.8 Monitorering av behandling og sykdomsaktivitet

Ved oppfølging av hiv-infeksjon, står måling av mengden hiv-RNA og CD4-tall i blodet sentralt. Mengden hiv-RNA i blodet kvantiteres ved hjelp av PCR og brukes hovedsakelig til oppfølging av antiretroviral behandling (9). Man tilstreber virusnivå <50 kopier/ml da dette nivået tidligere var under grensen for detektering i de fleste PCR-målemetoder, og derfor er et mål på at pasienten anses å ha virussuppresjon og lav risiko for videre smitte (20). CD4-tallet er den viktigste markøren på immunstatusen hos hiv-positive, og målet er normale nivåer, vanligvis definert som >500 celler/ μ l (20). Samtidig har CD4-tallet begrensninger, og sier lite om fordeling av CD4-undergrupper eller bredden i T-cellerreseptor-variabilitet (26).

2.9 Forebygging

Viktige generelle tiltak for å hindre overføring av smitte og for å beskytte ikke-smittede mot hiv-infeksjon, er å benytte kondom ved samleie samt å benytte rene sprøyter ved stoffinjisering (19). Andre forebyggende tiltak er preeksponeringsprofylakse (PrEP), som er

antiretroviral behandling som tas forebyggende før en eventuell smittefarlig situasjon (19). I Norge benyttes et kombinasjonspreparat bestående av to nukleosid-/nukleotid revers transkriptase-hemmere (NRTI) (19). PrEP er mest aktuelt for menn som har sex med menn (MSM), og tas enten kontinuerlig, i form av én tablett daglig, eller ved behov (19). Det finnes også posteksponeringsprofylakse (PEP), som er antiretroviral behandling som benyttes i etterkant av en mulig smittefarlig situasjon, eksempelvis samleie med en smitteførende hiv-positiv person eller ved stikkskader. Behandlingen anbefales igangsatt innen 48 timer etter aktuell risikosituasjon og varer i 4 uker (19).

2.10 Komplikasjoner

2.10.1 Aidsrelaterte komplikasjoner

Centers for Disease Control and Prevention (CDC), underlagt det amerikanske Helse- og sosialdepartementet, har utarbeidet en liste over aidsdefinerende sykdommer (tabell 1) (37).

Tabell 1. Oversikt over aidsdefinerende sykdommer fra CDC. Modifisert fra (37)

Soppinfeksjoner	Øvrige infeksjoner
Candidiasis i luftveier og spiserør	Multiple bakterielle infeksjoner
Histoplasmose, disseminert eller ekstrapulmonal	Tilbakevendende pneumoni
Koksidoidomykose, disseminert eller ekstrapulmonal	CMV-sykdom (utenfor lever, milt eller lymfeknuter)
Kryptokokkose, ekstrapulmonal	CMV-retinitt
Pneumocystis-pneumoni	Cystoisosporiasis, kronisk intestinal
	Herpes simplex-infeksjon
	Kryptosporidiose, kronisk intestinal
	Mykobakterium-infeksjoner
	Progredierende multifokal leukoencefalopati
	Salmonella-sepsis
	Cerebral toksoplasmose
Kreftsykdommer	Øvrige sykdommer
Invasiv cervixcancer	Hiv-relatert encefalopati
Kaposi sarkom	«Wasting syndrome»
Non-Hodgkins lymfom	

2.10.2 Ikke-aidsrelaterte komplikasjoner

Tilstander som regnes under ikke-aidsrelaterte komplikasjoner, er et bredt spekter av tilstander og omfatter blant annet ikke-aidsdefinerende maligniteter (definert som kreftsykdommer ekskludert non-Hodgkins lymfom, cervixcancer og Kaposi sarkom) (38), kardiovaskulær sykdom, osteoporose, nyresykdom, leversykdom og kognitiv svekkelse (39). De ikke-aidsrelaterte komplikasjonene antas å være relatert til kronisk inflammasjon som skaper en tidlig aldring og gir sykdomsbilder som typisk sees hos eldre (39).

2.11 utfordringer hos velbehandlede pasienter med virussuppresjon

Til tross for langvarig antiretroviral behandling og varig virussuppresjon, ofte definert som hiv-RNA <50 kopier/ml (20), har personer med hiv-infeksjon økt risiko for ikke-aidsrelaterte komplikasjoner sammenliknet med personer uten hiv-infeksjon (5). Det ble i en studie publisert i 2013 funnet at personer med hiv-infeksjon hadde 50 % økt risiko for utvikling av myokardinfarkt sammenliknet med hiv-negative, etter justering for kjente risikofaktorer (40).

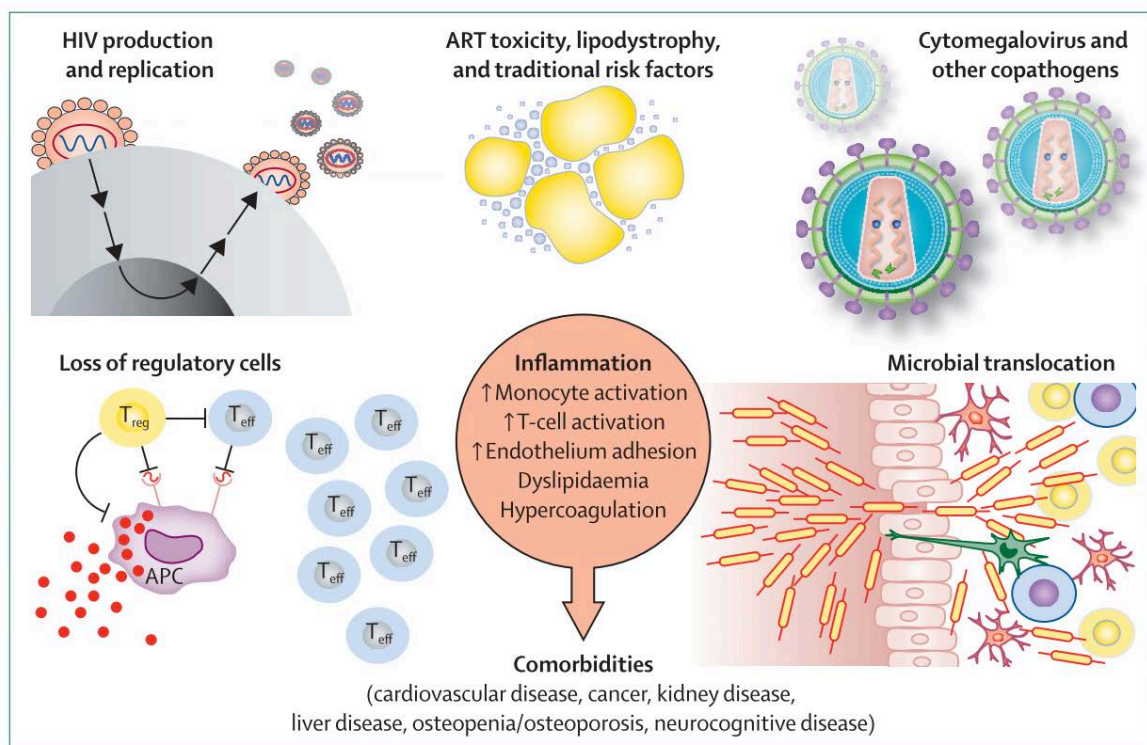
Årsaken til ikke-aidsrelaterte komplikasjoner antas å skyldes blant annet kronisk inflammasjon og immunaktivering som oppstår på bakgrunn av et samspill av flere risikofaktorer (5). Blant mulige risikofaktorer er kumulativ toksisitet av livslang behandling med antiretrovirale medikamenter (som antas assosiert med utvikling av metabolske endringer som diabetes og hyperlipidemi), høyere forekomst av tradisjonelle risikofaktorer som stoffmisbruk, alkohol og røyking blant de med hiv-infeksjon, samt hiv-replikasjon, koinfeksjoner (som CMV), tap av regulatoriske T-celler og mikrobiell translokasjon (figur 2) (5, 41).

Store mengder CD4-celler som uttrykker CCR5 befinner seg i tarmslimhinnen, noe som gjør at hiv-infeksjon i akuttfasen skaper et stort tap av CD4-celler (41). Til tross for antiretroviral behandling, blir tarmslimhinnen permanent skadet immunologisk og strukturelt (41). Skadene i tarmslimhinnen fremmer en økning i translokasjon over tarmepitelet, hvor mikrobefragmenter og inflammasjonstriggende molekyler passerer fra tarmlumen over i systemisk sirkulasjon (42). Denne translokasjonen er antatt å skape en systemisk immunaktivering og være en pådriver til kronisk inflammasjon ved kronisk hiv-infeksjon,

som påvirker mikrosirkulasjon, utvikling av aterosklerose, immunologisk regenerasjon og metabolisme (41, 42).

Endoteldysfunksjonen under pågående inflammasjon antas også å kunne være en bidragende faktor til å skape hyperkoagulabilitet (43). Flere studier har vist at koagulasjonsmarkører som D-dimer forblir forhøyet etter antiretroviral behandling og oppnådd virussuppresjon (44, 45). Freiberg et al. (45) fant at økningen i D-dimer blant hiv-smittede var en signifikant risikofaktor for framtidige ikke-aidsrelaterte komplikasjoner, noe som styrker teorien om at hyperkoagulabilitet øker risiko for utvikling av ikke-aidsrelaterte sykdommer.

Denne kroniske inflammasjonen og immunaktiveringen hos en del velbehandlede hiv-pasienter med virussuppresjon, er antatt å akselerere en prematur aldringsprosess av immunsystemet med blant annet redusert funksjon av thymus og tap av evnen til å danne nye T-celler, fenomener som sees i normalbefolkningen med økende alder (39).



Figur 2: Mulige bidragsyttere til kronisk inflammasjon ved hiv-infeksjon, samt systemiske effekter av inflammasjon på ikke-aidsrelaterte komplikasjoner (5).

Gjengitt fra The Lancet, 382(9903), SG Deeks, SR Lewin, DV Havlir, The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease, s. 1525-33, 2013, med tillatelse fra Elsevier.

Framskrittene som har blitt gjort siden innføringen av trippelbehandling med antiretrovirale medikamenter i 1996 har gjort at sykdomsbildet hos dagens hiv-pasienter i mange land i stor grad er preget av en reduksjon av aidsdefinerende sykdommer med et skifte mot hiv som en kronisk sykdom (5). Dette har gitt en økning i forventet levetid (8), noe som skaper en større og eldre pasientpopulasjon. Utfordringene nå og i tiden som kommer, dreier seg i stor grad om å detektere og forebygge utvikling av ikke-aidsrelaterte sykdommer hos pasienter med velbehandlet hiv-infeksjon (5). En mulig prediktor for disse sykdommene er CD4/CD8-ratio (12).

3 CD4/CD8-ratio

CD4/CD8-ratio viser forholdet mellom CD4-celler og CD8-celler, og har blitt ansett som en markør på immunaktivering og aldring av immunsystemet, selv hos pasienter med langvarig antiretroviral behandling og virussuppresjon (46, 47). Markøren har fått økt oppmerksomhet de siste årene da den økte forekomsten av ikke-aidsrelaterte komplikasjoner har skapt behov for en markør som kan bidra til å detektere velbehandlede pasienter med økt risiko, samt gi utdypende informasjon, utover hiv-RNA-nivå og CD4-tall, om immunstatus og risiko for kliniske komplikasjoner (12). CD4/CD8-ratio hos immunkompetente befinner seg vanligvis mellom 1,5 og 2,5 (12, 48). Ved hiv-infeksjon er den ofte invertert, det vil si under 1, til tross for langvarig antiretroviral behandling (49).

