

Aus dem Bereich der Medizinischen Biometrie, Epidemiologie und Medizinischen Informatik
Klinische Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil

Metaanalyse zur genetischen Prädisposition bei rheumatoider Arthritis unter Verwendung von Polymorphismen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2021

vorgelegt von:

Bettina Sieglinde Annemarie Bobinger-Girke

geb. am: 14.10.1994 in Augsburg

Tag der Promotion: 14.12.2021
Dekan: Prof. Dr. Michael D. Menger
1. Berichterstatter: Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Magali Madry

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung	1
2.	Einleitung	5
3.	Aktueller Kenntnisstand zu rheumatoider Arthritis.....	7
3.1	Epidemiologie	7
3.2	Ätiologie und Pathophysiologie	7
3.2.1	FCRL3.....	9
3.2.2	MHC2TA	10
3.2.3	MicroRNA-146a.....	11
3.2.4	PADI4	12
3.2.5	PTPN22	12
3.2.6	RUNX1	13
3.2.7	STAT4.....	14
3.2.8	TNFRSF1B (TNFR2).....	14
3.3	Klinisches Bild und Komplikationen	16
3.3.1	Gelenkmanifestation.....	16
3.3.2	Extraartikuläre Organmanifestationen	17
3.4	Diagnostik und Klassifikation.....	19
3.4.1	Laboruntersuchungen	19
3.4.2	Apparative Diagnostik.....	21
3.4.3	Diagnosekriterien	21
3.5	Therapie.....	23
3.5.1	Therapieprinzip und -ziel	23
3.5.2	Medikamentöse Therapie	24
3.5.3	Nicht-medikamentöse Therapie	25
3.6	Prognose.....	26
4.	Metaanalyse: Material und Methodik.....	27
4.1	Arbeitshypothese und Fragestellung	27
4.2	Datensuche	28
4.3	Statistische Auswertung	32
5.	Metaanalyse: Ergebnisse	34
5.1	Polymorphismus FCRL3-169T/C (rs7528684).....	34
5.1.1	Literaturrecherche und Literaturlauswertung (<i>Systematic review</i>).....	34
5.1.2	Statistische Auswertung rs7528684 im rezessiven und dominanten Modell	38
5.2	Polymorphismus MHC2TA -168A/G (rs3087456).....	42
5.2.1	Literaturrecherche und Literaturlauswertung (<i>Systematic review</i>).....	42
5.2.2	Statistische Auswertung MHC2TA -168A/G im rezessiven und dominanten Modell ..	46

5.3	Polymorphismus rs2910164 pre-MicroRNA-146a	50
5.3.1	Literaturrecherche und -auswertung (<i>Systematic review</i>)	50
5.3.2	Statistische Auswertung rs2910164 im rezessiven und dominanten Modell	54
5.4	Polymorphismus PADI4_104 (rs1748033)	57
5.4.1	Literaturrecherche und -auswertung (<i>Systematic review</i>)	57
5.4.2	Statistische Auswertung PADI4_104 im rezessiven und dominanten Modell	61
5.5	Polymorphismus PADI4_94 (rs2240340)	66
5.5.1	Literaturrecherche und -auswertung (<i>Systematic review</i>)	66
5.5.2	Statistische Auswertung PADI4_94 im rezessiven und dominanten Modell	71
5.6	Polymorphismus PTPN22 C1858T (rs2476601)	76
5.6.1	Literaturrecherche und -auswertung (<i>Systematic review</i>)	76
5.6.2	Statistische Auswertung PTPN22 C1858T im rezessiven und dominanten Modell	83
5.7	Polymorphismus RUNX1 G24658C (rs2268277)	89
5.7.1	Literaturrecherche und -auswertung (<i>Systematic review</i>)	89
5.7.2	Statistische Auswertung RUNX1 G24658C im rezessiven und dominanten Modell	92
5.8	Polymorphismus rs7574865 des STAT4-Gens	95
5.8.1	Literaturrecherche und -auswertung (<i>Systematic review</i>)	95
5.8.2	Statistische Auswertung rs7574865 im rezessiven und dominanten Modell	99
5.9	Polymorphismus TNFRSF1B T676G (rs1061622)	103
5.9.1	Literaturrecherche und -auswertung (<i>Systematic review</i>)	103
5.9.2	Statistische Auswertung TNFRSF1B T676G im rezessiven und dominanten Modell	106
6.	Diskussion	109
6.1	Polymorphismus FCRL3-169T/C (rs7528684)	110
6.2	Polymorphismus MHC2TA -168A/G (rs3087456)	112
6.3	MicroRNA-146a: Polymorphismus rs2910164	113
6.4	PADI4: Polymorphismus PADI4_104 (rs1748033) und PADI4_94 (rs2240340)	115
6.5	Polymorphismus PTPN22 C1858T (rs2476601)	118
6.6	Polymorphismus RUNX1 G24658C (rs2268277)	120
6.7	STAT4: Polymorphismus rs7574865	121
6.8	Polymorphismus TNFRSF1B T676G (rs1061622)	123
6.9	Einordnung der Ergebnisse in den Gesamtkontext	126
7.	Literaturverzeichnis	127
8.	Anhang	153
9.	Danksagung	257
10.	Lebenslauf	258

In der folgenden Arbeit wird unter anderem von „dem Patienten“ oder „dem Arzt“ gesprochen. Selbstverständlich ist in diesen Fällen nicht prinzipiell von einem männlichen Geschlecht auszugehen. Falls eine geschlechterneutrale Formulierung nicht möglich ist, wird zur Verbesserung des Leseflusses und der Übersichtlichkeit auf geschlechtergerechte Sprache verzichtet.

Abkürzungsverzeichnis

95%-CI	95%-Konfidenzintervall
ACPA	Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide/Proteine
ACR	American College of Rheumatology
AKA	Anti-Keratin-Antikörper
Anti-CCP	Antikörpern gegen cykliches Citrullin
Anti-MCV	Antikörpern gegen mutiertes citrulliniertes Vimentin
Anti-Sa	Antikörper gegen nicht mutiertes citrulliniertes Vimentin
APF	Anti-Perinukleäre Faktoren
ARA	American Rheumatism Association
bDMARD	biologische DMARD
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
Bzw.	beziehungsweise
C	Cytosin
c.a.	circa
CIITA/C2TA	Class II/2 Transactivator
CRP	C-reaktives Protein
csDMARD	konventionell synthetische DMARD
DMARD	Disease Modifying Antirheumatic Drug
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EIRA	Swedish Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis
EULAR	European League Against Rheumatism
FCRL3	Fc Receptor Like 3
G	Guanin
GCI	Genomics Collaborative Inc
ggf.	gegebenenfalls
GWA	Genome-wide association study
HLA	Humanen Leukozyten-Antigene
HWE	Hardy-Weinberg-Equilibrium
IL	Interleukin
IRAK1	IL-1 Receptor Associated Kinasegene
ITAM	Immunoreceptor Tyrosine-Based Activation Motif
ITIM	Immunoreceptor Tyrosine-Based Inhibition Motif
JAK	Januskinase
LYP	Lymphoide Tyrosinphosphatase
MHC	Major Histocompatibility Complex
MHC2TA	Major Histocompatibility-Class-2-Transactivator

mRNA	messenger RNA
MTX	Methotrexat
NARAC	North American Rheumatoid Arthritis Consortium
NF- κ B	Nuclear Factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NHS	Nurses' Health Study
NK-Zellen	Natürliche Killer-Zellen
NSAR	nichtsteroidales Antirheumatikum, nichtsteroidales Antiphlogistikum
OR	Odds Ratio
PAD	Peptidyl-Arginin-Deiminase
PADI4	Peptidyl Arginine Deiminase type IV
PD-1	Programmed Cell Death 1 Protein
PDCD1	Programmed Cell Death 1
PTPN22	Protein Tyrosine Phosphatase Nonreceptor 2
RA	Rheumatoide Arthritis
RF	Rheumafaktor
RIKEN	Institute of Physical and Chemical Research
RNA	Ribonukleinsäure
RUNX1	Runt-Related Transcription Factor 1
SE	Shared Epitope
SLC22A4	Solute Carrier Family 22, Member 4
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
STAT4	Signal Transducer and Activator of Transcription 4
T	Thymin
TNF, TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor, -alpha
TNFR2	Tumor Necrosis Factor Receptor 2
TNFRSF1B	Tumor Necrosis Factor Receptor SuperFamily member 1B)
TRAF	TNF Receptor-Associated Factor
T _{reg}	regulatorische T-Zellen
tsDMARD	zielgerichtete synthetische DMARD
UTR	UnTranslated Region
v.a.	vor allem
vs.	versus
vgl.	vergleiche
z.B.	zum Beispiel

1. Zusammenfassung

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronisch fortschreitende, entzündliche Autoimmunerkrankung, die meist ein symmetrisches, polyartikuläres Befallsmuster zeigt und unbehandelt zu irreversiblen Gelenkdestruktionen führt. Zusätzliche Allgemeinsymptome und extraartikuläre Organmanifestationen sind typisch. [62,231] Die Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung ist noch nicht vollständig geklärt. Forschungen lassen vermuten, dass ein Zusammenspiel verschiedenster, dysregulierter Immunbahnen die Erkrankung auslöst. [35,86] Es wurden zahlreiche Polymorphismen auf verschiedenen Genen, die für unterschiedliche Regulatoren der Immunantwort kodieren, mit der Erkrankung assoziiert. Diese könnten die Pathophysiologie der rheumatoiden Arthritis beeinflussen und die Erkrankung prädisponieren.

Neben dem HLA-DRB1-Lokus wurden häufig die neun Polymorphismen FCRL3-169T/C (rs7528684), MHC2TA -168A/G (rs3087456), rs2910164 der pre-MicroRNA-146a, PADI4_104 (rs1748033), PADI4_94 (rs2240340), PTPN22 C1858T (rs2476601), RUNX1 G24658C (rs2268277), rs7574865 des STAT4-Gens und TNFRSF1B T676G (rs1061622) mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für rheumatoide Arthritis assoziiert. Die publizierten Studien zu diesen Polymorphismen zeigten jedoch teils diskrepante Ergebnisse.

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde eine Metaanalyse all dieser Studien, die bis zum 04.02.2019 auf PubMed veröffentlicht wurden, durchgeführt. Alle Publikationen wurden anhand von Ein- und Ausschlusskriterien bewertet und sortiert. Zu allen eingeschlossenen Fall-Kontroll-Studien wurde ein rezessives und dominantes Modell definiert und die Odds Ratio (OR) mit dem 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) berechnet. Zur Identifikation von Einflussfaktoren wurden zudem Studien mit gleichen Eigenschaften isoliert und Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Polymorphismen PTPN22 C1858T und STAT4 rs7574865 die rheumatoide Arthritis prädisponieren. Beide SNPs zeigten sowohl im dominanten als auch im rezessiven Modell statistisch signifikante Ergebnisse. Diese waren von der Herkunft bzw. der Ethnie der untersuchten Patienten unabhängig.

In der Gesamtanalyse des Polymorphismus PTPN22 C1858T betrug die Odds Ratio im rezessiven Modell (TT vs. TC+CC) 2,60 (95%-CI; 2,25-3,02), im dominanten Modell 1,79 (95%-CI; 1,66-1,96). Die Gesamtanalyse des rs7574865 auf dem STAT4-Gen erzielte im rezessiven Modell (TT vs. TG+GG) eine Odds Ratio von 1,47 (95%-CI; 1,34-1,61) und im dominanten Modell (TT+TG vs. GG) von 1,48 (95%-CI; 1,34-1,63). Das T-Allel beider Polymorphismen tritt demnach statistisch signifikant häufiger bei Patienten mit rheumatoider Arthritis als bei Gesunden auf.

Die Polymorphismen FCRL3 -169T/C, MHC2TA -168A/G, PADI4_104 und PADI4_94 wurden mit der rheumatoiden Arthritis in Verbindung gebracht, statistische Signifikanz konnte jedoch nicht in jedem Erbmodell gezeigt werden.

Der Polymorphismus FCRL3 -169T/C erzielte in den Erbmodellen widersprüchliche Ergebnisse, sodass ihm sowohl ein protektiver als auch ein prädisponierender Effekt zugeschrieben werden kann. Im rezessiven Modell (CC vs. CT+TT) betrug die Odds Ratio 0,47 (95%-CI; 0,43-0,52), im dominanten Modell (CC+TC vs. TT) 1,08 (95%-CI; 1,03-1,14).

PADI4_104 und PADI4_94 könnten das Erkrankungsrisiko erhöhen, wenn das jeweilige Risiko-Allel dominant vererbt wird. Die Analyse des PADI4_104 zeigte im rezessiven Modell (TT vs. TC+CC) eine Odds Ratio von 1,16 (95%-CI; 0,88-1,52), wohingegen im dominanten Modell (TT+TC vs. CC) mit einer Odds Ratio von 1,21 (95%-CI; 1,04-1,41) das Ergebnis statistisch signifikant war. Analog dessen lag die Odds Ratio bei der Untersuchung des PADI4_94-Polymorphismus im rezessiven Modell (TT vs. TC+CC) bei 1,08 (95%-CI; 0,94-1,23) und im dominanten Modell (TT+TC vs. CC) bei 1,12 (95%-CI; 1,01-1,23).

Die Analyse aller Studien, die den Polymorphismus MHC2TA -168A/G untersuchten, erzielte im rezessiven Modell (GG vs. GA+AA) ein statistisch signifikantes Ergebnis (OR 1,17 (95%-CI; 1,02-1,34)). Im dominanten Modell (GG+GA vs. AA) betrug die Odds Ratio 1,01 (95%-CI; 0,95- 1,07), sodass in diesem Erbmodell keine signifikante Assoziation zur Erkrankung gezeigt werden konnte.

Eine genetische Prädisposition durch die Polymorphismen rs2910164 der pre-MicroRNA-146a, RUNX1 G24658C und TNFRSF1B T676G konnte in dieser Metaanalyse nicht gezeigt werden. Sowohl im rezessiven als auch im dominanten Modell waren die Ergebnisse nicht statistisch signifikant.

Abstract: Meta-analysis for genetic predisposition in rheumatoid arthritis using Polymorphisms

Rheumatoid arthritis, also known as chronic polyarthritis, is a frequently occurring, chronically progressive, inflammatory autoimmune disease, usually showing a symmetrical, polyarticular attack pattern in patients and leading to irreversible joint destruction if left untreated. Additionally, general symptoms and extra-articular manifestations occur. Only an early and efficient therapy can limit the usually severe course of the disease and can influence the prognosis positively. [62,231] The etiology and pathogenesis of this disease is currently not fully understood. It is presumed that the disease is caused by a combination of different, dysregulated immune pathways. [35,86] Researchers associate a wide range of polymorphisms on different genes coding for different regulators of the immune response with the disease. These polymorphisms could influence the pathophysiology of rheumatoid arthritis and predispose the disease.

In addition to the HLA-DRB1 locus, nine other polymorphisms, namely FCRL3-169T/C (rs7528684), MHC2TA -168A/G (rs3087456), rs2910164 of pre-microRNA-146a, PADI4_104 (rs1748033), PADI4_94 (rs2240340), PTPN22 C1858T (rs2476601), RUNX1 G24658C (rs2268277), rs7574865 STAT4 und TNFRSF1B T676G (rs1061622) are linked to an increased risk. However, the published studies investigating this association partly show discrepant results.

In this dissertation, the author proposes a meta-analysis examining studies published in PubMed up to 4th of February 2019. All publications were evaluated according to self-categorizing criteria. A recessive as well as a dominant model were defined for all included case-control studies. For each model, the odds ratio (OR) is calculated using the 95% confidence interval (95%-CI). Studies with the same characteristics were isolated and specific analysis was conducted. This ensures a isolation of influencing factors.

The results suggest that the polymorphisms PTPN22 C1858T and STAT4 rs7574865 predispose rheumatoid arthritis. Both SNPs show statistically significant results in the dominant and the recessive model. Furthermore, the results are independent of the origin or ethnicity of the patients examined.

Within the analysis of all studies of PTPN22 C1858T the odds ratio in the recessive model (TT vs. TC+CC) is 2.60 (95%-CI; 2.25-3.02), whereas in the dominant model the odds ratio is 1.79 (95%-CI; 1.66-1.96). The investigation of STAT4 rs7574865 results in an odds ratio of 1.47 (95%-CI; 1.34-1.61) in the recessive model (TT vs. TG+GG) and an odds ratio of 1.48 (95%-CI; 1.34-1.63) in the dominant model (TT+TG vs. GG). The T-allele of both polymorphisms are statistically significantly more frequently in patients with rheumatoid arthritis than in healthy individuals.

The polymorphisms FCRL3 -169T/C, MHC2TA -168A/G, PADI4_104 and PADI4_94 were previously associated with rheumatoid arthritis, but not every model resulted in statistical evidence.

The polymorphism FCRL3 -169T/C concludes in contradictory results in the genetic models. The odds ratio of the recessive model (CC vs. CT+TT) is OR= 0.47 (95%-CI; 0.43-0.52), in the dominant model (CC+TC vs. TT) it amounts to OR= 1.08 (95%-CI; 1.03-1.14). This shows that the C allele might have both a protective and predisposing effect on rheumatoid arthritis.

PADI4_104 and PADI4_94 may increase the risk to develop rheumatoid arthritis if the respective risk allele is inherited dominantly.

In the recessive model (TT vs. TC+CC), the analysis output of the PADI4_104 shows an odds ratio of 1.16 (95%-CI; 0.88-1.52). In contrast, the analysis in the dominant model (TT+TC vs. CC) shows a statistically significant result with OR = 1.21 (95%-CI; 1.04-1.41).

The Odds Ratio of PADI4_94 reached an OR = 1.08 (95%-CI; 0.94-1.23) in the recessive model (TT vs. TC+CC), compared to an OR = 1.12 (95%-CI; 1.01-1.23) in the dominant model (TT+TC vs. CC).

The analysis of all studies investigating the polymorphism MHC2TA -168A/G results in a statistically significant output (OR 1.17 (95%-CI; 1.02-1.34)) in the recessive model (GG vs. GA+AA). In the dominant model (GG+GA vs. AA) the odds ratio is 1.01 (95%-CI; 0.95- 1.07), so no significant association with the disease could be shown in this genetic model. In a specific analysis examining Caucasians, the result in both models show no statistical significance. Accordingly, carriers of the G-allele do not necessarily suffer more frequently from rheumatoid arthritis.

A genetic predisposition based on the polymorphisms rs2910164 in pre-MicroRNA-146a, RUNX1 G24658C and TNFRSF1B T676G could not be proven. In both the recessive and the dominant model, the results are not statistically significant.

2. Einleitung

Die rheumatoide Arthritis (RA), auch chronische Polyarthritits genannt, wurde im Jahr 1800 erstmals beschrieben. Sie zählt zum Formenkreis der rheumatischen Erkrankungen und ist eine chronisch fortschreitende, entzündliche Gelenk- und Systemerkrankung, die meist ein symmetrisches, polyartikuläres Befallsmuster sowie Allgemeinsymptome und extraartikuläre Organmanifestationen zeigt. Die Erkrankung betrifft bevorzugt Frauen und kann weltweit, sowie in jedem Alter auftreten. Lediglich eine frühzeitige, adäquate und effiziente Therapie kann den meist schweren Krankheitsverlauf limitieren und die Prognose günstig beeinflussen. [62,231]

Bei der rheumatoiden Arthritis handelt es sich zudem um eine Autoimmunkrankheit, deren Pathophysiologie und Ätiologie nach aktueller Forschungslage jedoch nicht vollständig geklärt ist. Es wird vermutet, dass die Erkrankung unter anderem auf einem Zusammenspiel verschiedenster polymorpher Gene und Genvarianten, welche unterschiedliche Immunbahnen aktivieren, beruht. [35,86] So fanden genomweite Assoziationsstudien („genome-wide association studies“, GWAS) über 100 verschiedene Gen-Loki, welche mit einem gehäuften Auftreten der rheumatoiden Arthritis assoziiert werden. [89,141,212] Eine große Errungenschaft der Forschung zeigt den HLA-DRB1-Lokus als einen die rheumatoide Arthritis prädisponierenden [106], aber auch den Krankheitsverlauf beeinflussenden [312,321] Faktor.

Inwiefern andere Genvarianten Einflussfaktoren und insbesondere prädisponierende Grundlage der Erkrankung sind, lässt sich jedoch anhand der aktuellen Datenlage nicht sicher eruieren. Neben der hohen Varianz an potenziellen Polymorphismen, welche ohne eine übergreifende Arbeit nicht fassbar sind, zeigen sich in den jeweiligen Studien zudem teils diskrepante Ergebnisse, welche keinen sicheren Rückschluss auf den Zusammenhang zwischen Polymorphismus und Erkrankung ziehen lassen.

Ziel dieser Arbeit ist es folglich, einen Überblick über die aktuelle Forschungslage der mit rheumatoider Arthritis assoziierten Polymorphismen zu verschaffen, indem zunächst diejenigen Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs, *Single Nucleotide Polymorphisms*) identifiziert werden, welche in der Forschung verstärkt mit dem Auftreten der rheumatoiden Arthritis in Verbindung gebracht werden. Im Weiteren werden alle veröffentlichten Fall-Kontroll-Studien zu diesen Polymorphismen in einer Metaanalyse zusammengefasst, um einen Rückschluss auf die genetische Prädisposition der rheumatoiden Arthritis durch diese Genvarianten ziehen zu können.

Anhand einer primären, orientierenden Literaturrecherche mit anschließender Auswertung derer werden die am besten erforschten SNPs für die Metaanalyse ausgewählt. Daraufhin werden Studien zu den jeweiligen Polymorphismen, welche bis zu einem gewissen Zeitpunkt veröffentlicht wurden, in der medizinischen Literaturdatenbank Pubmed gesucht, anhand von Ein- und Ausschlusskriterien bewertet und je nach Eigenschaften selektiert. Wesentliche Grundlage der Primärliteratur sollte eine genetische Untersuchung des jeweiligen Polymorphismus in einer Fall-Gruppe mit Erkrankten sowie in einer vergleichend gegenübergestellten, kongruenten Kontroll-Gruppe mit gesunden Probanden sein. Die in die Me-

taanalyse inkludierten Fall-Kontroll-Studien werden im Anschluss in Form einer Übersichtsarbeit (*Systematic review*) insbesondere in Bezug auf die Eigenschaften der Probanden ausgewertet und die Studien-Ergebnisse metaanalytisch mit Hilfe eines Statistikprogramms zusammengefasst. Hierbei wird ein dominantes sowie ein rezessives Modell in der Darstellung der Allele unterschieden, die Daten dichotom präsentiert und die Odds Ratio (OR) als statistisches Maß mit dem dazugehörigen 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) angegeben.

Unter Selektion verschiedener Primär-Studien sollen zudem in Form von Sensitivitätsanalysen potenzielle Stör- und Einflussfaktoren der Gesamtanalyse festgestellt und isoliert werden. Egger-Tests und Funnel-Plots stellen zudem die Wahrscheinlichkeit eines Publication-Bias zu jeder Analyse in beiden Erbmodellen dar.

Zu Beginn der Arbeit wird die Erkrankung rheumatoide Arthritis inklusive der aktuellen Errungenschaften der Forschung präsentiert. Dies ermöglicht eine Einordnung der durchgeführten Untersuchung und dessen Ergebnisse in den Gesamtkontext der Erkrankung. Ein Fokus des Kapitels liegt dabei auf den genetischen Grundlagen und Funktionen der untersuchten Polymorphismen.

In dem darauffolgenden Abschnitt werden die Arbeitshypothese sowie die modelltheoretische Grundlage der Analyse vorgestellt und eine Blaupause für ein standardisiertes Vorgehen festgelegt. Anhand dieses Schemas sollen im Anschluss die Ergebnisse der Metaanalysen für jeden Polymorphismus objektiv und wertfrei dargestellt werden.

In der Diskussion hingegen sollen die Ergebnisse in den pathophysiologischen Zusammenhang der rheumatoiden Arthritis gestellt, anhand vergleichbarer Literatur geprüft und schließlich interpretiert werden. Abschließend erfolgt reflektierend eine Einordnung der Ergebnisse in den Gesamtkontext.

Insgesamt werden in dieser Arbeit neun verschiedene Einzelnukleotid-Polymorphismen auf acht verschiedenen Genen, die in insgesamt 131 verschiedenen, für die Metaanalyse geeigneten Studien untersucht wurden, analysiert. Dabei liegt der Fokus der Untersuchung auf einer möglichen genetischen Prädisposition der Erkrankung durch Genvarianten. Dennoch werden durch Sensitivitätsanalysen mögliche Einflussfaktoren wie Geschlecht, Herkunft und/oder Ethnie berücksichtigt.

3. Aktueller Kenntnisstand zu rheumatoider Arthritis

Im folgenden Text sollen die aktuellen Kenntnisse in Bezug auf Epidemiologie, Ätiologie, Klinik, Diagnostik, Therapie und Prognose der rheumatoiden Arthritis beschrieben werden. Ziel dieses Kapitels ist es die Ergebnisse der Dissertation später in einen Gesamtkontext der Erkrankung stellen zu können. Da diese Dissertation insbesondere genetisch ätiologische Faktoren analysiert, liegt hierbei ein Fokus auf denjenigen Genabschnitten, wessen Polymorphismen in dieser Arbeit mit der Erkrankung als potenzielle prädisponierende Faktoren untersucht werden.

3.1 Epidemiologie

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist die häufigste rheumatische Systemerkrankung. Die Prävalenzangaben in Deutschland liegen zwischen 0,55% und 1,62% und steigen mit zunehmendem Patientenalter an. So liegt die Prävalenz in der 4. und 5. Lebensdekade bereits bei etwa 2% [108,123,276,303]. Die Inzidenz der rheumatoiden Arthritis beträgt deutschlandweit ca. 30 bis 80 pro 100 000 Einwohner [64]. Studien aus Kanada und Großbritannien zeigen, dass die rheumatoide Arthritis weltweit ähnliche Erkrankungszahlen aufweist. So liefern diese mit einer Prävalenz von 0,9% der Kanadier, 0,44% der britischen Männer und 1,16% der britischen Frauen vergleichbare Daten. [282,308]

Gemessen anhand bundesweiter Abrechnungsdaten der gesetzlichen Versicherungen nimmt die Zahl an Erkrankungen deutschlandweit konstant zu. Während im Jahr 2009 526.211 Personen (Prävalenz: 0,87%) an rheumatoider Arthritis erkrankten, waren 2015 bereits 666.220 gesetzlich Versicherte (Prävalenz 1,08%) betroffen. [276]

Die Angaben zur Geschlechterverteilung schwanken, wobei Frauen stets das häufiger betroffene Geschlecht darstellen. In einigen Kohorten sind Frauen doppelt, teils dreifach bis vierfach so häufig an rheumatoider Arthritis erkrankt als Männer. In anderen Fall-Gruppen sind sie mit einem Anteil von rund 80% vertreten. [64,123,276]

Der Altersgipfel der Erkrankung liegt um das 50. Lebensjahr, der Gipfel der Diagnoseprävalenz jedoch deutlich später bei 70-79 Jahren. [64,123,276]

3.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Die rheumatoide Arthritis ist eine systemische Autoimmunerkrankung, deren detaillierte Ätiologie und Pathogenese nicht vollständig geklärt ist. Forschungen lassen vermuten, dass der Autoimmunerkrankung eine Akkumulation verschiedener Faktoren zu Grunde liegt, welche mehrere miteinander verbundene Immunbahnen aktivieren. [35,86]

Dabei scheint das Zusammenspiel multipler polymorpher Gene mit unterschiedlichen immunologischen Funktionen Ursache für die Komplexität der Erkrankung zu sein. [35,86,301] Zahlreiche genomweite Assoziationsstudien („genome-wide association studies“, GWAS) fanden über 100 Gen-Loci, welche mit der rheumatoiden Arthritis assoziiert werden. [89,141,212]

Eine Zwillingsstudie zeigte jedoch, dass nur etwa 60% des Erkrankungsrisikos einer genetischen Prädisposition geschuldet ist.[184] Neben der genetischen Prädisposition spielen folglich auch exogene Mediatoren wie Rauchen [52] und Übergewicht [53,233] eine wichtige Rolle in der Ätiologie der rheumatoiden Arthritis. [35,86] Zudem wird diskutiert, ob eine initiale Infektion die Autoimmunantwort der rheumatoiden Arthritis anstößt oder die rheumatoide Arthritis durch eine immunologische Kreuzreaktion einer Infektion teilbedingt ist.[35]

Als eine der prädisponierenden, genetischen Faktoren der rheumatoiden Arthritis konnte der HLA-DR-Lokus identifiziert werden. RA-Patienten exprimieren insbesondere HLA-DRB1-Allele (u.A. HLA-DRB1*0404, HLA-DRB1*0401 und HLA-DRB1*0101), welche alle eine fünfstellige Aminosäure-Sequenz kodieren. Diese Aminosäure-Sequenzen (QKRAA, QRRAA oder RRRAA) werden „rheumatoides Epitop“ oder „*Shared epitope*“ (SE) genannt. [106] Der Anteil der RA-Patienten, welche eines der HLA-DRB1-Allele tragen, liegt bei schwankenden Literaturangaben zwischen 64% und 82%. [312] Etwa 50% des genetischen Einflusses auf die rheumatoide Arthritis wird durch HLA-DRB1-Allele beeinflusst. [184]

Diese Humanen Leukozyten-Antigene (HLA) präsentieren als MHC-Klasse-II-Oberflächenmoleküle Peptide an CD4⁺-T-Zellen. Dies impliziert, dass neben spezifischen Antigenen auch die T-Zell-Physiologie und damit die spezifische zelluläre Immunantwort eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der rheumatoiden Arthritis spielen. [35,302]

Das Vorliegen von SE-Allelen konnte durch anschließende Forschungen zudem als prognostischer Marker identifiziert werden, da sowohl der klinische Krankheitsverlauf [312,321] als auch der Therapieerfolg [209,312] von dem Epitop beeinflusst werden. Den HLA-DRB1-Allelen wurden dabei teils destruiende und teils protektive Effekte nachgewiesen. [312]

Weitere Hinweise auf die genetisch prädisponierte Dysregulation einer spezifischen Immunantwort zeigen risikobehaftete Loci auf weiteren Genen der B- und T-Zell-Immunantwort, welche mit der rheumatoiden Arthritis in Verbindung gebracht werden. [301] Typische Beispiele hierfür sind das MHC2TA-, FCRL3-, STAT4- und PTPN22-Gen sowie spezifische Polymorphismen dieser Gene, welche in den Unterpunkten 3.2.1, 3.2.2, 3.2.5 und 3.2.7 detaillierter betrachtet werden.

Auch der Nachweis von Rheumafaktoren, welche Antikörper gegen das Fc-Fragment des körpereigenen Immunglobulin G darstellen und so maßgeblich an der B-Zellaktivierung beteiligt sind, repräsentiert das Mitwirken der spezifischen Immunantwort in der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis. [59]

Dass neben der adaptiven auch die unspezifische Immunantwort in der rheumatoiden Arthritis von Bedeutung ist, wird insbesondere durch die verstärkte Expression von Interleukin-1 und TNF- α deutlich. Diese proinflammatorischen Zytokine werden mit dem verstärkten Auftreten von Gelenkdestruktionen bei der rheumatoiden Arthritis assoziiert und sind Ansatzpunkt der Therapie mit monoklonalen Antikörpern. [35] Die genetische Grundlage dieser überexprimierten Zytokine könnte auf Gene und Polymorphismen zurückzugreifen sein, dessen Produkte in die Signalkette der Zytokine eingreifen. In dieser

Metaanalyse wurden in diesem Zusammenhang Polymorphismen auf dem TNFRSF1B-Gen (siehe 3.2.8) und der MicroRNA-146a (siehe 3.2.3) untersucht.

Neben der Dysregulation in der spezifischen und unspezifischen Immunantwort ist unter anderem eine synoviale Hyperplasie charakteristisch für die rheumatoide Arthritis. [302] Die Deckzellschicht der Synovia von RA-Patienten ist im Vergleich zu Gesunden signifikant erhöht. Diese synoviale Hyperplasie könnte ausschließlich durch die Einwanderung immunologischer Zellen im Rahmen der Entzündung entstehen. Die autonome Proliferation synovialer Fibroblasten bzw. fibroblastenähnlicher Zellen wird jedoch ebenfalls als Ursache der Hyperplasie diskutiert. Vermutlich ist eine erhöhte Resistenz gegen Apoptose-Signale für die unkontrollierte Vermehrung dieser Zellen verantwortlich. [35] Eine Rolle in dieser Signalkaskade könnte das Enzym PADI4 spielen, das unter 3.2.4 ausführlicher dargestellt wird.

Insgesamt ist hier erkennbar, dass die Thematik geprägt ist durch multiple Effekte, bei denen eine Rückkopplung und kombinatorische Verstärkungen des Effekts nicht ausgeschlossen werden können. Zusammenfassend kann an dieser Stelle gesagt werden, dass das Forschungsfeld der rheumatoiden Arthritis einer großen, noch teils unerforschten Komplexität unterliegt. Deshalb legen die nun folgenden Unterpunkte den Schwerpunkt auf die genetische Komponente der Ätiologie. Diese sind nicht als voneinander losgelöst zu verstehen, sondern vielmehr als untereinander interagierende Komponenten des Gesamtsystems.

Zudem ist die Aufzählung der pathophysiologischen Aspekte in der Entstehung der rheumatoiden Arthritis nicht als ausschließlich zu interpretieren, sondern vielmehr als ein Umriss der für die hier durchgeführte Metaanalyse ausschlaggebende Aspekte zu verstehen. Eine allumfassende Darstellung der ätiologischen Faktoren und deren pathophysiologischer Zusammenhänge ist für diese Dissertation nicht zielführend und würde sich weit über die Grenzen dieser Arbeit hinausbewegen. Aus diesem Grund wurden in dieser Arbeit ausschließlich für die Metaanalyse ausschlaggebende Aspekte aufgezeigt. Die hier vorgestellten Gene werden in der Forschung primär mit rheumatoider Arthritis in Verbindung gebracht. Die Gen-Begriffe (FCRL3, MHC2TA, MicroRNA-146a, PADI4, PTPN22, RUNX1, STAT4, TNFRSF1B) kommen daher bei einer Stichwortsuche zu rheumatoider Arthritis stark gehäuft vor.

3.2.1 FCRL3

Das FCRL3-Gen kodiert für den gleichnamigen Transmembran-Oberflächenrezeptor *Fc Receptor Like 3* (FCRL3), der strukturell stark dem klassischen Fc-Rezeptor ähnelt, von verschiedenen Immunzellen exprimiert wird und so immunologische Signalwege beeinflusst. [202,280] Der Rezeptor besitzt sowohl extrazelluläre als auch intrazelluläre Immunglobulin-Domänen, welche neben aktivierender Funktion durch ITAM (*immunoreceptor tyrosine-based activation motif*) Proteine auch inhibierende Funktion durch ITIM (*immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif*) Proteine einnehmen können. [280]

Häufig wurde der Rezeptor an CD4⁺ regulatorischen T-Helfer-Zellen (T_{reg}) gefunden, welche im Gegensatz zu konventionellen T-Zellen unter bestimmten Voraussetzungen die Aktivierung des Immun-

systems unterdrücken. T_{reg}-Zellen unterstützen die Selbsttoleranz des Immunsystems, supprimieren autoimmune Reaktionen und sind zentraler Gegenspieler einer konventionellen T-Zell-Aktivierung. Untersuchungen zeigen, dass FCRL3 positive T_{reg}-Zellen in ihrer eigentlichen Funktion eingeschränkt sind und in vitro weniger stark auf eine Interleukin 2- Stimulation reagieren als FCRL3 negative T_{reg}-Zellen. Dies lässt vermuten, dass der Rezeptor inhibitorisch auf T_{reg}-Zellen wirkt. [202,280] Zudem wurde bereits gezeigt, dass FCRL3 positive T_{reg}-Zellen verstärkt das Transmembranprotein PD-1 (*programmed cell death protein 1*) exprimieren. Dieses Protein inhibiert die Wirkung von konventionellen und regulatorischen T-Zellen und greift so in den Apoptose-Mechanismus regulierend ein. [280]

Der FCRL3-Rezeptor ist außerdem an B-Lymphozyten, insbesondere an B-Zellen in Lymphknoten und Keimzentren, zu finden. Auch andere T-Zellen und NK-Zellen können in Besitz des Rezeptors sein. [149]

Der Polymorphismus rs7528684 ist an der Promotorregion des FCRL3-Gens (-169 T→C) lokalisiert und mit einer höheren Expression des FCRL3-Rezeptors in T_{reg}- und B-Zellen assoziiert. Der Transkriptionsfaktor NF-κB scheint an das Risikoallel C verstärkt zu binden und im Vergleich zur -169T-Sequenz die Promotoraktivität zu verstärken. [149] Der Polymorphismus ist neben der rheumatoiden Arthritis auch mit weiteren Autoimmunerkrankungen wie der Autoimmun-Pankreatitis, dem systemischem Lupus erythematosus und autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen assoziiert. [46,149,212]

3.2.2 MHC2TA

Auch Genvarianten des MHC2TA-Gens wurden in der Forschung als möglicher Treiber des RA-Risikos identifiziert. MHC2-Moleküle präsentieren im Rahmen der adaptiven Immunantwort den CD4⁺-T-Zellen Antigene. Die qualitative und quantitative Genexpression dieser MHC2-Moleküle wird durch einen „Transaktivator“, den CIITA (*class II transactivator*), reguliert. CIITA, oder auch MHC2TA (*MH-class-2-transactivator*) genannt, ist ein sehr spezifischer Koaktivator der Transkription von MHC2-Genen, der nicht selbst an die DNA bindet. [241]

Das MHC2TA-Gen, auch CIITA- oder C2TA-Gen genannt, exprimiert folglich ein Molekül, das wiederum als einer der bedeutendsten Transkriptionsfaktoren die Expression von MHC2-Molekülen reguliert. [172]

Der Polymorphismus rs3087456 liegt in einer der vier Promotorregionen des MHC2TA-Gens auf dem Chromosom 16, genauer gesagt in der Typ 3 Promotorregion an der Stelle -168A → G. [281] Diese Promotorregion ist insbesondere für die CIITA-Expression in B-Lymphozyten verantwortlich und wird durch Interferon-γ induziert. [191] Da das G-Allel mit einer geringen Expression des MHC2TA-Gens korreliert [210], wird der Transkriptionsfaktor für MHC2-Moleküle insbesondere in B-Zellen bei Vorliegen des SNPs vermindert gebildet. In diesem Fall ist somit auch die Produktion von MHC2-Molekülen verringert. [215]

Der Polymorphismus wird mit verschiedenen Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis, der Multiplen Sklerose, der Narkolepsie, der Granulomatose mit Polyangiitis und dem Myokardinfarkt assoziiert. [191,281] Insbesondere in Bezug auf die Risikoerhöhung der rheumatoiden Arthritis zeigen die publizierten Studien widersprüchliche Ergebnisse (siehe 5.2.2).

3.2.3 MicroRNA-146a

Polymorphismen auf MicroRNAs wurden bereits als prädisponierender Faktor verschiedenster Erkrankungen identifiziert. Insbesondere Genvarianten der MicroRNA-146a stehen in Diskussion das Risiko einer rheumatoiden Arthritis zu erhöhen.

Micro-RNAs sind nichtcodierende, kurzstränge RNAs, die die Genexpression nach der Transkription regulieren. Indem Micro-RNAs an die 3'-UTR (*UnTranslated Region*)-Region ihrer Ziel-mRNA binden, unterdrücken sie deren Translation oder führen zu deren Abbau. [329]

Die MicroRNA-146a ist auf dem Chromosom 5 lokalisiert. Die Expression der Micro-RNA wird insbesondere durch Zytokine und Endotoxine, wie beispielsweise den Lipopolysacchariden aus Makrophagen und dendritischen Zellen, stimuliert. So bindet die MicroRNA NF- κ B-abhängig an die 3'UTR-Region der Zielgene. Typische Zielgene sind das IRAK1-Gen (*IL-1 receptor associated kinase gene*) und das TRAF6-Gen (*TNF receptor-associated factor 6*). Die Basenpaarbindung zwischen Micro-RNA und Zielgen inhibiert deren Expression, sodass die Proteine IRAK1 und TRAF6, welche für die proinflammatorische Signalübertragung entscheidend sind, vermindert gebildet werden. Es wird vermutet, dass die MicroRNA-146a so in den Signalweg der Interleukin-1- und der Toll-like-Rezeptoren eingreift und eine Entzündungsreaktion bremst. Da die MicroRNA jedoch durch inflammatorische Mediatoren verstärkt exprimiert wird, scheint sie eine Feedback-Hemmung auf ein Entzündungsgeschehen auszuüben. [126,283]

Eine verstärkte Expression der MicroRNA-146a wurde im peripheren Blut und in der Synovia von RA-Patienten nachgewiesen. So wiesen mononukleäre Blutzellen der Patienten 1,8- bis 2,6-fach mehr MicroRNA -146a auf als gesunde Probanden. [222] Weitere Studien untersuchten das erhöhte Vorliegen der MicroRNA in Fibroblasten der Synovia und im Synovialgewebe von RA-Patienten, sowie deren verstärkte Expression bei Stimulation durch proinflammatorische Mediatoren. [203,272]

Der Polymorphismus rs2910164 befindet sich in der Vorläufersequenz der MicroRNA-146a an der Position 60 und entsteht durch den Allel-Wechsel G \rightarrow C. Es konnte gezeigt werden, dass das Vorliegen des Polymorphismus die Menge an reifen MicroRNAs im Vergleich zum Vorliegen des G-Allels um das 1,8-fache reduziert. Es wird vermutet, dass der SNP die Stabilität der Vorläufersequenz verringert und/oder die Entwicklung von der Pri-MicroMRNA über die Prä-MicroRNA zur ausgereiften MicroRNA stört. Der SNP wird bereits mit einer Prädisposition für Mamma- und Ovarial-, Schilddrüsen- und hepatozelluläre Karzinome assoziiert. [136,240,256,314] Um die Beziehung zwischen dem Polymorphismus und der rheumatoiden Arthritis zu untersuchen, wurde eine Vielzahl an Studien durchgeführt (siehe 5.3.1).

3.2.4 PADI4

„Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide/Proteine“, kurz ACPAs, sind sehr spezifische serologische und auch prognostische Marker der rheumatoiden Arthritis (siehe 3.4.1). Der pathophysiologische Zusammenhang zwischen der Induktion der ACPAs und der rheumatoiden Arthritis ist bisher jedoch weitestgehend unerforscht.

Dennoch konnte gezeigt werden, dass citrullinierte Peptide, welche den Angriffspunkt der ACPAs darstellen, vermehrt bei der rheumatoiden Arthritis auftreten. Diese modifizierten Peptide entstehen mit Hilfe des Enzyms Peptidyl-Arginin-Deiminase (PAD), welches durch die Citrullinierung von Arginin zu Citrullin die Tertiärstruktur des ursprünglichen Proteins und damit auch dessen antigene Eigenschaften verändert. So lässt sich ein Zusammenhang zwischen den ACPA, den PAD-Enzymen und der Entstehung der rheumatoiden Arthritis vermuten. [249,279]

Es werden insgesamt vier verschiedene Subtypen der PAD-Enzyme unterschieden. In der rheumatoiden Arthritis spielt insbesondere das PADI4-Enzym eine entscheidende Rolle, da dessen mRNA und das Enzym selbst verstärkt in hämatologischen Zellen und im Synovialgewebe von RA-Patienten gefunden wurde. [40,80,224] Es konnte zudem gezeigt werden, dass eine Überexpression des PADI4-Enzyms den apoptotischen Zelltod von hämatopoetischen Zellen und Fibroblasten-ähnlichen Synoviozyten (FLS) induziert. [79,180]

Zahlreiche Polymorphismen des PADI4-Gens auf Chromosom 1 konnten in GWA-Studien mit der rheumatoiden Arthritis in Verbindung gebracht werden. [315] Die primäre Literatursuche dieser Arbeit zeigte, dass jedoch verstärkt für die SNPs PADI4_104 und PADI4_94 Untersuchungen durchgeführt wurden. Aus diesem Grund wurden diese beiden Polymorphismen Teil der vorliegenden Metaanalyse. PADI_104 (rs1748033) ist ein Polymorphismus an Stelle 349 des vierten Exons. Der Polymorphismus PADI4_94, auch rs2240340 genannt, liegt hingegen an Stelle 28017 im Bereich des dritten Introns des PADI4-Gens. Beiden SNPs liegt ein Basentausch von Cytosin (C) zu Thymin (T) zugrunde.[279]

Die aktuelle Forschungslage ist sich jedoch uneins, ob und inwieweit diese Polymorphismen die rheumatoide Arthritis beeinflussen (siehe 5.4 und 5.5.)

3.2.5 PTPN22

Auch eine Genvariante des PTPN22-Gens, welche bereits mit einem erhöhten Risiko für bestimmte Autoimmunerkrankungen assoziiert ist, wird mit der rheumatoiden Arthritis in Verbindung gebracht.

Das PTPN22-Gen befindet sich auf dem Chromosom 1 und kodiert die gleichnamige Proteintyrosinphosphatase PTPN22 (*protein tyrosine phosphatase nonreceptor 2*), die bei Menschen auch lymphoide Tyrosinphosphatase (*lymphoid tyrosine phosphatase*, LYP) genannt wird. PTPN22 wird in allen hämatopoetischen Zellen sowie in mononukleären Zellen wie den Natürlichen-Killer (NK)-Zellen exprimiert und liegt gelöst als Enzym im Zytoplasma vor. [30,60]

Die Tyrosinphosphatase LYP greift als Steuerenzym in die T-Zell-Rezeptor-Signalkaskade ein. T-Zellen exprimieren einen T-Zell-Rezeptor-Komplex, der die Identifizierung von MHC-präsentierten Antigenen im Rahmen der adaptiven Immunantwort vermittelt. Durch Bindung des Antigens an den Rezeptor-Komplex wird eine Signalkaskade aktiviert, die schließlich die Aktivierung und Differenzierung der naiven T-Zellen zu Effektor- oder Gedächtnis-T-Zellen steuert. [273] Die lymphoide Tyrosinphosphatase inhibiert die frühe Signalkaskade und gilt deshalb als negativer Regulator der T-Zell-Aktivierung. [296] Durch eine Bindung an eine ebenfalls inhibitorisch wirkende Kinase (Csk) werden potenziell hemmende Wirkungen beschrieben. [49]

Der Polymorphismus PTPN22 C1858T (R620W, rs2476601) ist mit einer Vielzahl von Autoimmunerkrankungen wie dem Diabetes mellitus Typ 1, dem Lupus erythematodes und dem Morbus Basedow assoziiert. [216] Der Basenaustausch an Stelle 1858 von Cytosin (C) zu Thymin (T) führt dazu, dass an Stelle 620 des Proteins statt der Aminosäure Arginin (R) Tryptophan (W) kodiert wird. Diese Fehlkodierung hat zur Folge, dass sich das Bindungsverhalten zur Csk-Kinase ändert. Welche Auswirkungen dies hat und inwieweit der SNP als „gain-of-function“- oder „loss-of-function“-Variante agiert, ist Bestandteil von verschiedenen, nicht belegten Theorien. [30] Erste Mausmodelle deuten darauf hin, dass der SNP eine Verstärkung der oben beschriebenen Signalkaskade mit vermehrter T-Zell-Aktivierung sowie eine Zunahme der T-Gedächtniszellen bewirkt. Zudem wird vermutet, dass das Risikoallel im Sinne einer „gain-of-function“ die Apoptose von autoreaktiven B-Zellen vermindert und so zu einer gestörten Immuntoleranz führt. [195] Außerdem wurde gezeigt, dass das Vorliegen des SNPs auch die Entwicklung der NK-Zellen und so das Gleichgewicht zwischen NK- und T-Zellen beeinflussen könnte. [60] Dieser pathophysiologische Zusammenhang könnte neben den oben genannten Autoimmunerkrankungen auch bei der rheumatoiden Arthritis von starker Bedeutung sein.

3.2.6 RUNX1

RUNX1(*runt-related transcription factor 1*) ist ein kernbindender Transkriptionsfaktor, der von dem gleichnamigen Gen auf Chromosom 21 kodiert wird. [270] RUNX1 reguliert die Expression von Genen, welche insbesondere für die Hämatopoese und die myeloische Zelldifferenzierung verantwortlich sind. Aus diesem Grund wurden über 50 verschiedene Polymorphismen des RUNX1-Gens zunächst mit einer Vielzahl von hämatologischen Malignomen wie den myeloischen und lymphatischen Leukämien in Verbindung gebracht. [270] Ab den 2000er Jahren wurden erste SNPs des RUNX1-Gens schließlich auch bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen wie der Psoriasis und der rheumatoiden Arthritis gefunden. [122,290] So lässt sich die Konsequenz ziehen, dass RUNX1 auch in der Immunantwort eine Rolle spielen muss. Schließlich wurde gezeigt, dass Polymorphismen des SLC22A4-Gens und des PDCD1-Gens, welche ebenfalls mit Autoimmunerkrankungen assoziiert sind, die Bindungsstellen des RUNX1 verändern. So verstärkte sich der Verdacht einer immunologischen Funktion des Transkriptionsfaktors. Es wird zudem vermutet, dass RUNX1 die Expression von SLC22A4, welches bei inflammatorischem Milieu verstärkt gebildet wird, inhibiert. [290]

Ein weiterer Anhaltspunkt zur immunologischen Wirkung des Transkriptionsfaktor gibt die Studie von Komine et al., welche eine inhibitorische Wirkung des RUNX1 auf die GATA3-Expression nachwies und so zeigte, dass RUNX1 die Differenzierung von naiven CD4⁺-Zellen hemmt. [152]

Der Polymorphismus RUNX1 G24658C (rs2268277), welcher in dieser Metaanalyse untersucht wurde, liegt im intronischen Bereich des RUNX1-Gens und entsteht durch den Basenaustausch Guanin zu Cytosin an der Stelle 24658. [189] Der Einfluss des Polymorphismus auf die molekulare Struktur und Funktion des Transkriptionsfaktors sowie auf die Entzündungs- und Immunantwort der rheumatoiden Arthritis lässt sich aus der derzeitigen Studienlage jedoch nicht eruieren.

3.2.7 STAT4

Da STAT4 (*signal transducer and activator of transcription 4*) in den synovialen Makrophagen von Patienten mit rheumatoider Arthritis verstärkt exprimiert wird, lässt sich ein Zusammenhang zur Manifestation und Pathogenese der rheumatoiden Arthritis vermuten. [90]

STAT4 ist ein Protein der STAT-Familie, das als Transkriptionsfaktor fungiert. Die STAT-Proteine werden durch JAK-Proteine phosphoryliert und aktiviert. Die aktivierten Proteine gelangen zum Zellkern und können dort die Transkription ihrer Zielgene kontrollieren. STAT-Proteine vermitteln so unter anderem den Signalweg von inflammatorischen Zytokinen, Interferonen und Interleukinen. [129]

STAT4 liegt in Monozyten, dendritischen Zellen und Makrophagen vor. Insbesondere durch Interleukin-12 und Interleukin-23 wird die Expression des Transkriptionsfaktors auf dem STAT4-Gen induziert. Das aktivierte STAT4 forciert unter anderem die Zelldifferenzierung der T-Helferzellen (Typ1 und 17), aktiviert Monozyten und induziert die Produktion von Interferon- γ . [5,174] STAT4 wirkt folglich als proinflammatorischer Mediator in der Entzündungskette.

Der Polymorphismus rs7574865 liegt im dritten Intron des STAT4-Gens auf dem Chromosom 2. Ihm liegt ein Basenaustausch von Guanin (G) zu Thymin (T) zugrunde. [154]

Neben einer Assoziation zur rheumatoiden Arthritis, wurde der Polymorphismus auch als Risikofaktor für den Systemischen Lupus erythematoses [242] und das Sjögren-Syndrom [155] definiert. Zudem wurde er mit einem erhöhten Risiko für weitere Erkrankungen, wie beispielsweise Diabetes mellitus Typ1 und Morbus Crohn, in Verbindung gebracht. [192] Trotz der Assoziation zu einer Vielzahl von Erkrankungen ist die Auswirkung des SNPs auf das STAT4-Protein strittig. Es wird vermutet, dass der Basenaustausch das Splicing einer neuen Variation der mRNA zur Folge hat. [63]

3.2.8 TNFRSF1B (TNFR2)

TNFRSF1B (*Tumor necrosis factor receptor superfamily member 1B*) ist ein Rezeptor, der auch als TNF-Rezeptor 2 (TNFR2) oder CD120b bekannt ist und sich besonders auf endothelialen und hämatopoetischen Zellen befindet. [32,274]

Bindet das proinflammatorische Zytokin TNF- α an den TNF-Rezeptor 2, so initiiert dieser indirekt über die Aktivierung verschiedener pro-apoptischer Proteine den Zelltod. Der aktivierte TNF-Rezeptor 2

stimuliert die Proliferation von T-Zellen, aktiviert den Transkriptionsfaktor NF- κ B und potenziert die Wirkung von dem ebenfalls an TNF- α gebundenen TNF-Rezeptor 1, welcher direkt zytotoxisch wirkt. [96,274,289]

Der Polymorphismus TNFRSF1B T676G (rs1061622) liegt auf dem sechsten Exon des gleichnamigen Gens auf Chromosom 1. Ihm liegt ein Basenaustausch von Thymin (T) zu Guanin (G) zugrunde, welcher einen Austausch der Aminosäure Methionin (M) zu Arginin (R) an Codon 196 des TNFRSF1B-Proteins zu Folge hat. [213]

Der Polymorphismus beeinflusst nicht die Bindungsfähigkeit des Rezeptors zum Tumor-Nekrose-Faktor (TNF). Es wurde jedoch gezeigt, dass die Proteinveränderung zu einer signifikant geringeren Fähigkeit führt, den Transkriptionsfaktor NF- κ B zu aktivieren. Folglich werden NF- κ B-abhängige Gene, welche anti-apoptische oder proinflammatorische Funktionen aufweisen, geringer induziert und so Proteine wie beispielsweise IL-6, IL-8 oder TRAF1 vermindert exprimiert. Außerdem zeigt sich bei Vorliegen des Polymorphismus eine verringerte TRAF2-vermittelte Stimulation des TNF-alpha-Signalwegs. [289]

Inwieweit der Polymorphismus Auswirkungen auf Erkrankungen wie den systemischen Lupus erythematoses oder die rheumatoide Arthritis hat, ist strittig. So zeigten einige Studien eine deutliche Assoziation des SNPs zu den Erkrankungen [17,151,201], während andere dies nicht bestätigen können [161,228,284].

Schlussfolgernd lässt sich erkennen, dass die ausgewählten Genvarianten auf unterschiedlichste Weise in die Ätiologie und Pathophysiologie der Erkrankung eingreifen könnten. Dass die meisten dieser Polymorphismen bereits mit anderen Autoimmunerkrankungen in Verbindung gebracht und teils pathophysiologische Zusammenhänge gezeigt wurden, verstärkt die Hypothese eines prädisponierenden Effekts auf die rheumatoide Arthritis durch die SNPs.

3.3 Klinisches Bild und Komplikationen

Mit der rheumatoiden Arthritis assoziierte Polymorphismen könnten neben einer genetischen Prädisposition auch den individuellen Krankheitsverlauf und damit die Prognose einer erkrankten Person beeinflussen. Die Komplexität der ätiologischen Faktoren sowie der Einfluss derer auf die Entstehung der Erkrankung spiegeln sich bereits in einem sehr variablen Krankheitsbild mit unterschiedlichen Krankheitsverläufen wider. Der folgende Abschnitt soll deshalb die Vielschichtigkeit des Krankheitsbildes darstellen.

3.3.1 Gelenkmanifestation

Die rheumatoide Arthritis äußert sich während der aktiven Erkrankungsphase typischerweise in einer polytopen, entzündlichen Synovitis unter Beteiligung verschiedener Gelenkregionen mit symmetrischem, bilateralem Befallsmuster. Dabei sind druckdolente Gelenkschwellungen mit Ergussbildung, morgendlicher Gelenksteifigkeit von ca. 60 Minuten, Funktionseinschränkung und Schmerzhaftigkeit in Ruhe Symptome der entzündlichen Synovitis. [8,10,34,310] Bestehen diese mindestens 6 Wochen ist die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer rheumatoiden Arthritis erhöht. [73]

Prinzipiell können von der rheumatoiden Arthritis alle Körpergelenke betroffen sein, die kleinen, peripheren Gelenke der Extremitäten sind jedoch prädisponiert. Insbesondere die Handgelenke sowie die Grund- und Mittelgelenke von Fingern und Zehen sind häufig betroffen, während ein Befall von Daumensattelgelenk, Großzehengrundgelenk, Finger- und Zehenendgelenken untypisch ist. Nicht selten sind bei Erkrankungsbeginn oder im Verlauf auch große Gelenke, wie Knie-, Schulter- und Sprunggelenk sowie die Gelenke der Halswirbelsäule, Hüftgelenk und Ellenbogengelenk erkrankt. [8,92]

Im persistierenden Krankheitsverlauf sind progressive und irreversible Gelenkdestruktionen Folge unbehandelter rezidivierender Arthritiden. Gelenkerosionen, Gelenkdeformitäten und Gelenkversteifungen führen zu dauerhafter Schmerzhaftigkeit und Funktionseinschränkungen. [143]

Prinzipiell kann analog der Entzündung auch jedes Gelenk von der Destruktion betroffen sein. Charakteristische Deformitäten stellen unter anderem die Schwanenhalsfehlstellung, die Knopflochdeformität und die Ulnardeviation der Finger dar. Etwa 16% der Erkrankten leiden bereits ein Jahr nach Diagnosestellung an der Knopflochdeformität. Sie tritt damit deutlich häufiger als beispielsweise die Schwanenhalsfehlstellung auf und äußert sich in Form einer Extensionsstellung im distalen Interphalangealgelenk bei gleichzeitiger Flexion des proximalen Interphalangealgelenks. Die Schwanenhalsfehlstellung stellt das gespiegelte Bild mit Beugstellung des Endphalanx und Überstreckung des Fingermittefgelenks dar. Liegt eine Knopflochdeformität des Daumens vor, so wird dies als Daumenbeugekontraktur oder 90-90-Deformität bezeichnet. [158,238,239]

Durch Tenosynovialitis der Metakarpalgelenke luxieren die Fingerstrecksehnen und führen durch Änderung der muskulären Kraftvektoren zur Ulnardeviation der Grundphalangen. Da häufig alle Deformitäten simultan (aber meist unterschiedlich stark ausgeprägt) an den Händen vorliegen, spricht man von einer typischen „Rheumahand“. [158,238,239]

Neben den Händen zeigen mit zunehmender Krankheitsdauer auch die Gelenke, Kapseln und Bänder der unteren Extremität, insbesondere der Füße, typische destruierende Veränderungen auf. Es resultiert eine typische Vorfußdeformität, die als „pied rond rheumatismal“ bezeichnet wird und ein Zusammenspiel aus Spreizfuß, Halux-valgus-Fehlstellung sowie Hammer-, Krallen- und Klauenzehe darstellt. Am Rückfuß entwickelt sich ein progredienter Valgus, welcher bei gleichzeitiger Aufhebung des Fußlängsgewölbes zum rheumatoiden Pes planovalgus führt. Die dadurch resultierende Fehlbelastung führt zur Überbeanspruchung der Malleolengabel und begünstigt die Entstehung distaler Fibulafrakturen. Patienten mit rheumatoider Arthritis haben folglich ein erhöhtes Risiko Insuffizienzfrakturen zu erleiden. Neben Fibula und Tibia sind insbesondere auch der Beckengürtel, das Os sacrum, der Schenkelhals und die Mittelfußknochen charakteristische Prädilektionsstellen von Ermüdungsfrakturen. [223]

Zusätzlich zu den genannten Komplikationen, sind insbesondere auch Folgeerscheinungen der rheumatoiden Arthritis an Wirbelgelenken mit schweren Krankheitsverläufen assoziiert. Bei Destruktion der Halswirbelgelenke drohen unter anderem atlantoaxiale Instabilitäten mit Folge einer etwaigen zervikalen Myelopathie. [143,309]

3.3.2 Extraartikuläre Organmanifestationen

Neben der charakteristischen Arthritis treten bei der Erkrankung auch häufig Tendinitiden und Bursitiden mit daraus resultierendem Sulcus-ulnaris- und Karpaltunnelsyndromen auf. Der entzündliche Charakter der Erkrankung zeigt sich jedoch nicht nur im Bewegungsapparat, sondern häufig auch in Form grippeähnlicher Allgemeinsymptome wie nächtlichem Schwitzen und Myalgien sowie subfebrilen Temperaturen bis hin zum Fieber.

Etwa die Hälfte aller an rheumatoider Arthritis Erkrankten leiden im weiteren Krankheitsverlauf zudem an extraartikulären Organmanifestationen. Besonders bei Patienten mit hoher Entzündungsaktivität, polyartikulärem Gelenkbefall und hohem Antikörper-Titer finden sich gehäuft extralokomotorische Manifestationen an beispielsweise Haut, Augen, Herz, Lunge, Nieren und Gastrointestinaltrakt sowie zentralen und peripheren Nerven. [14,50,92,93,309]

Pathophysiologische Grundlage vieler Organmanifestationen ist die rheumatoide systemische Vaskulitis, welche in jedem Stadium auftritt und etwa 1-5% der RA-Patienten betrifft. Mit der Krankheitsdauer der rheumatoiden Arthritis steigt auch die Prävalenz einer vaskulitischen Beteiligung. Die Vaskulitis betrifft bevorzugt die kleinen bis mittelgroßen Gefäße und führt je nach Organbefall zu unterschiedlichen Symptomen. [14,309] So konnte die Vaskulitis unter anderem als Ursache peripherer Polyneuropathien [232], gastrointestinaler Beschwerden [219], peripherer arterieller Verschlusskrankheiten und renaler Komplikationen [293] bei Patienten mit rheumatoider Arthritis nachgewiesen werden.

Der renale Befall einer rheumatischen Vaskulitis äußert sich meist in Form von Glomerulonephritiden, interstitieller Nephritiden und/oder einer sekundären Amyloidose. Unter der rheumatoiden Nephropathie versteht man im engeren Sinne eine Glomerulonephritis, am häufigsten eine mesangiale oder IgA-Glomerulonephritis rheumatischer Genese. [14]

Prognostisch relevant ist insbesondere die vaskulitische Beteiligung der Koronargefäße. [95,293] Das Vorliegen einer Vaskulitis trägt durch das erhöhte kardiovaskuläre Risiko zu einer erhöhten 5-Jahres-Sterblichkeit ausschlaggebend bei. [14]

Das Zusammenspiel einer durch die rheumatoide Arthritis beschleunigten Atherosklerose und der systemischen Vaskulitis erhöht zudem das Risiko für Schlaganfälle, Krampfanfälle und arterielle Verschlusskrankheiten. [309]

Vaskulitisbedingte Hautmanifestationen der rheumatoiden Arthritis zeigen sich in Form von palpabler Purpura, welche bis hin zu ischämischen Ulzerationen und Gangränen mit Nekrosen reichen. Das Raynaud-Syndrom und das Pyoderma gangraenosum sind ebenfalls mit der rheumatoiden Arthritis assoziiert. [251]

Die häufigste und spezifischste kutane Manifestation der rheumatoiden Arthritis sind die indolenten, derben Rheumaknoten. Ca. 40% der RA-Patienten, bei positivem Rheumafaktor sogar bis zu 90%, leiden an den subkutan gelegenen Knoten, welche bevorzugt an den Streckseiten der Unterarme, den Fingern oder der Achillessehne auftreten. Histologisch handelt es sich um Palisadengranulome mit zentraler Nekrose. [251]

Ein hoher klinischer Stellenwert wird den pulmonalen Manifestationen der rheumatoiden Arthritis zugeschrieben, da die Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie bestehende pulmonale Schädigungen zusätzlich potenzieren können. Aus diesem Grund sind Lungenerkrankungen die einzige Organmanifestation der rheumatoiden Arthritis, welche nicht durch den therapeutischen Fortschritt eingedämmt werden konnte. [157]

Insbesondere interstitielle Lungenerkrankungen treten häufig auf. So zeigen ca. 60% der RA-Patienten typische CT-Veränderungen in unterschiedlicher Ausprägung. Folge der interstitiellen Lungenerkrankung ist eine progrediente Lungenfibrose, die neben Infektionen und kardiovaskulären Erkrankungen zu den drei häufigsten Todesursachen einer rheumatoiden Arthritis zählt. [157]

Studien zeigen, dass neben interstitieller Lungenerkrankungen auch chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen mit der rheumatoiden Arthritis assoziiert sind. [108] Zudem zeigt sich der entzündliche Charakter der Erkrankung in Form von Pleuritiden und Alveolitiden. [309]

Ungefähr 25-39% der RA-Patienten leiden zudem an okulären Organmanifestationen, am häufigsten an einer Keratoconjunctivitis sicca, welche durch Entzündung und Destruktion der Tränendrüsen entsteht (sekundäres Sjögren-Syndrom). Seltener treten Episkleritiden, Skleritiden und Keratitiden auf. [156]

Auch kardiale Beteiligungen der rheumatoiden Arthritis sind nachgewiesen. Neben entzündlichen Perikardergüssen, Peri- und Myokarditiden sowie Endokarditiden leiden RA-Patienten häufiger an Einschränkungen der Pumpfunktion und klinisch manifesten Herzinsuffizienzen als gesunde Kontrollen. Auch für Störungen der kardialen Erregungsleitung, insbesondere für Vorhofflimmern, haben Patienten mit rheumatoider Arthritis ein erhöhtes Risiko. [31,309]

3.4 Diagnostik und Klassifikation

Eine weit gestreute Variabilität eines Krankheitsbildes erschwert die klinische Diagnosestellung. Da bei der rheumatoiden Arthritis ein früher Therapiebeginn mit einer besseren Prognose assoziiert ist (siehe 3.5), sollte dennoch eine schnellstmögliche Diagnosestellung angestrebt werden. [310] Hierzu werden ergänzend zur klinischen Untersuchung Laborparameter und apparative Untersuchungen herangezogen, welche in standardisierten Diagnosekriterien eingepflegt sind und eine rasche, objektive Diagnosestellung ermöglichen sollen. Da diese Parameter von RA-assoziierten Polymorphismen beeinflusst werden könnten (siehe 3.2), wird im Folgenden der aktuelle Kenntnisstand zur Diagnostik der rheumatoiden Arthritis zusammengefasst.

3.4.1 Laboruntersuchungen

Zur Sicherung einer klinischen Verdachtsdiagnose sind Ergebnisse verschiedener Laborparameter essenziell. Dabei handelt es sich neben der Erhöhung unspezifischer Entzündungszeichen um charakteristische Laborbefunde, welche die Diagnose einer rheumatoiden Arthritis erhärten.