CD4-positive T-celler omtales som «T-hjelpeceller» og skiller ut cytokiner for å fremme immunologisk respons, mens CD8-positive T-celler er cytotoksiske og bidrar til eliminering av infiserte celler (26). Ved hiv-infeksjon vil det oppstå en ubalanse mellom ødeleggelse og regenerasjon av CD4-celler. Samtidig skjer en aktivering og økning i antall CD8-effektorceller (9), slik som ved mononukleose (Epstein-Barr-virus) (22). Ved ubehandlet hiv-infeksjon, vil det etter den akutte fasen oppstå en gradvis reduksjon av CD4-celler. CD8-cellene, som i den akutte fasen blir aktivert og øker i antall, holder et forholdsvis konstant høyt nivå i den latente fasen. Dette skaper en lav CD4/CD8-ratio også i den latente fasen, før mengden CD8-celler og CD4-celler raskt avtar når pasienten utvikler aids (50, 51). Ved ubehandlet hiv-infeksjon, er det vist at lengre tid fra serokonversjon til inversjon av CD4/CD8-ratio var assosiert med lengre tid til aids (52).

Ved initiering av antiretroviral behandling vil CD4-tallet stige, og det ble anslått i en studie publisert i 2012 at 76,7 % oppnådde normalisert CD4-tall, her definert som >500 celler/ μl , over en periode på 2-6 år etter oppnådd virussuppresjon (53). Risikofaktorer for manglende normalisering av CD4-tallet etter langvarig antiretroviral behandling og oppnådd virussuppresjon, er lavt CD4-tall ved oppstart av behandling, høyere alder og lengre varighet av hiv-infeksjonen (54). CD8-tallet, derimot, holder seg hos mange hiv-pasienter høyt selv etter oppstart av antiretroviral behandling. En studie fra 2015 av Helleberg et al. (55) viste at CD8-tallet holdt seg forhøyet i 10 år etter oppstart av ART, på rundt 900 celler/ μl . Serrano-Villar et al. fant i sin studie fra 2014 (10) at lav CD4/CD8-ratio og samtidig lavt CD4-tall i stor grad kan tilskrives det lave CD4-tallet, og dermed muligens gi et sykdomsbilde preget av immunsvikt, mens lav CD4/CD8-ratio med et normalt CD4-tall, definert som >500 celler/ μl , kan tilskrives et høyt CD8-tall, som antas å skape et mer inflammasjonsdominert sykdomsbilde. Bakgrunnen for det vedvarende høye CD8-tallet under antiretroviral behandling er ikke klarlagt fullt ut, men persisterende nydannelse av CD8-celler, redusert eliminasjon og/eller endringer i balansen mellom mengden CD8-celler i lymfatisk vev og sirkulasjonen kan bidra (10).

Det ble i en studie fra 2017 (56) funnet at kun 30 % av hiv-positive med virussuppresjon oppnådde normalisert ratio, definert som CD4/CD8-ratio >1 , over en periode på åtte år mens en studie fra 2018 (57) viste at 39 % oppnådde CD4/CD8-ratio >1 i løpet av 10 år med ART. Faktorer som bidrar til økt sjanse for normalisering av ratio, er tidlig oppstart av antiretroviral behandling (58, 59) og langvarig behandling (60), høyere baseline CD4/CD8-ratio (49) samt høyere nadir CD4-tall (56), som vil si laveste målte CD4-tall hos pasienten. Hepatitt C-koinfeksjon har vist å gi lavere ratio (61, 62). Invertert CD4/CD8-ratio kan også sees hos hiv-negative, og ratio <1 har blitt koblet til aldring av immunsystemet (63). Generelle faktorer som bidrar til en lav ratio hos både hiv-positive og hiv-negative, er blant annet høy alder (63, 64), mannlig kjønn (63, 64) og positiv CMV-serologi (60, 65).

Selv med antiretroviral behandling og virussuppresjon, er det usikkert om hiv-RNA-mengde og CD4-tall fullt ut kartlegger risikoen for utvikling av komplikasjoner da dysfunksjon av immunsystemet vedvarer til tross for normalt CD4-tall (66). Dette illustrerer behovet for flere markører for å detektere pasienter i risiko for utvikling av ikke-aidsrelaterte komplikasjoner, og CD4/CD8-ratio kan være en potensiell markør for dette (12). Sammenhengen mellom

CD4/CD8-ratio og ikke-aidsrelatert morbiditet og -mortalitet har fått økt oppmerksomhet de siste årene (12), og denne sammenhengen er derfor hovedtema for denne oppgaven.

4 Metode

Metoden for oppgaven er en systematisk litteraturgjennomgang. For å besvare problemstillingen for oppgaven, ble det utført et strukturert søk 24.01.19 i databasen PubMed. Følgende søketermer og kombinasjoner ble benyttet: «HIV», «HIV-1», «HIV infection», «human immunodeficiency virus», «AIDS» eller «acquired immune deficiency syndrome» i kombinasjon med «CD4:CD8 ratio», «morbidity», «mortality», «non-AIDS defining malignanc*», «non-AIDS defining cancer*», «non-AIDS defining illness*», «non-AIDS defining disease*», «non-AIDS defining event*» og «premature aging» (tabell 2). Følgende filtre ble benyttet: Kun artikler publisert siste 10 år og skrevet på engelsk. Enkelte ord ble trunkert (markert med *) for å få med både entall- og flertallsform i søket.

Tabell 2. Oversikt over de ulike søketermene og kombinasjoner benyttet i litteratursøk i PubMed 24.01.19.

<p>HIV OR «HIV-1» OR «HIV infection» OR «Human immunodeficiency virus» OR AIDS OR «Acquired immune deficiency syndrome»</p>	AND	<p>«CD4:CD8 ratio»</p>	AND	<p>Morbidity OR Mortality OR «Non-AIDS defining malignanc*» OR «Non-AIDS defining cancer*» OR «Non-AIDS defining illness*» OR «Non-AIDS defining disease*» OR «Non-AIDS defining event*» OR «Premature aging»</p>
---	-----	----------------------------	-----	---

Søk i PubMed utført 24.01.19 ga totalt 184 treff. 2 duplikater ble fjernet, som da ga 182 artikler som ble vurdert (se flytskjema, figur 3).

Inklusjonskriterier (alle kriterier måtte være oppfylt for å inkluderes i litteraturstudien):

- Originalartikkel eller oversiktsartikkel
- Engelskspråklig og publisert siste 10 år
- Omhandler personer med kronisk hiv-infeksjon
- Omhandler CD4/CD8-ratio i sammenheng med ikke-aidsrelatert morbiditet og/eller mortalitet

Følgende eksklusjonskriterier ble benyttet for å utelukke artikler som ble ansett som ikke-relevante for problemstillingen i denne oppgaven:

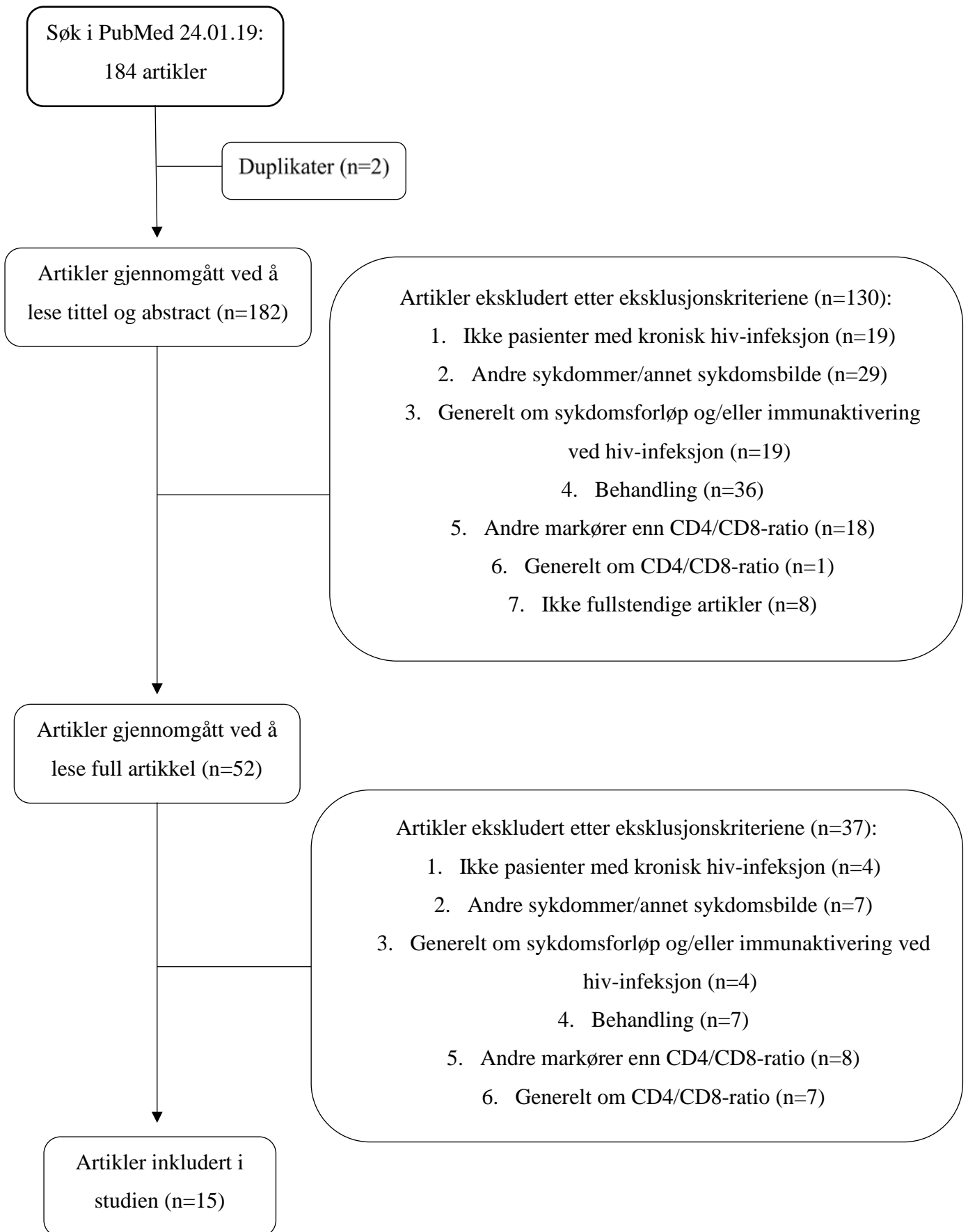
1. Studiepopulasjonen er ikke pasienter med kronisk hiv-1-infeksjon (n=23)
2. Omhandler andre sykdommer enn hiv-infeksjon, hiv-infeksjon er kun tilleggssykdom eller hvor morbiditet og/eller mortalitet ikke regnes som ikke-aidsrelatert (n=36)
3. Generelle artikler om sykdomsforløp og/eller immunaktivering ved hiv-infeksjon (n=23)
4. Hovedfokus på behandling og effekt av behandling (n=43)
5. Omtaler ikke CD4/CD8-ratio og/eller omhandler andre markører enn CD4/CD8-ratio (n = 26)
6. Generelle artikler om CD4/CD8-ratio (n = 8)
7. Ikke fullstendige artikler (abstract/kommentarer) (n=8)

Enkelte artikler oppfylte flere av eksklusjonskriteriene, og ble da ekskludert på bakgrunn av det kriteriet som var mest tydelig i den aktuelle artikkelen.

Etter eksklusjonskriteriene var det 169 artikler som ikke oppfylte kriteriene og 15 artikler ble inkludert i litteraturstudien. Av disse var 13 originalartikler (10, 11, 49, 57, 64, 67-75) og 2 oversiktsartikler (11, 76).

For å finne litteratur til den generelle delen av oppgaven, ble det utført ustrukturerte søk blant annet i PubMed for å finne oversiktsartikler, i UpToDate for å finne oppdatert informasjon, fagbøker ble benyttet som kilder til grunnleggende prinsipper samt at litteraturlistene til aktuelle artikler ble gjennomgått.

Figur 3. Flytskjema med oversikt over antall artikler og eksklusjonskriterier.



5 Resultater

Resultatene fra de 15 artiklene presenteres hver for seg. Tabell med oversikt over generelle karakteristika til de ulike studiepopulasjonene, assosiasjon mellom CD4/CD8-ratio og ikke-aidsrelatert morbiditet og/eller -mortalitet, og variabler i multivariat analyse, er vist i «Tilleggstabell 1». Oversikt over inkluderte ikke-aidsrelaterte morbiditeter og -mortalitet samt forekomst er oppsummert i «Tilleggstabell 2».