Serologische Entzündungsparameter, wie das Akute-Phase-Protein CRP und die BSG, sind typischerweise bei an rheumatoider Arthritis Erkrankten erhöht. Trotz einer geringen Spezifität für die Erkrankung, spiegeln sie die Aktivität, sowie den destruierenden klinischen Verlauf der Erkrankung wider. So sind z.B. hohe CRP-Werte mit einem starken Fortschreiten der Gelenkschädigung assoziiert. Eine Limitierung der Schädigung mit gleichzeitiger CRP-Senkung unter effektiver antirheumatischer Therapie verstärkt diese Annahme. [105,225,267] Liegt keine Erhöhung der Entzündungsparameter vor, so senkt dies die Wahrscheinlichkeit einer rheumatoiden Arthritis, schließt sie aber nicht sicher aus. Besonders zu Beginn der Erkrankung sind falsch niedrige Werte möglich. [250]

Zu den spezifischen Laborparametern zählen Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide/Proteine (ACPA) und Rheumafaktoren (RF), sowie Anti-Keratin-Antikörper (AKA) und Anti-Perinukleäre Faktoren (APF). Letztere finden im klinischen Alltag kaum Anwendung, da ihr Nachweisverfahren einen hohen technischen Aufwand fordert. [207]

Rheumafaktoren sind Antikörper gegen das Fc-Fragment des körpereigenen Immunglobulin G. [59] Auch bei den Rheumafaktoren werden Immunglobulin-Klassen wie IgM-, IgG- und IgA-Isotypen unterschieden. Allerdings konnte nur dem IgM-Rheumafaktor eine signifikante diagnostische Aussagekraft mit einer Sensitivität von ca. 70% und einer Spezifität von ca. 80% nachgewiesen werden. Seine Applikabilität ist dennoch eingeschränkt, da auch Patienten mit anderen rheumatischen und infektiösen Erkrankungen, als auch ca. 5% der Gesunden einen erhöhten IgM-Rheumafaktor-Titer aufweisen. [248,299] Hinzuzufügen ist, dass der Rheumafaktor im Vergleich zu anderen Parametern erst spät ansteigt und folglich ein negativer Befund in der frühen Diagnostik nur wenig aussagekräftig ist. [93]

Unter der Bezeichnung „Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide/Proteine“, kurz ACPA, werden verschiedene Antikörper zusammengefasst. Die Gruppe setzt sich aus Antikörpern gegen cyclisches Citrullin (CCP), Antikörpern gegen citrulliniertes Fibrinogen, sowie aus Antikörpern gegen mutiertes (MCV) und nicht mutiertes citrulliniertes Vimentin (Sa) zusammen. [134,250]

Antikörper gegen cyclisches Citrullin (Anti-CCP) werden in der Literatur oft mit der gesamten Antikörperfamilie gleichgesetzt, da sie bisher im klinischen Alltag am relevantesten sind. [173,250]

Die Testung des Anti-CCP-Antikörpers weist bei vergleichbarer Sensitivität eine höhere Spezifität auf als die Diagnostik von Rheumafaktoren. [173,207,249]

Neben der diagnostischen Funktion werden den Anti-CCP pathogenetische Funktionen der rheumatoiden Arthritis zugeschrieben. Es wurde festgestellt, dass eine Erhöhung der Antikörper bei gesunden Probanden mit einem erhöhten relativen Risiko an der rheumatoiden Arthritis zu erkranken assoziiert ist und der serologische Nachweis von Anti-CCP-Antikörpern der klinischen Manifestation teils Jahre vorausgehen kann. [24,235] Außerdem zeigt sich ein Zusammenhang zwischen den Antikörpern und dem Fortschreiten der Erkrankung mit erosiv-destruierendem Verlauf, sowie einem schlechten Ansprechen auf die antirheumatische Therapie. [25,207,229,249]. Da sich die Höhe der Antikörperkonzentration gegen CCP trotz Therapie selten ändert, dient die Titerhöhe nicht zur Beurteilung der aktuellen Erkrankungsaktivität. [144,245] Eine Untersuchung konnte den Anti-CCP-Antikörper dennoch als führendes serologisches, den anderen Parametern überlegenes Diagnosekriterium der erosiven rheumatoiden Arthritis definieren. [259]

Antikörper gegen MCV (Anti-MCV) zeichnen sich für die rheumatoide Arthritis mit einer Sensitivität von 82% und einer Spezifität von 98% aus und sind in dieser Hinsicht mit den Antikörpern gegen CCP (Sensitivität 72%, Spezifität 96%) vergleichbar. Ein zur Anti-CCP-Diagnostik ergänzender Anti-MCV-Assay erhöht die diagnostische Aussagekraft, da dieser bei gleichbleibender Spezifität die Sensitivität einer Laboruntersuchung erhöht. Zusätzlich haben Anti-CCP-negative und Anti-MCV-positive Patienten eine aggressivere Verlaufsform der rheumatoiden Arthritis als solche, die Anti-CCP- und Anti-MCV-negativ sind. MCV-Antikörper zählen deshalb zu den noch diskutierten, neuen diagnostischen Laborparametern der rheumatoiden Arthritis mit hoher prognostischer Relevanz. [16,173,194]

Auch Antikörper gegen nicht mutiertes citrulliniertes Vimentin (Anti-Sa) wurden in Studien als spezifische prognostische Marker der rheumatoiden Arthritis definiert und in Assoziation zu einer frühen Manifestation der Krankheit gesetzt. [55,74,196,300] Es zeigte sich jedoch, besonders im Gegensatz zu anderen Antikörpern, eine niedrige Sensitivität von ca. 40%. [28,206]

Schlussfolgernd gilt der Nachweis von Anti-CCP-Antikörpern, Hauptvertreter der ACPA, als sensitiver, spezifischer Diagnostikmarker und als Indiz eines schweren Krankheitsverlaufes mit schlechtem Patienten-Outcome. Besonders im Hinblick auf die Spezifität übertrifft die ACPA-Diagnostik die der Rheumafaktoren. Die Antikörper-Konzentration ist jedoch nicht als Verlaufsparemeter der klinischen Entwicklung und der therapeutischen Wirkung interpretierbar.

Ob sich neben den typischen Anti-CCP-Antikörpern in Zukunft andere ACPA in der klinischen Anwendung zur Diagnostik durchsetzen bleibt fraglich. [173] Dass sich die neueren Klassifikationskriterien für den Überbegriff ACPA entschieden haben [8], deutet dies jedoch bereits an.

3.4.2 Apparative Diagnostik

Neben der Labordiagnostik ist die Röntgenuntersuchung grundlegender Bestandteil der primären Rheumadiagnostik. [8] Standardmäßig werden bei klinischem Krankheitsverdacht und im Rahmen von repetitiven Kontrolluntersuchungen dorsovolare Röntgenaufnahmen und ggf. Schrägaufnahmen beider Hände und Füße, sowie Funktions- und Dens-Aufnahmen der Halswirbelsäule als auch Projektionsaufnahmen klinisch symptomatischer Gelenke durchgeführt und interpretiert. Neben der primären Diagnosestellung und der differentialdiagnostischen Aussage, kann so der erosiv-destruierende Krankheitsverlauf über Jahre, die Krankheitsaktivität, sowie die Verlaufsremission unter Therapie objektiviert werden. [237]

Bei der rheumatoiden Arthritis lassen sich im Röntgenbild indirekte und direkte Arthritiszeichen unterscheiden. Indirekte Arthritiszeichen spiegeln die Krankheitsaktivität wider und sind potenziell reversibel. Hierzu zählt zum einen die Weichteilschwellung, die sich typischerweise in Form einer spindelförmigen Auftreibung und Verbreiterung des Weichteilmantels repräsentiert. Zum anderen die gelenknahe Osteoporose, die durch die katabole Wirkung von Entzündungsmediatoren entsteht und sich als Knochendichte-Minderung in einer Zunahme der Strahlentransparenz zeigt. Zu den direkten Arthritiszeichen zählen erosive Knochendestruktionen und Gelenkspaltverschmälerungen. [237]

Sollten die typischen Veränderungen im Röntgen fehlen, schließt dies eine rheumatoide Arthritis keinesfalls aus, da selbst bei aggressivem Krankheitsverlauf im Röntgen nachweisbare Läsionen in der Regel erst nach sechs bis 24 Monaten ausgebildet sind. Lediglich bei 13% der Patienten mit einer mittleren Beschwerdedauer von 8 Wochen können derartige Erosionen nachgewiesen werden. [185]

Andere bildgebende Verfahren, wie Szintigraphie, Gelenk- und Dopplersonographie, sowie die Kernspintomographie detektieren teils früher strukturelle Gelenk-, Weichteil- und Knochenstoffwechselveränderungen als die konventionelle Röntgendiagnostik. Jedoch fehlen derzeit Kriterien und Studien, welche deren Nutzung für die definitive Diagnosesicherung erlauben. [51,250,278]

3.4.3 Diagnosekriterien

Ein frühzeitiger Therapiebeginn ist für den Behandlungserfolg und somit für die Prognose der Erkrankung entscheidend. Dies inkludiert eine schnellstmögliche Diagnosestellung als primäres ärztliches Ziel, welches mit Hilfe standardisierter Klassifikationskriterien erreicht werden soll. [310]

3.4.3.1 ARA/ACR-Klassifikation 1987 nach Arnett FC et al. [10]

Um eine einheitliche Klassifikation der rheumatoiden Arthritis zu schaffen, publizierte 1987 die „*American Rheumatism Association*“ (ARA) (jetziger Name „*American College of Rheumatology*“) die in

Tabelle 1 dargestellten Kriterien, welche für die rheumatoide Arthritis bis 2010 als weltweiter Standard galten. In der Klassifikation wurden klinische, laborchemische und radiologische Variablen berücksichtigt. Mindestens vier von sieben Kriterien mussten für eine Diagnosestellung erfüllt sein. Dabei gelten die Kriterien eins bis vier erst nach sechs-wöchigem Bestehen als erfüllt, wenn sie für mindestens sechs Wochen bestanden haben. [10,84]

Zentrale Schwachstelle dieser Klassifikation ist die unzureichende Erfassung bei geringen Sensitivitäten, insbesondere der früheren Form der rheumatoiden Arthritis. Zudem etablierten sich erst nach Publikation die ACPA-Antikörper in der Frühdiagnostik, weshalb eine Überarbeitung der Klassifikationskriterien essenziell war. [15,84]

Kriterien	Erläuterung
1. Morgensteifigkeit	Minstdauer: 1 Stunde
2. Weichteilschwellung	Arthritis von 3 oder mehr Gelenken
3. Arthritis der Hände	<ul style="list-style-type: none"> • proximale Interphalangealgelenke • Metakarpophalangelgelenke • Handgelenke
4. Symmetrische Arthritis	Zeitgleiche Arthritis der gleichen Gelenkregion auf beiden Körperseiten
5. Rheumaknoten	subkutane, derbe Knoten an Hautregionen mit starker mechanischer Belastung (z.B. über Knochenvorsprüngen)
6. Rheumafaktor	positiver serologischer Nachweis
7. Radiologische Zeichen	<ul style="list-style-type: none"> • gelenknahe Osteoporose • erosive Veränderung der betroffenen Gelenke

Tabelle 1: ARA/ACR-Klassifikation 1987 [10]

3.4.3.2 ACR/EULAR-Klassifikation 2010 nach Aletaha D et al. [8]

2010 erarbeiteten die Mitglieder des „*American College of Rheumatology*“ (ACR) in Zusammenarbeit mit der Organisation der Europäischen Rheumatologen („*European League Against Rheumatism*“, EULAR) neue Klassifikationskriterien (siehe Tabelle 2), welche gleichermaßen frühe als auch späte Formen der rheumatoiden Arthritis identifizieren sollten. Für die Anwendbarkeit dieser Kriterien ist Voraussetzung, dass mindestens ein Gelenk eine klinische Synovitis aufweist. Potenzielle Differentialdiagnosen dieser Synovitis müssen zudem ausgeschlossen werden.

Die Klassifikation wird in 4 Domänen mit jeweiligen Unterkategorien gesplittet. Je nach erfülltem Unterkriterien wird jeder Domäne ein Punktwert zugeordnet. Ergibt die Summe dieser Punktwerte mehr als oder genau 6 von 10 Punkten, so wird dies als Indikator für eine definitive rheumatoide Arthritis gewertet. [8,84]

Domäne	Kategorie	Punkte
A: Geschwollenes / schmerzhaftes Gelenk	1 mittelgroßes - großes Gelenk	0
	2-10 mittelgroße - große Gelenke	1
	1-3 kleine Gelenke	2
	4-10 kleine Gelenke	3
	> 10 Gelenke, mind. 1 kleines	5
B: Serologie	RF und ACPA negativ	0
	RF oder ACPA niedrig positiv (\leq 3-Faches der Norm)	2
	RF oder ACPA hoch positiv (\geq 3-Faches der Norm)	3
C: Akute-Phase-Proteine	CRP und BSG normal	0
	CRP oder BSG erhöht (über Normbereich)	1
D: Dauer der Symptomatik	< 6 Wochen	0
	> 6 Wochen	1

Tabelle 2: ACRL/EULAR-Klassifikation 2010 [8]

Seit 2010 wird – gerade, weil die neue Klassifikation die Schwachstellen der alten Diagnostikmethode ausgleicht – die rheumatoide Arthritis nach der ACRL/EULAR-Methode diagnostiziert. Dieser Umstand ist auch in der folgenden Metaanalyse zu beachten: Studien, die vor 2010 veröffentlicht wurden, haben die Fall-Gruppe sicher mit ARA/ACR identifiziert, während der Patientenstamm nach 2010 vermutlich mit der neueren Methodik identifiziert wurde.

3.5 Therapie

Genetische Variationen und der Einfluss von Polymorphismen könnten neben einer Prädisposition der Erkrankung auch Grundlage differenter Therapie-Erfolge sein. So konnte bereits gezeigt werden, dass das Vorliegen von HLA-DRB1-Epitopen das Ansprechen auf verschiedene Therapiestrategien beeinflusst. [209,312]. Wie ein solches Therapie-Konzept aufgebaut ist und welche Möglichkeiten zur individuell angepassten Therapie nach aktueller Forschungslage zur Verfügung stehen, zeigt der folgende Abschnitt auf.

3.5.1 Therapieprinzip und -ziel

Nach dem „Treat-to-target“-Prinzip werden für die an rheumatoider Arthritis erkrankten Patienten individuelle Therapiepläne erstellt, welche durch eine intensive Patientenbetreuung mit regelmäßigen klinischen Kontrollen reevaluiert werden. Auf diese Weise wird die Therapie regelmäßig der Krankheitsaktivität, welche mit Hilfe von Scores ermittelt wird, angepasst. Diese Scores untersuchen insbesondere klinische Untersuchungsbefunde und Laborparameter sowie das subjektive Empfinden der Patienten. [85,143,250,265] Häufig verwendete Scores sind beispielsweise der *Disease Activity Score 28* (DAS28),

der *Simple Disease Activity Index* (SDAI) und der *Clinical Disease Activity Index* (CDAI). [7,230] Zahlreiche Studien belegen, dass Therapien nach dem „Treat-to-Target“-Prinzip das Outcome der Patienten deutlich verbessern. [97,277]

Primäres Therapieziel ist die anhaltende klinische Remission mit Reduktion der Mortalität sowie mit Erhalt von Funktionalität und Lebensqualität. Remission der rheumatoiden Arthritis wurde von ACR/EULAR (*American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism*) in zwei unterschiedlichen Definitionen beschrieben. Zum einen liegt nach der Booleschen Definition Remission vor, wenn höchstens ein Gelenk druckschmerzhaft oder geschwollen ist, das CRP ≤ 1 mg/dl und die Patientenselbsteinschätzung der Krankheitsaktivität auf einer Skala von 1-10 höchstens 1 beträgt.[82] Zum anderen wäre Remission erreicht, wenn zu jedem Zeitpunkt ein niedriger Krankheitsaktivitätsscore in den oben genannten Scores erreicht wird. Beim SDAI-Score wäre das beispielsweise ab einem Wert $\leq 3,3$ der Fall. [7,82,85,230] Das verbesserte Outcome sowie die Praktikabilität der Score-Index-Remission konnte in einer prospektiven randomisierten Studie gezeigt werden. [264]

Ist, beispielsweise bei einer unzureichend kontrollierten und lang bestehenden rheumatoiden Arthritis, eine Remission unwahrscheinlich, so kann eine möglichst niedrige Krankheitsaktivität ein alternatives Therapieziel darstellen. [85]

Um eine Remission erreichen zu können, ist ein frühestmöglichster Therapiebeginn entscheidend. Wird die medikamentöse Therapie mit DMARDs (*Disease Modifying Antirheumatic Drugs*) innerhalb von drei Monaten nach Symptombeginn eingeleitet, so zeigt sich langfristig eine signifikant verlangsamte Krankheitsprogression und bessere Prognose als bei späterem Therapiebeginn. [9,29,85,135,204] Ob eine medikamentöse Therapie vor gesicherter Diagnose begonnen werden soll, ist derzeit noch strittig. So zeigen Studien, dass sich ein Therapiebeginn bei noch undifferenzierter Arthritis positiv auf die Remission der Arthritis auswirkt. [120,294] In Langzeitstudien konnte eine Prognoseverbesserung durch Therapie ohne Diagnosesicherung jedoch nicht gezeigt werden. [3]

Neben dem sofortigen Therapiebeginn nach Diagnosestellung wird laut EULAR 2016 und der S2e-Leitlinie von 2018 das Reevaluieren und Dokumentieren des Therapieerfolgs alle drei Monate anhand der Krankheitsaktivitäten-Scores empfohlen. Ist nach drei Monaten Therapiedauer keine Verbesserung ersichtlich oder das Therapieziel nach sechs Monaten nicht erreicht, sollte die Therapie umgestellt werden. Eine ausführliche Patientenschulung ist für Compliance des Patienten und somit für den Therapieerfolg zudem obligat. [85,266]

3.5.2 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Basistherapie besteht aus einer Mono- oder Kombinationstherapie verschiedener Antirheumatika, die als *Disease Modifying Antirheumatic Drugs* (DMARDs) bezeichnet werden. Es handelt sich um eine Medikamentengruppe, die neben symptomatischer Erfolge auch krankheitsmodifizierende Effekte zeigen. Unterschieden werden konventionelle synthetische DMARDs (csDMARDs)

von zielgerichteten synthetischen DMARDS (tsDMARDS) und von biologischen DMARDS (bDMARDS). Alle zugelassenen Medikamente zeigen einen verzögerten Wirkungseintritt, sodass klinische Erfolge ca. vier bis sechs Wochen nach Therapiebeginn erkennbar sind. [250]

Mittel der ersten Wahl in der Initialtherapie stellt das csDMARD Methotrexat (MTX) dar, welches primär als Monotherapeutikum eingesetzt wird. [85,266] Gegen eine Kombinationstherapie verschiedener DMARDS und für eine MTX-Monotherapie in der Starttherapie spricht die bessere Verträglichkeit bei vergleichbarer Response-Rate. [181,250,297] Spricht die Therapie in der Startdosierung nicht adäquat an, kann bei Verträglichkeit und fehlenden Kontraindikationen eine Dosis-Steigerung die Wirkung erhöhen. [85] Alternativen der MTX-Therapie stellen die csDMARDS Leflunimid [99] und Sulfasalazin [261] dar. Nur in Ausnahmefällen werden Kombinationstherapien in der Initialtherapie durchgeführt oder andere csDMARDS angewendet. [85]

Führt die optimierte Initialtherapie nicht zu gewünschten Ergebnissen folgt Therapieeskalation in Form einer DMARD-Kombinationstherapie. Diese sollte bei guter Verträglichkeit zunächst Methotrexat mit einem anderen csDMARD beinhalten. [147] Erst bei unzureichendem Ansprechen zweier csDMARD-Kombinationstherapien oder bei Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren (siehe 3.6 Prognose) wird der Einsatz von bDMARDS oder tsDMARDS in Kombination mit Methotrexat empfohlen. [85,97,183,266] Eine Überlegenheit einer speziellen Kombinationstherapie konnte nicht nachgewiesen werden. [58]

Glucocorticoide finden vor allem in der Akuttherapie der rheumatoiden Arthritis Anwendung, insbesondere um den verzögerten Wirkungseintritt der DMARDS in der Starttherapie zu überbrücken. [85,250] Die unmittelbare antiinflammatorische und antidestruierende Wirkung der Glucocorticoide erzielt eine Symptomverbesserung, welche der NSAR-Therapie überlegen ist. [104] Eine Dauertherapie sollte aufgrund des Nebenwirkungsprofils nicht durchgeführt werden. [85] Der Vorteil einer „Step-down“-Therapie bei Glucocorticoiden konnte gezeigt werden. [26] Zudem konnte keine signifikante klinische Verbesserung der rheumatoiden Arthritis durch eine Langzeittherapie mit Glucocorticoiden nachgewiesen werden. [146] Aus diesem Grund sollte ein ausschleichendes Absetzen spätestens nach sechs Monaten erfolgen. [85,250] Die intraartikuläre Injektion des Medikaments in einzelne, stark betroffene Gelenke additiv zur Basistherapie zeigt in vereinzelten Studien erste gute Langzeitergebnisse. [124]

NSAR erhöhen signifikant die Mobilität und verbessern die Gelenksteifigkeit bei rheumatoider Arthritis, sie zeigen jedoch in Langzeitstudien keinen prognostisch relevanten Effekt. [250]

3.5.3 Nicht-medikamentöse Therapie

Ein Zusammenspiel aus medikamentöser und nicht-medikamentöser Therapie wie Physiotherapie, Ergotherapie, physikalischer Anwendungen, psychologischer Unterstützung und Patientenschulung ist für den Erhalt der Lebensqualität von Bedeutung. [250] Insbesondere Physio- und Sporttherapie erhöhen nachweislich die Kraft und Ausdauer, lindern Schmerzen und erhöhen die Mobilität. [21,75]

Überwiegend Fehlstellungen, welche als Komplikation der rheumatoiden Arthritis auftreten, können zudem chirurgisch therapiert werden. [238] Es stehen bei schwerem Verlauf weitere chirurgisch- interventionelle Therapiemöglichkeiten wie Synovektomie, endoprothetische Operationen oder Radiosynoviorthese zur Verfügung. [38]

3.6 Prognose

Bei frühzeitigem Therapiebeginn erreichen heutzutage bis über 50% der Patienten das Therapieziel einer dauerhaften Remission mit absoluter Beschwerdefreiheit. [107,330] Besonders bei Patienten, bei welchen die Therapie verspätet eingeleitet wurde oder welche prognostisch ungünstige Faktoren erfüllen, sind dauerhaft rezidivierende Schübe wahrscheinlich. [322]

Mögliche Faktoren, die mit einer schlechten Prognose assoziiert sind, konnten in Studien identifiziert werden. Hierzu zählen zum einen klinische Parameter wie eine hohe Anzahl an geschwollenen Gelenken als auch laborchemische Parameter wie hohe Entzündungsparameter (CRP, BSG) und der Nachweis von Rheumafaktor oder Anti-CCP-Antikörper. [103,262,295] In der bildgebenden Diagnostik sind frühe Erosionen Zeichen eines schweren Verlaufs. [262] Besteht nach einer csDMARD-Therapie weiterhin hohe Entzündungsaktivität oder Versagen mindestens zwei verschiedene csDMARD-Medikamente, so ist dies ebenfalls mit einer schlechteren Prognose assoziiert. [145,263] Frauen und Raucher sind zudem häufiger von schweren Verläufen betroffen. [307,330]

Neben Schmerzen, Immobilität und psychologischen Folgen, ist auch eine erhöhte Mortalität Konsequenz der rheumatoiden Arthritis. [103]

Insbesondere unbehandelte, extraartikuläre Organmanifestationen scheinen maßgeblich an einer eingeschränkten Lebenserwartung der Patienten mit rheumatoider Arthritis beteiligt zu sein. So ist die kardiovaskuläre Mortalitätsrate im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung um 45% erhöht. Ursache hierfür ist insbesondere ein erhöhtes Risiko von nahezu 60% für koronare Herzkrankheiten sowie von ca. 50% für zerebrovaskuläre Ereignisse im Vergleich zu Gesunden. [271] Die pulmonalen Manifestationen sind ebenfalls eine der Hauptursachen für die erhöhte Morbidität und Mortalität, so sind interstitielle Lungenerkrankung für 10-20% der Todesfälle von RA-Patienten verantwortlich. [157]

4. Metaanalyse: Material und Methodik

Während im dritten Kapitel die Krankheit beschrieben wurde, liegt der Fokus dieses Kapitels auf der wissenschaftlichen Methode, die in den folgenden Untersuchungen verwendet wurde. Hierzu werden die zentralen Hypothesen vorgestellt sowie die Vorgehensweise der Datensuche und der statistischen Auswertung aufgezeigt. Damit legt dieses Kapitel die modelltheoretische Grundlage für die Analyse.

4.1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Die rheumatoide Arthritis ist eine komplexe Autoimmunerkrankung, deren genetische Prädisposition auf einem Zusammenspiel verschiedener Genveränderungen beruht. Neben dem HLA-DRB1-Lokus konnte eine unübersichtliche Vielzahl an Polymorphismen mit der Erkrankung assoziiert und in weiteren Studien untersucht werden, sodass ein Überblick über den aktuellen Literaturstand nur schwer erfasst werden kann.

Je häufiger eine Assoziation zwischen Polymorphismus und Erkrankung in vergleichbaren Studien nachgewiesen wird, desto aussagekräftiger ist der hypothetische Zusammenhang. Aus diesem Grund ist es essenziell diejenigen Polymorphismen zu identifizieren, die in einer Vielzahl verschiedener Studien untersucht wurden und deren Kausalzusammenhang zur Erkrankung somit am stärksten zu sein scheint.

Die Fall-Kontroll-Studien der einzelnen Polymorphismen weisen jedoch oft diskrepante Ergebnisse auf. Dies ist auf verschiedene Faktoren zurückzuführen: Zum einen muss berücksichtigt werden, dass die Ergebnisse von Studien mit einem großen Patientenkollektiv besser auf die Gesamtpopulation übertragbar sind als die Ergebnisse von Studien mit einer geringen Teilnehmerzahl. Zum anderen können bestimmte Eigenschaften, wie z.B. Herkunft, Alter und Geschlecht der Probanden das Ergebnis entscheidend beeinflussen. Weiterhin könnten Unterschiede in der Diagnostik der Erkrankung oder die Untersuchung eines spezifischen, selbst definierten Kollektivs zur Diskrepanz der Ergebnisse beitragen. Außerdem muss geprüft werden, ob in der Kontroll-Gruppe ein Hardy-Weinberg-Gleichgewicht oder eine Publikation-Bias vorliegt.

Somit ist es von großem Interesse, alle Studien der bedeutsamsten Polymorphismen in einer Metaanalyse zusammenzufassen, die einzelnen Ergebnisse vergleichend gegenüberzustellen, um so ein Gesamtergebnis aller aktuell vorliegenden Studien zu erlangen. Durch eine eingeschlossene systematische Übersichtsarbeit können zudem Fehlerquellen identifiziert, bewertet und unter Umständen in Sensitivitätsanalysen ausgeschlossen werden. Des Weiteren können anhand dieses Vorgehens ethnische oder ortsspezifische Unterschiede sowie Zusammenhänge zu einzelnen diagnostischen Parametern festgestellt werden.

Ziel dieser Arbeit ist es folglich, einen Überblick über die aktuelle Datenlage der mit rheumatoider Arthritis assoziierten Polymorphismen zu verschaffen, indem die aussagekräftigsten Polymorphismen identifiziert, alle Studien dieser Polymorphismen in Form einer Metaanalyse zusammengefasst und Zusammenhänge zu den genannten Faktoren untersucht werden.

4.2 Datensuche

Die Recherche nach passenden Publikationen wurde computergestützt auf der medizinischen Literaturdatenbank PubMed durchgeführt. Die erste Literatursuche zielte darauf ab, einen Überblick über die Studienanzahl der unterschiedlichen Polymorphismen zu schaffen und geeignete SNPs für eine Metaanalyse zu finden.

Die erste Literatursuche am 28.11.18 lieferte unter dem Suchbegriff „*rheumatoid arthritis*“ AND "*genetic predisposition*" AND "*polymorphism*" AND "*snp*" in der Suchmaschine 420 Ergebnisse. Nach ersten Einschätzungen waren 160 dieser Studien für eine Metaanalyse geeignet. In dieser Vorauswahl wurden insgesamt 423 verschiedene Polymorphismen auf 148 Genen untersucht. 59 Polymorphismen wurden in ≥ 2 Studien, 9 SNPs in ≥ 4 Studien analysiert.

Unter der Annahme, dass die erste Literatursuche die durchschnittliche Studien-Lage zur genetischen Prädisposition der rheumatoiden Arthritis widerspiegelt, wurde eine zusätzliche, spezifische Datensuche für folgende neun Polymorphismen, die in der ersten Suche in mehr oder genau vier Studien untersucht wurden, durchgeführt: rs2240340; rs2268277; rs2910164; rs3087456; rs1061622; rs1748033; rs7528684; rs7574865 und rs2476601.

Der Suchterminus *rheumatoid arthritis* wurde dabei durch verschiedene Begriffe ergänzt. Je nach SNP wurde das betroffene Gen, der SNP-Name, dessen Synonyme und verschiedene Kombinationen davon in die Literaturdatenbank-Recherche aufgenommen. Einen Überblick über die Suchbegriffe der einzelnen Polymorphismen, die mit dem Suchterminus der Erkrankung kombiniert wurden, verschafft Tabelle 3. Alle Publikationen, welche bis zum 04.02.2019 auf PubMed veröffentlicht wurden, wurden mit Hilfe dieses Verfahrens erfasst.

Polymorphismus	Gen	Synonyme Polymorphismus	Synonyme Gen
rs7528684	FCRL3	C-169T; -169T>C	-
rs3087456	MHC2TA	-168G; -168A/G	CIITA; C2TA
rs2910164	miRNA-146a	-	hsa-mir-146a; miR-146a
rs1748033	PADI4	padi4_104; 349C>T; 117Leu	-
rs2240340	PADI4	padi_94	-
rs2476601	PTPN22	1858C/T; R620W; C1858T; Arg620Trp	-
rs2268277	RUNX1	G24658C	-
rs7574865	STAT4	-	-
rs1061622	TNFRSF1B	TNFR-II 676T/G; T676G; TNFR2 196; R196M; 196GT; 196 M/R	TNFR2

Tabelle 3: Überblick über Synonyme und Suchbegriffe der Polymorphismen und Gene

Die vorläufigen Ergebnisse wurden einer Dubletten-Prüfung unterzogen, um in einem nächsten Schritt die Eignung für die Verwendung in einer Metastudie prüfen zu können. Dabei wurde zu Beginn unterschieden, ob die Studien mit den Zugangsmöglichkeiten der Universität des Saarlandes im Volltext verfügbar oder ob nur die Abstracts zu lesen waren.

Englisch- oder deutschsprachige Volltexte wurden vollständig gelesen, anderssprachige Studien wurden ausgeschlossen. Thematische Abweichungen, wie die Untersuchung der genetischen Prädisposition von antirheumatischen Therapien oder Rheuma-ähnlichen Erkrankungen (z.B. entzündliche Polyarthritiden und juvenile idiopathische Arthritis), konnten so isoliert werden. Nur Fall-Kontroll-Studien mit vollständig gesunder Kontroll-Gruppe wurden in die Analyse aufgenommen. Handelte es sich bei den Publikationen nicht um Primärliteratur, wurde, um rezidivierende Übernahmefehler zu vermeiden, die Primärquelle gesucht, erneut geprüft und gegebenenfalls mit in die Analyse aufgenommen. Hatten Publikationen nicht alle notwendigen Daten der Genotyp-Analyse angegeben, so wurden diese ebenfalls von der Metaanalyse ausgeschlossen.

Um zu gewährleisten, dass nahezu alle Studien in die Metaanalyse miteingeschlossen werden, wurden nicht zugängliche Studien anhand des Abstracts auf ihre Verwendbarkeit geprüft. Erfüllte eine Studie alle zuvor beschriebenen Voraussetzungen, so wurde versucht den Volltext direkt über die publizierende Plattform oder mit Hilfe anderer Universitäten zu erlangen.

Insgesamt wurden 821 Studien mit Hilfe der Suchmaschine gefunden und nach Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Abbildung 1 veranschaulicht dieses standardisierte Vorgehen als Blaupause in Form eines Flow-Charts.

Mittels dieser Methodik wurden 131 verschiedene Studien in die Metaanalyse aufgenommen, wovon 17 Studien für zwei, zwei Studien für drei und zwei Studien für vier verschiedene Polymorphismen verwendbare Daten lieferten.

Um die Vergleichbarkeit jeder Studie zu zeigen, wurde neben der Genotyp-Verteilung noch Autor, Publikationsjahr, Land der Veröffentlichung, Ethnie der Probanden, die genaue Probandenanzahl in Fall- und Kontrollgruppe bei Genotyp- und Eigenschaftsanalyse sowie Eigenschaften der Patienten, wie mittleres Alter bei Erkrankungsbeginn, mittlere Erkrankungsdauer, mittleres Alter bei Studie, Anteil der weiblichen Teilnehmer, Anteil der Rheuma-Faktor (RF) positiven Patienten, Anteil der Anti-CCP positiven Erkrankten sowie Anteil der Patienten mit HLA-DRB1-Epitop extrahiert. Weiterhin wurden die verwendeten Diagnosekriterien der rheumatoiden Arthritis und Angaben zu dem Hardy-Weinberg-Gleichgewicht erhoben.

Bei abweichender Berechnung oder fehlenden Daten wurden diese nachträglich errechnet, falls die für die Berechnung nötigen Informationen aus der jeweils betroffenen Studie bestimmbar waren. Teils verwiesen einzelne Autoren für detaillierte Informationen auf eine andere, von ihm veröffentlichte Publikation. In diesen Fällen wurden die zitierten Studien ausfindig gemacht und die relevanten Patientendaten übernommen.

Bei dieser Eigenschaftsanalyse gilt zu beachten, dass Studien häufig unterschiedliche Referenzwerte zu den Serumparametern angegeben haben. So wurde beispielsweise der Rheuma-Faktor ab > 20 IU/mL als positiv, teils jedoch erst ab ≥ 40 IU/ml oder ≥ 80 IU/ml als positiv bewertet. Altersangaben erfolgten im Mittelwert mit Standardabweichung in Jahren. Davon abweichende Angaben werden extra gekennzeichnet. Die wichtigsten Informationen aus den Studien werden zu jedem Polymorphismus tabellarisch vorgestellt. Zudem wurden insbesondere Altersangaben über die Gesamtheit der Studien ausgewertet, indem der über alle Studien gemittelte Durchschnitt berechnet wurde.

Um zu testen, ob die gewählte Bevölkerungsstichprobe eine homogene, sich zufällig paarende Population – eine sogenannte „ideale Population“- darstellt, wird in dieser Arbeit das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht (HWE) herangezogen. [247] Da in einigen Studien keine Angaben zum HWE gemacht oder unterschiedliche Signifikanzgrenzen definiert wurden, wurde dies im Rahmen der vorliegenden Arbeit für jede Studie mittels Chi-Quadrat-Test mit einem Signifikanzniveau von 5% in dem Online-Rechner „OEGE - Online Encyclopedia for Genetic Epidemiology studies“ [247] errechnet und überprüft. Ergab der Chi-Quadrat-Test der Kontrollgruppe ein Ergebnis von $\chi^2 > 3,84$, so liegt der dazugehörige p-Wert unter 5%. Die Annahme, dass das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht erfüllt ist, wird damit statistisch signifikant abgelehnt und das Kriterium als nicht erfüllt interpretiert. Bei Studien mit $\chi^2 < 3,84$ wird das HWE nicht statistisch signifikant abgelehnt und gilt in dieser Metaanalyse als erfüllt.