5.1 Originalartikler

Artikkel 1: *Bernal Morell E, Serrano Cabeza J, Munoz A, Marin I, Masia M, Gutierrez F, et al. The CD4/CD8 Ratio is Inversely Associated with Carotid Intima-Media Thickness Progression in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients on Antiretroviral Treatment. AIDS Research and Human Retroviruses 2016.*

Bernal Morell et al. (67) undersøkte sammenhengen mellom CD4/CD8-ratio og progresjon av intima-media-tykkelse i karotidene (cIMT), som mål på koronar hjertesykdom, hos 96 behandlede hiv-pasienter i Spania med virussuppresjon i minst seks måneder, over en periode på tre år. Pasienter med nåværende eller tidligere kardiovaskulær sykdom ble ekskludert. I multivariat analyse ble det funnet at den eneste faktoren som var uavhengig assosiert med progresjon av cIMT, var inversjon av CD4/CD8-ratio og denne assosiasjonen var statistisk signifikant (OR=0,283, 95 % KI 0,099-0,809, p=0,019). Det ble konkludert med at CD4/CD8-ratio kan benyttes som mulig prediktor for kardiovaskulære utfall.

Artikkel 2: *Castilho JL, Shepherd BE, Koethe J, Turner M, Bebawy S, Logan J, et al. CD4+/CD8+ ratio, age, and risk of serious noncommunicable diseases in HIV-infected adults on antiretroviral therapy. AIDS 2016.*

Castilho et al. (68) så på sammenhengen mellom CD4/CD8-ratio, alder og tilfeller av ikke-smittsomme sykdommer (NCD), definert som kardiovaskulær sykdom, levercirrhose, kronisk nyresykdom, diabetes og ikke-aidsdefinerende kreft, hos amerikanske hiv-pasienter over 18 år som påbegynte antiretroviral behandling i perioden 1998-2012. Inklusjonskriteriet i studien var at pasienten hadde oppnådd virussuppresjon, definert som hiv-1-RNA <400 kopier/ml, i minst 12 måneder (baseline). Totalt 2006 pasienter ble inkludert i studien.

Økning i CD4/CD8-ratio etter ett år med virussuppresjon var signifikant assosiert med redusert risiko for utvikling av koronarsykdom i multivariat analyse (justert hazard ratio per

0,1 økning i CD4/CD8-ratio=0,87, 95 % KI: 0,76-0,99, p=0,03). Assosiasjonen ble drevet av de under 50 år (p=0,02) sammenliknet med de over 50 år (p=0,71). Både før og etter justering var ikke CD4/CD8-ratio signifikant assosiert med de andre ikke-smittsomme sykdommene (p >0,05). Studien konkluderte med at høyere CD4/CD8-ratio etter ett år med virussuppresjon var en uavhengig prediktor for risiko for koronarsykdom, spesielt blant yngre.

Artikkel 3: Clifford GM, Rickenbach M, Lise M, Dal Maso L, Battegay M, Bohlius J, et al. Hodgkin lymphoma in the Swiss HIV Cohort Study. Blood 2009.

Clifford et al. (69) undersøkte forekomsten av Hodgkins lymfom i en sveitsisk kohort fra 1984-2007 med 14606 hiv-pasienter, ingen eksklusjonskriterier.

Lavere CD4/CD8-ratio ved studiestart var signifikant assosiert med økt risiko for Hodgkins lymfom (HR per 10 % reduksjon i ratio=1,13, 95 % KI: 1,02-1,23, HR for ratio <0,25 sammenliknet med >0,50=1,97, 95 % KI: 0,93-4,20) etter justering for alder og transmisjonsmåte (injiserende rusbruker, menn som har sex med menn, eller heteroseksuell/annen smittemåte). I matchet analyse var HR for ratio <0,25 sammenliknet med >0,50=2,44 (95 % KI: 1,05-5,70) mens HR per 10 % reduksjon i ratio=1,07 (95 % KI: 0,96-1,19) 1-2 år før Hodgkins lymfom-diagnose. CD4/CD8-ratio målt i løpet av det siste året før Hodgkins lymfom-diagnose var ikke signifikant. Studien konkluderte med at CD4/CD8-ratio var den beste tidlige markør på risiko for Hodgkins lymfom.

Artikkel 4: Duffau P, Ozanne A, Bonnet F, Lazaro E, Cazanave C, Blanco P, et al. Multimorbidity, age-related comorbidities and mortality: association of activation, senescence and inflammation markers in HIV adults. AIDS 2018.

Duffau et al. (70) gjorde en studie i Frankrike på sammenhengen mellom ulike markører på immunaktivering/inflammasjon og forekomst av multimorbiditet, aldersrelaterte komorbiditeter samt mortalitet over en periode på tre år hos 828 hiv-pasienter med virussuppresjon ved studiestart, definert som hiv-RNA <40 kopier/ml. Analysene ble justert for ulike variabler (tilleggstabell 1).

Lavere CD4/CD8-ratio var assosiert med økt risiko for utvikling av aldersrelaterte komorbiditeter (HR=0,6, 95 % KI: 0,4-0,7, p <0,01), her definert som nyresykdom, diabetes, dyslipidemi, kardiovaskulær sykdom, hypertensjon, nevrodegenerative sykdommer og kreft. CD4/CD8-ratio var ikke assosiert med multimorbiditet, definert som minst tre av de nevnte aldersrelaterte komorbiditetene, i denne studien (OR=1,0, 95 % KI: 0,8-1,3, p=0,84). Det ble

heller ikke funnet noen statistisk signifikans mellom CD4/CD8-ratio og mortalitet (HR=0,7, 95 % KI: 0,2-1,9, p=0,43).

Artikkel 5: Han WM, Apornpong T, Kerr SJ, Hiransuthikul A, Gatechompol S, Do T, et al. CD4/CD8 ratio normalization rates and low ratio as prognostic marker for non-AIDS defining events among long-term virologically suppressed people living with HIV. AIDS Research and Therapy 2018.

Han et al. (57) så i sin studie fra 2018 blant annet på bruk av CD4/CD8-ratio som prediktor for ikke-aidsrelaterte komplikasjoner, definert som kardiovaskulære- og cerebrovaskulære sykdommer, kronisk nyresykdom, ikke-aidsdefinerende maligniteter og død i en thailandsk kohort. Inklusjonskriterier var hiv-pasienter med CD4/CD8-ratio <0,8, pågående ART og virussuppresjon (<50 kopier/ml), som ga 800 deltakere i studien.

Insidens av ikke-aidsrelaterte komplikasjoner var høyest ved CD4/CD8-ratio <0,30 (11,42 per 100 personår) mens den var lavere ved CD4/CD8-ratio >0,45 (2,23 per 100 personår). Risiko for utvikling av ikke-aidsrelaterte komplikasjoner var større ved CD4/CD8-ratio <0,30 (HR: 3,02, 95 % KI: 1,27-7,21, p=0,001) og mellom 0,30 og 0,45 (HR: 2,03, 95 % KI: 1,03-3,98, p=0,04) sammenliknet med ratio høyere enn 0,45 i multivariat analyse. Sammenhengen mellom økt risiko for ikke-aidsrelaterte komplikasjoner ved lavere ratio var uavhengig assosiert, og artikkelen peker på CD4/CD8-ratio som potensiell markør for progresjon av ikke-aidsrelaterte komplikasjoner ved langvarig virussuppresjon.

Artikkel 6: Hema MN, Ferry T, Dupon M, Cuzin L, Verdon R, Thiebaut R, et al. Low CD4/CD8 Ratio Is Associated with Non AIDS-Defining Cancers in Patients on Antiretroviral Therapy: ANRS CO8 (Aproco/Copilote) Prospective Cohort Study. PLoS One 2016.

Hema et al. (71) undersøkte sammenhengen mellom CD4/CD8-ratio og morbiditet, med spesielt fokus på ikke-aidsrelaterte komplikasjoner, i en fransk kohort. 1227 hiv-pasienter på ART, over en periode på 9,2 år (median tid), ble inkludert. Ikke-aidsrelaterte komplikasjoner ble her definert som tilstander som ikke omfattes av listen over aidsdefinerende sykdommer fra CDC (37).

Funn fra studien viste at CD4/CD8-ratio ikke ga supplerende prediktiv informasjon utover CD4-tallet om risiko for utvikling av ikke-aidsrelaterte komplikasjoner, unntatt for ikke-aidsdefinerende kreft hvor CD4/CD8-ratio <0,5 var uavhengig assosiert med risiko for kreftutvikling sammenliknet med ratio >0,5 (HR: 2,13, 95 % KI: 1,32-3,45, p=0,002) i justert

analyse. Studien konkluderte med at CD4/CD8-ratio $<0,5$ kan fange opp pasienter med økt behov for oppfølging for å forebygge kreftutvikling (71).

Artikkel 7: Lo J, Abbara S, Shturman L, Soni A, Wei J, Rocha-Filho JA, et al. Increased prevalence of subclinical coronary atherosclerosis detected by coronary computed tomography angiography in HIV-infected men. AIDS 2010.

I studien til Lo et al. (72), blant 78 hiv-positive og 32 hiv-negative amerikanske menn i alderen 18-55 år uten kjent hjertesykdom, ble det funnet at prevalensen av koronar aterosklerose var høyere blant hiv-positive enn hiv-negative (59 % sammenliknet med 34 %, $p=0,02$). Lavere CD4/CD8-ratio var signifikant assosiert med økt antall koronare segmenter med plakk ($p=0,001$). Assosiasjonen mellom plakkstørrelse og CD4/CD8-ratio ($p=0,04$) var sterkere enn for CD4-tall ($p=0,18$) eller hiv-RNA-mengde ($p=0,29$).

Artikkel 8: Mussini C, Lorenzini P, Cozzi-Lepri A, Lapadula G, Marchetti G, Nicastrì E, et al. CD4/CD8 ratio normalisation and non-AIDS-related events in individuals with HIV who achieve viral load suppression with antiretroviral therapy: an observational cohort study. The Lancet HIV 2015.

Mussini et al. (49) så på CD4/CD8-ratio i forhold til progresjon av ikke-aidsdefinerende morbiditet og -mortalitet, definert som ikke-aidsdefinerende malignitet, kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom, nyresykdom, leversykdom og ikke-aidsrelatert død, blant en italiensk kohort. 3236 hiv-pasienter på ART med virussuppresjon (<80 kopier/ml) og CD4/CD8-ratio $<0,80$ ved studiestart ble inkludert.

Insidensraten av ikke-aidsdefinerende morbiditet og -mortalitet ved CD4/CD8-ratio $<0,30$ var 4,2 per 100 pasientår (95 % KI: 3,4-5,3, $p <0,001$), 2,2 per 100 pasientår ved CD4/CD8-ratio 0,30-0,45 og 1,9 per 100 pasientår ved CD4/CD8-ratio $>0,45$. I multivariabel analyse var ratio $<0,30$ signifikant assosiert med økt risiko for ikke-aidsdefinerende morbiditet eller -mortalitet (relativ risiko=1,51, 95 % KI: 1,09-2,09, $p=0,014$) sammenliknet med ved ratio $>0,45$, uavhengig av CD4-tall. Studien konkluderte med at lav ratio var assosiert med økt risiko for ikke-aidsdefinerende morbiditet og -mortalitet.

Artikkel 9: Serrano-Villar S, Moreno S, Fuentes-Ferrer M, Sanchez-Marcos C, Avila M, Sainz T, et al. The CD4:CD8 ratio is associated with markers of age-associated disease in virally suppressed HIV-infected patients with immunological recovery. HIV Medicine 2014.

Serrano-Villar et al. (73) undersøkte sammenhengen mellom CD4/CD8-ratio og ulike markører på aldersassosiert sykdom (subklinisk aterosklerose, arteriell stivhet, estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) og sarkopeni) hos 132 spanske hiv-pasienter på ART med hiv-RNA <50 kopier/ml, CD4-tall >350 celler/ μ l og alder <65 år.

Det ble i multivariat analyse funnet at inversjon av CD4/CD8-ratio var uavhengig assosiert med høyere intima-media-tykkelse (mål på subklinisk aterosklerose) (OR 2,9, 95 % KI: 1,2-7,1, $p=0,022$), stivhet i arterier (OR 4,8, 95 % KI: 1,0-23,5, $p=0,048$) og lavere eGFR (mål på redusert nyrefunksjon) (OR 5,2, 95 % KI: 1,3-20,0 $p=0,017$). Det ble ikke funnet signifikant assosiasjon mellom CD4/CD8-ratio og sarkopeni (OR 0,7, 95 % KI: 0,2-2,7, $p=0,951$). Disse funnene forble statistisk signifikante i alle markørgruppene når det i den multivariate analysen ble fjernet pasienter med nadir CD4-tall <200 celler/ μ l eller CD4-tall <500 celler/ μ l med unntak av sammenhengen mellom CD4/CD8-ratio og eGFR ved CD4-tall >500 celler/ μ l ($p=0,056$). Studien konkluderte med at CD4/CD8-ratio er en uavhengig markør for enkelte aldersassosierte sykdommer hos hiv-pasienter behandlet med ART i minst ett år.

Artikkel 10: Serrano-Villar S, Perez-Elias MJ, Dronda F, Casado JL, Moreno A, Royuela A, et al. Increased risk of serious non-AIDS-related events in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy associated with a low CD4/CD8 ratio. PLoS One 2014.

Serrano-Villar et al. (64) gjennomførte i perioden 1999-2012 en studie på 407 spanske hiv-pasienter på ART, med virussuppresjon i minst ett år, for å undersøke sammenhengen mellom CD4/CD8-ratio og ikke-aidsdefinerende sykdommer, definert som ikke-aidsdefinerende maligniteter, hjerneslag, endestadium nyresvikt samt iskemisk hjertesykdom, og ikke-aidsrelatert mortalitet. Kasus-kontrollstudie viste at CD4/CD8-ratio var signifikant høyere hos kontrollgruppen (0,70, $p <0,0001$) enn blant de som utviklet ikke-aidsdefinerende sykdommer (0,44, $p <0,0001$). CD4/CD8-ratio var også signifikant lavere blant de med ikke-aidsdefinerende mortalitet (0,33, $p <0,0001$). Multivariat analyse bekreftet at lav CD4/CD8-ratio er uavhengig assosiert med økt risiko for ikke-aidsrelatert morbiditet (per kvartil reduksjon i ratio; OR 2,6, 95 % KI: 1,7-4,0, $p <0,0001$; ved ratio <0,4: OR 5,1) og ikke-aidsrelatert mortalitet (per kvartil reduksjon i ratio; OR 2,8, 95 % KI: 1,5-5,3; ved ratio <0,4: OR 4,5). Konklusjonen i studien var at CD4/CD8-ratio er uavhengig assosiert med ikke-

aidsrelatert morbiditet og -mortalitet, og er en bedre markør enn CD4-tall, CD8-tall eller nadir CD4-tall alene for å detektere pasienter med økt risiko for ikke-aidsrelaterte komplikasjoner.

Artikkel 11: Serrano-Villar S, Sainz T, Lee SA, Hunt PW, Sinclair E, Shacklett BL, et al. *HIV-infected individuals with low CD4/CD8 ratio despite effective antiretroviral therapy exhibit altered T cell subsets, heightened CD8+ T cell activation, and increased risk of non-AIDS morbidity and mortality. PLoS Pathogens 2014.*

I en tredje artikkel av Serrano-Villar et al. (10) ble materiale fra fire internasjonale kohorter og to kliniske studier analysert. Materiale fra én av kohortene, Madrid-kohorten med over 2400 pasienter, ble undersøkt for å se om hiv-pasienter med normalt CD4-tall (>500 celler/ μ l) og samtidig lav CD4/CD8-ratio hadde økt risiko for alvorlig ikke-aidsrelatert sykdom, definert som kardiovaskulær sykdom, endestadium nyresvikt, leversykdom og ikke-aidsdefinerende malignitet. 33 pasienter fra denne kohorten som utviklet alvorlige ikke-aidsrelaterte komplikasjoner og hadde CD4-tall >500 celler/ μ l, ble matchet med 33 kontroller etter alder, kjønn, nadir CD4-tall og nåværende CD4-tall. CD4/CD8-ratio var signifikant og uavhengig assosiert med risiko for ikke-aidsrelaterte sykdommer ($p=0,045$), justert for varighet av ART. I multivariat analyse var 10 % økning i CD4/CD8-ratio assosiert med 48 % høyere odds for alvorlige, ikke-aidsrelaterte sykdommer.

Materiale fra SOCA-kohorten (The Study of the Ocular Complications of AIDS, pasienter som påbegynte ART med aids-diagnose) med over 2200 pasienter ble analysert med hensyn på CD4/CD8-ratio og ikke-aidsrelatert mortalitet. Data fra 62 pasienter som døde (ikke medberegnet ulykker) med hiv-RNA <400 kopier/ml siste 18 måneder før død, ble matchet med 121 kontroller etter alder, kjønn, varighet av virussuppresjon, historie med CMV-retinitt og nadir CD4-nivå. CD4/CD8-ratio var en uavhengig prediktor for ikke-aidsrelatert død ($p=0,012$) og 10 % økning i CD4/CD8-ratio ga 15 % reduksjon i risiko for død. Det var ikke nok antall dødsfall i gruppen med ratio >500 celler/ μ l (8 i Madrid-kohorten og 16 i SOCA-kohorten) til å kunne gjøre analyse av disse.

Artikkel 12: Sigel K, Wisnivesky J, Crothers K, Gordon K, Brown ST, Rimland D, et al. *Immunological and infectious risk factors for lung cancer in US veterans with HIV: a longitudinal cohort study. The Lancet HIV 2017.*

Sigel et al. (74) undersøkte sammenhengen mellom markører på immunfunksjonen, deriblant CD4/CD8-ratio, og risiko for lungekreft i en amerikansk kohort med 21666 hiv-pasienter,

uten tidligere eller nåværende lungekreft, og med minst 3 år oppfølging i forkant av studiestart. De ble fulgt over en periode på minimum tre år.

Det ble funnet at CD4/CD8-ratio <1 var signifikant assosiert med økt risiko for lungekreft, sammenliknet med ratio >1 ($p=0,003$) i multivariat analyse. Ratio $<0,4$ var assosiert med høyest risiko for lungekreft (HR 2,6, 95 % KI: 1,4-4,9, $p=0,003$), sammenliknet med ratio mellom 0,4 og 1,0 (HR 2,4, 95 % KI: 1,4-4,3, $p=0,003$). Konklusjonen i artikkelen var at kumulativ lav CD4/CD8-ratio var den mest robuste uavhengige prediktoren for økt risiko for lungekreft.

Artikkel 13: Trickey A, May MT, Schommers P, Tate J, Ingle SM, Guest JL, et al. CD4:CD8 Ratio and CD8 Count as Prognostic Markers for Mortality in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients on Antiretroviral Therapy: The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2017.

I en omfattende studie gjort av Trickey et al. (75) ble det undersøkt om CD4/CD8-ratio og CD8-tallet var prognostiske markører for mortalitet, både aidsrelatert og ikke-aidsrelatert, hos hiv-pasienter på ART med virussuppresjon, definert som ikke-detekterbar virusmengde eller <200 kopier/ml, og CD4-tall >350 celler/ μ l. Dataene ble hentet ut fra 13 kohorter fra Europa og Nord-Amerika bestående av totalt 49865 pasienter. CD4/CD8-ratio ble delt inn i tertiler (0-0,40, 0,41-0,64 og $>0,64$), det samme ble CD8-tallet (0-760, 761-1138 og >1138 celler/ μ l). Det ble i justert analyse for tertilene funnet at CD4/CD8-ratio og CD8-tall var prognostisk for aidsrelatert død (henholdsvis $p=0,016$ og $p=0,037$), men det ble ikke funnet at CD4/CD8-ratio ($p=0,097$) eller CD8-tall ($p=0,38$) var uavhengig prognostisk for ikke-aidsrelatert mortalitet.

5.2 Oversiktsartikler

Artikkel 14: Bruno G, Saracino A, Monno L, Angarano G. The Revival of an "Old" Marker: CD4/CD8 Ratio. AIDS Reviews 2017.

Oversiktsartikkelen til Bruno et al. (11) så på i hvilken grad CD4/CD8-ratio kan brukes i klinisk praksis for monitorering av hiv-pasienter. Artikkelen tok for seg flere ulike studier (46, 49, 64, 68, 73). Det ble funnet at CD4/CD8-ratio kan være en potensiell god prediktor for ikke-aidsrelatert sykdom hos hiv-pasienter (49, 73) samt at det i en studie ble vist at CD4/CD8-ratio var en bedre markør enn CD4-tall, CD8-tall eller nadir CD4-nivå alene (64). I en studie av artikkelforfatterne (46) viste invertert ratio assosiasjon med økt frekvens av

diabetes og hypertriglyseridemi mens en annen studie (68) fant at CD4/CD8-ratio var omvendt assosiert med risiko for kardiovaskulær sykdom. Artikkelen konkluderte med at CD4/CD8-ratio kan være en nyttig markør i klinisk praksis for å følge opp og detektere pasienter som kan ha nytte av hyppigere og tettere oppfølging (11).

Artikkel 15: *Lu W, Mehraj V, Vyboh K, Cao W, Li T, Routy JP. CD4:CD8 ratio as a frontier marker for clinical outcome, immune dysfunction and viral reservoir size in virologically suppressed HIV-positive patients. Journal of the International AIDS Society 2015.*

Lu et al. (76) undersøkte i sin oversiktsartikkel sammenhengen mellom CD4/CD8-ratio og kliniske utfall, inflammasjon og størrelse på hiv-reservoar under antiretroviral behandling. Artikkelen tok blant annet for seg fem studier publisert i perioden 2013-2014 samt to postere fra 2014. De fant at flere studier pekte på CD4/CD8-ratio som en god prediktor for ikke-aidsrelatert morbiditet og -mortalitet selv etter langvarig ART, til tross for at «cut-off»-verdi for ratio varierte fra 0,8-1,5. Allikevel ble det konkludert med at det var behov for større studier for å undersøke sammenhengen mellom CD4/CD8-ratio og ulike ikke-aidsrelaterte sykdommer, som enkelte krefttyper.

6 Diskusjon

6.1 Resultatdiskusjon

Total 13 originalartikler og 2 oversiktsartikler danner grunnlaget for denne oppgaven. Artikkene omhandler sammenhengen mellom CD4/CD8-ratio og ikke-aidsrelatert morbiditet, generelt eller for spesifikke sykdommer/markører på progresjon av aldersrelatert sykdom, og/eller ikke-aidsrelatert mortalitet. Resultatene ble ansett som signifikante hvis p-verdi <0,05.

6.1.1 Ikke-aidsrelatert morbiditet og CD4/CD8-ratio

Av de totalt 13 originalartiklene inkludert i oppgaven, var samtlige studier kohortstudier fra Europa, Nord-Amerika og Thailand. Fire av artiklene undersøkte kun assosiasjonen mellom CD4/CD8-ratio og én enkelt morbiditet, henholdsvis intima-media-tykkelse i karotidene (cIMT) (som mål på koronar hjertesykdom) (67), Hodgkins lymfom (69), koronar

aterosklerose (72) og lungekreft (74). Samtlige fire artikler fant signifikant assosiasjon mellom lavere CD4/CD8-ratio og økt risiko for aktuell morbiditet, hvorav tre av artiklene (67, 69, 74) utførte multivariat analyse hvor CD4/CD8-ratio var signifikant uavhengig av variablene.