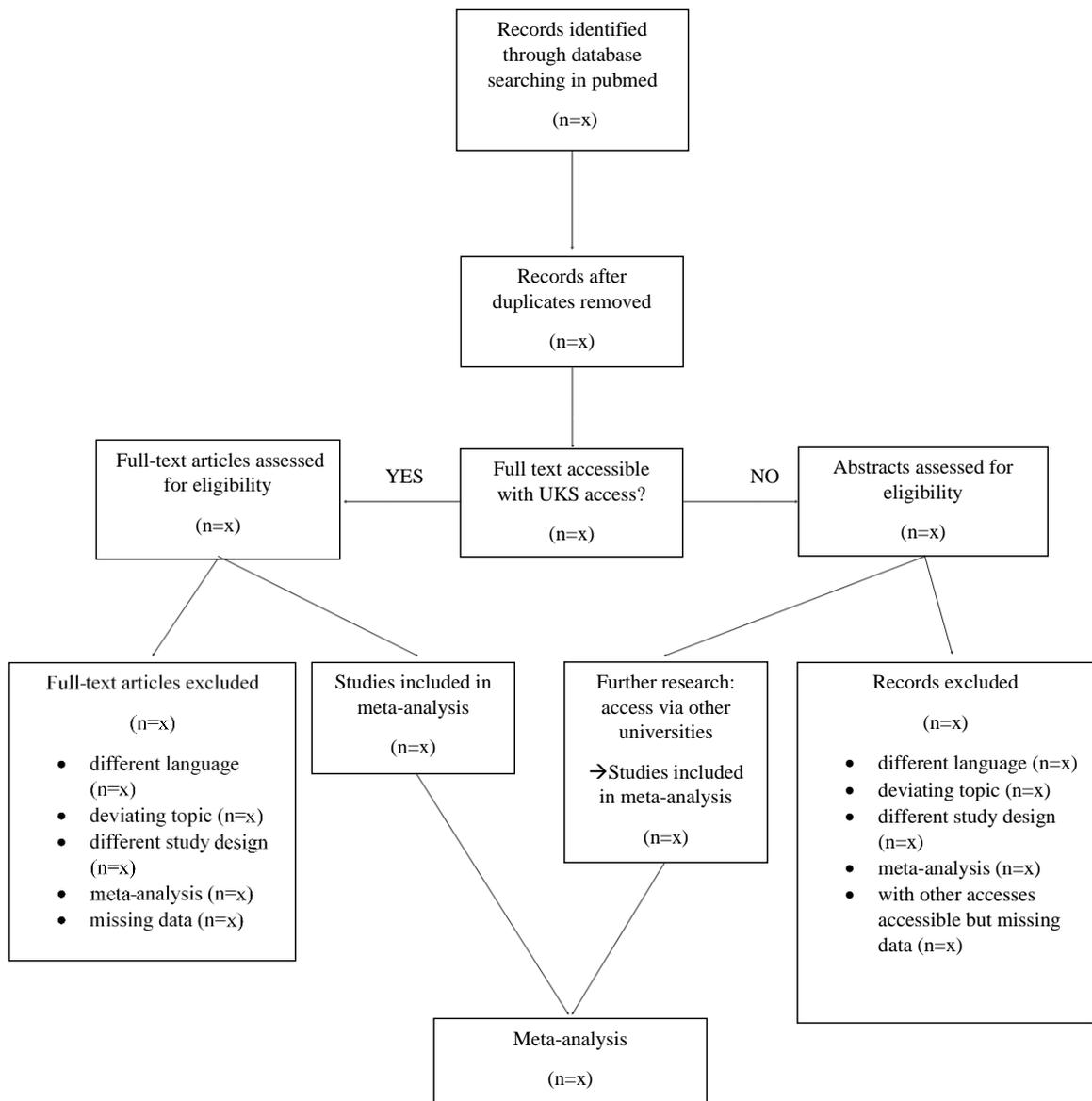


Abbildung 1: Standardisiertes Flow-Chart zur Literaturrecherche eines Polymorphismus
 n= Anzahl an Publikationen, UKS= Universitätsklinikum des Saarlandes;
 x= variable Anzahl an Publikationen

4.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit Hilfe des Computerprogramms StatsDirect Statistical Software in der Version 3.1.22 vom 21.12.2018.

Falls in Studien andere Erkrankungen, wie z.B. Diabetes mellitus Typ 1 oder systemischer Lupus erythematodes, untersucht und/oder mit Patienten der rheumatoiden Arthritis in Kombination gesetzt wurden, so wurden ausschließlich die Daten in die Auswertung einbezogen, die sich allein auf die rheumatoide Arthritis als Erkrankung bezogen. Zudem sollte bei Untersuchung mehrerer unterschiedlicher Erkrankungen möglichst die Kontrollgruppe verwendet werden, welche der Patientengruppe der rheumatoiden Arthritis in den Grundeigenschaften wie Alters-, Geschlechter- und Herkunftsverteilung angeglichen wurde. Wurden die Probanden in Raucher und Nichtraucher oder RF-Positive und RF-Negative oder Ähnliches untergliedert, so wurden die Daten beider Gruppen summiert und zu einer Gruppe zusammengefasst. Die Verlaufsform und der Schweregrad der rheumatoiden Arthritis fanden in dieser Metaanalyse keine Beachtung. Hintergrund dessen ist, dass nur in vereinzelt Studien hierzu Angabe gemacht wurde und eine Vergleichbarkeit damit leider nicht gesichert werden konnte.

In den Untersuchungen der herangezogenen Primär- und Vergleichsliteratur überwiegt der dominant-rezessive Erbgang. Daher wurden im Folgenden für die Analyse eines jeden untersuchten SNPs sowohl ein rezessives als auch ein dominantes Modell erstellt und analysiert. Einen Überblick über die jeweilige Genotyp-Verteilung verschafft Tabelle 4.

Die Daten wurden dichotom präsentiert. Als Maß der Effektstärke zur Berechnung des Zusammenhangs der binären Variablen wurde die Odds Ratio (OR) gewählt, welche die Chancenverhältnisse zwischen Fällen und Kontrollen beschreibt [67] und so als relatives Risiko der Erkrankung zwischen den Fällen und Kontrollen interpretiert wurde. Die Odds Ratio ist dabei mit ihrem dazugehörigen 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) angegeben. Die Wahl des Analyse-Modells wurde anhand des Cochran's Q-Tests, welcher die Heterogenität bzw. Homogenität der jeweiligen Studien-Effektstärken misst [67], entschieden. Ergab der Test einen p-Wert von unter 0,05, so wurde das Random Effects Model genutzt. In diesem Modell wird berücksichtigt, dass die Effektstärken nicht nur wegen stichprobenbedingten Zufallsfehlern variieren, sondern auch aufgrund der Unterschiede der jeweiligen Untersuchungen. [67]

Im Gegensatz dazu fand das Fixed Effects Model Anwendung, wenn der p-Wert größer 0,05 getestet wurde. In diesem Fall wurde davon ausgegangen, dass die Effektstärke den wahren Populationswert inklusive stichprobenbedingter Varianz misst. [67]

Die Ergebnisse der Metaanalyse werden in Form von Forest Plots veranschaulicht. Dabei sind die Odds Ratio der einzelnen Studien in Form von Quadraten veranschaulicht, die horizontale Linie stellt die Streuung der statistischen Schätzung anhand des 95%-Konfidenzintervalls dar. Die über die Gesamtheit der Studien errechnete Odds Ratio ist durch eine Raute gekennzeichnet.

Um ein mögliches Publication-Bias zu eruieren, wurden für jede Datenanalyse Funnel Plots (=Trichter-Grafiken) erstellt und der Egger-Test durchgeführt. Funnel Plots stellen Streudiagramme dar, welche die Effektstärken gegen die Stichprobengrößen auftragen. Anhand der Verteilungssymmetrie lässt sich das Vorliegen eines Publication-Bias abschätzen. Der Egger-Test ist ein Regressionstest, welcher Abweichungen bzw. Streuungen einer Regressionsgeraden berechnet und so Rückschlüsse auf das Vorliegen eines Bias ziehen lässt. Erzielte der Egger-Test einen p-Wert größer 0,05, so war ein Publication-Bias als unwahrscheinlich anzusehen. Bei Werten kleiner 0,05 ließ sich das Vorliegen eines Publication-Bias nicht sicher ausschließen. [67]

Im Anschluss an die Analysen der Gesamtdaten wurden unter Ausschluss ausgewählter Studien Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um mögliche Störfaktoren zu eliminieren. Je nach Polymorphismus unterscheiden sich die Kriterien hierfür. Besonders auffällige Studiendaten, die stark von den üblichen Verteilungen abweichen, wurden dabei isoliert.

In weiteren Analysen wurden Studien ausgeschlossen, welche das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht laut Studie oder nach Eigenrechnung nicht erfüllten. Fehlende Informationen zu Diagnosekriterien der rheumatoiden Arthritis wurden gesondert extrahiert.

Um mögliche ethnische und geografische Unterschiede darzustellen, wurden zudem ortsbezogene Analysen durchgeführt.

Polymorphismus	dominantes Modell	rezessives Modell
rs7528684	CC+TC vs. TT AA+AG vs. GG	CC vs. CT+TT AA vs. AG+GG
rs3087456	GG+GA vs. AA	GG vs. GA+AA
rs2910164	CC+CG vs. GG	CC vs. CG+GG
rs1748033	TT+TC vs. CC	TT vs. TC+CC
rs2240340	TT+TC vs. CC AA+AG vs. GG	TT vs. TC+CC AA vs. AG+GG
rs2476601	TT+TC vs. CC AA+AG vs. GG WW+WR vs. RR	TT vs. TC+CC AA vs. AG+GG WW vs. WR+RR
rs2268277	CC+CG vs. GG	CC vs. CG+GG
rs7574865	TT+TG vs. GG	TT vs. TG+GG
rs1061622	RR+RM vs. MM GG+GT vs. TT	RR vs. RM+MM GG vs. GT+TT

Tabelle 4: Genotypen im dominanten und rezessiven Modell mit Berücksichtigung synonyme Bezeichnungen

5. Metaanalyse: Ergebnisse

In den folgenden Unterpunkten werden die Ergebnisse der unter 4.2 und 4.3 theoretisch beschriebenen Methodik, welche zu jedem Polymorphismus separat angewendet wurde, präsentiert. Der Fokus des Kapitels ist auf eine objektive, wertfreie und allumfassende Ergebnis-Darstellung gerichtet. Aus diesem Grund erfolgt dessen Ausführung dem festgelegten, wiederkehrenden Schema.

5.1 Polymorphismus FCRL3-169T/C (rs7528684)

Die Untersuchung einer möglichen genetischen Prädisposition durch den Polymorphismus FCRL3-169T/C gliedert sich in eine Auswertung der Literatursuche inklusive systematischer Übersichtarbeit sowie in eine zusammenfassende, statistische Auswertung der jeweiligen Forschungsergebnisse.

5.1.1 Literaturrecherche und Literatursauswertung (*Systematic review*)

Von 49 anfänglich identifizierten Publikationen mussten 30 Studien aus verschiedenen Gründen eliminiert werden, weshalb in die Analyse schlussendlich 19 Publikationen inkludiert wurden. Abbildung 2 veranschaulicht den Ablauf der Literaturrecherche und dessen Selektion.

43 Veröffentlichungen wurden anhand des Volltextes untersucht. Die verbleibenden sechs Publikationen konnten jedoch mit den Ressourcen der Universität des Saarlandes nicht erworben werden, sodass diese Studien anhand der Zusammenfassung bewertet wurden. Eine dieser Publikationen wurde in der Zusammenfassung als potenziell bedeutsam eingestuft, sodass mit Hilfe anderer Universitäten der Volltext zugänglich gemacht werden und die Studie nach erneuter Prüfung in die Metaanalyse mit aufgenommen werden konnte. Anhand der in 4.2 definierten Kriterien wurden insgesamt 22 Publikationen exkludiert. Bei acht Veröffentlichungen handelte es sich zudem bereits um Metaanalysen.

Von den für die Metaanalyse ausgewählten 19 Publikationen, integrierten insgesamt drei Publikationen jeweils zwei unabhängige Fall-Kontroll-Gruppen:

Die Materialproben zur Genotyp-Analyse der ersten Fall-Kontroll-Gruppe der Publikation von Hu et al. [126] stammten von *Genomics Collaborative*, einem Biotechnologie-Unternehmen aus Cambridge. Die Proben der zweiten Fall-Kontroll-Gruppe wurden von der amerikanischen Forschungsgruppe *North American Rheumatoid Arthritis Consortium* (NARAC) zur Verfügung gestellt. Da sich die Eigenschaften der beiden Gruppen nicht vollständig deckten (vgl. Tabelle 6), wurden diese bereits in der Primärliteratur separat untersucht und auch in der vorliegenden Analyse als voneinander unabhängige Kollektive angesehen. Martinez et al. [190] unterteilten hingegen anhand der Herkunft des Kollektivs. So stammte eine Fall-Kontroll-Gruppe aus Madrid und eine weitere Gruppe aus Granada. Anhand dieser Methodik differenzierten auch Newman et al. [205] zwei Fall-Kontroll-Gruppen: Gruppe 1 aus Toronto und Gruppe 2 aus Halifax. In beiden Publikationen stimmten die verschiedenen Gruppen in den untersuchten Charakteristiken überein.

Da die übrigen 16 Veröffentlichungen jeweils eine Studie beinhalteten, wurden so insgesamt 22 unterschiedliche Fall-Kontroll-Gruppen analysiert.

Insgesamt flossen 13.878 Patienten mit rheumatoider Arthritis und 14.837 Kontroll-Personen in die Analyse ein. Die höchste Fallanzahl einer Studie lag bei 1.364 Patienten, die niedrigste Fallzahl bei 221 Patienten mit rheumatoider Arthritis. Eine präzise Auflistung der unterschiedlichen Studieneigenschaften zeigt Tabelle 6.

Die 22 Fall-Kontroll-Gruppen stammten aus vier verschiedenen Kontinenten: neun Gruppen aus Asien, sechs aus Amerika, sechs aus Europa und eine Studie aus Australien. Die Metaanalyse bezieht damit in Summe Patienten aus neun verschiedenen Ländern ein, davon vorwiegend aus Japan (vier Studien). In der Untersuchung waren besonders die kaukasische (acht Studien) und die asiatische Ethnie (sieben Studien) vertreten.

Das mittlere Alter der Untersuchten, unabhängig von Geschlecht und Gruppe, lag zwischen 61,8 Jahren und 36,5 Jahren. Das mittlere Alter der Fall-Gruppe erstreckt sich jedoch in einer Spanne von 61,8 Jahren bis 46,3 Jahren.

In allen Studien, welche dazu Informationen veröffentlichten, lag in der Fallgruppe der Anteil von Frauen über 50%. Der höchste Frauen-Anteil einer Studie lag bei 93,17%.

Nahezu alle Studien setzten für die Erkrankten voraus, dass die zum Zeitpunkt der Studie gültigen Diagnosekriterien der rheumatoiden Arthritis erfüllt wurden. Erfüllte das Krankheitsbild diese nicht, wurden die Patienten nicht in die Studie aufgenommen. Lediglich eine Publikation machte hierzu keine Angabe.

Der höchste Anteil an Rheumafaktor-positiv-Getesteten lag bei 100%, der kleinste Anteil bei 47%. In drei Studien wurde hierzu keine Auskunft gegeben.

Informationen zur Anti-CCP-Testung beschrieben nur wenige Publikationen. Der höchste Anteil an Positiv-Getesteten lag bei 91%, der niedrigste bei 59,8%. 10 Studien, hier besonders die Studien aus früheren Jahren, veröffentlichten keine Daten hierzu.

Auch in Bezug auf die Verteilung des HLA-DRB1-Epitops (*Shared epitope*) wurde nur in seltenen Fällen Angaben gemacht. Außerdem wurde nicht immer in einen homozygoten und heterozygoten Genotyp unterschieden. 14 Studien gaben keine Informationen hierzu bekannt.

Zur weiteren Vergleichbarkeit der Studien wurde zudem das Hardy-Weinberg-Equilibrium der jeweiligen Kontroll-Gruppe herangezogen. Fünf Publikationen trafen hierzu keine Aussage, während 14 Veröffentlichungen das Equilibrium in ihren Studien als erfüllt definierten. Um mögliche Berechnungsfehler zu extrahieren und die fehlenden Angaben zu ergänzen, wurde für jede Kontroll-Gruppe das Hardy-Weinberg-Equilibrium gesondert berechnet. Hierdurch zeigte sich, dass das Equilibrium lediglich in der Studie von Kochi et al.[149] statistisch signifikant abgelehnt werden musste. Bei allen anderen Publikationen zeigte die Berechnung keine signifikante Ablehnung, sodass dieses als erfüllt definiert wurde. Eine Übersicht zeigt Tabelle 5.

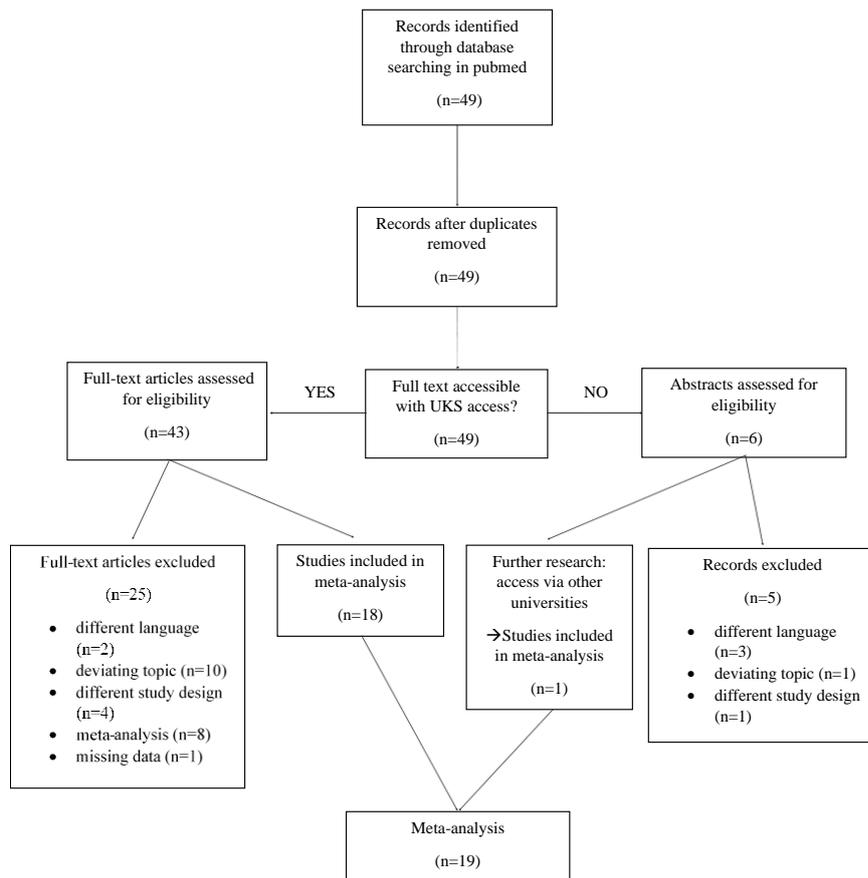


Abbildung 2: Flow-Chart zur Literaturrecherche Polymorphismus rs7528684 des FCRL3-Gens
n= Anzahl an Publikationen, UKS= Universitätsklinikum des Saarlandes

Autor	Jahr	in Studie angegebenes HWE	errechnetes HWE
Kochi et al. [149]	2005	k.A.	nicht erfüllt
Eyre et al. [76]	2006	erfüllt	erfüllt
Hu et al. [127]	2006	erfüllt	erfüllt
Martínez et al. [190]	2006	k.A.	erfüllt
Newman et al. [205]	2006	erfüllt	erfüllt
Ikari et al. [132]	2006	erfüllt	erfüllt
Choi et al. [47]	2006	erfüllt	erfüllt
Owen et al. [218]	2007	k.A.	erfüllt
Thabet et al. [288]	2007	k.A.	erfüllt
Takata et al. [285]	2008	erfüllt	erfüllt
Eike et al. [65]	2008	erfüllt	erfüllt
Wu et al. [311]	2010	erfüllt	erfüllt
El-Gabalawy et al. [68]	2011	erfüllt	erfüllt
Chen et al. [42]	2011	erfüllt	erfüllt
Maehlen et al. [186]	2011	k.A.	erfüllt
Han et al. [111]	2012	erfüllt	erfüllt
Golmoghaddam et al. [100]	2013	erfüllt	erfüllt
Lin et al. [179]	2016	erfüllt	erfüllt
Mendoza Rincón et al. [197]	2016	erfüllt	erfüllt

Tabelle 5: Vergleich zwischen den Angaben und der Errechnung des Hardy-Weinberg-Equilibriums (HWE), FCRL3-169T/C
Signifikanzniveau: 5%, k.A.= keine Angabe, erfüllt= nicht statistisch signifikant abgelehnt, nicht erfüllt= statistisch signifikant abgelehnt

Autor	Jahr	Kontinent	Land	Ethnie	n _(F)	n _(K)	mittleres Alter und SD _(F)	mittleres Alter und SD _(K)	Anteil Frauen _(F)	Anteil Frauen _(K)	RF positiv _(F)	Anti-CCP positiv _(F)	SE positiv _(F)	Diagnosekriterien _(F)
Kochi et al. [149]	2005	Asien	Japan	asiatisch	1364	2037	59,0 ± 12,3	k.A.	84%	k.A.	75%	k.A.	k.A.	ARA
Eyre et al. [76]	2006	Europa	UK	kaukasisch	1065	2073	k.A.	k.A.	65%	55%	77%	k.A.	49,1% ² 30,5% ³	ACR 1987
Hu et al. [127]	2006	Amerika	USA	Nordamerikaner	467	473	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	100%	k.A.	k.A.	ACR 1987
					565	743	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	99%	76%	k.A.	
Martínez et al. [190]	2006	Europa	Spanien	kaukasisch	669	718	50 ± 14	k.A.	76%	k.A.	75%	k.A.	60%	ACR 1987
Newman et al. [205]	2006	Amerika	Kanada	kaukasisch	1187	462	61 ¹	k.A.	75%	k.A.	74%	k.A.	k.A.	ACR 1987
Ikari et al. [132]	2006	Asien	Japan	asiatisch	748	934	k.A.	k.A.	88%	40%	88%	k.A.	k.A.	ACR 1987
Choi et al. [47]	2006	Asien	Korea	asiatisch	1060	697	52,1 ± 12,1	36,5 ± 13,2	90%	87%	92%	k.A.	36%	ACR 1987
Owen et al. [218]	2007	Australien	Neuseeland	kaukasisch	851	553	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	89%	k.A.	k.A.	ACR 1987
Thabet et al. [288]	2007	Europa	Niederlande	kaukasisch	931	570	56 ± 16	k.A.	67%	k.A.	k.A.	59,8%	67%	ACR 1987
Takata et al. [285]	2008	Asien	Japan	asiatisch	939	504	61,8 ± 12,5	39,8 ± 16,9	79%	75%	k.A.	k.A.	k.A.	ACR 1987
Eike et al. [65]	2008	Europa	Norwegen	kaukasisch	686	982	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	47%	61%	k.A.	ACR
Wu et al. [311]	2010	Asien	Japan	asiatisch („Han Chinese“)	229	252	52,42 ± 8,59	53,31 ± 7,36	72%	72%	82%	84%	k.A.	ACR 1987
El-Gabalawy et al. [68]	2011	Amerika	Kanada	Nordamerikanischer Ureinwohner	333	490	k.A.	k.A.	82%	63%	88%	91%	82% ² 32% ³	k.A.
Chen et al. [42]	2011	Asien	Taiwan	taiwanesisch	670	758	46,3 ± 13,6	40,0 ± 11,5	86%	83%	80%	78%	k.A.	ACR 1987
Maehlen et al. [186]	2011	Europa	Norwegen	norwegisch	652	981	48,1 ± 15,6	k.A.	76%	k.A.	53%	60%	73%	ACR 1987
Han et al. [111]	2012	Asien	Korea	asiatisch	377	298	49,5 ± 14,0	45,5 ± 13,7	78%	58%	78%	79%	k.A.	ACR 1987
Golmoghaddam et al. [100]	2013	Asien	Iran	k.A.	320	302	48,5 ± 12,6	44,4 ± 11,3	80%	75%	57%	67%	k.A.	ACR
Lin et al. [179]	2016	Asien	China	asiatisch („Han Chinese“)	630	696	54,32 ± 7,58	54,12 ± 7,98	51%	52%	75%	83%	k.A.	ARA
Mendoza Rincón et al. [197]	2016	Amerika	Mexiko	„Mexican Mestizo“	249	314	52,1 ± 7,8	49,5 ± 6,9	93%	90%	k.A.	k.A.	k.A.	ACR 2010

Tabelle 6: Übersicht zur Charakteristik der Studien des Polymorphismus rs7528684

Altersangaben in Jahren, F=Fall-Gruppe, K=Kontroll-Gruppe, n=Anzahl, SD= Standardabweichung, RF=Rheumafaktor, Anti-CCP=Antikörper gegen zyklisches Citrullin, SE= HLA-DR-Epitop („Shared epitope“), k.A.=keine Angabe, 1: Angabe im Median, 2: Heterozygotie SE 3: Homozygotie SE

5.1.2 Statistische Auswertung rs7528684 im rezessiven und dominanten Modell

Zur statistischen Auswertung wurden die Ergebnisse der Genotyp-Analysen aus den einzelnen Studien extrahiert und in Tabelle 7 dargestellt. Mithilfe dieser Daten wurde ein rezessives (CC vs. CT+TT) und ein dominantes (CC+TC vs. TT) Modell erstellt.

Im rezessiven Modell lag der p-Wert des Cochran's Q-Test bei 0,0005, sodass das Random Effects Model angewandt wurde. Die Ergebnisse dieser Analyse wurden in Abbildung 3 in Form eines Forest Plots dargestellt. Die Odds Ratio betrug 0,47 mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,43 bis 0,52. Das Ergebnis ist folglich statistisch signifikant.

Im dominanten Modell betrug der p-Wert des Cochran's Q-Tests 0,1801, somit wurde hier das Fixed Effects Model verwendet. Die Odds Ratio ergab mit 1,08 und einem 95%-Konfidenzintervall von 1,03 bis 1,14 ebenfalls ein signifikantes Ergebnis. Abbildung 4 präsentiert die Ergebnisse in Form eines Forest Plots.

Autor	Jahr	Gesamt		Fälle			Kontrollen		
		Fälle	Kontrollen	CC	CT	TT	CC	CT	TT
Kochi et al. [149]	2005	1364	2037	236	655	473	257	995	785
Eyre et al. [76]	2006	1065	2073	217	524	324	423	1055	595
Martínez et al. (1)[190]	2006	448	489	117	229	102	153	233	103
Martínez et al. (2) [190]	2006	221	229	61	122	38	75	113	41
Newman et al. (1)[205]	2006	855	303	191	401	263	51	141	111
Newman et al. (2) [205]	2006	332	159	74	162	96	35	72	52
Ikari et al. [132]	2006	748	934	133	377	238	129	472	333
Choi et al. [47]	2006	1060	697	196	521	343	125	317	255
Hu et al. (Cambridge, MA) [127]	2006	467	473	87	231	149	99	226	148
Hu et al. (NARAC, NY) [127]	2006	565	743	115	286	164	171	354	218
Owen et al. [218]	2007	761	553	168	386	207	125	275	153
Thabet et al. [288]	2007	931	570	215	428	288	106	287	177
Takata et al. [285]	2008	939	504	170	438	331	87	241	176
Eike et al. [65]	2008	686	982	141	346	199	163	503	316
Wu et al. [311]	2010	229	252	49	106	74	36	118	98
El-Gabalawy et al. [68]	2011	333	490	56	123	154	64	222	204
Chen et al. [42]	2011	670	758	115	322	233	130	370	258
Maehlen et al. [186]	2011	629	981	124	316	189	162	503	316
Han et al. [111]	2012	377	298	65	180	132	51	133	114
Golmoghaddam et al. [100]	2013	320	302	45	160	115	46	145	111
Lin et al. [179]	2016	630	696	122	303	205	106	301	289
Mendoza Rincón et al. [197]	2016	248	314	53	125	70	87	143	84

Tabelle 7: Übersicht über die Genotyp-Verteilung des Polymorphismus rs7528684

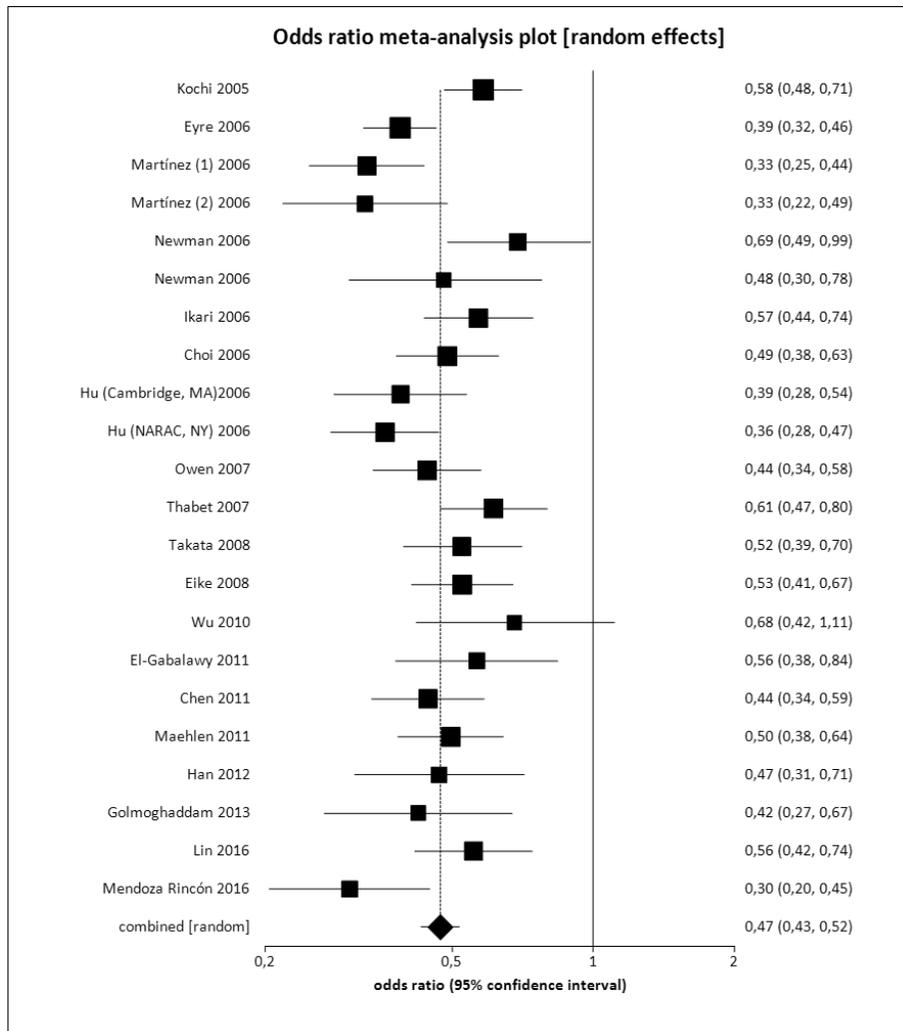


Abbildung 3: Forest Plot zur Analyse des rezessiven Modells des Polymorphismus rs7528684 im Random Effects Model

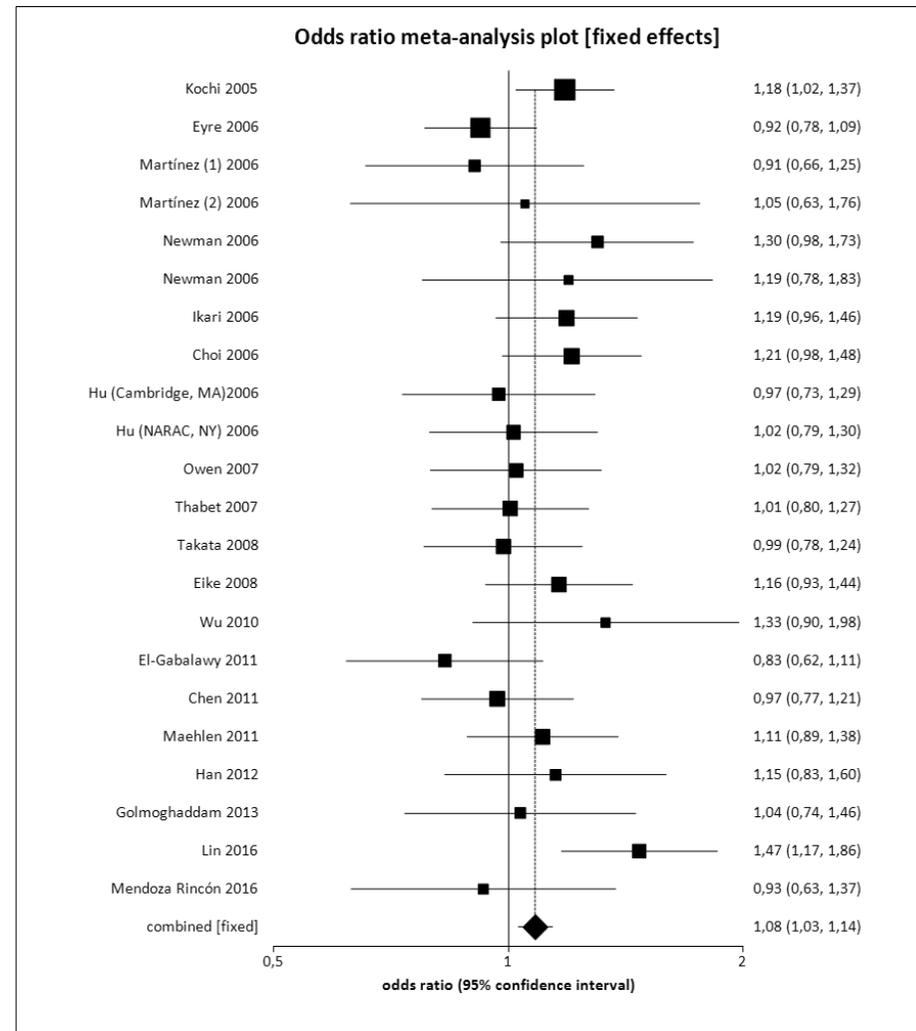


Abbildung 4: Forest Plot zur Analyse des dominanten Modells des Polymorphismus rs7528684 im Fixed Effects Model

Um mögliche Störfaktoren zu identifizieren und mutmaßliche Zusammenhänge der in Tabelle 6 analysierten Eigenschaften zu finden, wurden insgesamt sechs Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Ergebnisse in Form von Forest Plots sind im Anhang (8.1.1) zu finden. In allen Analysen wurde anhand des Cochran's Q-Tests entschieden, welches Analysemodell mit der zugehörigen Odds Ratio verwendet wird.

In der ersten Sensitivitätsanalyse wurden diejenigen Studien ausgeschlossen, die in ihren Publikationen keine Angabe zum Hardy-Weinberg-Equilibrium gemacht haben, weshalb die Studien von Kochi et al. [149], Martínez et al. [190], Owen et al. [218], Thabet et al. [288] und Maehlen et al. [186] ausgeschlossen wurden. Aus der Analyse des rezessiven Modells resultiert mit einer Odds Ratio von 0,47 (95%-CI; 0,43-0,53) ein signifikantes Ergebnis. Im dominanten Modell lässt sich bei einer Odds Ratio von 1,08 (95%-CI; 1,02-1,15) ebenso ein signifikantes Ergebnis ableiten.

In der zweiten Sensitivitätsanalyse wurde zusätzlich zur ersten Sensitivitätsanalyse auch die Publikation von El-Gabalawy et al. [68] ausgeschlossen, da der Status der Diagnosekriterien in dessen Fall-Kollektiv nicht angegeben wurde. Hierbei zeigte sich im rezessiven Modell eine Odds Ratio von 0,47 (95%-CI; 0,42-0,52) und im dominanten Modell von 1,10 (95%-CI; 1,03-1,17). Beide Werte waren somit statistisch signifikant.

Bei der dritte Sensitivitätsanalyse wurde lediglich die Publikation von Kochi et al. [149] ausgeschlossen, da diese nach Berechnungen das Hardy-Weinberg-Equilibrium nicht erfüllte. Zudem zeigte sich in einer erweiterten Recherche, dass die Metaanalyse von Begovich et al. [20] abweichende Zahlen für die Kontroll-Gruppe verwendet hatte. Diese Analyse erzielte im rezessiven Modell eine Odds Ratio von 0,47 (95%-CI; 0,42-0,51) und im dominanten Modell von 1,07 (95%-CI; 1,01-1,13).

In der vierten Analyse wurden nur Studien einbezogen, deren Patienten asiatischer Herkunft waren. Damit konnten acht Studien (Kochi et al. [149], Ikari et al. [132], Choi et al. [47], Takata et al. [285], Wu et al. [311], Han et al. [111], Lin et al. [179] und Chen et al. [42]) mit in die Untersuchung aufgenommen werden. Im rezessiven Modell lag die Odds Ratio bei 0,54 (95%-CI; 0,49-0,59), im dominanten Modell bei 1,17 (95%-CI; 1,08-1,26).

In der fünften Sensitivitätsanalyse wurden analog zur vierten Analyse Studien mit Patienten, deren Ethnie als kaukasisch definiert wurde, untersucht. Außerdem wurden Publikation miteinbezogen, deren Patienten aus Ländern stammten, die typischerweise auch Kaukasier bewohnen. So flossen sieben Publikationen in die Analyse ein (vgl. Tabelle 6). Diese Untersuchung ergab eine Odds Ratio von 0,46 (95%-CI; 0,39-0,54) im rezessiven und 1,04 (95%-CI; 0,96-1,13) im dominanten Modell.

Somit erzielten 4 von 5 Sensitivitätsanalysen signifikante Ergebnisse.

Jede Analyse wurde durch den Egger-Test und das Erstellen eines Funnel Plots ergänzt. Abbildung 5 und Abbildung 6 zeigen die Funnel Plots des dominanten und des rezessiven Modells der Gesamtanalyse. Die Verteilung ist hier nahezu symmetrisch und gleichmäßig.

Im rezessiven Modell ergab der Egger Test einen p-Wert von 0,9121, im dominanten Modell lag der p-Wert bei 0,7283. Somit ist ein Publication-Bias in beiden Fällen sehr unwahrscheinlich. Die Ergebnisse der Bias-Testung zu den Sensitivitätsanalysen sind im Anhang zu finden.

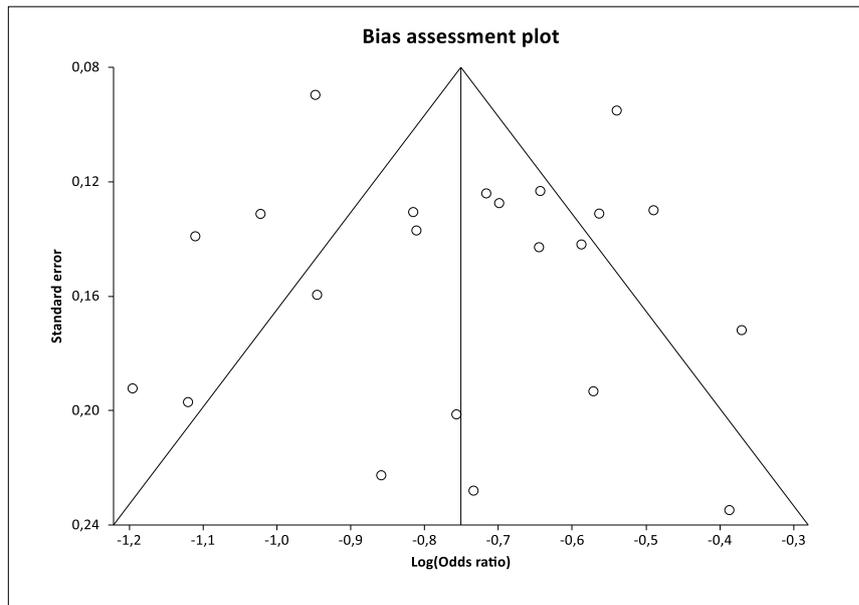


Abbildung 5: Funnel Plot des rezessiven Modells des Polymorphismus rs7528684

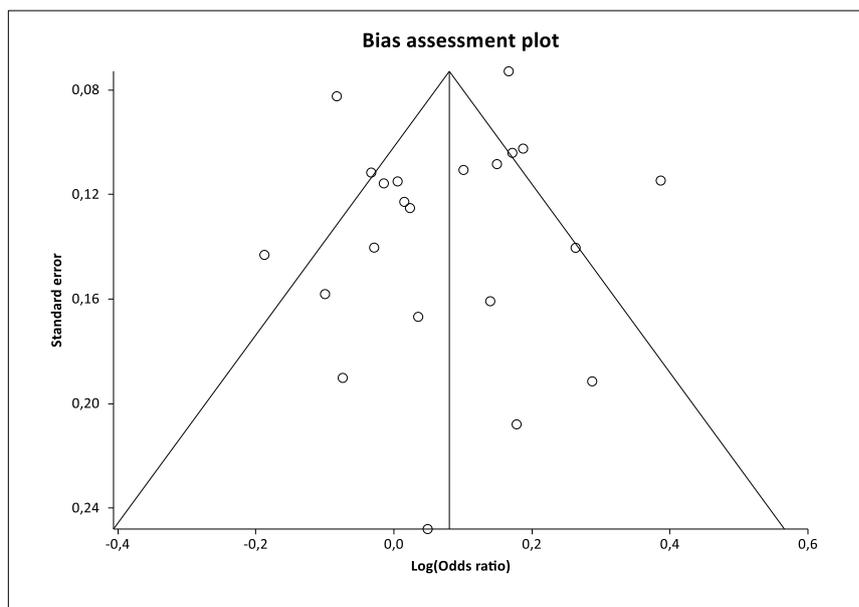


Abbildung 6: Funnel Plot des dominanten Modells des Polymorphismus rs7528684

5.2 Polymorphismus MHC2TA -168A/G (rs3087456)

Im folgenden Kapitel wird die Literatur zur genetischen Grundlage einer rheumatoiden Arthritis durch das Vorliegen des Polymorphismus MHC2TA -168A/G untersucht und die Ergebnisse nach oben genanntem Schema dargestellt.

5.2.1 Literaturrecherche und Literaturlauswertung (*Systematic review*)

Bei der Literatursuche zum Polymorphismus rs3087456 sind 31 Publikationen in die primäre Literaturauswahl eingeschlossen worden. Acht Veröffentlichungen mussten ausgeschlossen werden, da sie einen anderen Polymorphismus oder eine andere Erkrankung untersuchten. Sechs Publikationen verwendeten ein differentes Studien-Modell, zwei Publikationen präsentierten Metaanalysen und bei drei Studien waren die Genotyp-Verteilungen nicht vollständig angegeben worden. Somit erfüllten zwölf verbleibende Studien die oben genannten Einschluss-Kriterien und konnten in die Metaanalyse aufgenommen werden. Abbildung 7 stellt dieses Vorgehen in Form eines Flow-Charts dar.

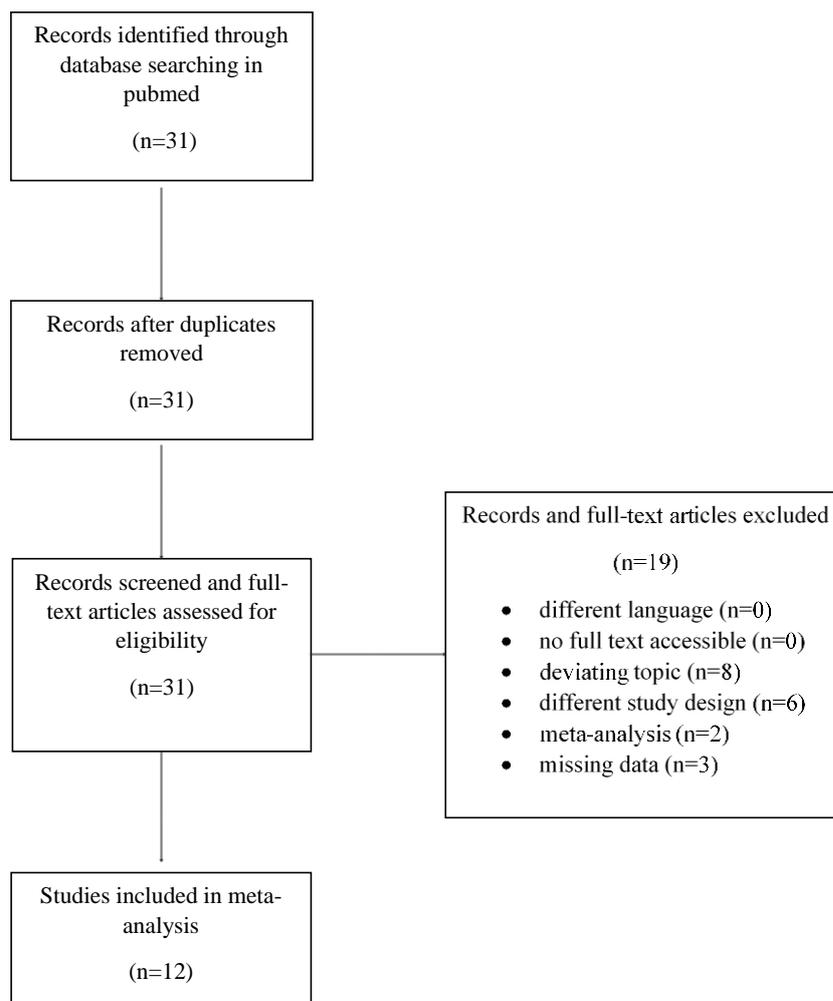


Abbildung 7: Flow-Chart zur Literaturrecherche Polymorphismus MHC2TA -168A/G
n= Anzahl an Publikationen

Im Anschluss an die Literaturschau wurden die zwölf Publikationen anhand ihrer charakteristischen Eigenschaften geprüft - Tabelle 8 verschafft hierüber einen Überblick. Die Veröffentlichungen repräsentieren insgesamt 15 Fall-Kontroll-Gruppen. Orozco et al. [215] veröffentlichten Analysen von drei unterschiedlichen Fall-Kontroll-Gruppen. Das Hauptunterscheidungsmerkmal ist das Herkunftsland der Populationen. So stammen die Patienten der Gruppe 1 aus Spanien, die der Gruppe 2 aus Argentinien und die der Gruppe 3 aus Schweden. Eike et al. [66] differenzierten analog dessen eine Gruppe 1 aus Norwegen und eine Gruppe 2 aus Schweden. Die unterschiedlichen Gruppen wurden zur besseren Vergleichbarkeit als separate Studien gewertet.

Insgesamt flossen 10.711 Patienten mit rheumatoider Arthritis und 11.836 Kontroll-Personen in die Metaanalyse ein. Die größte Fall-Kontroll-Gruppe wies Eyre et al. [77] mit 1.401 Fällen und 2.476 Kontrollen auf. Die geringste Fall-Zahl mit 246 Erkrankten zeigte Mendoza Rincón et al. [197], die kleinste Kontroll-Gruppe mit 287 Untersuchten präsentiert die Gruppe 2 von Orozco et al. [215].

Die Mehrzahl der Untersuchten des Gesamtkollektivs war kaukasischer Herkunft. Lediglich eine Fall-Kontroll-Gruppe war der asiatischen Ethnie und eine Gruppe den „*Mexican Mestizo*“ [197], den mexikanischen Mestizen, zugeordnet worden. Bei zwei Studien wurden hierzu keine Informationen publiziert. Mit Ausnahme von drei Studien untersuchten alle Studien Menschen aus Europa.

Die Altersangaben der Publikationen konnten aufgrund differenter oder fehlender Angaben nur schwer verglichen werden. So nannten lediglich drei Studien das mittlere Alter, drei Studien veröffentlichten das Durchschnittsalter in Form des Medians und sechs Veröffentlichungen gaben keine Alterswerte an. Der Anteil der weiblichen Patienten schwankte zwischen 71,3% und 93,2%, sodass Frauen gehäuft in den Studien untersucht wurden. Allerdings veröffentlichten fünf Publikationen keine Informationen hierzu, sodass bei 8 Kohorten die Geschlechterverteilung unbekannt bleibt.

Angaben zur Testung des Rheumafaktors oder des HLA-DRB1-Epitops wurden nur in seltenen Fällen getroffen (siehe Tabelle 8). Der Anteil der Rheumafaktor-positiven Patienten lag in den Studien zwischen 65,9% und 79%, allerdings gaben nur fünf Studien Werte hierzu an. Das HLA-DRB1-Epitop wurde nur in wenigen Kollektiven untersucht. Swanberg et al. [281], Martínez et al. [191] und Dieguez-Gonzalez et al. [56] gaben an, wie viel Prozent der Untersuchten ein solches Epitop aufwies, unabhängig davon ob der HLA-DRB1-Allel homozygot oder heterozygot vorlag. Innerhalb dieser drei Studien lag der Anteil zwischen 54,2% und 73%. Eyre et al. [77] genotypisierten ihre Patienten nur in Hinsicht auf das HLA-DRB1*04 Allel, welches für das *Shared epitope* kodiert. Prozentual gaben sie das Vorliegen des Allels in homozygoter oder heterozygoter Form an (siehe Tabelle 8).

Bis auf drei Studien erfüllten die Patienten der Fall-Gruppe die Diagnosekriterien einer rheumatoiden Arthritis.

Die Ergebnisse der Untersuchung des Hardy-Weinberg-Equilibriums in den Kontroll-Gruppen zeigt Tabelle 9. Iikuni et al. [130] gaben keine Informationen in ihrer Studie an. Errechnet zeigte sich jedoch, dass das Equilibrium nicht statistisch signifikant abgelehnt werden konnte, sodass es als erfüllt definiert

wurde. Eine Diskrepanz zwischen Rechnung und veröffentlichter Angaben zeigte sich bei der Studie von Mendoza Rincón et al. [197]. In der Publikation wurde das Equilibrium als erfüllt definiert, nach der Berechnung musste es jedoch statistisch signifikant abgelehnt werden. Bei allen anderen Studien stimmten die veröffentlichten Angaben mit den errechneten Ergebnissen überein.

Autor	Jahr	Land	Ethnie	n _(F)	n _(K)	mittleres Alter und SD _(F)	Anteil Frauen _(F)	RF positiv _(F)	SE positiv _(F)	Diagnosekriterien _(F)
Swanberg et al. [281]	2005	Schweden	kaukasisch (97%)	1262	704	51,6	71,3%	65,9%	73%	ACR 1987
Eyre et al. [77]	2006	UK	kaukasisch	1401	2476	43 ¹	75,5%	79,0%	49,1% ² 30,2% ³	k.A.
Akkad et al. [4]	2006	Deutschland	kaukasisch	319	463	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Orozco et al.[215]	2006	Spanien	k.A.	748	676	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	ACR
		Argentinien		287	287	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	ACR
		Schweden		278	478	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	ACR
Yazdani-Biuki et al. [318]	2006	Österreich	kaukasisch	362	351	59 ± 13	80,7%	73,6%	k.A.	ACR
Iikuni et al. [130]	2007	Japan	asiatisch	1121	450	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Harrison et al. [114]	2007	UK	kaukasisch	733	613	k.A.	k.A.	77,9%	k.A.	ACR 1987
Martínez et al. [191]	2007	Spanien	kaukasisch	350	519	53 ¹	53%	75%	59%	ACR
O'Doherty et al. [210]	2007	Nord-Irland	k.A.	293	316	k.A.	58,0%	k.A.	k.A.	ACR
Dieguez-Gonzalez et al. [56]	2009	Spanien	kaukasisch	1300	1451	48 ¹	75,2%	k.A.	54,2%	ACR 1987
Eike et al. [66]	2012	Norwegen	kaukasisch	799	2044	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	ACR
		Schweden		1212	706	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	
Mendoza Rincón et al. [197]	2016	Mexiko	Mexican Mestizo	246	302	52,1 ± 7.8	93,2%	k.A.	k.A.	ACR 2010

Tabelle 8: Übersicht zur Charakteristik der Studien des Polymorphismus MHC2TA -168A/G

Altersangaben in Jahren, F=Fall-Gruppe, K=Kontroll-Gruppe, n=Anzahl, SD= Standardabweichung, RF=Rheumafaktor, Anti-CCP=Antikörper gegen zyklisches Citrullin, SE= HLA-DR-Epitop, k.A.= keine Angabe; 1: Angabe im Median, mittleres Alter nicht angegeben, 2: HLA-DRB1*04 Allel heterozygot; 3: HLA-DRB1*04 Allel homozygot

Autor	Jahr	in Studie angegebenes HWE	errechnetes HWE
Swanberg et al. [281]	2005	erfüllt	erfüllt
Eyre et al. [77]	2006	erfüllt	erfüllt
Akkad et al. [4]	2006	erfüllt	erfüllt
Orozco et al. [215]	2006	erfüllt	erfüllt
Yazdani-Biuki et al. [318]	2006	erfüllt	erfüllt
Iikuni et al. [130]	2007	k.A.	erfüllt
Harrison et al. [114]	2007	erfüllt	erfüllt
Martínez et al. [191]	2007	erfüllt	erfüllt
O'Doherty et al. [210]	2007	erfüllt	erfüllt
Dieguez-Gonzalez et al. [56]	2009	erfüllt	erfüllt
Eike et al. [66]	2012	erfüllt	erfüllt
Mendoza Rincón et al. [197]	2016	erfüllt	nicht erfüllt

Tabelle 9: Vergleich zwischen den Angaben und der Errechnung des Hardy-Weinberg-Equilibriums (HWE), MHC2TA -168A/G
Signifikanzniveau: 5%; k.A.=keine Angabe, erfüllt= nicht statistisch signifikant abgelehnt, nicht erfüllt=statistisch signifikant abgelehnt

5.2.2 Statistische Auswertung MHC2TA -168A/G im rezessiven und dominanten Modell

Die Ergebnisse der Genotyp-Analysen, mit welchen diese Metaanalyse durchgeführt wurde, wurden aus den Studien extrahiert und in Tabelle 10 zusammengetragen.

Autor	Jahr	Gesamtanzahl		Fälle			Kontrollen		
		Fälle	Kontrollen	GG	GA	AA	GG	GA	AA
Swanberg et al. [281]	2005	1262	704	83	451	728	34	221	449
Eyre et al. [77]	2006	1401	2476	760	557	84	1391	922	163
Akkad et al. [4]	2006	319	463	19	124	176	31	183	249
Orozco et al. (1) [215]	2006	748	676	42	262	444	46	274	356
Orozco et al. (2) [215]	2006	287	287	56	117	114	39	139	109
Orozco et al. (3) [215]	2006	278	478	24	94	160	29	184	265
Yazdani-Biuki et al. [318]	2006	362	351	23	155	184	37	142	172
Iikuni et al. [130]	2007	1121	450	837	253	31	300	135	15
Harrison et al. [114]	2007	733	613	55	274	404	35	242	336
Martínez et al. [191]	2007	350	519	24	141	185	31	192	296
O'Doherty et al. [210]	2007	293	316	24	110	159	18	121	177
Dieguez-Gonzalez et al. [56]	2009	1300	1451	97	472	731	104	529	818
Eike et al. (1) [66]	2012	799	2044	68	271	460	119	778	1147
Eike et al. (2) [66]	2012	1212	706	91	427	694	41	254	411
Mendoza Rincón et al. [197]	2016	246	302	141	88	17	162	107	33

Tabelle 10: Ergebnisse der Genotyp-Analysen des Polymorphismus MHC2TA -168A/G

Der p-Wert des Cochran's Q-Tests lag im rezessiven Modell (GG vs. GA+AA) bei $p=0,0049$, sodass das Random Effects Model verwendet wurde. Hier zeigte sich eine Odds Ratio von 1,17 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 1,02-1,34. Das Ergebnis ist somit statistisch signifikant. Abbildung 8 präsentiert die Ergebnisse der Metaanalyse des rezessiven Modells in Form eines Forest Plots.

Unter der Annahme, dass der Polymorphismus dominant vererbt wurde (GG+GA vs. AA), wurde eine weitere Metaanalyse durchgeführt. Da der Cochran's Q-Test einen Wert von $p=0,1297$ ergab, wurden die Daten nach dem Fixed Effects Model analysiert. Hier zeigte sich eine Odds Ratio von 1,01 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,95 bis 1,07, das Ergebnis ist nicht somit statistisch signifikant. Abbildung 9 veranschaulicht die Ergebnisse des dominanten Modells.

Um potenzielle prädisponierende Faktoren oder Störfaktoren zu identifizieren, erfolgten fünf Sensitivitätsanalysen. Die Ergebnisse sind in Form von Forest Plots im Anhang (8.1.2) dargestellt.

Die erste spezifische Untersuchung schloss die Studie von Iikuni et al. [130] aus, da sie als einzige Population das Hardy-Weinberg-Equilibrium nicht erfüllte. Es zeigte sich im rezessiven Modell eine Odds Ratio von 1,14 (95%-CI; 0,99-1,31). Im Gegensatz zur Gesamtanalyse ist das Ergebnis in diesem

Modell nicht statistisch signifikant. Im dominanten Modell lag die Odds Ratio bei 1,01 (95%-CI; 0,95-1,07). Analog zur Gesamtanalyse sind die Ergebnisse auch hier nicht statistisch signifikant.

In die zweite Sensitivitätsanalyse wurden ausschließlich Studien aufgenommen, deren Patienten mit rheumatoider Arthritis die Diagnosekriterien erfüllten. Die drei Publikationen, die hierzu keine Angaben machten, wurden aus diesem Grund ausgeschlossen. Im rezessiven Modell ergab die Odds Ratio einen signifikanten Wert von 1,20 (95%-CI; 1,07-1,35), im dominanten Modell lag die Odds Ratio mit 1,01 (95%-CI; 0,94-1,07) im nicht signifikanten Bereich.

Da in den meisten Studien Menschen kaukasischer Ethnie untersucht wurden, wurden Studien ausgeschlossen, die keine Angabe zur Ethnie machten oder deren Population einer anderen Ethnie zugeordnet wurde. So wurden vier Publikationen ausgeschlossen und insgesamt neun Fall-Kontroll-Gruppen untersucht. Unter der Annahme, dass das Risikoallel rezessiv vererbt wird, erzielte die Analyse mit der Odds Ratio 1,11 (95%-CI; 0,93-1,32) kein signifikantes Ergebnis. Im dominanten Modell konnte mit einer Odds Ratio von 1,04 (95%-CI; 0,97-1,11) ebenfalls keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden.

Die vierte Sensitivitätsanalyse schloss lediglich die Studie von Mendoza Rincón et al. [197] aus, da die dort untersuchte Population das Hardy-Weinberg-Equilibrium in der Errechnung nicht erfüllte. Im rezessiven Modell lag die Odds Ratio bei 1,17 (95%-CI; 1,00-1,36), im dominanten Modell bei 1,01 (95%-CI; 0,95-1,07). Somit sind die Ergebnisse beider Untersuchungen nicht statistisch signifikant.

In der fünften Analyse wurden drei Studien ausgeschlossen, da sich die Verteilung der Genotypen von den anderen Studien unterschieden. So zeigten in den Studien von Eyre et al. [77], Iikuni et al. [130] und Mendoza Rincón et al. [197] die homozygoten Genotypen des mutierten Allels eine höhere Fallzahl als diejenige des wilden Allels. Die Analyse unter Ausschluss dieser Studien zeigte im rezessiven Modell mit der Odds Ratio von 1,19 (95%-CI; 1,05-1,34) statistische Signifikanz. Im dominanten Erbgang hingegen konnte mit der Odds Ratio von 1,00 (95%-CI; 0,94-1,06) keine Signifikanz nachgewiesen werden.

Somit bestätigten sämtliche Sensitivitätsanalysen des dominanten Modells das in der Gesamtanalyse gewonnene Bild. Die Untersuchungen des rezessiven Modells zeigten hingegen differente Ergebnisse.

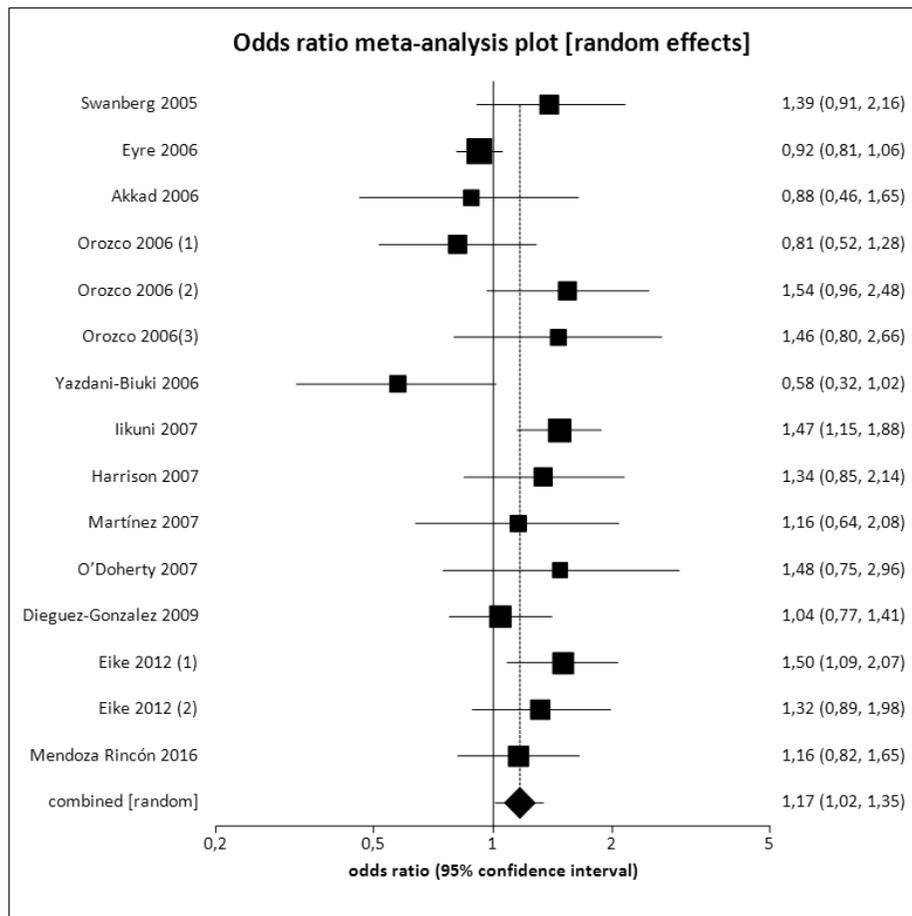


Abbildung 8: Forest Plot zum rezessiven Modell des Polymorphismus MHC2TA -168A/G im Random Effects Model

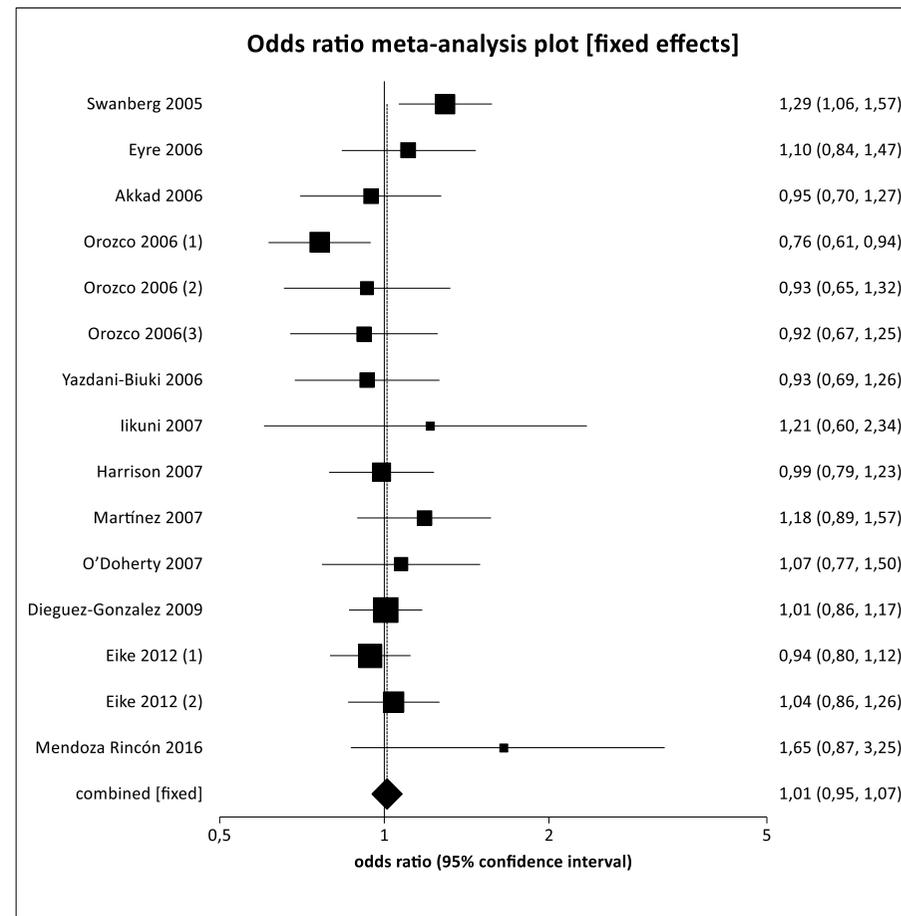


Abbildung 9: Forest Plot des dominanten Modells des Polymorphismus MHC2TA -168A/G im Fixed Effects Model

Für die Bias-Testung wurden der Egger-Test durchgeführt und ein Funnel Plot erstellt. Der Egger-Test des rezessiven Modells ergab einen p-Wert von 0,2343, den dazugehörigen Funnel Plot zeigt Abbildung 10. Im dominanten Modell lag das Ergebnis des Egger-Tests bei $p=0,4454$, Abbildung 11 präsentiert dessen Funnel Plot.

Die Tests zeigen, dass in beiden Modellen ein Publication-Bias sehr unwahrscheinlich ist.

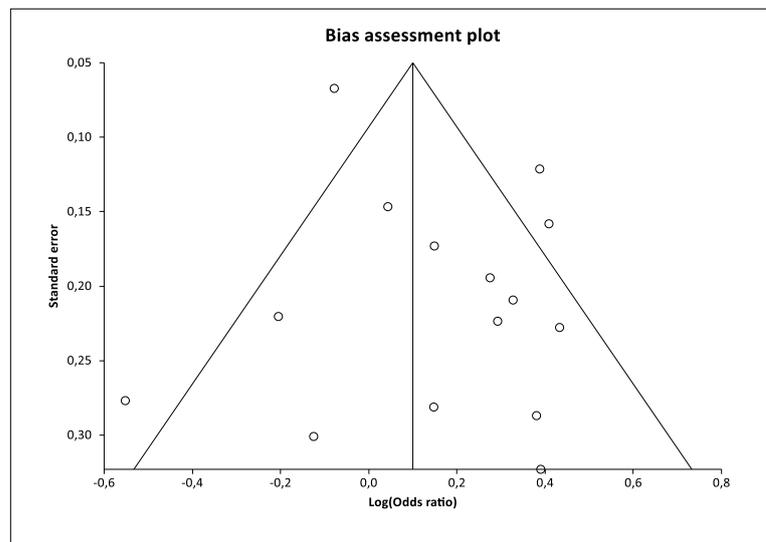


Abbildung 10: Funnel Plot des rezessiven Modells des Polymorphismus MHC2TA -168A/G

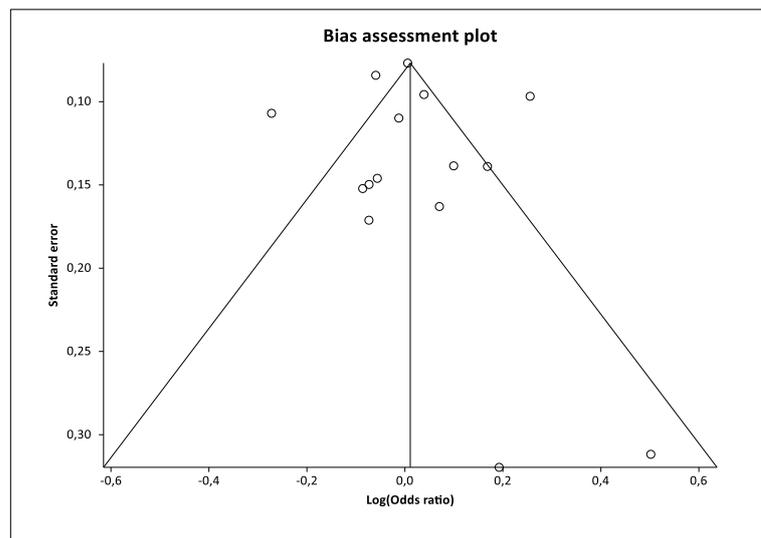


Abbildung 11: Funnel Plot des dominanten Modells des Polymorphismus MHC2TA -168A/G

5.3 Polymorphismus rs2910164 pre-MicroRNA-146a

In Folgendem werden die Ergebnisse der Metaanalyse zum SNP rs2910164 der pre-MicroRNA-146a nach definiertem Schema präsentiert. Die zu untersuchende Hypothese des Gliederungspunkts lautet demnach: „Der SNP rs2910164 der pre-MicroRNA-146a tritt gehäuft bei Patienten mit rheumatoider Arthritis auf“. Hierzu wurde im ersten Schritt die herangezogene Literatur untersucht und anhand von definierten Charakteristika untersucht. Der zweite Abschnitt zeigt die Ergebnisse der Primärliteratur zusammenfassend ausgewertet.

5.3.1 Literaturrecherche und -auswertung (*Systematic review*)

Eine erste Datensuche erzielte 67 Treffer. Eine Publikation musste aussortiert werden, da sich die Studie als Replikation einer früheren Publikation erwies. Die verbleibenden 66 Veröffentlichungen wurden anhand des Volltextes nach den Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Insgesamt mussten 54 Publikationen ausgeschlossen werden, zwölf Veröffentlichungen wurden in die Metaanalyse aufgenommen. Abbildung 12 veranschaulicht das genaue Vorgehen in Form eines Flow Charts.

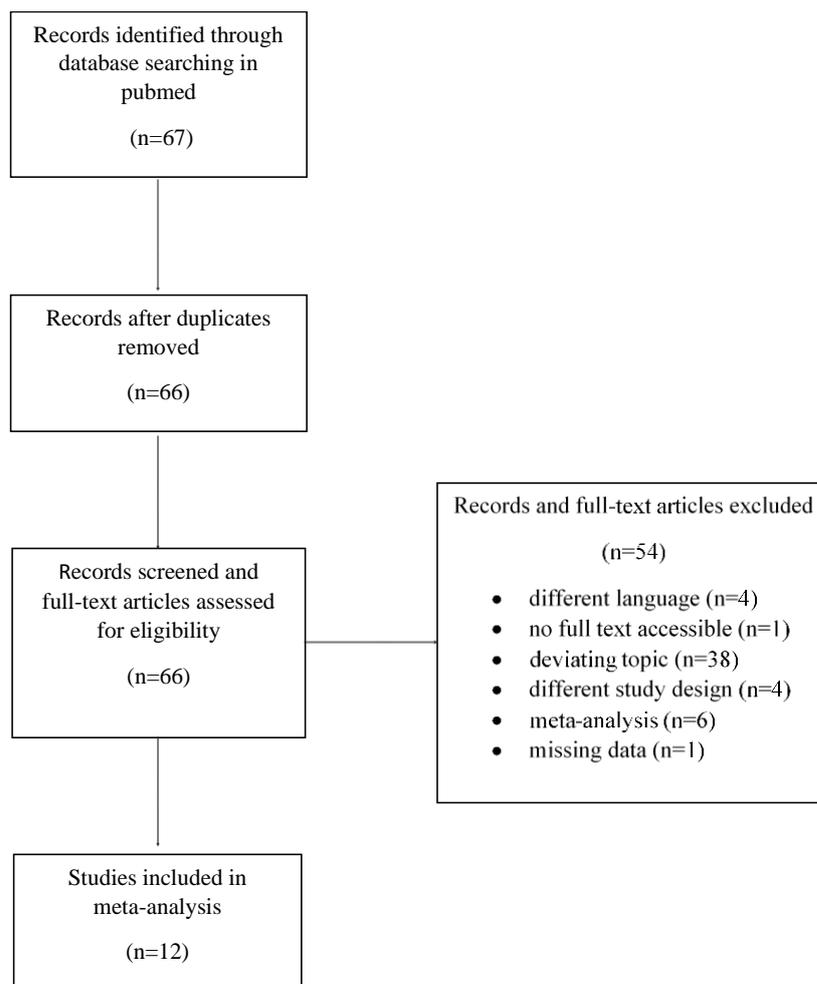


Abbildung 12: Flow-Chart zur Literaturrecherche Polymorphismus rs2910164
n=Anzahl an Publikationen

Die zwölf Veröffentlichungen beschrieben jeweils eine Fall-Kontroll-Gruppe und wurden zwischen den Jahren 2010 und 2018 veröffentlicht. Tabelle 11 verschafft einen Überblick über die verschiedenen Charakteristika der untersuchten Personen.