Åtte andre artikler undersøkte assosiasjonen mellom CD4/CD8-ratio og flere ikke-aidsrelaterte morbiditeter (10, 49, 57, 64, 68, 70, 71, 73). To av artiklene (49, 57) fant etter multivariat analyse CD4/CD8-ratio til å være uavhengig og signifikant assosiert med alle inkluderte ikke-aidsrelaterte sykdommer ved henholdsvis ratio $<0,45$ (57) og ratio $<0,30$ (49) sammenliknet med ratio $>0,45$. To andre studier (68, 71) kun fant signifikant og uavhengig assosiasjon mellom henholdsvis CD4/CD8-ratio og koronarsykdom (68) og CD4/CD8-ratio $<0,5$ og ikke-aidsdefinerende kreft (71). I alle studiene til Serrano-Villar et al. (10, 64, 73) ble det funnet en signifikant og uavhengig assosiasjon mellom ikke-aidsrelatert morbiditet og CD4/CD8-ratio, unntatt for sarkopeni hvor assosiasjonen ikke var signifikant (73). I studien til Duffau et al. (70) ble det funnet signifikant og uavhengig assosiasjon mellom ratio og enkeltmorbiditeter, men ikke multimorbiditet, definert som minst tre morbiditeter. I to av studiene (10, 73) ble det i tillegg funnet at assosiasjonen mellom CD4/CD8-ratio og risiko for ikke-aidsrelatert morbiditet også var signifikant ved CD4-tall >500 celler/ μl , og at store deler av assosiasjonen ble drevet av CD8-tallet (10). Liknende funn ble gjort i studien til Mussini et al. (49) hvor CD4-tall >500 celler/ μl alene ikke ga tilstrekkelig informasjon om pasientens immunstatus.

Definisjon og forekomst av de ulike ikke-aidsrelaterte morbiditetene varierer fra studie til studie (tilleggstabell 2). Hema et al. (71) har den bredeste definisjonen ved å inkludere alle tilstander som ikke omfattes av aidsdefinisjonen til CDC (37), blant annet bakterielle og virale infeksjoner. Dette er tilstander som ikke inkluderes i noen av de andre studiene. Da bakterielle infeksjoner utgjør hovedandelen av ikke-aidsrelatert morbiditet i studien til Hema et al. (71), må resultatene fra denne studien tolkes med hensyn på dette da dette har gitt høyere forekomst av ikke-aidsrelatert morbiditet totalt i denne studien. Duffau et al. (70) inkluderer aidsrelatert kreft, som eneste studie da de øvrige studiene ikke tar for seg aidsrelaterte tilstander. Å inkludere aidsrelatert kreft vil kunne føre til en overestimering og eventuell signifikant assosiasjon mellom kreft og CD4/CD8-ratio, som ikke nødvendigvis er signifikant for ikke-aidsdefinerende kreft og CD4/CD8-ratio.

Når det kommer til fordeling av ulike ikke-aidsrelaterte morbiditeter i de ulike studiene, forekommer det noe variasjon (tilleggstabell 2). I studien til Han et al. (57) og Mussini et al. (49), er forekomsten av nyresykdom betraktelig høyere (henholdsvis 86 % og 62 %) enn forekomst av dette i andre studier, når man ser på prosentandel. I de fleste andre studiene peker kardiovaskulær sykdom seg ut som den dominerende ikke-aidsrelaterte morbiditeten etterfulgt av ikke-aidsdefinerende kreft. Dette kan gjøre at resultatene fra studiene til Han et al. (57) og Mussini et al. (49) i størst grad vil kunne overføres til CD4/CD8-ratio som prediktor for nyresykdom, og muligens i mindre grad til de andre morbiditetene, som i disse to studiene utgjør et mindretall. Imidlertid ble det i studien til Mussini et al. (49) utført sensitivitetsanalyse hvor nyresykdom ble ekskludert fra listen over ikke-aidsrelaterte komplikasjoner. CD4/CD8-ratio $<0,30$ sammenliknet med $>0,45$ var fortsatt assosiert med økt risiko for ikke-aidsrelatert morbiditet og -mortalitet, noe som styrker funnene i studien til Mussini et al (49).

6.1.2 Ikke-aidsrelatert mortalitet og CD4/CD8-ratio

Assosiasjonen mellom CD4/CD8-ratio og ikke-aidsrelatert mortalitet ble undersøkt i 6 av de 13 artiklene (10, 49, 57, 64, 70, 75), og resultatene her er mer sprikende enn for assosiasjonen mellom CD4/CD8-ratio og ikke-aidsrelatert morbiditet. Fire av artiklene (10, 49, 57, 64) peker på en uavhengig og signifikant assosiasjon mellom lav CD4/CD8-ratio og økt risiko for ikke-aidsrelatert mortalitet. Dette er studier med pasientpopulasjoner fra 192 deltakere i kasus-kontrollstudien til Serrano-Villar et al. (10) til 3236 i studien til Mussini et al (49). Antall ikke-aidsrelaterte dødsfall i disse fire studiene varierte fra 13 dødsfall (svarende til 0,09 dødsfall per 100 personår) (49) til 62 dødsfall (10). Det er forholdsvis såpass få antall dødsfall til at det er vanskelig å få et sikkert nok bilde til å kunne konkludere med at CD4/CD8-ratio vil kunne brukes i klinisk praksis som prediktor for ikke-aidsrelatert mortalitet. Artiklene til Duffau et al. (70) og Trickey et al. (75) fant ingen signifikant assosiasjon mellom CD4/CD8-ratio og ikke-aidsrelatert mortalitet. Begge artiklene hadde en bred definisjon av mortalitet, og omfattet henholdsvis aldersrelatert mortalitet (70) og all mortalitet (75). I studien til Trickey et al. (75) ble det gjort egen analyse for å undersøke sammenhengen mellom CD4/CD8-ratio og ikke-aidsrelatert mortalitet. Det ble ikke funnet noen signifikant assosiasjon mellom CD4/CD8-ratio og ikke-aidsrelatert mortalitet, kun mellom CD4/CD8-ratio og aidsrelatert mortalitet. Da studien til Duffau et al. (70) kan ha inkludert aidsrelaterte dødsfall, samt at egen analyse for spesifikt ikke-aidsrelatert mortalitet ikke ble utført i studien til Duffau et al.

(70), er ikke nødvendigvis disse resultatene sammenlignbare med resultatene fra de fem øvrige studiene. Studiene til Duffau et al. (70) og Trickey et al. (75) har også et stort spenn i antall deltakere med henholdsvis 828 og 49865 hiv-pasienter. Dette fører igjen til en betydelig forskjell i antall dødsfall totalt, fra 24 dødsfall i studien til Duffau et al. (70), tilsvarende 0,8 dødsfall per 100 personår, til 1834 i studien til Trickey et al. (75), tilsvarende 0,7 dødsfall per 100 personår.

Mulige årsaker til det lave antallet dødsfall kategorisert som ikke-aidsrelaterte, kan være mange utover effektiv antiretroviral behandling. En mulig årsak er at median alder for de inkluderte studiene var forholdsvis lav, høyeste median alder var 51 år i studien til Duffau et al. (70). Dette gjør at det er en pasientpopulasjon med generelt lav mortalitetsrate og nær normal forventet levetid (8), gitt at de er effektivt behandlet med oppnådd virussuppresjon. Utviklingen av ikke-aidsrelaterte morbiditeter er også en prosess som strekker seg over mange år, slik at det kan tenkes at forekomsten av ikke-aidsrelatert mortalitet blant denne pasientgruppen vil øke med økende alder i årene som kommer.

6.1.3 Tolkning av resultatene

Når resultatene fra de ulike artiklene skal tolkes, er det viktig å drøfte forskjellige momenter ved de ulike studiene som kan ha påvirket resultatene (se tilleggstabell 1 for generelle karakteristika til studiepopulasjonene). Et viktig moment, er størrelsen på studiepopulasjonen. Den varierte fra 96 pasienter i studien til Bernal Morell et al. (67) til 49865 pasienter i studien til Trickey et al. (75). Ved å inkludere få pasienter i studien, vil det kunne skape et vidt konfidensintervall og antallet utfall av morbiditet og/eller mortalitet vil være færre. Dette kan gjøre at funnene kan ha svak statistisk styrke. Fordelen med en studie med få deltagere, er at disse vil kunne følges opp tettere. Dette kan skape mer solide grunndata. En større studie med mange deltakere eller bruk av data fra flere kohorter, vil ha større usikkerhet knyttet til kvaliteten på grunndataene som benyttes.

Andrer faktorer som kan ha påvirket resultatene, er kjønn på deltakerne, etnisitet og alder samt hiv-spesifikke karakteristika ved baseline. De fleste studiene hadde et flertall av menn, som varierte fra 67 % (57) til 100 % (72). Mannlig kjønn har vist seg å være en generell risikofaktor for lav CD4/CD8-ratio sammenliknet med kvinnelig kjønn (63, 64). Dette kan ha gjort at CD4/CD8-ratio ved baseline var lavere enn om det hadde vært en større andel

kvinner, samt at resultatene fra studiene med høy andel menn muligens ikke kan overføres på en kvinnelig pasientpopulasjon. I forhold til etnisitet, var det kun studien fra Han et al. (57) som undersøkte personer med hiv-infeksjon fra områder utenfor Vest-Europa og Nord-Amerika, da denne studien tok for seg en thailandsk kohort med hiv-pasienter på ART. Da Thailand er regnet som et mellominntektsland, kan det tenkes at tilgangen på antiretroviral behandling samt diagnostikk og oppfølging ikke er sammenlignbart med kohortene fra Vest-Europa og Nord-Amerika, områder med høyinntektsland. Dette kan gjøre at kohorten fra Thailand, hvor data fra perioden 1996 til 2017 ble hentet ut, har et annet sykdomsbilde og utgangspunkt. Dette til tross for at tall fra UNAIDS viste at det i Thailand i 2018 var 75 % av hiv-positive som mottok antiretroviral behandling, og over 95 % av disse hadde oppnådd virussuppresjon (17). Samtidig er studien fra Han et al. (57) viktig for å kunne si noe om sammenhengen mellom CD4/CD8-ratio og ikke-aidsrelatert morbiditet utenfor høyinntektsland, hvor hovedtyngden av studier finner sted.

Median alder ved baseline varierte fra 32 år i studien til Han et al. (57) til 51 år i studien til Duffau et al. (70), og økende alder er assosiert med lavere ratio generelt (63). Andre faktorer som kan tenkes å påvirke resultatene, er median CD4-tall ved baseline (fra 278 celler/ μ l (71) til 666 celler/ μ l (10)), varighet av antiretroviral behandling samt median baseline CD4/CD8-ratio (fra 0,3 (71) til 0,77 (73)). Dette er faktorer som er vist å påvirke forløpet av CD4/CD8-ratio, men da det er justert for disse variablene i de fleste studiene, antas det at resultatene i multivariat analyse i liten grad er påvirket av disse.

Et annet moment er inklusjonskriteriene i de ulike studiene. I alle studiene hadde pasientene startet antiretroviral behandling før studiestart og de fleste krevde virussuppresjon, definert fra <40 kopier/ml til <400 kopier/ml, fra 0 til 12 måneder før studiestart. Inklusjonskriteriene i studiene til Hema et al. (71) og Sigel et al. (74) omfattet derimot ikke virussuppresjon. Det kan dermed tenkes at disse pasientene hadde en høyere grad av immunaktivering, og en større risiko for andre sykdommer enn de pasientene med oppnådd virussuppresjon.

Funn som styrker CD4/CD8-ratio som markør for ikke-aidsrelatert morbiditet og -mortalitet, er den uavhengige assosiasjonen. Det har også blitt vist at CD4-tall alene ikke predikerer risikoen for ikke-aidsrelaterte komplikasjoner (49, 64), noe som synliggjør behovet for ytterligere immunmarkører. Nivået av CD4-celler viser forholdsvis stor intraindividuell variabilitet, og nivået kan fluktuere med så mye som over 50 celler/ μ l i løpet av én dag (77).

Andre faktorer som påvirker denne fluktuasjonen, utover tid på døgnet, er blant annet kroppsmasseindeks og akutte infeksjoner (77). I studien til Serrano-Villar et al. fra 2014 (10) ble det funnet at den intraindividuelle variasjonen over tid var signifikant lavere for CD4/CD8-ratio (12 %) enn CD4-tall (16 %, $p=0,017$) og CD8-tall (18 %, $p=0,001$) hver for seg. Dette bidrar til å peke på CD4/CD8-ratio som en mer stabil markør enn CD4-tall, over tid.