Insgesamt wurden 2.507 Patienten mit rheumatoider Arthritis und 3.326 Kontroll-Personen aus acht verschiedenen Ländern in die Metaanalyse aufgenommen. Die Größe der Fall-Gruppen lag zwischen 52 und 598 Patienten, die der Kontroll-Gruppen zwischen 56 und 821 Personen.

Zum mittleren Alter der Patienten bei Diagnosestellung bzw. bei Krankheitsbeginn machten lediglich drei Studien Angabe, sodass auf eine weitere Analyse diesbezüglich verzichtet wurde. Das über alle Studien gemittelte Durchschnittsalter der Patienten mit rheumatoider Arthritis zum Zeitpunkt der jeweiligen Studien beträgt 47,15 Jahre. Dabei lag das mittlere Alter der einzelnen Fall-Gruppen zwischen $38,4 \pm 13$ und $60,8 \pm 12,7$ Jahren. Drei Publikationen veröffentlichten hierzu keine Informationen.

Im Vergleich dazu lag das Alter der Kontroll-Patienten im über alle Studien gemittelten Durchschnitt bei 47,58 Jahren. Die älteste Kontroll-Gruppe war im Mittel $56,2 \pm 5,1$ Jahre, die jüngste Kontroll-Gruppe $41 \pm 11,13$ Jahre alt. Zu vier Kontroll-Gruppen wurden keine Altersangaben gemacht.

In keine der Altersanalysen floss die Fall-Kontroll-Studie von Jiménez-Morales et al. [139] ein, da die Angaben zum Alter unpräzise formuliert wurden. So wurde lediglich veröffentlicht, dass die Patienten mit rheumatoider Arthritis unter 16 Jahre und die Personen der Kontroll-Gruppe über 18 Jahre alt waren.

Der Anteil der Frauen der RA-Patienten betrug im Durchschnitt 83,18%. Dabei lagen die Frauenanteile der einzelnen Fall-Gruppen zwischen 59% und 100%. Eine Studie veröffentlichte keine Angaben zur Geschlechterverteilung der Patienten. Parallel dazu lag der durchschnittliche Frauenanteil der Kontroll-Personen bei 77,78%. In den einzelnen Kontroll-Gruppen waren im Mittel zwischen 78% und 100% Frauen. Zu drei Studien wurde keine Geschlechterverteilung veröffentlicht. Da in die Studie von El-Shal et al. [71] ausschließlich Frauen aufgenommen wurden, betrug deren Anteil in beiden Gruppen 100%.

Die Ergebnisse der Rheumafaktor-Diagnostik wurden in acht Publikationen veröffentlicht. Im Durchschnitt wurden 73,24% der Patienten mit rheumatoider Arthritis als Rheumafaktor-positiv definiert. Dabei lagen die Anteile der einzelnen Fall-Gruppen zwischen 67,7% und 80,3%.

Lediglich vier Studien machten Angabe zum Status des Anti-CCP-Antikörpers. Durchschnittlich wurden 72,8% der Erkrankten positiv auf den Antikörper getestet. Der Anteil der Fall-Gruppen lag dabei zwischen 52,2% und 91,2%.

Zum Vorliegen des HLA-DR-Epitops der RA-Patienten veröffentlichte keine Studie Informationen.

Die ACR-Diagnosekriterien wurden von nahezu allen Patienten mit rheumatoider Arthritis erfüllt. Lediglich zur Fall-Gruppe von Bogunia-Kubik et al. [27] waren keine Informationen hierzu gegeben. Zu beachten ist außerdem, dass die Studie von Jiménez-Morales et al. [139] ausschließlich Patienten mit juveniler rheumatoider Arthritis untersuchte.

Die Ergebnisse der Untersuchungen zum Hardy-Weinberg-Equilibrium zeigt Tabelle 12. Zu drei Studien wurden in den Publikationen keine Informationen veröffentlicht, weshalb das Equilibrium der Kontroll-Gruppen errechnet wurde. Dabei zeigte sich, dass in diesen drei Studien die Null-Hypothese des HWE bei statistischer Signifikanz angenommen werden konnte. Somit wurde das Equilibrium in diesen Fällen als erfüllt definiert.

Bei zwei weiteren Studien wurde in den Publikationen das Equilibrium in den Kontroll-Gruppen als nicht erfüllt beschrieben. In der rechnerischen Prüfung zeigte sich jedoch, dass die Nullhypothese nicht statistisch signifikant abgelehnt werden und so als erfüllt definiert werden konnte.

Sieben Studien definierten das HWE der Kontroll-Gruppen als erfüllt. Bei der Studie von El-Shal et al. [71] zeigte sich in der Errechnung jedoch, dass das Equilibrium statistisch signifikant abgelehnt werden musste. In den weiteren Studien stimmten die Ergebnisse der Publikation und der rechnerischen Prüfung überein.

Autor	Jahr	Land	Ethnie	n _(F)	n _(K)	mittleres Alter und SD bei Diagnose _(F)	mittleres Alter und SD bei Studie _(F)	mittleres Alter und SD bei Studie _(K)	Anteil Frauen _(F)	Anteil Frauen _(K)	RF positiv _(F)	Anti-CCP positiv _(F)	Diagnosekriterien _(F)
Chatzikiyriakidou et al. [41]	2010	Griechenland	k.A.	136	147	k.A.	60,8 ± 12,7	56,2 ± 5,1	80,2%	78%	72,1%	k.A.	ACR
Yang et al. [316]	2011	China	„Chinese Han“	208	240	k.A.	48 ± 13	45 ± 12	82,7%	81,2%	80,3%	k.A.	ACR 1987
Jiménez-Morales et al. [139]	2012	Mexiko	mexikanisch	210	531	8,7 ± 2,5	<16 ¹	>18 ¹	59%	56%	k.A.	k.A.	ACR
El-Shal et al. [71]	2013	Ägypten	ägyptisch	217	245	k.A.	38,4 ± 7,0	k.A.	100%	100%	70,5%	91,2%	ACR 2010
Hashemi et al. [115]	2013	Iran	iranisch	104	110	k.A.	44,7 ± 13,3	43,5 ± 10,2	87,5%	63,6%	k.A.	k.A.	ACR
Zhou et al. [329]	2015	China	chinesisch	598	821	46,1 ± 13,2	54,5 ± 15,2	55,4 ± 10,8	76,8%	75,5%	79,0%	52,2%	ACR
Ciccacci et al. [48]	2016	Italien	kaukasisch	192	298	54,1 ± 13,2	k.A.	k.A.	76,6%	k.A.	67,7%	71,7%	ACR 2010
Bogunia-Kubik et al. [27]	2016	Polen	k.A.	111	130	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Alemán-Ávila et al. [6]	2017	Mexiko	mexikanisch	410	486	k.A.	51,8 ± 13,6	50,9 ± 7,3	91,8%	88,7%	k.A.	k.A.	ACR 2010
Hassine et al. [118]	2017	Tunesien	tunesisch	165	150	k.A.	k.A.	k.A.	91,3%	k.A.	72,1%	76,2%	ACR 2010
Shaker et al. [255]	2018	Ägypten	ägyptisch	104	112	k.A.	39,5 ± 10,75	41 ± 11,13	84,6%	76,8%	73%	k.A.	ACR 1987
Ayeldeen et al. [12]	2018	Ägypten	k.A.	52	56	k.A.	39,52 ± 10,8	41,07 ± 11,2	84,6%	80,4%	71,2%	k.A.	ACR 2010

Tabelle 11: Übersicht zur Charakteristik der Studien des Polymorphismus rs2910164

Altersangaben in Jahren; F= Fall-Gruppe, K= Kontroll-Gruppe, n= Anzahl, SD= Standardabweichung, RF= Rheumafaktor, Anti-CCP= Antikörper gegen zyklisches Citrullin, k.A.= keine Angabe;

1: Angabe nicht im Mittelwert

Autor	Jahr	in Studie angegebenes HWE	errechnetes HWE
Chatzikiyriakidou et al. [41]	2010	k.A.	erfüllt
Yang et al. [316]	2011	nicht erfüllt	erfüllt
Jiménez-Morales et al. [139]	2012	erfüllt	erfüllt
El-Shal et al. [71]	2013	erfüllt	nicht erfüllt
Hashemi et al. [115]	2013	k.A.	erfüllt
Zhou et al. [329]	2015	erfüllt	erfüllt
Ciccacci et al. [48]	2016	erfüllt	erfüllt
Bogunia-Kubik et al. [27]	2016	erfüllt	erfüllt
Alemán-Ávila et al. [6]	2017	erfüllt	erfüllt
Hassine et al. [118]	2017	erfüllt	erfüllt
Shaker et al. [255]	2018	nicht erfüllt	erfüllt
Ayeldeen et al. [12]	2018	k.A.	erfüllt

Tabelle 12: Vergleich zwischen den Angaben und der Errechnung des Hardy-Weinberg-Equilibriums (HWE); SNP rs2910164
Signifikanzniveau: 5%; k.A.= keine Angabe, erfüllt= nicht statistisch signifikant abgelehnt, nicht erfüllt= statistisch signifikant abgelehnt

5.3.2 Statistische Auswertung rs2910164 im rezessiven und dominanten Modell

Tabelle 13 veranschaulicht die Verteilung der Genotypen und stellt die Fall-Gruppen den Kontroll-Gruppen der einzelnen Studien gegenüber. Aus diesen Daten wurde zur weiteren Analyse ein rezessives (CC vs. CG+GG) und ein dominantes (CC+CG vs. GG) Modell erstellt.

Autor	Jahr	Gesamtanzahl		Fälle			Kontrollen		
		Fälle	Kontrollen	CC	CG	GG	CC	CG	GG
Chatzikiyiakidou et al. [41]	2010	136	147	10	53	73	14	53	80
Yang et al. [316]	2011	208	240	85	95	28	94	116	30
Jiménez-Morales et al. [139]	2012	210	531	28	80	102	66	229	236
El-Shal et al. [71]	2013	217	245	84	103	30	111	119	15
Hashemi et al. [115]	2013	104	110	8	39	57	9	37	64
Zhou et al. [329]	2015	598	821	201	283	114	285	385	151
Ciccacci et al. [48]	2016	192	298	14	69	109	23	117	158
Bogunia-Kubik et al. [27]	2016	111	130	7	32	72	6	36	88
Alemán-Ávila et al. [6]	2017	410	486	46	196	168	46	222	218
Hassine et al. [118]	2017	165	150	8	63	94	13	69	68
Shaker et al. [255]	2018	104	112	26	56	22	48	56	8
Ayeldeen et al. [12]	2018	52	56	13	28	11	24	28	4

Tabelle 13: Übersicht über die Genotyp-Verteilung des Polymorphismus rs2910164

Die Metaanalyse des rezessiven Modells wurde im Fixed Effects Model durchgeführt, da der p-Wert des Cochran's Q-Test bei $p = 0,1944$ lag. Die Odds Ratio dieser Analyse betrug 0,90 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,79 bis 1,03. Dieses Ergebnis ist folglich nicht statistisch signifikant. Abbildung 13 zeigt das Ergebnis in Form eines Forest Plots.

Im dominanten Modell erzielte der Cochran's Q-Test einen Wert von $p = 0,0107$. Aus diesem Grund erfolgte die Analyse im Random Effects Model. Auch bei der Untersuchung im dominanten Modell konnte keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden, da die Odds Ratio 0,84 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,69 bis 1,02 betrug. Die Ergebnisse sind als Forest Plot in Abbildung 14 dargestellt.

In der weiteren Untersuchung wurden spezifische Analysen durchgeführt, um mögliche Störfaktoren zu isolieren. Dessen Ergebnisse in Form von Forest Plots sowie die Ergebnisse der Bias-Testungen sind im Anhang (8.1.3) zu finden.

Da ortsbezogene Analysen oder Untersuchungen zu den jeweiligen Ethnien nur mit einer geringen Studienanzahl einhergehen würden, wurde auf separate Analysen hierzu verzichtet.

In der ersten Sensitivitätsanalyse wurden diejenigen Studien ausgeschlossen, deren Kollektive nach Angaben derer Autoren das Hardy-Weinberg-Equilibrium (HWE) nicht erfüllten oder keine Angaben dazu veröffentlichten. Im rezessiven Modell lag die Odds Ratio bei 0,95 (95%-CI; 0,81-1,11), im dominanten Modell bei 0,87 (95%-CI; 0,70-1,07).

Die zweite Sensitivitätsanalyse schloss die Fall-Kontroll-Gruppe von El-Shal et al. [71] aus, da das Kollektiv rechnerisch das Equilibrium nicht erfüllte. Die Odds Ratio im rezessiven Modell betrug 0,92 (95%-CI; 0,80-1,06), im dominanten Modell bei 0,89 (95%-CI; 0,74-1,06).

Somit lagen die Ergebnisse beider HWE-spezifischen Analysen nicht im statistisch signifikanten Bereich.

Die dritte Sensitivitätsanalyse schloss die Studie von Bogunia-Kubik et al. [27] aus, da die RA-Patienten dieser Untersuchung nicht sicher die Diagnosekriterien der rheumatoiden Arthritis erfüllten. Zudem wurden nur wenig Informationen zu den Eigenschaften der Untersuchten veröffentlicht (vgl. Tabelle 11). Die Ergebnisse waren weder im rezessiven Modell (Odds Ratio 0,89 (95%-CI; 0,78-1,02)) noch im dominanten Modell (Odds Ratio 0,81 (95%-CI; 0,66-1,0)) statistisch signifikant und reihen sich damit in die bisherigen Ergebnisse ein.

Im Rahmen der Bias-Testung wurden für beide Analysen Funnel Plots erstellt (Abbildung 15 und Abbildung 16). Der Egger-Test erzielte im rezessiven Modell einen p-Wert von 0,2975, im dominanten Modell einen p-Wert von 0,0183. In dem rezessiven Modell ist ein Publication-Bias deshalb sehr unwahrscheinlich, im dominanten Modell jedoch nicht sicher auszuschließen.

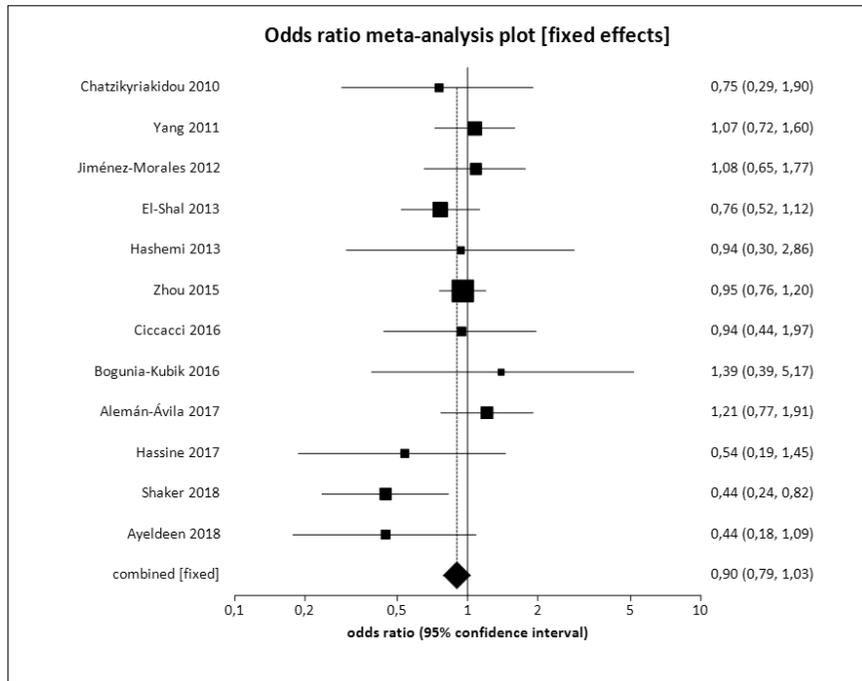


Abbildung 13: Forest Plot zum rezessiven Modell des Polymorphismus rs2910164 im Fixed Effects Model

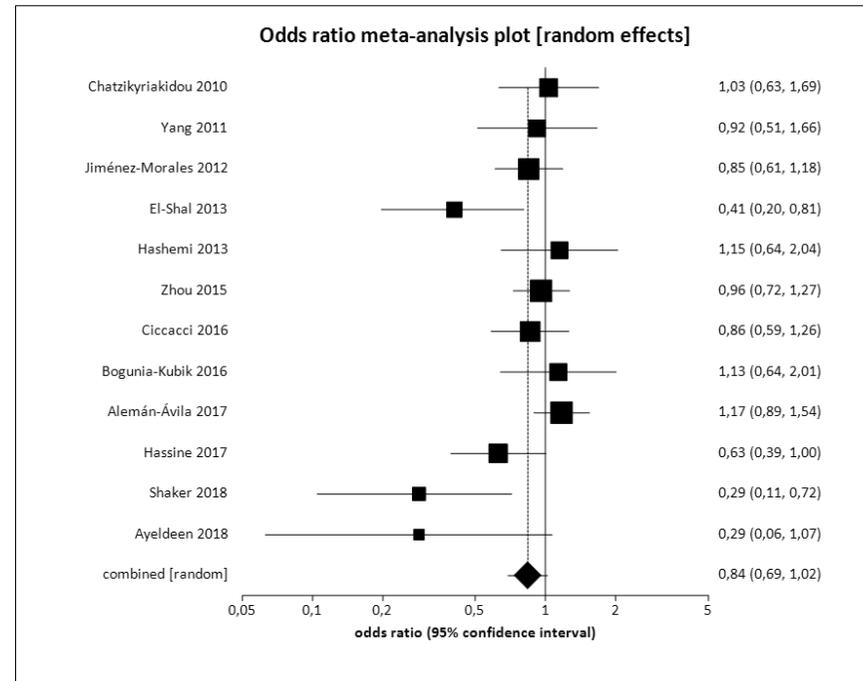


Abbildung 14: Forest Plot zum dominanten Modell des Polymorphismus rs2910164 im Random Effects Model

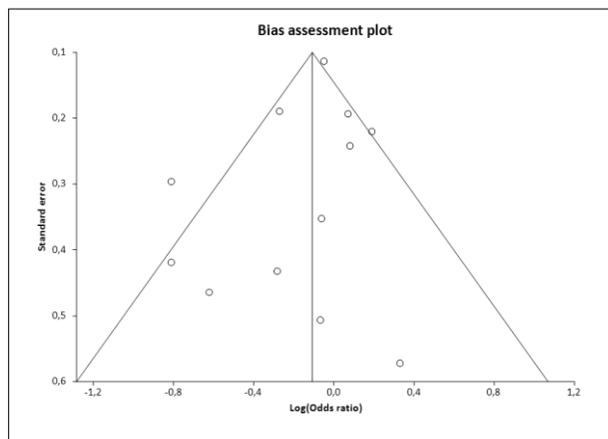


Abbildung 15: Funnel Plot des rezessiven Modells des Polymorphismus rs2910164

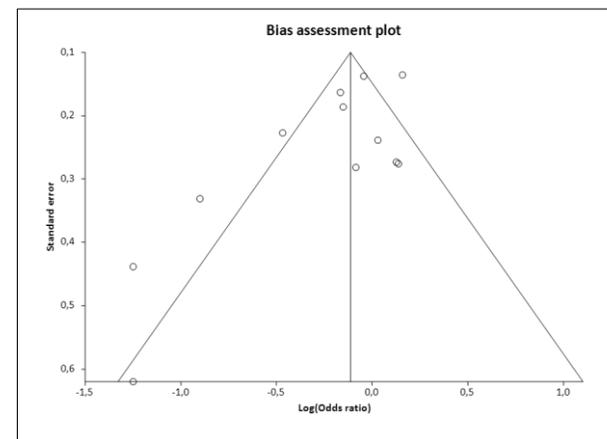


Abbildung 16: Funnel Plot des dominanten Modells des Polymorphismus rs2910164

5.4 Polymorphismus PADI4_104 (rs1748033)

Nach gleichbleibender Methodik behandelt der folgende Abschnitt die Assoziation des Polymorphismus PADI4_104 zu Patienten mit rheumatoider Arthritis.

5.4.1 Literaturrecherche und -auswertung (*Systematic review*)

Die Suche nach passenden Daten wurde zunächst anhand des Gens und schließlich für den Polymorphismus spezifisch durchgeführt. Die hier im Folgenden vorgestellten Polymorphismen befinden sich, im Gegensatz zu allen anderen betrachteten Polymorphismen, auf dem gleichen Gen. Aus diesem Grund wurde zunächst nach dem PADI4-Gen gesucht und schließlich nach den beiden hier untersuchten SNPs gefiltert. Die Untersuchung der Polymorphismen PADI4_104 und PADI4_94 startet deshalb mit den identischen 159 Publikationen. Die weitere Selektion erfolgte schließlich nach dem jeweiligen Polymorphismus differenziert, siehe hierzu auch 5.5.1.

Zunächst wurde die Literatur für den Polymorphismus PADI4_104 untersucht. 67 Publikationen konnten nicht in die Metaanalyse einbezogen werden, da sie andere Erkrankungen oder andere Polymorphismen behandelten. 42 Studien entsprachen nicht dem Studiendesign einer Fall-Kontroll-Studie, 14 Studien stellten Metaanalysen dar und dreizehn Publikationen wurden in einer anderen Sprache verfasst. 14 Studien erfüllten die Einschlusskriterien, jedoch wurden die für diese Analyse notwendige Genotyp-Bestimmung nicht vollständig angegeben. Nachdem die insgesamt 146 Veröffentlichungen ausgeschlossen werden mussten, konnten dreizehn Publikationen in die Analyse aufgenommen werden. Abbildung 17 veranschaulicht das Vorgehen in Form eines Flow-Charts.

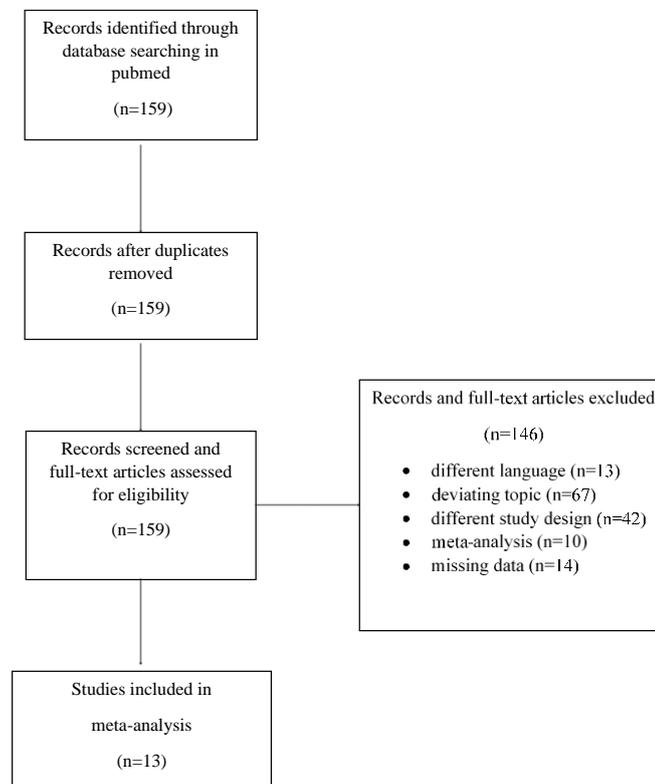


Abbildung 17: Flow-Chart zur Literaturrecherche Polymorphismus PADI4_104; n=Anzahl an Publikationen

Jede der 13 Publikationen untersuchte lediglich eine Fall-Kontroll-Gruppe. Die Studien wurden in den Jahren 2003 bis 2018 veröffentlicht und betrachten Patientenstämme aus acht verschiedenen Ländern. Drei Publikationen wurden in China, zwei Studien in Japan, zwei Studien in Korea und zwei in England publiziert. Unter der Annahme, dass die spanische Ethnie zu der kaukasischen zählt, untersuchten drei Studien Menschen kaukasischer Ethnie. In sechs Publikationen wurden asiatische Populationen untersucht: Zwei Studien definierten die Untersuchten als „Chinese Han“, eine Studie als chinesisch, eine Studie als japanisch und zwei Studien als koreanisch. Shaker et al. [255] definierten die Untersuchten lediglich als ägyptisch und drei Publikationen veröffentlichten in Bezug auf die Ethnie keinerlei Informationen.

Insgesamt flossen 5.656 Patienten mit rheumatoider Arthritis ein. Die geringste Fallzahl an Erkrankten wies mit einer Anzahl von 50 Patienten Lim et al. [178] auf, die höchste mit 1.194 Probanden präsentierte Ikari et al. [131]. Als Gegenpol wurden in der Gesamtheit 5.199 Kontroll-Personen in die Metaanalyse aufgenommen. Die kleinste Kontrollgruppe schloss 56 (Panati et al. [221]), die größte 1.040 Personen (Du et al. [61]) ein.

Das mittlere Alter der Patienten der Fallgruppe zum Studienzeitpunkt lag zwischen 39,5 Jahren und 64,3 Jahren. Drei dieser Studien gaben hierzu jedoch keine Informationen an und weitere drei Studien präzisieren die Altersangabe nicht durch Auskunft einer Standardabweichung. Nur wenige Studien veröffentlichten das mittlere Alter der an rheumatoider Arthritis Erkrankten zum Krankheitsbeginn, acht Studien veröffentlichten keine Informationen hierzu. In den verbleibenden fünf Studien lag das Erkrankungsalter zwischen 37,9 Jahren und 53 Jahren.

Um die Vergleichbarkeit zwischen Fall- und Kontroll-Gruppen darzulegen, wurde in einigen Veröffentlichungen zusätzlich das mittlere Alter der Kontrollgruppen angegeben. Hierbei lag die Spanne zwischen 38,5 Jahren und 51,5 Jahren. Bis auf die Studie von Panati et al. [221] veröffentlichten alle Autoren, die das mittlere Alter der Fall-Gruppen angegeben hatten, auch das der Kontroll-Gruppe.

Der Anteil der weiblichen Teilnehmer wurde sowohl in den Fall- als auch in den Kontrollgruppen untersucht. Hierbei zeigte sich, dass Frauen in beiden Gruppen den größeren Anteil ausmachten. Im Durchschnitt lag dieser Anteil bei 81,96% in der Fall-Gruppe, wobei die Spanne 66,70% bis 92,7% betrug. In den Kontrollgruppen waren durchschnittlich 67,1% weiblichen Geschlechts. Der Anteil der Frauen lag dabei zwischen 40% und 89,3%. In drei Studien wurden hierzu keine Informationen preisgegeben.

Im Durchschnitt wurden 77,7% der Patienten mit rheumatoider Arthritis positiv auf den Rheumafaktor getestet, die Werte lagen zwischen 75% und 87,8%. Drei der Studien veröffentlichten hierzu keine Daten. In zwei Studien wurde das Auftreten des Anti-CCP-Antikörpers der RA-Patienten untersucht, hierbei lag der Anteil der Positiv-Getesteten bei 56,8% und 82,5%. Ebenso wurde nur vereinzelt zum Vorliegen des HLA-DR-Epitops Angabe gemacht. In einer Studie wurde der Anteil der Patienten, bei welchen das HLA-DR4 Allel homozygot (31,2%) und bei welchen es heterozygot (49,2%) vorlag, veröffentlicht [18]. Eine letzte Studie präsentierte den Anteil derjenigen RA-Patienten, welche positiv auf das HLADRB1-Epitop getestet wurden (84,29%) [80].

In allen Studien, die in die Gesamtanalyse aufgenommen wurden, erfüllten die Patienten mit rheumatoider Arthritis die ACR-Diagnosekriterien. Die Ergebnisse der systemischen Übersichtsarbeit sind in Tabelle 15 zusammengefasst.

Einzelne Studien zeigten bei der Untersuchung Abweichungen von der Norm auf: Fan et al. [80] präsentierten viele Ergebnisse unterschiedlicher Patientencharakteristika, die aber in unüblicher Form angegeben wurden. Die Anteile von Frauen und denjenigen Patienten, die ein HLA-DR-Epitop vorwiesen, konnten mit Hilfe der veröffentlichten Daten ausgerechnet werden. Jedoch wurden keine Angaben zu Rheumafaktor- oder Anti-CCP-Positiven gemacht. Du et al. [61] untersuchten und präsentierten im Gegensatz dazu viele verschiedene Eigenschaften Ihrer Populationen. Jedoch floss in deren Eigenschaftsanalyse nicht jeder Patient, der an der ursprünglichen Genotyp-Analyse teilgenommen hatte, ein. So wurde beispielsweise der Anti-CCP-AK-Status bei 818 Patienten untersucht. Da insgesamt 1.083 Patienten in die Fallgruppe aufgenommen wurden, fehlten somit die Patientendaten von 2.645 Erkrankten. Hashemi et al. [117] präsentierte die genauen Daten der Erkrankten in relativen Fallzahlen, sodass zur leichteren Vergleichbarkeit die in Tabelle 15 genannten Charakteristika errechnet wurden.

Fünf Publikationen veröffentlichten keine Informationen zum Hardy-Weinberg-Equilibrium (HWE) der Kontroll-Gruppen. Nach Errechnung musste das Equilibrium bei zwei dieser Studien statistisch signifikant abgelehnt werden, drei davon erfüllten es jedoch. Sieben Studien definierten das Equilibrium als erfüllt. In fünf dieser Studien konnte dies auch durch Rechnung bestätigt werden. Die Publikationen von Kang et al. [142] und Du et al. [61] veröffentlichten jedoch unvollständige Daten, sodass die Errechnung des HWE nicht möglich war und die Ergebnisse nicht rechnerisch überprüft werden konnten. Lediglich Shaker et al. [255] lehnten das HWE in der Kontroll-Gruppe ab, auch rechnerisch bestätigte sich dies. Die Ergebnisse sind tabellarisch in Tabelle 14 dargestellt.

Autor	Jahr	HWE der Studie	errechnetes HWE
Suzuki et al. [279]	2003	k.A.	nicht erfüllt
Barton et al. [18]	2004	erfüllt	erfüllt
Ikari et al. [131]	2005	erfüllt	erfüllt
Harney et al. [112]	2005	k.A.	erfüllt
Martinez et al. [188]	2005	erfüllt	erfüllt
Kang et al. [142]	2006	erfüllt	Errechnung nicht möglich
Fan et al. [80]	2008	k.A.	nicht erfüllt
Chen et al. [43]	2011	erfüllt	erfüllt
Panati et al. [221]	2012	k.A.	erfüllt
Du et al. [61]	2014	erfüllt	Errechnung nicht möglich
Hashemi et al. [117]	2015	erfüllt	erfüllt
Lim et al. [178]	2015	k.A.	erfüllt
Shaker et al. [255]	2018	nicht erfüllt	nicht erfüllt

Tabelle 14: Vergleich zwischen den Angaben und der Errechnung des Hardy-Weinberg-Equilibriums (HWE); PADI4_104
Signifikanzniveau: 5%; k.A.= keine Angabe, erfüllt= nicht statistisch signifikant abgelehnt, nicht erfüllt= statistisch signifikant abgelehnt

Autor	Jahr	Land	Ethnie	n _(F)	n _(K)	mittleres Alter und SD in Jahren _(F)	mittleres Alter und SD in Jahren _(K)	mittleres Alter und SD in Jahren Krankheitsbeginn	Anteil Frauen _(F)	Anteil Frauen _(K)	RF positiv _(F)	Anti-CCP positiv _(F)	SE positiv _(F)	Diagnosekriterien
Suzuki et al. [279]	2003	Japan	k.A.	733	735	64,3 ¹	48,6 ¹	k.A.	83,7%	57,40%	75%	k.A.	k.A.	ACR
Barton et al. [18]	2004	UK	kaukasisch	839	481	k.A.	k.A.	43 ¹	73,6%	56,00%	75,6%	k.A.	49,2% ² 31,2% ³	ACR 1987
Ikari et al. [131]	2005	Japan	japanisch	1194	939	57,6 ¹	38,5 ¹	k.A.	82,6%	40%	87,8%	k.A.	k.A.	ACR
Harney et al. [112]	2005	UK	kaukasisch	106	428	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	ACR 1987
Martinez et al. [188]	2005	Spanien	spanisch	354	498	k.A.	k.A.	53 ± 14	66,7%	k.A.	75%	k.A.	k.A.	ACR 1987
Kang et al. [142]	2006	Korea	koreanisch	545	392	50,3 ± 11,5	41,9 ± 14,1	37,9 ± 11,9	92%	88%	k.A.	k.A.	k.A.	ACR 1987
Fan et al. [80]	2008	China	chinesisch	70	81	50 ¹	k.A.	k.A.	82,9%	80,25%	k.A.	k.A.	84,29%	ACR
Chen et al. [43]	2011	China	„Chinese Han“	378	204	49,3 ± 13,7	46,2 ± 3,7	41,9 ± 14,4	76,2%	50,50%	k.A.	k.A.	k.A.	ACR 1987
Panati et al. [221]	2012	Indien	k.A.	95	56	42,08 ± 14,91	k.A.	k.A.	81,1%	k.A.	78,9%	56,80%	k.A.	ACR
Du et al. [61]	2014	China	„Chinese Han“	1038	1040	54,4 ± 13,5	40,8 ± 16,3	46,0 ± 14,4	81,4%	75,10%	78,40%	82,50%	k.A.	ACR 1987
Hashemi et al. [117]	2015	Iran	k.A.	150	150	44,9 ± 13,5	46,1 ± 12,6	k.A.	92,7%	89,33%	k.A.	k.A.	k.A.	ACR
Lim et al. [178]	2015	Korea	koreanisch	50	83	52,4 ± 12,2	51,4 ± 14,6	k.A.	86%	58%	k.A.	k.A.	k.A.	ACR
Shaker et al. [255]	2018	Ägypten	ägyptisch	104	112	39,5 ± 10,75	41 ± 11,13	k.A.	84,6%	76,79%	73%	k.A.	k.A.	ACR 1987

Tabelle 15: Übersicht zur Charakteristik der Studien des Polymorphismus PADI4_104

F= Fall-Gruppe, K= Kontroll-Gruppe, n= Anzahl, RF= Rheumafaktor, SD= Standardabweichung, Anti-CCP= Antikörper gegen cyclisches Citrullin, SE= HLA-DR-Epitop („Shared epitope“), k.A.= keine Angabe
1: Angabe ohne Standardabweichung, 2: HLA-DR4 Allel heterozygot; 3: HLA-DR4 Allel homozygot

5.4.2 Statistische Auswertung PADI4_104 im rezessiven und dominanten Modell

Die Daten der Genotyp-Verteilung, die aus den jeweiligen Studien in die Metaanalyse übernommen wurden, werden in Tabelle 16 dargestellt.

Autor	Jahr	Gesamtanzahl		Fälle			Kontrollen		
		Fälle	Kontrollen	TT	TC	CC	TT	TC	CC
Suzuki et al. [279]	2003	733	735	110	355	268	64	358	313
Barton et al. [18]	2004	839	481	95	388	356	49	205	227
Ikari et al. [131]	2005	1194	939	173	575	446	108	424	407
Harney et al. [112]	2005	106	428	45	48	13	177	198	53
Martinez et al.[188]	2005	354	498	57	157	140	71	232	195
Kang et al. [142]	2006	545	392	358		187	226		166
Fan et al. [80]	2008	70	81	18	30	22	11	22	48
Chen et al. [43]	2011	378	204	58	183	137	35	92	77
Panati et al. [221]	2012	95	56	19	48	28	25	23	8
Du et al. [61]	2014	1038	1040	670		368	603		437
Hashemi et al. [117]	2015	150	150	23	75	52	12	64	74
Lim et al. [178]	2015	50	83	10	23	17	6	42	35
Shaker et al. [255]	2018	104	112	70	2	32	88	6	18

Tabelle 16: Übersicht über die Genotyp-Verteilung des Polymorphismus PADI4_104

In der Analyse wurde aus diesen Daten ein rezessives (TT vs. TC+CC) und ein dominantes (TT+TC vs. CC) Modell erstellt. T steht hierbei für das risikobehaftete Allel, das in einigen Studien auch als „2“ definiert wurde. Im Gegensatz dazu steht C für das wilde Allel – teils als „1“ angegeben. Kang et al. [142] und Du et al. [61] unterschieden in ihren Angaben nicht zwischen der Heterozygoten- und Homozygoten-Frequenz des Risiko-Allels, weshalb die beiden Studien nicht für die Analyse im rezessiven Modell herangezogen werden konnten.

Somit konnten lediglich elf der dreizehn Studien in die statische Auswertung des rezessiven Modells aufgenommen werden. Im Cochran's Q-Test lag der p-Wert bei $< 0,0001$, sodass nach dem Random Effects Model untersucht wurde. Die Ergebnisse dieser Analyse sind in Form eines Forest Plots in Abbildung 18 dargestellt. Die Odds Ratio der Gesamtanalyse lag bei 1,16 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,88 bis 1,52. Das Ergebnis ist somit nicht statistisch signifikant.

Im dominanten Modell, mit den Daten aus den gesamten dreizehn Studien, betrug der p-Wert des Cochran's Q-Test 0,0012. Somit fand auch hier das Random Effects Model Anwendung. Es zeigte sich mit der Odds Ratio von 1,21 und einem 95%-Konfidenzintervall von 1,04 bis 1,41 ein signifikantes Ergebnis. Die detaillierten Ergebnisse zeigt Abbildung 19.

Auch zu dem PADI4_104 Polymorphismus wurden insgesamt sechs Sensitivitätsanalysen je im rezessiven und dominanten Modell durchgeführt. Die Ergebnisse wurden ebenfalls in Form von Forest Plots dargestellt und sind, zusammen mit den Funnel Plots der Bias-Testung, im Anhang (8.1.4) zu finden.

Die erste Analyse schloss diejenigen Studien aus, die keine Informationen zum Hardy-Weinberg-Equilibrium veröffentlichten oder angaben, dass das Equilibrium nach deren Kriterien nicht erfüllt sei (siehe Tabelle 14). Somit wurden sechs Studien aus der Analyse ausgeschlossen. Im rezessiven Modell erzielte die Odds Ratio 1,20 (95%-CI; 1,02-1,42) im Gegensatz zur Gesamtanalyse ein signifikantes Ergebnis. Im dominanten Modell konnte bei einer Odds Ratio von 1,26 (95%-CI; 1,15-1,38) ebenfalls Signifikanz gezeigt werden.

Parallel zur ersten Sensitivitätsanalyse wurden in der zweiten diejenigen Studien ausgeschlossen, die nach eigener Errechnung das HWE nicht erfüllten oder die Errechnung aufgrund fehlender Daten nicht möglich war. Somit wurden fünf Publikationen ausgeschlossen. Im rezessiven Modell wurde eine Odds Ratio von 1,10 (95%-CI; 0,83-1,47) errechnet. Das Ergebnis ist analog der Gesamtanalyse und gegensätzlich zur ersten Sensitivitätsanalyse nicht statistisch signifikant. Im dominanten Modell zeigte sich mit der Odds Ratio von 1,19 (95%-CI; 1,06-1,32) wie bei den bisherigen Ergebnissen ein signifikantes Ergebnis.

Da Studien mit geringen Fallzahlen nur mäßig repräsentativ sind, wurden in einer dritten Sensitivitätsanalyse diejenigen Publikationen ausgeschlossen, die weniger als 100 Patienten mit rheumatoider Arthritis untersuchten. Somit flossen die Studien von Panati et al. [221], Fan et al. [80] und Lim et al. [178] nicht mit in die Analyse ein. Das rezessive Modell zeigte ein nicht signifikantes Ergebnis (Odds Ratio 1,18 (95%-CI; 0,94-1,48), während im dominanten Modell Signifikanz nachgewiesen werden konnte (Odds Ratio 1,21 (95%-CI; 1,07-1,37)).

Zwei Studien (Shaker et al. [255] und Harney et al. [112]) zeigten in der Datenanalyse Unterschiede zu den übrigen Studien. In beiden Untersuchungen zeigte der homozygote Genotyp des T-Allels eine höhere Fallzahl als diejenige des wilden C-Allels. Aus diesem Grund wurden die beiden Studien in der vierten Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen. Hier konnte im rezessiven Modell analog der Gesamtanalyse keine Signifikanz gezeigt werden (Odds Ratio 1,26 (95%-CI; 0,93-1,70)). Im dominanten Modell zeigte sich mit einer Odds Ratio von 1,27 (95%-CI; 1,11-1,46) gleich der Gesamtanalyse ein signifikantes Ergebnis.

In der fünften Sensitivitätsanalyse wurden die Studien von Shaker et al. [255] und Panati et al. [221] ausgeschlossen, da diese in der Gesamtanalyse im dominanten oder rezessiven Modell eine Odds Ratio zeigten, die auf einen signifikanten protektiven Effekt des Polymorphismus hinwiesen. Die Studie von Panati et al. [221] zeigte im rezessiven Modell eine Odds Ratio von 0,31 (95%-CI; 0,14-0,68), die Untersuchung von Shaker et al. [255] im dominanten Modell von 0,43 (95%-CI; 0,21-0,87). Die Metaanalyse unter Ausschluss der beiden Studien ergab im rezessiven Modell eine Odds Ratio von 1,32 (95%-CI; 1,15-1,52). Somit zeigt diese Analyse, im Gegensatz zu vielen bisherigen Analysen, im rezessiven

Modell eine statistische Signifikanz auf. Im dominanten Modell war das Ergebnis mit einer Odds Ratio von 1,28 (95%-CI; 1,18-1,39) ebenfalls statistisch signifikant.

In die sechste Sensitivitätsanalyse wurden lediglich die Studien eingeschlossen, deren Ursprungsland auf dem asiatischen Kontinent lag. Aus diesem Grund wurden die Publikationen von Barton et al. [18], Harney et al. [112], Martinez et al. [188] und Shaker et al. [255] ausgeschlossen und insgesamt sieben Studien in die Untersuchung aufgenommen. Im rezessiven Modell war hierbei keine statistische Signifikanz nachweisbar (Odds Ratio 1,32 (95%-CI; 0,87-2,01)). Das dominante Modell zeigte mit einer Odds Ratio von 1,33 (95%-CI; 1,14-1,56) ein signifikantes Ergebnis.

Schlussfolgernd bestätigen die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen im dominanten Modell stets die statistische Signifikanz der Gesamtanalyse. Im Gegensatz dazu zeigen die Ergebnisse des rezessiven Modells Diskrepanzen auf. So waren lediglich die Ergebnisse der ersten und fünften Sensitivitätsanalyse statistisch signifikant.

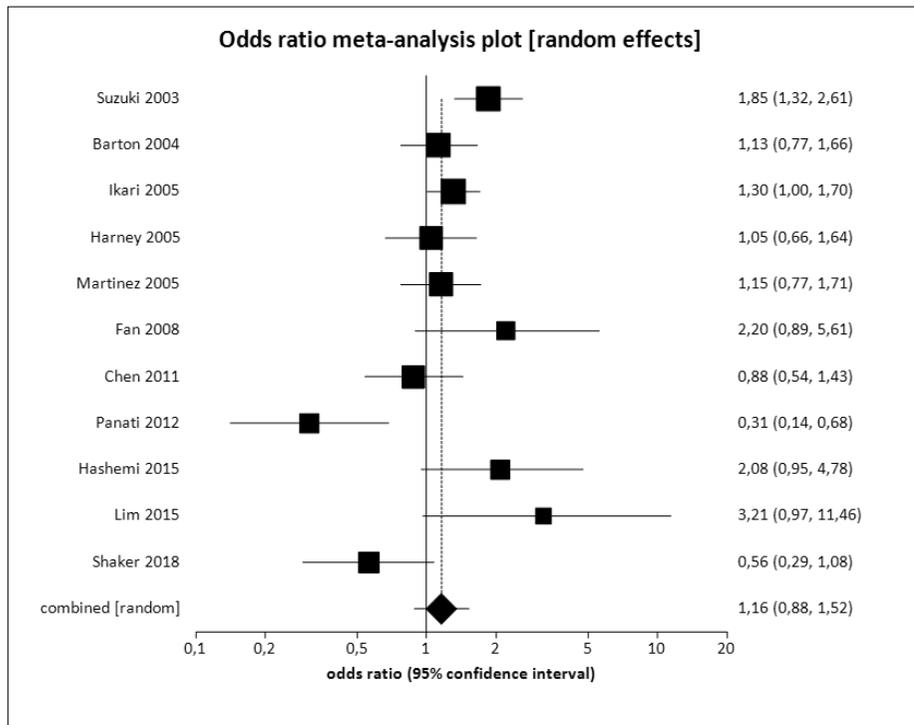


Abbildung 18: Forest Plot zum rezessiven Modell des Polymorphismus PADI4_104 im Random Effects Model

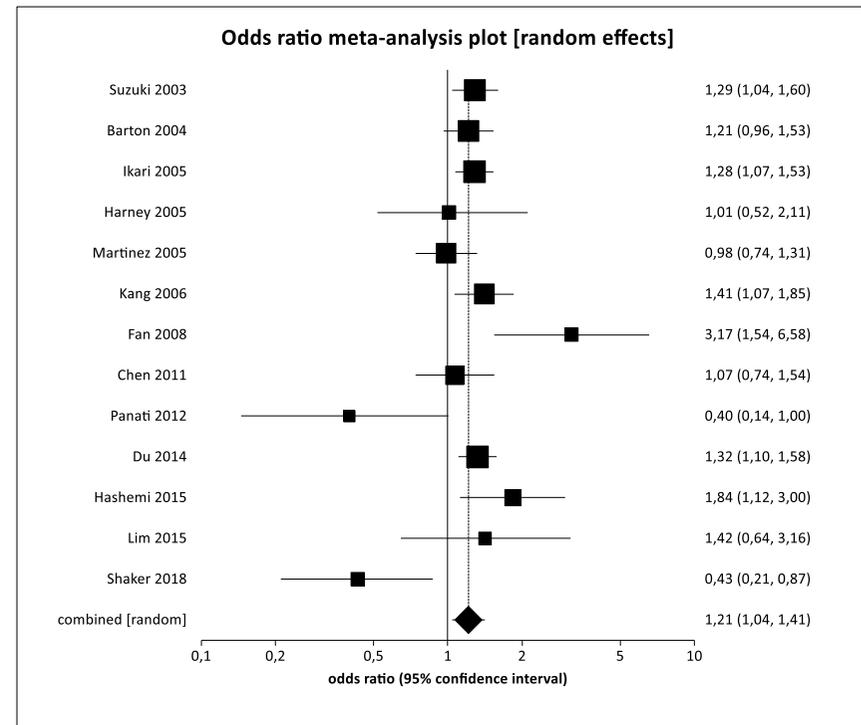


Abbildung 19: Forest Plot zum dominanten Modell des Polymorphismus PADI4_104 im Random Effects Model

Zur Testung des Publication-Bias wurde für das dominante und rezessive Modell jeweils der Egger-Test durchgeführt und zusätzlich ein Funnel Plot erstellt.

Im rezessiven Modell lag der p-Wert des Egger-Tests bei 0,6835, der zugehörige Funnel Plot ist in Abbildung 20 abgebildet. Das dominante Modell erzielte im Egger-Test einen p-Wert von 0,4212, den zu diesem Modell erstellte Funnel Plot zeigt Abbildung 21. Da die Verteilung der der Funnel Plots nahezu symmetrisch ist, ist in beiden Fällen ein Publication-Bias als unwahrscheinlich zu werten. Die Ergebnisse der Egger-Tests unterstützen diese These.

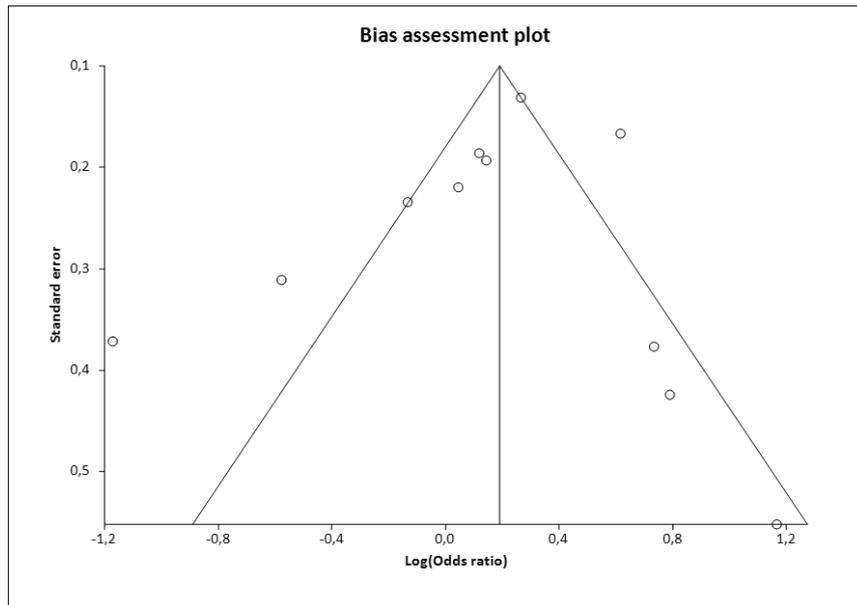


Abbildung 20: Funnel Plot des rezessiven Modells des Polymorphismus PADI4_104

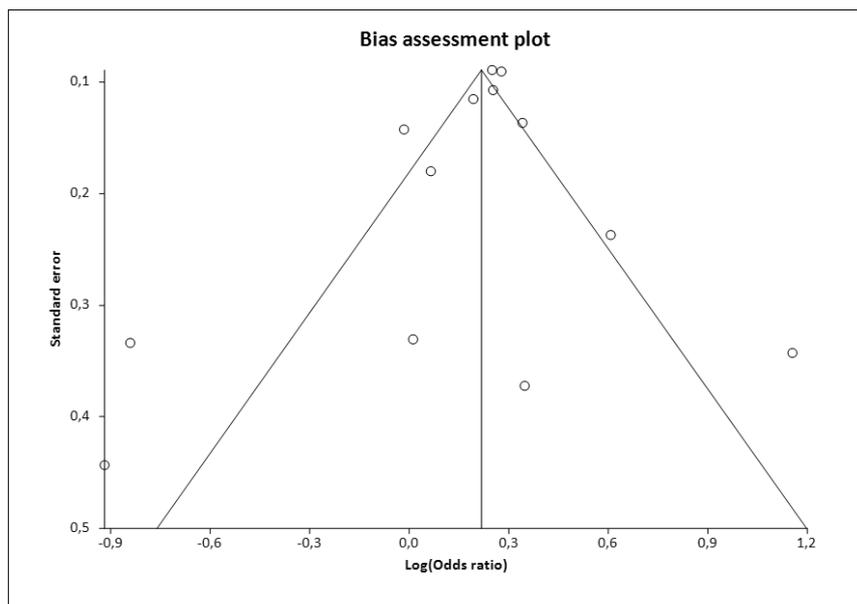


Abbildung 21: Funnel Plot des dominanten Modells des Polymorphismus PADI4_104

5.5 Polymorphismus PADI4_94 (rs2240340)

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Literaturanalyse, welche den Zusammenhang zwischen dem SNP PADI4_94 und der rheumatoiden Arthritis untersuchte, nach zuvor beschriebenem Muster präsentiert.

5.5.1 Literaturrecherche und -auswertung (*Systematic review*)

Wie bereits unter 5.4.1 ausgeführt, wurde die Literatursammlung analog des Polymorphismus PADI_104 mit der identischen Anzahl an Studien begonnen.

26 dieser 159 Publikationen konnten nicht mit den verfügbaren Ressourcen der Universität des Saarlandes im Volltext geöffnet werden. Aus diesem Grund wurde anhand der Zusammenfassung, die der Öffentlichkeit frei zur Verfügung stand, eine primäre Selektion durchgeführt. So konnten insgesamt 25 Studien ausgeschlossen werden. Da eine Studie in dem Kurzabschnitt den Einschlusskriterien dieser Metaanalyse entsprach, wurde der Volltext von einer anderen Universität der Volltext bereitgestellt. Nach erneuter Prüfung konnte diese Studie so mit in die Metaanalyse aufgenommen werden.

133 Publikationen waren entweder frei zugänglich oder der Universität des Saarlandes zur Verfügung gestellt. Anhand des Volltextes konnte gezeigt werden, dass 118 Studien nicht die Anforderungen dieser Analyse erfüllten. 15 Studien konnten inkludiert werden. Somit beinhaltet die Metaanalyse zum Polymorphismus PADI4_94 insgesamt 16 Studien. Abbildung 22 veranschaulicht das Vorgehen in Form eines Flow-Charts.

Die 16 Publikationen beinhalten insgesamt 18 Fall-Kontroll-Gruppen, da zwei Publikationen jeweils zwei verschiedene Kollektive vorstellten. Plenge et al. [226] differenzierten zwischen einer Fall-Kontroll-Gruppe aus Schweden (EIRA-Studie) und aus den USA (NARAC-Studie). Costenbader et al. [52] hingegen unterschieden nicht nach Herkunftsland, sondern anhand der Quelle, die den Autoren die Patientenproben zur Untersuchung stellten, und deren Erscheinungsjahren. So unterschied diese Publikation in eine NHS („Nurses' Health Study“ von 1992) -Gruppe und in eine NHSII („Nurses' Health Study“ 2 von 1989) -Gruppe. Tabelle 18 fasst alle Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeit detailliert zusammen.

Gesamt konnten 13.213 Patienten mit rheumatoider Arthritis und 11.020 Kontroll-Personen in der Metaanalyse untersucht werden. Bei den Erkrankten wurden Fall-Gruppen mit einer Anzahl zwischen 49 und 3.732 Patienten untersucht, in den Kontroll-Gruppen lagen die Gruppengrößen zwischen 47 und 3.039 Personen. Die einbezogenen Publikationen wurden zwischen den Jahren 2003 und 2017 veröffentlicht. Sie stammten aus 10 verschiedenen Ländern: Drei Publikationen wurden in China, drei in Japan, drei in den USA und zwei in England veröffentlicht. Jeweils eine Studie wurde in Ägypten, Schweden, Singapur, Spanien, Tunesien und Ungarn publiziert.

Unter der Annahme, dass „weißhäutige Ungarer“ [227], Europäer, Spanier und nordamerikanische Ureinwohner („Ojibway oder Ojicree“ [68]) zur kaukasischen Ethnie zugeordnet werden, untersuchten neun Studien Kaukasier. Zu beachten gilt, dass nur vier dieser Studien ihre Population ausdrücklich als kaukasisch definierten. Sechs Studien untersuchten Menschen asiatischer Herkunft, hierbei wurden vier Gruppen der chinesischen und zwei der japanischen Ethnie zugeteilt. Die Publikation von Ben Hassine et al. [23] beschrieb die Untersuchten lediglich als tunesisch, wohingegen zwei Publikationen keine Angabe zur Ethnie machten.

Die RA-Patienten waren im Durchschnitt über alle Studien zum Zeitpunkt der jeweiligen Studie 53,39 Jahre alt. Die jüngste Fallgruppe war im Mittel 36,2 Jahre, die älteste 64,31 Jahre alt. Die Erkrankten waren hingegen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im über alle Studien gemittelten Durchschnitt 45,25 Jahre alt. Die jüngste Fallgruppe hatte dabei ein mittleres Alter von 32 Jahren, die älteste Fallgruppe von 57 Jahren.

Sechs Publikationen machten keine Angaben zum Alter bei Studienzeitpunkt, fünf Publikationen veröffentlichten keine Informationen zum Alter bei Diagnosestellung. Ben Hassine et al. [23] gaben das Alter der Untersuchten im Median und nicht im Mittelwert an, weshalb die Studie in diesen Altersanalysen vernachlässigt wurde.

Die Kontroll-Personen wiesen im Durchschnitt zum Zeitpunkt der Studie ein mittleres Alter von 44,28 Jahren auf. Die jüngste Kontrollgruppe war im Mittel 31,1 Jahre alt, die älteste im Mittel 57 Jahre. Neun Studien veröffentlichten zum Alter der Kontrollen keine Informationen.

Der Anteil an weiblichen RA-Patienten überwiegt in jeder Fall-Kontroll-Gruppe. Im Durchschnitt waren 81,14% der Erkrankten Frauen. Den niedrigsten Frauenanteil wies hierbei mit 66,70% die Studie von Martinez et al. [188] auf. Costenbader et al. [52] untersuchten in beiden Gruppen ausschließlich Frauen, sodass sie mit 100% den größten Frauenanteil darlegen. Da das weibliche Geschlecht und der Beruf einer Krankenschwester in diesem Fall Voraussetzung zur Teilnahme an der Studie waren, vertritt die Studie ausschließlich dieses Patientenkollektiv. Repräsentativer ist deshalb mit 89% die Studie von Hegab et al. [119] als größter Frauenanteil dieser Metaanalyse.

Die Analyse von Untersuchungsergebnissen in der Diagnostik der RA-Patienten zeigte Folgendes: Im Durchschnitt waren 74,17% der Erkrankten positiv auf den Rheumafaktor getestet, dabei lagen die prozentualen Anteile der Positiv-Getesteten in den einzelnen Fallgruppen zwischen 55% und 88%. Sechs Studien veröffentlichten hierzu keine Ergebnisse. Im Gegensatz waren durchschnittlich 71,74% der Erkrankten Anti-CCP positiv (Spanne: 46,7%-100%). Da neun Publikationen keine Informationen hierzu aufwiesen, ist dieses Ergebnis jedoch für die Gesamtanalyse wenig repräsentativ. In der Studie von Goh et al. [98] wurden alle Patienten positiv auf den Anti-CCP Antikörper getestet. Dies lässt vermuten, dass lediglich diejenigen Patienten in die Analyse aufgenommen wurden, welche entsprechend getestet wurden.

Zu beachten ist außerdem, dass die Angaben zur Testung des Rheumafaktors und des Anti-CCP-Antikörpers nicht in allen Studien bei jedem Erkrankten untersucht werden konnten. In den Studien von

Hegab et al. [119], Du et al. [61] und El-Gabalawy et al. [68] wurden zu weniger Patienten Informationen veröffentlicht als in die Fall-Gruppe eingeschlossen wurden. So gaben beispielsweise Hegab et al. [119] bei einer Fallzahl von 373 Erkrankten den RF-Status von lediglich 223 Patienten und den Anti-CCP-Status von 301 Patienten an.

In Bezug auf das *Shared Epitope* konnten in vier Studien Informationen gefunden werden. Plenge et al. [226] präsentierten die Ergebnisse der Testung in beiden Studien. Hier lag der Anteil der RA-Patienten, die ein solches Epitop aufwiesen, bei 49% und 62%. In der Population von Poór et al. [227] lag dieser Anteil bei 75,8%. Im Gegensatz dazu differenzierten El-Gabalawy et al. [68] in dessen Studie zwischen dem Anteil der Erkrankten mit dem homozygoten (32%) und dem heterozygoten Vorliegen (82%) des HLA-DRB1-Allels.

Im Hinblick auf das Erfüllen der standardisierten Diagnosekriterien publizierten Burr et al. [36] und El-Gabalawy et al. [68] keine Daten. In den Studien von Costenbader et al. [52] erfüllten in der NHS-Gruppe 84% der Erkrankten die Diagnosekriterien und in der NHSII-Gruppe 96%. In allen weiteren Fall-Gruppen wurden die Kriterien erfüllt.

In der Fall-Gruppe der Studie von Takata et al. [285] wurde neben der Diagnosekriterien vorausgesetzt, dass die Rheumatoide Arthritis bereits mindestens drei Jahre vor Studienbeginn vorlag. Nur bei Erfüllen dieser beiden Eigenschaften wurden die Erkrankten in die Untersuchung aufgenommen.

Auch Plenge et al. [226] definierten neben dem Erfüllen der RA-Diagnosekriterien weitere Bedingungen um in die Studien einbezogen zu werden. So mussten die an Rheumatoider Arthritis Erkrankten zusätzlich einen Verwandten mit diagnostizierter Rheumatoider Arthritis haben.

Eine Übersicht über den Status des Hardy-Weinberg-Equilibrium der Kontroll-Gruppen zeigt Tabelle 17. Neben der Isolierung der Informationen aus den Studien erfolgte eine rechnerische Prüfung. Veröffentlicht wurden in drei Publikationen keine Details zum Hardy-Weinberg-Equilibrium, alle Weiteren definierten das Equilibrium als erfüllt. Die Rechnung zeigte, dass in nahezu allen Studien das HWE nicht statistisch signifikant abgelehnt werden und so als erfüllt definiert werden konnte. In der Studie von Du et al. [61] war eine Errechnung nicht möglich, da hierfür benötigte Daten nicht veröffentlicht wurden.

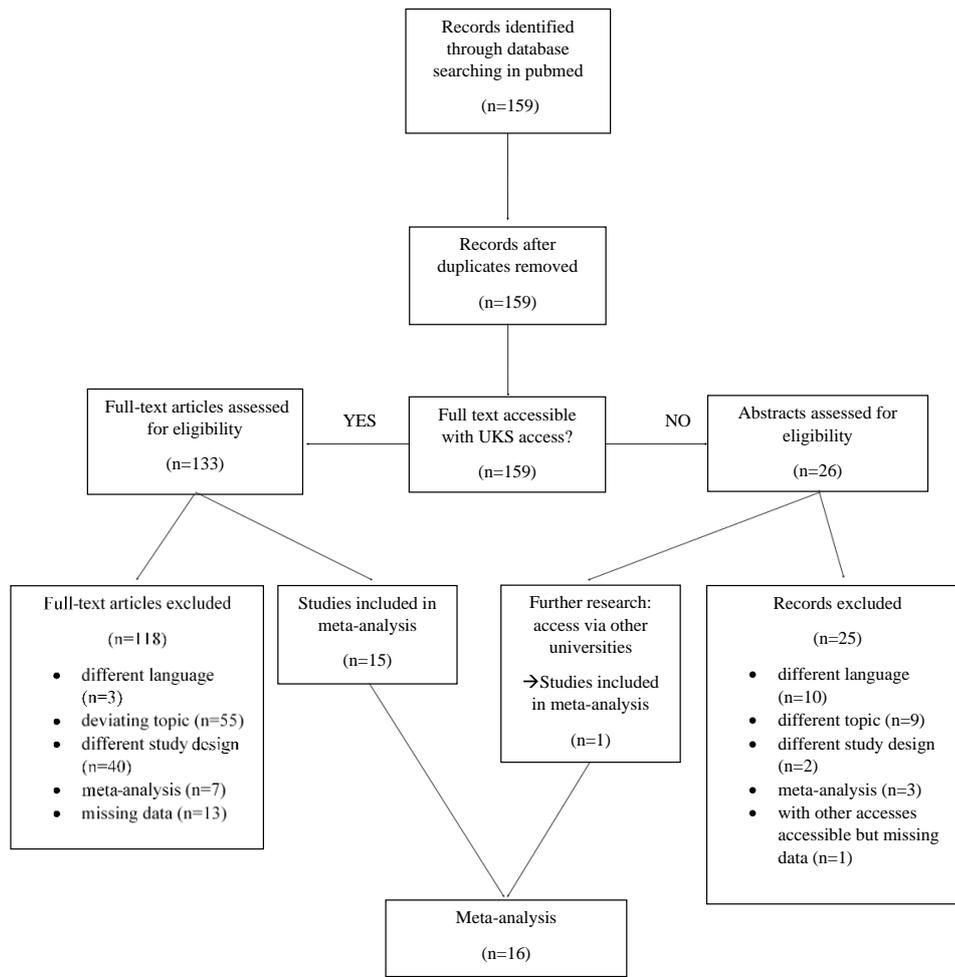


Abbildung 22: Flow-Chart zur Literaturrecherche Polymorphismus PADI4_94
n = Anzahl an Publikationen, UKS = Universitätsklinikum des Saarlandes

Autor	Jahr	HWE der Studie	errechnetes HWE
Suzuki et al. [279]	2003	k.A.	erfüllt
Ikari et al. [131]	2005	erfüllt	erfüllt
Harney et al. [112]	2005	k.A.	erfüllt
Martinez et al. [188]	2005	erfüllt	erfüllt
Plenge et al. [226]	2005	erfüllt	erfüllt
Poór et al. [227]	2007	erfüllt	erfüllt
Costenbader et al. [52]	2008	erfüllt	erfüllt
Takata et al. [285]	2008	erfüllt	erfüllt
Burr et al. [36]	2010	k.A.	erfüllt
El-Gabalawy et al. [68]	2011	erfüllt	erfüllt
Chen et al. [43]	2011	erfüllt	erfüllt
Cheng et al. [45]	2012	erfüllt	erfüllt
Ben Hassine et al. [23]	2012	erfüllt	erfüllt
Du et al. [61]	2014	erfüllt	Errechnung nicht möglich
Hegab et al. [119]	2016	erfüllt	erfüllt
Goh et al. [98]	2017	erfüllt	erfüllt

Tabelle 17: Vergleich zwischen den Angaben und der Errechnung des Hardy-Weinberg-Equilibriums (HWE) PADI4_94
Signifikanzniveau: 5%

k.A.= keine Angabe, erfüllt= nicht statistisch signifikant abgelehnt, nicht erfüllt= statistisch signifikant abgelehnt

Autor	Jahr	Land	Ethnie	n _(F)	n _(K)	mittleres Alter und SD bei Studie _(F)	mittleres Alter und SD bei Diagnose _(F)	mittleres Alter und SD _(K)	Anteil Frauen _(F)	RF positiv _(F)	Anti-CCP positiv _(F)	SE positiv _(F)	Diagnosekriterien
Suzuki et al. [279]	2003	Japan	k.A.	822	646	64,3 ¹	k.A.	48,6 ¹	83,7%	75%	k.A.	k.A.	ACR
Ikari et al. [131]	2005	Japan	japanisch	1201	944	57,6 ¹	k.A.	38,5 ¹	82,6%	87,8%	k.A.	k.A.	ACR
Harney et al. [112]	2005	England	kaukasisch	100	94	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	ACR 1987
Martinez et al. [188]	2005	Spanien	spanisch	248	394	k.A.	53 ± 14	k.A.	66,7%	75%	k.A.	k.A.	ACR 1987
Plenge et al. [226]	2005	Schweden (EIRA)	europäisch	1498	858	k.A.	51,7 ± 12,8	k.A.	70,6%	66,2%	60,9%	49%	ACR 1987
		USA (NARAC)		895	748	k.A.	39,4 ± 13,1	k.A.	77,4%	78,2%	77,8%	62%	ACR 1987
Poór et al. [227]	2007	Ungarn	„hellhäutige Ungarer“	261	120	56,3 ± 13,4	40,4 ± 10,2	k.A.	83,9%	74,6%	65,5%	75,8%	ACR 1987
Costenbader et al. [52]	2008	USA	kaukasisch	217	214	57 ± 9	57 ± 9	57 ± 9	100%	57%	k.A.	k.A.	ACR 84%
				49	47	43 ± 5	43 ± 5	43 ± 5		55%			ACR 96%
Takata et al. [285]	2008	Japan	japanisch	946	503	61,8 ± 12,5	49,0 ± 14,9	39,8 ± 16,9	79,1%	k.A.	k.A.	k.A.	ACR
Burr et al. [36]	2010	England	kaukasisch	3732	3039	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
El-Gabalawy et al. [68]	2011	USA	Nordamerikanische Ureinwohner	333	490	k.A.	k.A.	k.A.	82%	88%	91%	82% ³ 32% ⁴	k.A.
Chen et al. [43]	2011	China	„Chinese Han“	378	204	49,3 ± 13,7	41,9 ± 14,4	46,2 ± 3,7	76,2%	k.A.	k.A.	k.A.	ACR 1987
Cheng et al. [45]	2012	China	chinesisch	324	695	53,6 ± 15,5	44,9 ± 12,6	53,5 ± 11,4	75,1%	80,9%	49,5%	k.A.	ACR 1987
Ben Hassine et al. [23]	2012	Tunesien	tunesisch	120	125	49 ²	48 ²	k.A.	85%	k.A.	k.A.	k.A.	ACR 1987
Du et al. [61]	2014	China	„Chinese Han“	1216	1021	54,4 ± 13,5	46,0 ± 14,4	40,8 ± 16,3	81,4%	78,4%	82,5%	k.A.	ACR 1987
Hegab et al. [119]	2016	Ägypten	k.A.	373	378	36,2 ± 21,2	32 ± 18,5	k.A.	89%	73,7%	46,7%	k.A.	ACR 1987
Goh et al. [98]	2017	Singapur	chinesisch	500	500	53,8 ± 11,7	45,3 ± 12,2	31,1 ± 9,1	84,40%	k.A.	100%	k.A.	ACR 1987

Tabelle 18: Übersicht zur Charakteristik der Studien des Polymorphismus PADI4_94

Altersangaben in Jahren; F= Fall-Gruppe, K= Kontroll-Gruppe, n= Anzahl, RF= Rheumafaktor, SD= Standardabweichung, Anti-CCP= Antikörper gegen cyclisches Citrullin, SE= HLA-DR-Epitop („Shared epitope“), k.A.= keine Angabe; 1: ohne Standardabweichung, 2: Angabe im Median, 3: HLA-DRB1 Allel heterozygot; 4: HLA-DRB1 Allel homozygot

5.5.2 Statistische Auswertung PADI4_94 im rezessiven und dominanten Modell

Die Daten der Genotyp-Analysen wurden aus den Studien übernommen und in Tabelle 19 dargestellt. Zur statistischen Auswertung wurde ein dominantes (TT+TC vs. CC bzw. AA+AG vs. GG) und ein rezessives (TT vs. TC+CC bzw. AA vs. AG+GG) Modell definiert.