De fleste hiv-pasientene med virussuppresjon har invertert ratio, til tross for langvarig antiretroviral behandling (49, 56, 57). Det har derfor blitt gjort analyser for å finne den beste grenseverdien («cut-off»-verdien) for CD4/CD8-ratio, med hensyn på risiko for utvikling av ikke-aidsrelaterte komplikasjoner. Serrano-Villar et al. fant i sin studie (64) at den beste «cut-off»-verdien for CD4/CD8-ratio for å fange opp ikke-aidsrelaterte sykdommer, var 0,4 med hensyn på sensitivitet (0,83) og spesifisitet (0,45).

6.1.4 Oppsummering

Mulige faktorer som kan ha bidratt til å påvirke resultatene, har nå blitt drøftet. Til tross for ulike variabler i de ulike studiene, viser CD4/CD8-ratio en omvendt, signifikant og uavhengig assosiasjon med både ikke-aidsrelatert morbiditet (10, 49, 57, 64, 67-74) og/eller -mortalitet (10, 49, 57, 64) i de fleste studiene. Disse funnene støttes av de to inkluderte oversiktsartiklene (11, 76). Assosiasjonen mellom CD4/CD8-ratio og ikke-aidsrelatert morbiditet er sterkere enn for ikke-aidsrelatert mortalitet, noe som kan skyldes et lavere antall tilfeller mortalitet enn morbiditet i de fleste studiene. Dette understreker behovet for større studier i tiden som kommer.

6.2 Metodediskusjon

Det er også viktig å diskutere metodikken i denne oppgaven når resultatene diskuteres. Metoden for denne oppgaven var systematisk litteratursøk i PubMed. Svakheter ved metoden er at det kun ble søkt i PubMed og ikke i andre databaser i tillegg, samt at søket var begrenset til de siste 10 år. Da CD4/CD8-ratio er en markør som har fått økt oppmerksomhet de siste årene ble begrensningen satt til siste 10 år for å finne studier utført på pasienter med kronisk hiv-infeksjon, men dette kan ha utelukket relevante studier. Andre svakheter kan være at søkeordene var for spesifikke, og det ble heller ikke søkt etter «CD4-celler» og «CD8-celler» hver for seg, kun «CD4/CD8-ratio». Dette da ønsket var å finne artikler som omtalte spesifikt

denne ratioen, men det kan ha ekskludert relevante artikler. Det ble også gjort kun ett søk, noe som kan være en svakhet ved oppgaven. Eksklusjonskriteriene var også ganske spesifikke, dette for å kunne filtrere vekk artikler som ikke tok for seg problemstillingen for oppgaven spesifikt.

Styrker ved metoden er at en stor andel av artiklene (52 av 184) ble lest gjennom i fulltekst før de ble ekskludert. Dette øker sannsynligheten for at relevante artikler ble inkludert i studien, da disse ikke kun ble ekskludert på bakgrunn av tittel og abstract. Andre styrker ved metoden, er at det ble brukt mye tid, blant annet i samarbeid med bibliotekar ved Medisinsk bibliotek, til å sette opp søketermer for å få med flest mulige varianter av de ulike termene samt at ord ble trunkert for å få med både entall- og flertallsform av ordene.

6.3 CD4/CD8-ratio i et framtidig perspektiv

CD4/CD8-ratio kan i framtiden være et viktig bidrag for å forebygge ikke-aidsrelaterte sykdommer og død hos velbehandlede hiv-pasienter. Da CD4/CD8-ratio er en markør som er enkelt tilgjengelig og ikke krever mer ressurser enn ved vanlig kontroll av CD4-tall og hiv-RNA-nivå, kan den implementeres i klinisk praksis ved sykehus som følger opp hiv-pasienter.

Tiltak i klinisk praksis som muligens kan bidra til å redusere forekomst av ikke-aidsrelaterte komplikasjoner, kan være å kalle inn pasienter med virussuppresjon og normalt CD4-tall, definert som >500 celler/ μl , men ratio under, for eksempel, 0,4 hyppigere enn anbefalingene fra de norske faglige retningslinjene, som anbefaler årlig innkalling hos stabile pasienter (36). En mulighet for denne pasientgruppen, kan være forebyggende kontroll to ganger årlig med måling av blodtrykk og lipidprofil, samt screening for de vanligst forekommende ikke-aidsrelaterte kreftformene (5).

Medikamentell forebygging av ikke-aidsrelaterte morbiditeter kan være aktuelt i framtiden, spesielt i form av antiinflammatoriske medikamenter (5). Dette fordi lav CD4/CD8-ratio med normalisert CD4-tall og virussuppresjon antas å skape et inflammasjonsdominert bilde (10). Statiner har vist å ha antiinflammatorisk effekt (78) i tillegg til deres kolesterolsenkende effekt, ved blant annet å redusere aktiverte T-celler (79). I en studie fra Johns Hopkins Hospital, publisert i 2011, ble det funnet at statiner signifikant reduserte mortalitetsrisiko hos hiv-pasienter på effektiv antiretroviral behandling med virussuppresjon (78). Det ble i samme

studie undersøkt effekt av antihypertensiva på reduksjon i mortalitet, men det ble ikke funnet noen signifikant assosiasjon på overlevelse (78). Mer generelle tiltak som kan forbedre helse og overlevelse hos velbehandlede hiv-pasienter, kan være reduksjon i tradisjonelle risikofaktorer som røyking og høyt alkoholinntak, samt fremming av et variert kosthold og økt fysisk aktivitet. Dette kan bidra til å redusere risiko for blant annet kardiovaskulær sykdom og enkelte former for kreft (38).

Fokus for tiden som kommer vil bli å redusere forekomst av ikke-aidsrelatert morbiditet og -mortalitet, og CD4/CD8-ratio har vist seg som en uavhengig, mulig prediktor for dette. Dette bidrar til å peke i retning av at CD4/CD8-ratio kan være et supplement til CD4-tall og hiv-RNA-nivå i dagens oppfølging av hiv-pasienter, og muligens kan identifisere pasienter som trenger hyppigere oppfølging for å forebygge ikke-aidsrelaterte komplikasjoner.

7 Konklusjon

Flere studier har vist en uavhengig, signifikant assosiasjon mellom økende risiko for ikke-aidsrelatert morbiditet og/eller -mortalitet, desto lavere CD4/CD8-ratio (10, 49, 57, 64, 67-74). Dette gjør at CD4/CD8-ratio gir informasjon utover CD4-tall og hiv-RNA-nivå om pasientens immunstatus, og dermed kan gi verdifull informasjon om pasientens kliniske risiko for ikke-aidsrelaterte komplikasjoner. Denne assosiasjonen var signifikant ved virussuppresjon, definert som ikke-detekterbar hiv-RNA ved PCR-måling, og i flere studier også signifikant ved CD4-tall >500 celler/ μ l (10, 73).

Assosiasjonen mellom CD4/CD8-ratio og ikke-aidsrelatert mortalitet var ikke like sterk som assosiasjonen mellom CD4/CD8-ratio og ikke-aidsrelatert morbiditet, noe som kan skyldes at antall tilfeller mortalitet generelt var lavere enn antall tilfeller morbiditet. Dette, sammen med at nær alle studiene har blitt utført blant kohorter fra Vest-Europa og Nord-Amerika, gjør at det er vanskelig å trekke en sikker konklusjon om hvorvidt CD4/CD8-ratio kan benyttes som prediktor for ikke-aidsrelatert morbiditet og -mortalitet. Kliniske studier som undersøker ulike intervensjoner som bidrar til normalisering av ratio, og dermed som resultat reduserer forekomst av ikke-aidsrelatert morbiditet- og mortalitet, er nødvendig for å kunne konkludere klarere.

Allikevel er forekomsten av ikke-aidsrelatert morbiditet og -mortalitet høyere hos hiv-pasienter enn resten av befolkningen (5). Tiltak for å forebygge denne økte forekomsten er nødvendig. CD4/CD8-ratio er en markør som er enkelt tilgjengelig i klinisk praksis, og implementering av denne i rutinekontroll av hiv-pasienter med virussuppresjon og normalisert CD4-tall, kan være en mulig strategi.

Litteraturliste

1. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *The New England journal of medicine* 1981;305(24):1425-31.
2. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983;220(4599):868-71.
3. Coffin J, Haase A, Levy JA, Montagnier L, Oroszlan S, Teich N, et al. Human immunodeficiency viruses. *Science* 1986;232(4751):697.
4. Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highly-active antiretroviral therapy: a collaborative re-analysis. Collaborative Group on AIDS Incubation and HIV Survival including the CASCADE EU Concerted Action. Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe. *Lancet* 2000;355(9210):1131-7.
5. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet* 2013;382(9903):1525-33.
6. Currier JS, Lundgren JD, Carr A, Klein D, Sabin CA, Sax PE, et al. Epidemiological evidence for cardiovascular disease in HIV-infected patients and relationship to highly active antiretroviral therapy. *Circulation* 2008;118(2):e29-35.
7. Hernandez-Ramirez RU, Shiels MS, Dubrow R, Engels EA. Cancer risk in HIV-infected people in the USA from 1996 to 2012: a population-based, registry-linkage study. *The lancet HIV* 2017;4(11):e495-e504.
8. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *The lancet HIV* 2017;4(8):e349-e56.
9. Maartens G. HIV infection and AIDS. I: Walker BR, Colledge NR, Ralston SH, Penman ID, red. *Davidson's Principles and Practice of Medicine*. 22. utg. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier; 2014. s. 387-410.
10. Serrano-Villar S, Sainz T, Lee SA, Hunt PW, Sinclair E, Shacklett BL, et al. HIV-infected individuals with low CD4/CD8 ratio despite effective antiretroviral therapy exhibit altered T cell subsets, heightened CD8+ T cell activation, and increased risk of non-AIDS morbidity and mortality. *PLoS Pathog* 2014;10(5):e1004078.
11. Bruno G, Saracino A, Monno L, Angarano G. The Revival of an "Old" Marker: CD4/CD8 Ratio. *AIDS Rev* 2017;19(2):81-8.
12. McBride JA, Striker R. Imbalance in the game of T cells: What can the CD4/CD8 T-cell ratio tell us about HIV and health? *PLoS Pathog* 2017;13(11):e1006624.
13. Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira MO, et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science* 1986;233(4761):343-6.
14. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *The New England journal of medicine* 1987;317(4):185-91.
15. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron JJ, Gonzalez C, McMahon D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *The New England journal of medicine* 1997;337(11):734-9.

16. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. The New England journal of medicine 1997;337(11):725-33.
17. UNAIDS. UNAIDS Data 2019. Genève, Sveits: UNAIDS; 2019. Tilgjengelig fra: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2019-UNAIDS-data_en.pdf
18. UNAIDS. Fact sheet- World AIDS day 2019. Genève, Sveits: UNAIDS; 2019. Tilgjengelig fra: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf
19. Hivinfeksjon/Aids- veileder for helsepersonell [nettdokument]. Folkehelseinstituttet [oppdatert 6. april 2019; lest 9. januar 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/hivinfeksjonaid---veileder-for-hel/>
20. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. Nat Rev Dis Primers 2015;1:15035.
21. Meldingspliktige sykdommer i MSIS [nettdokument]. Folkehelseinstituttet [oppdatert 7. april 2019; lest 17. juni 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/hn/helseregistre-og-registre/msis/meldingspliktige-sykdommer-i-msis/>
22. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Retroviruses. I: Medical microbiology. 8. utg. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. s. 529-43.
23. Murray PR. Basic medical microbiology. 1 utg. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018.
24. Quinn TC. Global burden of the HIV pandemic. Lancet 1996;348(9020):99-106.
25. Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. Lancet 2014;384(9939):258-71.
26. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Basic immunology: functions and disorders of the immune system. 5. utg. St. Louis, MO: Elsevier; 2016.
27. Giorgi JV, Lyles RH, Matud JL, Yamashita TE, Mellors JW, Hultin LE, et al. Predictive value of immunologic and virologic markers after long or short duration of HIV-1 infection. Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999) 2002;29(4):346-55.
28. McCune JM. The dynamics of CD4+ T-cell depletion in HIV disease. Nature 2001;410(6831):974-9.
29. Zeng M, Smith AJ, Wietgreffe SW, Southern PJ, Schacker TW, Reilly CS, et al. Cumulative mechanisms of lymphoid tissue fibrosis and T cell depletion in HIV-1 and SIV infections. The Journal of clinical investigation 2011;121(3):998-1008.
30. Sax PE. Acute and early HIV infection: Clinical manifestations and diagnosis. UpToDate [database]. Waltham, MA: UpToDate, Inc [oppdatert 19. april 2017; lest 29. januar 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.uptodate.com/contents/86984>
31. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. The New England journal of medicine 1998;339(1):33-9.
32. Sax PE. The natural history and clinical features of HIV infection in adults and adolescents. UpToDate [database]. Waltham, MA: UpToDate, Inc [oppdatert 24. juli 2018; lest 30. januar 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.uptodate.com/contents/3724>
33. Yarchoan R, Venzon DJ, Pluda JM, Lietzau J, Wyvill KM, Tsiatis AA, et al. CD4 count and the risk for death in patients infected with HIV receiving antiretroviral therapy. Ann Intern Med 1991;115(3):184-9.
34. Easterbrook PJ, Emami J, Moyle G, Gazzard BG. Progressive CD4 cell depletion and death in zidovudine-treated patients. Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999) 1993;6(8):927-9.

35. Sax PE. Screening and diagnostic testing for HIV infection. UpToDate [database]. Waltham, MA: UpToDate, Inc [oppdatert 3. juli 2019; lest 9. januar 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.uptodate.com/contents/3736>
36. Norsk forening for infeksjonsmedisin. Faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av hiv [nettdokument]. Oslo: Den norske legeforening [oppdatert 15. februar 2019; lest 4. juni 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.legeforeningen.no/contentassets/0ebcf9d594034d3bbbd66d761ca91661/hivretningslinjer2019.pdf>
37. Revised surveillance case definition for HIV infection--United States, 2014. MMWR Recomm Rep 2014;63(Rr-03):1-10.
38. Althoff KN, Gebo KA, Moore RD, Boyd CM, Justice AC, Wong C, et al. Contributions of traditional and HIV-related risk factors on non-AIDS-defining cancer, myocardial infarction, and end-stage liver and renal diseases in adults with HIV in the USA and Canada: a collaboration of cohort studies. *The lancet HIV* 2019;6(2):e93-e104.
39. Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med* 2011;62:141-55.
40. Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH, Skanderson M, Lowy E, Kraemer KL, et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med* 2013;173(8):614-22.
41. Deeks SG, Tracy R, Douek DC. Systemic effects of inflammation on health during chronic HIV infection. *Immunity* 2013;39(4):633-45.
42. Sandler NG, Douek DC. Microbial translocation in HIV infection: causes, consequences and treatment opportunities. *Nat Rev Microbiol* 2012;10(9):655-66.
43. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med* 2008;5(10):e203.
44. Neuhaus J, Jacobs DR, Jr., Baker JV, Calmy A, Duprez D, La Rosa A, et al. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *J Infect Dis* 2010;201(12):1788-95.
45. Freiberg MS, Bebu I, Tracy R, So-Armah K, Okulicz J, Ganesan A, et al. D-Dimer Levels before HIV Seroconversion Remain Elevated Even after Viral Suppression and Are Associated with an Increased Risk of Non-AIDS Events. *PLoS One* 2016;11(4):e0152588.
46. Saracino A, Bruno G, Scudeller L, Volpe A, Caricato P, Ladisa N, et al. Chronic inflammation in a long-term cohort of HIV-infected patients according to the normalization of the CD4:CD8 ratio. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2014;30(12):1178-84.
47. Serrano-Villar S, Gutierrez C, Vallejo A, Hernandez-Novoa B, Diaz L, Abad Fernandez M, et al. The CD4/CD8 ratio in HIV-infected subjects is independently associated with T-cell activation despite long-term viral suppression. *The Journal of infection* 2013;66(1):57-66.
48. Valiathan R, Deeb K, Diamante M, Ashman M, Sachdeva N, Asthana D. Reference ranges of lymphocyte subsets in healthy adults and adolescents with special mention of T cell maturation subsets in adults of South Florida. *Immunobiology* 2014;219(7):487-96.
49. Mussini C, Lorenzini P, Cozzi-Lepri A, Lapadula G, Marchetti G, Nicastri E, et al. CD4/CD8 ratio normalisation and non-AIDS-related events in individuals with HIV who achieve viral load suppression with antiretroviral therapy: an observational cohort study. *The lancet HIV* 2015;2(3):e98-106.

50. Margolick JB, Munoz A, Donnenberg AD, Park LP, Galai N, Giorgi JV, et al. Failure of T-cell homeostasis preceding AIDS in HIV-1 infection. The Multicenter AIDS Cohort Study. *Nat Med* 1995;1(7):674-80.
51. Kvale D, Aukrust P, Osnes K, Muller F, Froland SS. CD4+ and CD8+ lymphocytes and HIV RNA in HIV infection: high baseline counts and in particular rapid decrease of CD8+ lymphocytes predict AIDS. *Aids* 1999;13(2):195-201.
52. Margolick JB, Gange SJ, Detels R, O'Gorman MR, Rinaldo CR, Jr., Lai S. Impact of inversion of the CD4/CD8 ratio on the natural history of HIV-1 infection. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2006;42(5):620-6.
53. Torti C, Prosperi M, Motta D, Digiambenedetto S, Maggiolo F, Paraninfo G, et al. Factors influencing the normalization of CD4+ T-cell count, percentage and CD4+/CD8+ T-cell ratio in HIV-infected patients on long-term suppressive antiretroviral therapy. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2012;18(5):449-58.
54. Kaufmann GR, Furrer H, Ledergerber B, Perrin L, Opravil M, Vernazza P, et al. Characteristics, determinants, and clinical relevance of CD4 T cell recovery to <500 cells/microL in HIV type 1-infected individuals receiving potent antiretroviral therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2005;41(3):361-72.
55. Helleberg M, Kronborg G, Ullum H, Ryder LP, Obel N, Gerstoft J. Course and Clinical Significance of CD8+ T-Cell Counts in a Large Cohort of HIV-Infected Individuals. *J Infect Dis* 2015;211(11):1726-34.
56. Caby F. CD4+/CD8+ ratio restoration in long-term treated HIV-1-infected individuals. *Aids* 2017;31(12):1685-95.
57. Han WM, Apornpong T, Kerr SJ, Hiransuthikul A, Gatechompol S, Do T, et al. CD4/CD8 ratio normalization rates and low ratio as prognostic marker for non-AIDS defining events among long-term virologically suppressed people living with HIV. *AIDS Res Ther* 2018;15(1):13.
58. Hoenigl M, Chaillon A, Little SJ. CD4/CD8 Cell Ratio in Acute HIV Infection and the Impact of Early Antiretroviral Therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2016;63(3):425-6.
59. Thornhill J, Inshaw J, Kaleebu P, Cooper D, Ramjee G, Schechter M, et al. Brief Report: Enhanced Normalization of CD4/CD8 Ratio With Earlier Antiretroviral Therapy at Primary HIV Infection. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2016;73(1):69-73.
60. Caby F, Guihot A, Lambert-Niclot S, Guiguet M, Boutolleau D, Agher R, et al. Determinants of a Low CD4/CD8 Ratio in HIV-1-Infected Individuals Despite Long-term Viral Suppression. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2016;62(10):1297-303.
61. Kuniholm MH, O'Brien TR, Prokunina-Olsson L, Augenbraun M, Plankey M, Karim R, et al. Association of Hepatitis C Virus Infection With CD4/CD8 Ratio in HIV-Positive Women. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2016;72(2):162-70.
62. Brites-Alves C, Netto EM, Brites C. Coinfection by Hepatitis C Is Strongly Associated with Abnormal CD4/CD8 Ratio in HIV Patients under Stable ART in Salvador, Brazil. *Journal of immunology research* 2015;2015:174215.
63. Wikby A, Mansson IA, Johansson B, Strindhall J, Nilsson SE. The immune risk profile is associated with age and gender: findings from three Swedish population studies of individuals 20-100 years of age. *Biogerontology* 2008;9(5):299-308.

64. Serrano-Villar S, Perez-Elias MJ, Dronda F, Casado JL, Moreno A, Royuela A, et al. Increased risk of serious non-AIDS-related events in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy associated with a low CD4/CD8 ratio. *PLoS One* 2014;9(1):e85798.
65. Freeman ML, Mudd JC, Shive CL, Younes SA, Panigrahi S, Sieg SF, et al. CD8 T-Cell Expansion and Inflammation Linked to CMV Coinfection in ART-treated HIV Infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2016;62(3):392-6.
66. Young J, Psychogiou M, Meyer L, Ayayi S, Grabar S, Raffi F, et al. CD4 cell count and the risk of AIDS or death in HIV-Infected adults on combination antiretroviral therapy with a suppressed viral load: a longitudinal cohort study from COHERE. *PLoS Med* 2012;9(3):e1001194.
67. Bernal Morell E, Serrano Cabeza J, Munoz A, Marin I, Masia M, Gutierrez F, et al. The CD4/CD8 Ratio is Inversely Associated with Carotid Intima-Media Thickness Progression in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients on Antiretroviral Treatment. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2016;32(7):648-53.
68. Castilho JL, Shepherd BE, Koethe J, Turner M, Bebawy S, Logan J, et al. CD4+/CD8+ ratio, age, and risk of serious noncommunicable diseases in HIV-infected adults on antiretroviral therapy. *Aids* 2016;30(6):899-908.
69. Clifford GM, Rickenbach M, Lise M, Dal Maso L, Battegay M, Bohlius J, et al. Hodgkin lymphoma in the Swiss HIV Cohort Study. *Blood* 2009;113(23):5737-42.
70. Duffau P, Ozanne A, Bonnet F, Lazaro E, Cazanave C, Blanco P, et al. Multimorbidity, age-related comorbidities and mortality: association of activation, senescence and inflammation markers in HIV adults. *Aids* 2018;32(12):1651-60.
71. Hema MN, Ferry T, Dupon M, Cuzin L, Verdon R, Thiebaut R, et al. Low CD4/CD8 Ratio Is Associated with Non AIDS-Defining Cancers in Patients on Antiretroviral Therapy: ANRS CO8 (Aproco/Copilote) Prospective Cohort Study. *PLoS One* 2016;11(8):e0161594.
72. Lo J, Abbara S, Shturman L, Soni A, Wei J, Rocha-Filho JA, et al. Increased prevalence of subclinical coronary atherosclerosis detected by coronary computed tomography angiography in HIV-infected men. *Aids* 2010;24(2):243-53.
73. Serrano-Villar S, Moreno S, Fuentes-Ferrer M, Sanchez-Marcos C, Avila M, Sainz T, et al. The CD4:CD8 ratio is associated with markers of age-associated disease in virally suppressed HIV-infected patients with immunological recovery. *HIV Med* 2014;15(1):40-9.
74. Sigel K, Wisnivesky J, Crothers K, Gordon K, Brown ST, Rimland D, et al. Immunological and infectious risk factors for lung cancer in US veterans with HIV: a longitudinal cohort study. *The lancet HIV* 2017;4(2):e67-e73.
75. Trickey A, May MT, Schommers P, Tate J, Ingle SM, Guest JL, et al. CD4:CD8 Ratio and CD8 Count as Prognostic Markers for Mortality in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients on Antiretroviral Therapy: The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2017;65(6):959-66.
76. Lu W, Mehraj V, Vyboh K, Cao W, Li T, Routy JP. CD4:CD8 ratio as a frontier marker for clinical outcome, immune dysfunction and viral reservoir size in virologically suppressed HIV-positive patients. *J Int AIDS Soc* 2015;18:20052.
77. Ying R, Granich RM, Gupta S, Williams BG. CD4 Cell Count: Declining Value for Antiretroviral Therapy Eligibility. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2016;62(8):1022-8.

78. Moore RD, Bartlett JG, Gallant JE. Association between use of HMG CoA reductase inhibitors and mortality in HIV-infected patients. *PLoS One* 2011;6(7):e21843.
79. Ganesan A, Crum-Cianflone N, Higgins J, Qin J, Rehm C, Metcalf J, et al. High dose atorvastatin decreases cellular markers of immune activation without affecting HIV-1 RNA levels: results of a double-blind randomized placebo controlled clinical trial. *J Infect Dis* 2011;203(6):756-64.

Tilleggstabeller

Tilleggstabell 1. Oversikt over generelle karakteristika til studiepopulasjonene, assosiasjon mellom CD4/CD8-ratio og ikke-aidsrelatert morbiditet og/eller -mortalitet, og variabler i multivariat analyse i de 13 inkluderte originalartiklene.

Artikkel	Antall deltakere totalt	Inklusjonskriterier	Oppfølging	Varighet av ART (BL)	Kjønn	Alder (BL)	CD4-tall (BL), celler/ μ l	CD4/CD8-ratio (BL)	Senere CD4/CD8-ratio (år etter BL)	Signifikant assosiasjon mellom ratio og ikke-aidsrelatert morbiditet?	Signifikant assosiasjon mellom ratio og ikke-aidsrelatert mortalitet?	Variabler i multivariat analyse
1: Bernal Morell et al. (67)	n=96	VS min. 6 mnd. og ingen kardiovaskulær sykdom	3 år	6,96 år (M)	79 % menn	44 år (M)	584 (M)	0,63 (M)	3 år: 0,79 (M)	cIMT: Ja (p=0,019)	-	Alder, kjønn, dyslipidemi, tobakksbruk, kumulativ ART-eksponering
2: Castilho et al. (68)	n=2006	VS (<400 kopier/ml) min. 12 mnd.	R <0,4: 3,8 år (m) R 0,4-0,69: 3,7 år (m) R >0,7: 3,1 år (m)	R <0,4: 1,4 år (m) R 0,4-0,69: 1,4 år (m) R >0,7: 1,3 år (m)	R <0,4: 85 % menn R 0,4-0,69: 77 % menn R >0,7: 72 % menn	R <0,4: 44 år (m) R 0,4-0,69: 41 år (m) R >0,7: 40 år (m)	R <0,4: 274 (m) R 0,4-0,69: 462 (m) R >0,7: 651 (m)	0,57 (m)	3 år: Økning på + 0,17 (m)	Koronar-sykdom: Ja (p=0,03) Øvrige: Nei (p >0,05)	-	CD4/CD8-ratio, CD4-tall, alder og kjønn
3: Clifford et al. (69)	n=14606	Ingen	5 år (m)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Hodgkins lymfom: Ja (1-2 år ført diagnose)	-	Alder og smittemåte
4: Duffau et al. (70)	n=828	VS (<40 kopier/ml)	3 år	13 år (m)	75 % menn	51 år (m)	579 (m)	0,9 (m)	N/A	<3 komorbiditeter: Ja (p <0,01) Multi-komorbiditet (min. 3 komorb.): Nei (p=0,84)	Nei (p=0,43)	Alder, kjønn, CDC-stadium, ant. aldersrel. komorbiditeter ved BL, CD4-tall (BL)
5: Han et al. (57)	n=800	VS (<50 kopier/ml)	N/A	8,9 år (m)	67 % menn	32,3 år (m)	N/A	0,42 (m)	N/A	Ja, økt risiko ved R <0,30 (p=0,001) og R	Ja	Alder, kjønn, smittemåte, hiv-RNA (BL), CD4-tall (BL),

										0,30-0,45 (p=0,04) vs R >0,45		CD8-tall (BL), CDC- stadium, HBsAg, anti-HCV
6: Hema et al. (71)	n=1227	Behandlet med ART	9,2 år (m)	N/A	77 % menn	36 år (m)	278 (m)	0,3 (m)	9 år: 0,6 (m) 12 år: 0,8 (m)	Kreft og samtidig R <0,5: Ja (p=0,002) Øvrige: Nei	-	Alder, HCV- og HBV-status, hiv- RNA, CD4-tall, CD4/CD8-ratio, CDC-stadium
7: Lo et al. (72)	Hiv-pos.: n=78 Hiv-neg.: n=32	Menn 18-55 år på ART uten kardio-vaskulær sykdom	Ingen oppfølging	7,1 år (M)	100 % menn	46,5 år (M) blant hiv-pos.	523 (M) blant hiv- pos.	N/A	-	Ja, assosiert med antall koronare områder med plakk (p=0,001)	-	-
8: Mussini et al. (49)	n=3236	VS (<80 kopier/ml) og R <0,8	Til første alvorlige ikke- aidsrelaterte sykdom, død, eller studieslutt	N/A	76 % menn	39 år (m)	378 (m)	0,39 (m)	N/A	Ja, R <0,3 (p=0,014) vs R >0,45	Ja, R <0,3 (p=0,014) vs R >0,45	Kjønn, smittemåte, etnisitet, CD4-tall, pre-ART hiv-RNA, varighet av ART, CD4/CD8-ratio
9: Serrano- Villar et al. (73)	n=132	VS (<50 kopier/ml) i min. 12 mnd., CD4-tall >350 og <65 år	Ingen oppfølging	7,5 år (m)	84 % menn	47 år (m)	591 (m)	0,77 (m)	-	cIMT: Ja (p=0,022) Arteriell stivhet: (p=0,048) eGFR: (p=0,017) Sarkopeni: Nei (p=0,951)	-	Kjønn, alder, hypertrigly-seridemi, tobakksbruk, kumulativ ART- eksponering
10: Serrano- Villar et al. (64)	n=407	VS i min. 12 mnd.	N/A	4 år (M)	80 % menn	43 år (M)	504 (m)	0,62 (m)	N/A	Ja (p <0,001)	Ja	Alder, kjønn, nadir CD4-tall, proksimalt CD4-tall, ART- varighet, start for ART
11: Serrano- Villar et al. (10)	Madrid- kohort: n=66 SOCA- kohort: n=192	Madrid-kohort- caser: Ikke-aids kompl. og CD4- tall >500 SOCA: VS (<400 kopier/ml) siste 18 mnd. før død	N/A	Madrid: 10 år (m) SOCA: 3 år (m)	Madrid: 82 % menn SOCA: 84 % menn	Madrid: 46 år (m, caser) SOCA: 44 år (m)	Madrid: 666 (m, caser) SOCA: 340 (m)	Madrid: 0,55 (m, caser) SOCA: 0,4 (m)	N/A	Ja (p=0,045)	Ja (p=0,012)	Madrid: Alder, kjønn, ART-varighet, nadir CD4-tall, proksimalt CD4-tall SOCA: Alder, kjønn, varighet av VS, historie med CMV- retinitt, nadir CD4- tall
12: Sigel et al. (74)	n=21666	Ingen tidl. eller nåværende lungekreft, og min. 3 år	7,4 år (m)	N/A	98 % menn	N/A	N/A	N/A	N/A	Ja, R <1 (p=0,003)	-	Alder, etnisitet, CD4- tall, hiv-RNA, CD4/CD8-ratio, alkoholbruk,

		oppfølging før studiestart										tobakksbruk, lungesykd., HCV-status
13: Trickey et al. (75)	n=49865	VS (<200 kopier/ml) og CD4-tall >350	N/A	N/A	72 % menn	37 år (m)	446 (m)	0,52 (m) 0,49 (M)	1 år: 0,58 (M) 10 år: 0,73 (M)	-	Nei (p=0,097)	Kjønn, alder, smittemåte, start for ART, aids-status, tid fra ART til BL, CD4-tall, hiv-RNA (BL), injiserende rusbruk

M= gjennomsnitt. m= median. N/A= data ikke oppgitt. - = ikke undersøkt i studien. VS= virussuppresjon. BL= baseline. R=Ratio (CD4/CD8-ratio).

Tilleggstabell 2. Oversikt over inkluderte ikke-aidsrelaterte morbiditeter og -mortalitet samt forekomst i de 13 inkluderte originalartiklene.

Artikkel	Ikke-aids relaterte morbiditeter/markører på ikke-aidsrelatert sykdom, og forekomst (Tall i parentes: Prosentandel av total forekomst av ikke-aidsrelaterte morbiditeter)								Forekomst av ikke-aidsrelatert mortalitet
	Kommentar	Totalt antall tilfeller ikke-aids-relaterte morbiditeter (ekskludert mortalitet)	Kardio-vaskulær sykdom	Fordøyelses-sykdommer	Sykdommer i nyrer/urinveier	Ikke-aids-definerende cancer	Nevrologiske sykdommer	Andre	
1: Bernal Morell et al. (67)	Inkluderte kun intima-media-tykkelse i karotidene (cIMT)	n=54	cIMT: n=54	-	-	-	-	-	-
2: Castilho et al. (68)		n=190 (fordelt på 182 pasienter)	Totalt: n=69 (36 %) Koronar-sykdom: n=46	Levercirrhose: n=22 (12 %)	Kronisk nyresykdom: n=8 (4 %)	Alle typer: n=50 (26 %)	-	Diabetes: n=49 (26 %)	-
3: Clifford et al. (69)	Inkluderte kun Hodgkins lymfom	n=47	-	-	-	Hodgkins lymfom: n=47	-	-	-
4: Duffau et al. (70)		n=678 pasienter (<3 komorbide utfall) n=150 pasienter (minst 3 komorbiditeter)	Totalt: n=85	-	Tall ikke oppgitt	Alle typer (inkludert aids-relaterte): n=117	Nevro-degenerative sykdommer: n=25	Dyslipidemi: n=354 Diabetes: n=109 Hypertensjon: n=374	n=24
5: Han et al. (57)		n=125	Totalt, inkl. cerebro-vaskulære sykdommer: n=5 (4 %)	-	Kronisk nyresykdom: n=108 (86 %)	Alle typer: n=12 (10 %)	-	-	n=15
6: Hema et al. (71)	Alle tilstander/kliniske utfall som ikke oppfylte aidskriteriene til CDC samt ikke hadde en tydelig relasjon til antiretrovirale medikamenter	n=1152	Totalt: n=160 (14 %)	Alle typer fordøyelses-sykdommer: n=97 (8 %)	Alle typer: n=68 (6 %)	Alle typer: n=116 (10 %)	Totalt: n=56 (5 %)	Bakterielle infeksjoner: n=241 (21 %) Psykiatriske lidelser: n=73 (6 %) Virale infeksjoner: n=34 (3 %) Øvrige: n=307 (n=27 %)	-

7: Lo et al. (72)	Inkluderte kun koronar aterosklerose	n=46	Koronar aterosklerose: n=46	-	-	-	-	-	-
8: Mussini et al. (49)		n=323	Totalt, inkl. cerebro-vaskulære sykdommer: n=25 (8 %)	Lever sykdom: n=28 (9 %)	Akutt nyresykdom: n=199 (62 %)	Alle typer: n=71 (22 %)	-	-	n=13
9: Serrano-Villar et al. (73)	Inkluderte ulike markører på aldersassosiert sykdom	Ikke oppgitt	Subklinisk aterosklerose Arteriell stivhet	-	eGFR	-	-	Sarkopeni	-
10: Serrano-Villar et al. (64)		n=109	Totalt: n=55 (50 %) Hjerneslag: n=15 Iskemisk hjertesykdom: n=38	-	Endestadium nyresvikt: n=9 (8 %)	Alle typer: n=45 (41 %)	-	-	n=27
11: Serrano-Villar et al. (10)	Tall fra Madrid-kohorten	n=33	Totalt: n=17 (52 %)	Lever sykdom: n=4 (12 %)	Endestadium nyresvikt: n=1 (3 %)	Alle typer: n=11 (33 %)	-	-	n=62 (tall fra SOCA-kohorten)
12: Sigel et al. (74)	Inkluderte kun lungekreft	n=277	-	-	-	Lungekreft: n=277	-	-	-
13: Trickey et al. (75)	Undersøkte kun mortalitet	-	-	-	-	-	-	-	n=1076