Autor	Jahr	Gesamtanzahl		Fälle			Kontrollen		
		Fälle	Kontrollen	TT/AA	TC/AG	CC/GG	TT/AA	TC/AG	CC/GG
Suzuki et al. [279]	2003	822	646	240	415	167	252	305	89
Ikari et al. [131]	2005	1201	944	237	599	365	147	453	344
Harney et al. [112]	2005	100	94	23	37	40	13	44	37
Martinez et al. [188]	2005	248	394	49	116	83	75	189	130
Plenge et al. (EIRA) [226]	2005	1498	858	244	737	517	153	393	312
Plenge et al. (NARAC) [226]	2005	895	748	184	447	264	134	335	279
Poór et al. [227]	2007	261	120	24	117	120	7	52	61
Costenbader et al. (NHS) [52]	2008	217	214	34	107	76	37	101	76
Costenbader et al. (NHSII) [52]	2008	49	47	11	16	22	8	21	18
Takata et al. [285]	2008	946	503	188	470	288	76	249	178
Burr et al. [36]	2010	3732	3039	653	1841	1238	513	1508	1018
El-Gabalawy et al. [68]	2011	333	490	84	159	90	121	255	114
Chen et al. [43]	2011	378	204	78	192	108	44	94	66
Ben Hassine et al. [23]	2012	120	125	33	64	23	32	58	35
Cheng et al. [45]	2012	324	695	70	152	102	112	339	244
Du et al. [61]	2014	1216	1021	876		340	660		361
Hegab et al. [119]	2016	373	378	81	197	95	104	171	103
Goh et al. [98]	2017	500	500	113	240	147	86	235	179

Tabelle 19: Übersicht über die Genotyp-Verteilung des Polymorphismus PADI4_94

Im rezessiven Modell wurden lediglich 17 der 18 Fall-Kontroll-Gruppen in die Metaanalyse aufgenommen, da Du et al. [61] nicht zwischen der Heterozygotie und Homozygotie des mutierten Allels unterschieden und eine rezessive Untersuchung deshalb nicht möglich war.

Der p-Wert des Cochran's Q-Tests lag in diesem Modell bei $p = 0,001$, sodass im Random Effects Model untersucht wurde. Die Odds Ratio betrug 1,08 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,94 bis 1,23. Das Ergebnis dieser Metaanalyse ist somit nicht statistisch signifikant. Abbildung 23 zeigt die Ergebnisse des rezessiven Modells in Form eines Forest Plots.

In die Analyse des dominanten Modells konnten alle Studien integriert werden. Die Gesamtanalyse zeigte im Cochran's Q-Test einen p-Wert von $p = 0,0003$, sodass auch hier im Random Effects Model gearbeitet wurde. Die Odds Ratio der Metaanalyse lag mit 1,12 und einem 95% Konfidenzintervall von 1,01 bis 1,23 im statistisch signifikanten Bereich. Abbildung 24 veranschaulicht die Ergebnisse in Form eines Forest Plots.

Auch zu diesem Polymorphismus wurden zusätzlich zur Gesamtanalyse Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Ergebnisse in Form von Forest Plots sind zusammen mit der Bias-Testung im Anhang (8.1.5) zu finden.

In der ersten spezifischen Analyse wurden diejenigen Publikationen ausgeschlossen, die keine Angabe zum Hardy-Weinberg-Equilibrium (HWE) machten. Somit wurden die Studien von Suzuki et al. [279], Harney et al. [112] und Burr et al. [36] eliminiert. Im rezessiven Modell war mit einer Odds Ratio von 1,13 (95%-CI; 1,03-1,23) das Ergebnis im Gegensatz zur Gesamtanalyse statistisch signifikant. Das dominante Modell erzielte, analog zur Gesamtanalyse, ebenfalls ein statistisch signifikantes Ergebnis (Odds Ratio 1,22 (95%-CI; 1,14-1,30)).

In der zweiten Sensitivitätsanalyse wurden Studien untersucht, deren HWE in der Errechnung als erfüllt definiert wurde. Da dies bei der Publikation von Du et al. [61] nicht möglich war, wurde diese Studie ausgeschlossen. Im rezessiven Modell entsprach die Analyse der der Gesamtanalyse. Im dominanten Modell konnte mit einer Odds Ratio von 1,01 (95%-CI; 0,99-1,22) im Gegensatz zur Gesamtanalyse keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden.

Die dritte Sensitivitätsanalyse untersuchte ausschließlich Studien, deren RA-Patienten mit Sicherheit die ACR-Diagnosekriterien erfüllten. Somit mussten die Publikationen von Burr et al. [36] und El-Gabalawy et al. [68] aus der Untersuchung entfernt werden. Mit einer Odds Ratio von 1,09 (95%-CI; 0,93-1,29) im rezessiven Modell konnte keine Signifikanz gezeigt werden. Im Gegensatz dazu lag die Odds Ratio des dominanten Modells im statistisch signifikanten Bereich (Odds Ratio 1,16 (95%-CI; 1,04-1,29)).

In der vierten spezifischen Analyse wurde einzig die Publikation von Suzuki et al. [279] ausgeschlossen, da die Anzahl der Patienten mit einem homozygot vorliegenden T-Allels höher war als die des wilden C-Allels. Unter der Annahme, dass das T-Allel rezessiv vererbt wurde, zeigte sich mit einer Odds Ratio von 1,11 (95%-CI; 0,93-1,29) ein statistisch signifikantes Ergebnis. Statistische Signifikanz konnte auch im dominanten Modell mit einer Odds Ratio von 1,17 (95%-CI; 1,07-1,27) gezeigt werden.

In der fünften Sensitivitätsanalyse wurden spezifisch Studien untersucht, die in Ländern des Kontinents Asien veröffentlicht wurden. Neun Publikationen wurden aus diesem Grund ausgeschlossen (vgl. Tabelle 18). Im rezessiven Modell flossen sechs Studien in die Analyse ein. Das Ergebnis lag mit einer Odds Ratio von 1,09 (95%-CI; 0,98-1,22) nicht im signifikanten Bereich. Auch im dominanten Modell war das Ergebnis mit einer Odds Ratio von 1,17 (95%-CI; 0,97-1,41) nicht statistisch signifikant.

Die sechste Analyse wurde durchgeführt, um diejenigen Studien zu untersuchen, die nicht in den Ländern Asiens publiziert wurden. Eingeschlossen wurden folglich die Veröffentlichungen, die in der fünften Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen wurden. Hierbei zeigte sich, dass auch in dieser Analyse weder im rezessiven (Odds Ratio 1,02 (95%-CI; 0,94-1,12)) noch im dominanten Modell Odds Ratio 1,07 (95%-CI; 1,00-1,15)) statistische Signifikanz nachgewiesen werden konnte.

Die siebte und letzte Sensitivitätsanalyse zeigt eine Metaanalyse von Studien, die in Europa veröffentlicht wurden. Fünf Publikationen (vgl. Tabelle 18) wurden in die Analyse aufgenommen. Auch hier zeigte sich weder im rezessiven (Odds Ratio 1,05 (95%-CI; 0,96-1,16), noch im dominanten Modell (Odds Ratio 1,08 (95%-CI; 1,00-1,17) ein signifikantes Ergebnis.

Insgesamt zeigen sich innerhalb der Sensitivitätsanalysen differente Ergebnisse. Diese Diskrepanz spiegelt sich teils auch zwischen dem rezessiven und dem dominanten Modell wider.

Abbildung 25 und Abbildung 26 zeigen die im Rahmen der Bias-Testung erstellten Funnel Plots zum rezessiven bzw. dominanten Modell. In beiden Gruppen ist die Verteilung nahezu symmetrisch. Der Egger-Test ergab im rezessiven Modell einen Wert von $p = 0,3813$, im dominanten Modell $p = 0,934$. Schlussfolgernd ist ein Publication-Bias in beiden Fällen sehr unwahrscheinlich.

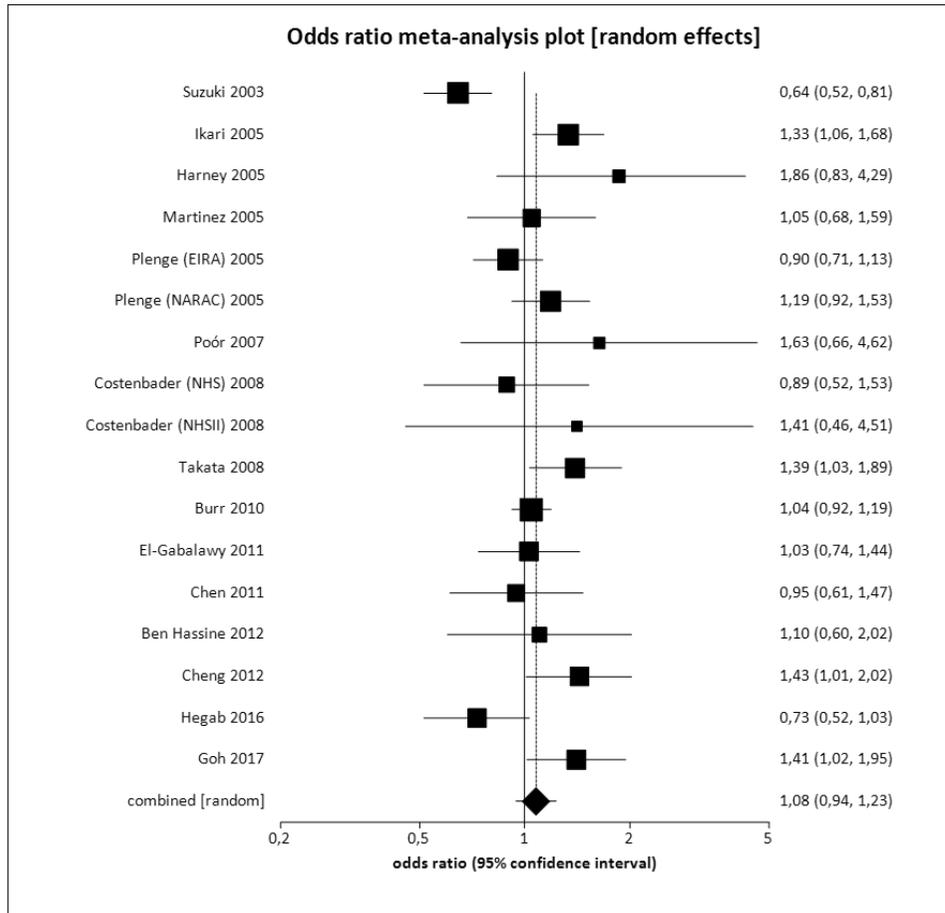


Abbildung 23: Forest Plot zum rezessiven Modell des Polymorphismus PADI4_94 im Random Effects Model

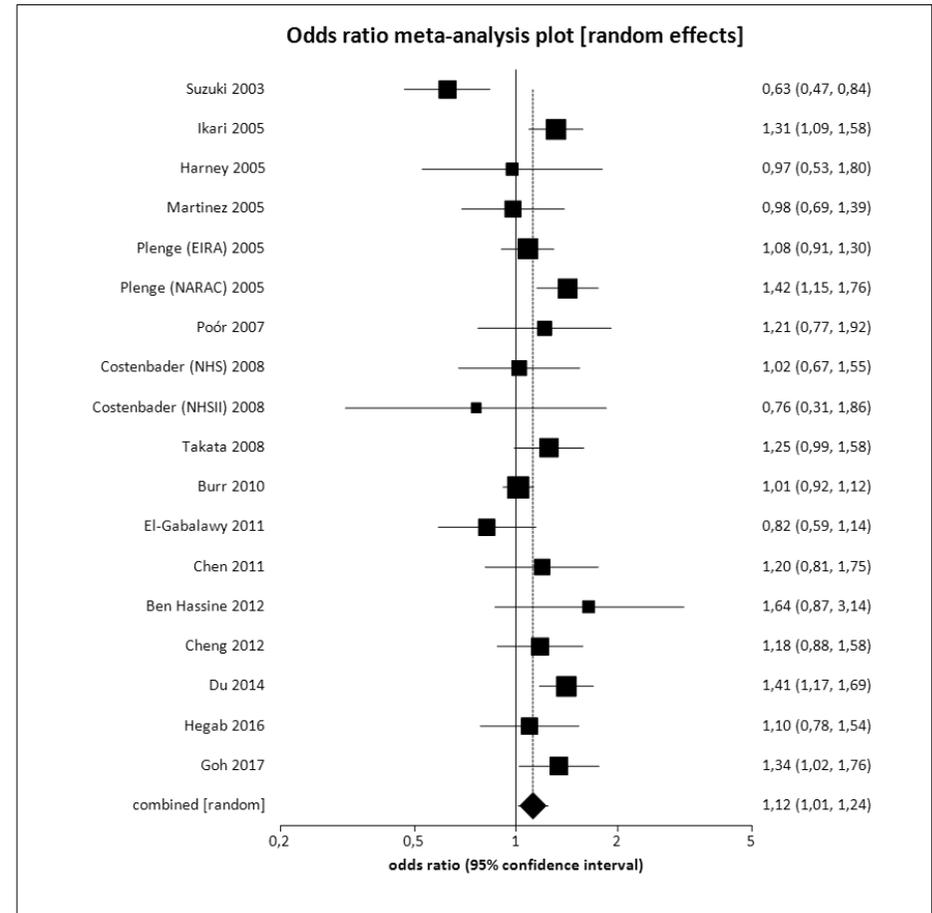


Abbildung 24: Forest Plot zum dominanten Modell des Polymorphismus PADI4_94 im Random Effects Model

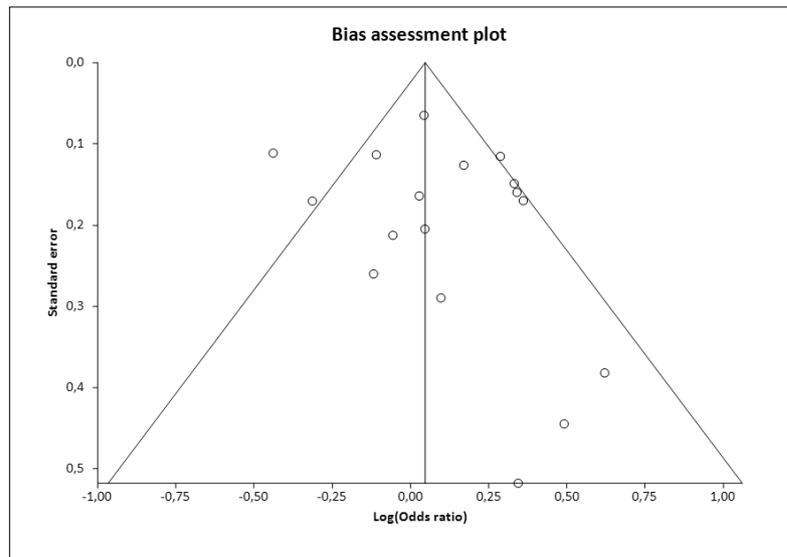


Abbildung 25: Funnel Plot des rezessiven Modells des Polymorphismus PADI4_94

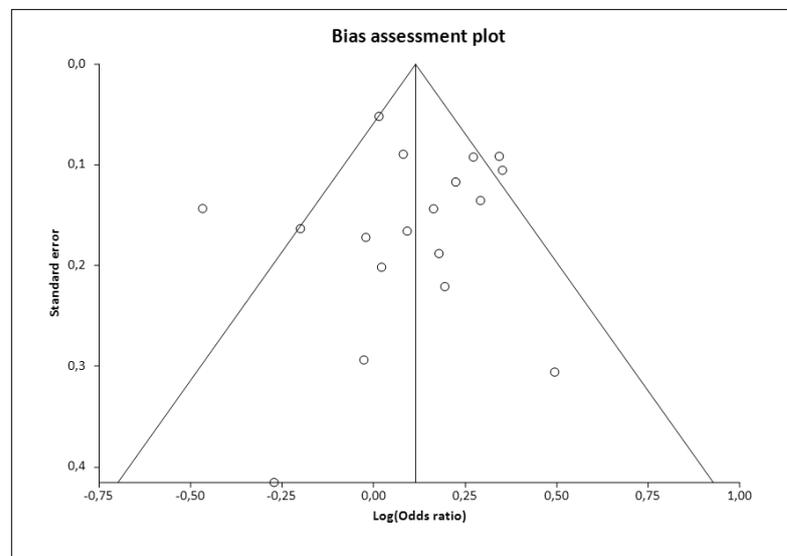


Abbildung 26: Funnel Plot des dominanten Modells des Polymorphismus PADI4_94

5.6 Polymorphismus PTPN22 C1858T (rs2476601)

In Form des identischen Aufbaus präsentiert der folgende Abschnitt die Ergebnisse der metaanalytischen Untersuchung in Bezug auf den SNP PTPN22 C1858T.

5.6.1 Literaturrecherche und -auswertung (*Systematic review*)

Die spezifische Literatursuche erzielte zum Polymorphismus PTPN22 -1858C/T und dessen Synonymen (vgl. Tabelle 3) 334 Ergebnisse. Da die selbige Fall-Kontroll-Gruppe in zwei verschiedenen Veröffentlichungen beschrieben wurde, wurde eine von ihnen als Dublette definiert und nicht in Metaanalyse einbezogen. 308 der verbleibenden 333 Publikationen wurden vollständig gelesen und anhand der Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Es mussten 263 Publikationen ausgeschlossen werden, 45 Werke konnten in die Metaanalyse aufgenommen werden. Die 25 verbleibenden Publikationen konnten mit den Ressourcen der Universität des Saarlandes nicht im Volltext erworben werden, sodass primär anhand der Zusammenfassung selektiert wurde. Nach diesem Verfahren konnten 24 Publikationen aus- und eine Publikation in die Metaanalyse eingeschlossen werden. Insgesamt flossen so 46 Publikationen in die Metaanalyse ein. Der Ablauf der Literaturrecherche ist in Abbildung 27 als Flow-Chart dargestellt.

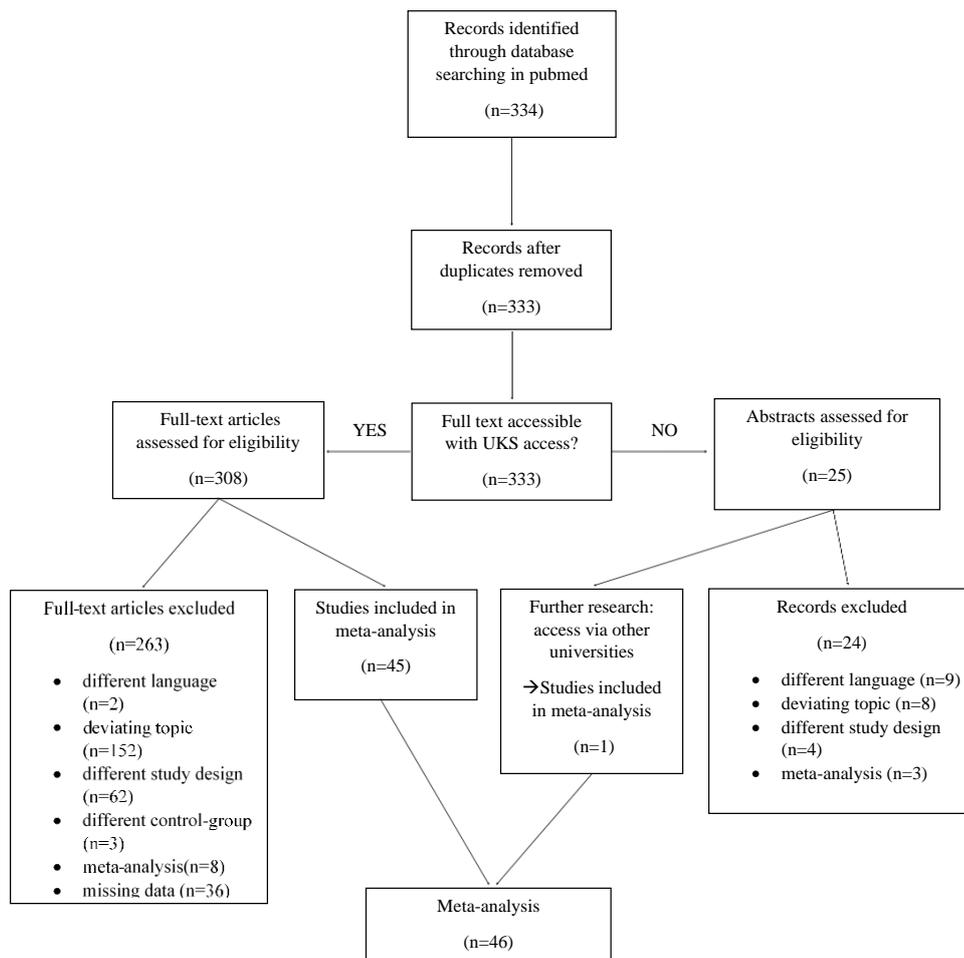


Abbildung 27: Flow-Chart zur Literaturrecherche Polymorphismus PTPN22 C1858T
n = Anzahl an Publikationen, UKS = Universitätsklinikum des Saarlandes

Die Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeit zeigt Tabelle 20. Zur besseren Übersichtlichkeit wurden die Angaben zu Land, Kontinent und Ethnie gesondert in Tabelle 21 dargestellt.

Die 46 Publikationen beinhalteten insgesamt 55 verschiedene Fall-Kontroll-Gruppen, die als separate Studien angesehen wurden. Begovic et al. [19] differenzierten in ihrer Publikation zwischen einer „Entdeckungsstudie“ (Begovich et al. (1)) und einer „Wiederholungsstudie“ (Begovich et al. (2)). Der Unterschied zwischen den beiden Studien lag in dem Ursprung der Patientendaten. So stammte ein Patientenkollektiv von *Genomics Collaborative Inc.* (GCI) und das andere von *North American Rheumatoid Arthritis Consortium* (NARAC). Nach dem gleichen Prinzip teilten auch Costenbader et al. [52] in ihrer Publikation zwei Gruppen ein. Sie unterteilten eine NHS (*Nurses' Health Study* von 1992) - Gruppe und eine NHSII (*Nurses' Health Study* von 1989) -Gruppe (vgl. 665.5.1). Oene et al. [211] unterschieden hingegen ein Kollektiv aus Toronto und eines aus Halifax. Plenge et al. [226] trennten eine Fall-Kontroll-Gruppe aus Schweden (EIRA-Studie) von einer Gruppe aus Amerika (NARAC-Studie). Auch Rodríguez-Rodríguez et al. [244] trennten die Studie anhand des Herkunftslandes der Untersuchten in insgesamt sechs verschiedene Populationen auf (vgl. Tabelle 21).

Zusammengefasst untersuchte diese Metaanalyse 29.183 Patienten mit rheumatoider Arthritis, die insgesamt 31.817 Kontroll-Personen gegenübergestellt wurden. Die Patientenanzahlen der einzelnen Fall-Gruppen lagen zwischen 47 und 1.743 Patienten, die Größe der Kontroll-Gruppen zwischen 47 und 3.492 Personen. Die Patienten stammten aus 26 verschiedenen Ländern auf vier unterschiedlichen Kontinenten.

Im Durchschnitt waren die RA-Patienten bei Diagnosestellung 43,53 Jahre alt. Die älteste Fallgruppe wies ein mittleres Alter von 57 Jahren bei Krankheitsbeginn, die jüngste von 31 Jahren auf. 30 Publikationen gaben hierzu keine Informationen an. Da Newman et al. [205], Ferreiro-Iglesias et al. [83] und Salama et al. [246] das Alter im Median und nicht im Mittelwert angaben, konnten diese Daten nicht in die Altersuntersuchung einbezogen werden.

Zum Zeitpunkt der Studie waren die Erkrankten durchschnittlich 50,0 Jahre alt. Die älteste Fallgruppe war im Durchschnitt 61,7 Jahre und die jüngste Fall-Gruppe 36,2 Jahre alt. In 24 Studien wurde hierzu kein Alter definiert. In den Studien von Newman et al. [205] und Salama et al.[246] wurde das Alter im Median publiziert.

Das durchschnittliche Alter der Kontroll-Patienten lag bei 47,5 Jahren. Die älteste Kontrollgruppe zeigte ein mittleres Alter von 59,1 Jahren, die jüngste Kontroll-Gruppe ein mittleres Alter von 32,4 Jahren. 29 Publikationen veröffentlichten keine Altersangaben der Kontroll-Patienten.

In allen Studien nahmen mehr weibliche als männliche RA-Patienten teil. Im Mittel waren 79,5% der Erkrankten weiblich. Der geringste Frauenanteil einer Fallgruppe lag bei 65,9%. Da Costenbader et al. [52] ausschließlich Frauen untersuchten und das weibliche Geschlecht in beiden Fall-Kontroll-

Gruppen Voraussetzung zur Studienteilnahme war, lag hierbei der Anteil bei 100%. Der größte Frauenanteil von Studien beider Geschlechter lag bei 92,5%. 11 Publikationen informierten nicht über die Geschlechterverteilung ihrer Populationen.

Drei Studien setzten zur Studienteilnahme voraus, dass die Patienten mit rheumatoider Arthritis positiv auf den Rheumafaktor getestet waren. So weisen in den Studien von Mastana et al. [193] und Seldin et al. [252], sowie in der Studie Begovich et al. (1) [19] die Erkrankten einen Anteil von 100% an RF-Positiv-Getesteten auf. In der Gesamtstudie lag dieser Anteil im Durchschnitt bei 73,7%. In der Fall-Gruppe von Fodil et al. [88] waren lediglich 32% der Erkrankten positiv auf den Rheumafaktor getestet worden. In neun Studien wurde der Rheumafaktor nicht untersucht.

Im Durchschnitt wurden 63,2% der Erkrankten als positiv auf den Anti-CCP-Antikörper definiert. Der Anteil der als positiv Getesteten lag dabei zwischen 3,7% und 93,8%. Allerdings waren die Testergebnisse in 32 Studien nicht angegeben.

Da nur sehr wenige Studien Informationen bezüglich des HLA-DR-Epitops veröffentlichten, wurde auf eine Untersuchung hierzu verzichtet.

In den meisten Studien erfüllten die RA-Patienten die ACR-Diagnosekriterien. In den beiden Fall-Kontroll-Gruppe von Costenbader et al. [52] erfüllten nur 84% bzw. 96% der Erkrankten diese Kriterien. In fünf Publikationen wurde diese Charakteristik nicht beschrieben.

Tabelle 22 veranschaulicht den Vergleich zwischen den Ergebnissen des Hardy-Weinberg-Equilibriums (HWE) der Kontroll-Gruppen in den jeweiligen Studien und den Ergebnissen des errechneten Equilibriums. Sechs Publikationen veröffentlichten keine Informationen hierzu. Die Errechnung zeigt, dass fünf dieser Studien das Equilibrium erfüllten. Bei einer Studie fehlten die vollständigen Daten zur Errechnung.

Raslan et al. [236] definierten das HWE in der Kontroll-Gruppe als nicht erfüllt, was rechnerisch bestätigt wurde. Die Studie von Zhebrun et al. [325] beschrieb das Equilibrium als erfüllt. Nach den Kriterien dieser Analyse musste das Equilibrium jedoch statistisch signifikant abgelehnt werden.

Alle weiteren Kontroll-Gruppen erfüllten sowohl nach den Autoren als auch in der rechnerischen Prüfung das Equilibrium.

Autor	Jahr	n_(F)	n_(K)	mittleres Alter und SD bei Diagnose_(F)	mittleres Alter und SD bei Studie_(F)	mittleres Alter und SD_(K)	Anteil Frauen_(F)	RF positiv_(F)	Anti-CCP positiv_(F)	Diagnosekriterien_(F)
Begovich et al. [19]	2004	475	475	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	100%	k.A.	ACR 1987
		463	926					k.A.	k.A.	ACR
Gomez et al. [101]	2005	298	308	k.A.	48,5 ± 14,2	48,5 ± 14,2	88,3%	80%	k.A.	k.A.
Hinks et al. [125]	2005	886	595	k.A.	k.A.	k.A.	72%	75%	k.A.	ACR 1987
Orozco et al. [214]	2005	826	1036	50,3 ± 14	k.A.	k.A.	75,3%	75,8%	k.A.	ACR 1982
Steer et al. [275]	2005	302	374	k.A.	k.A.	k.A.	77,5%	79%	k.A.	ACR 1987
Oene et al. [211]	2005	906	603	43,1 ²	59,3 ²	k.A.	76,0%	69,4%	k.A.	ACR 1987
		328	188	47,6 ²	61,7 ²		70,8%	73,3%	k.A.	
Wesoly et al. [304]	2005	416	891	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	59,8%	56,2%	ACR
Simkins et al. [260]	2005	869	563	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	72,5%	k.A.	ACR 1987
Zhernakova et al. [327]	2005	151	528	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	77,6%	k.A.	k.A.
Seldin et al. [252]	2005	1030	1400	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	100%	k.A.	ACR
Plenge et al. [226]	2005	1513	874	51,7 ± 12,8	k.A.	k.A.	70,6%	66,2%	60,9%	ACR 1987
		824	847	39,4 ± 13,1			77,4%	78,2%	77,8%	ACR 1987
Dieudé et al. [57]	2005	200	200	32 ± 10	k.A.	k.A.	87%	81%	k.A.	ACR 1987
				31 ± 6			90%	76%	k.A.	
Lee et al. [160]	2005	1413	1401	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	71%	k.A.	ACR
Harrison et al. [113]	2006	686	566	k.A.	k.A.	k.A.	71,1%	k.A.	k.A.	ACR 1987
Ikari et al. [133]	2006	1124	453	k.A.	k.A.	k.A.	82,6%	88%	k.A.	ACR 1987
Johansson et al. [140]	2006	89	360	56 ²	53 ²	53 ²	75%	k.A.	3,7%	ACR 1987
Newman et al. [205]	2006	1187	462	44 ¹	61 ¹	k.A.	75%	74%	k.A.	ACR 1987
Mastana et al. [193]	2007	129	143	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	100%	k.A.	ACR 1987
Majorczyk et al. [187]	2007	173	543	47,0 ± 13,3	57,9 ± 12,5	32,4 ± 10,7	80,9%	64,7%	67,3%	ACR 1987
Wesoly et al.[304]	2007	661	284	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	65,23%	k.A.	ACR
Kokkonen et al.[150]	2007	504	970	k.A.	54,5 ± 14,0	57,4 ± 11,6	67,7%	72,1%	67,9%	ACR
Viken et al.[298]	2007	861	557	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	ACR
Costenbader et al.[52]	2008	215	217	57 ± 9	57 ± 9	57 ± 9	100%	57%	k.A.	ACR (84%)
		47	47	43 ± 5	43 ± 5	43 ± 5		55%		ACR (96%)
Farago et al.[81]	2009	150	236	k.A.	55,1 ± 14,5	58,3 ± 15,3	78,4%	74,9%	71,7%	ACR
Chabchoub et al.[39]	2009	399	107	48,5 ²	k.A.	47,1 ²	80,0%	50,0%	27,3%	ACR 1987
Sfar et al.[254]	2009	133	100	47,5 ¹	52 ¹	k.A.	81,2%	76,6%	71%	ACR 1987
Morgan et al.[200]	2010	855	3492	k.A.	59 ± 14	k.A.	67%	65%	63%	ACR 1987
Mihailova et al.[198]	2011	94	238	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Zhebrun et al.[325]	2011	121	200	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	87%	k.A.	k.A.

Autor	Jahr	n _(F)	n _(K)	mittleres Alter und SD bei Diagnose _(F)	mittleres Alter und SD bei Studie _(F)	mittleres Alter und SD _(K)	Anteil Frauen _(F)	RF positiv _(F)	Anti-CCP positiv _(F)	Diagnosekriterien _(F)
Ates et al.[11]	2011	323	426	k.A.	50.1 ± 13.2	49.3 ± 15.2	79,6%	54%	62,4%	ACR
Eliopoulos et al.[69]	2011	378	430	k.A.	k.A.	k.A.	80,7%	k.A.	k.A.	ACR 1987
El-Gabalawy et al.[68]	2011	333	490	k.A.	k.A.	k.A.	82%	88%	91%	k.A.
Rodríguez-Rodríguez et al.[244]	2011	1689	1855	k.A.	k.A.	k.A.	74,5%	70,4%	61,7%	ACR 1987
		735	555				65,9%	83,2%	67,9%	
		664	598				71,0%	78,5%	k.A.	
		944	1100				77,7%	k.A.	61,4%	
		931	834				66,5%	77,1%	k.A.	
		183	279				76,1%	79,3%	k.A.	
Torres-Carrillo et al.[292]	2012	309	347	k.A.	48 ± 14	k.A.	92,5%	92%	83%	ACR 1987
Ramirez et al.[234]	2012	394	434	44,7 ± 15,6	k.A.	k.A.	85,0%	72,5%	70,8%	ACR
Hashemi et al.[116]	2013	120	120	k.A.	44,6 ± 12,9	43,2 ± 10,3	86,7%	89,2%	68,3%	ACR
Ferreiro-Iglesias et al.[83]	2014	1743	1650	47 ¹	k.A.	k.A.	75,7%	71,2%	67,3%	ACR 1987
Salama et al.[246]	2014	112	122	37,1 ± 9,9	47,6 ± 10,1	42,3 ± 10,3	83,0%	74,1%	93,8%	ACR 1987
Ahmadloo et al. [2]	2015	405	467	k.A.	45,7 ± 12,9 (w); 51,6 ± 13,9 (m)	57,3 ± 10 (w); 60,8 ± 11 (m)	82%	k.A.	k.A.	ACR 1987
Fodil et al.[88]	2015	110	196	k.A.	48 ± 30,5	40 ± 22	90%	32%	k.A.	ACR 1987
Raslan et al.[236]	2016	150	150	k.A.	46,2 ± 12,2	45,6 ± 11,8	88%	78%	56,0%	ACR 1987
Hegab et al. [119]	2016	390	395	32 ± 18,5	36,2 ± 21,2	k.A.	89%	73,7%	46,7%	ACR 1987
Tang et al. [286]	2016	358	564	k.A.	41,7 ± 11,6	39,6 ± 13,2	73,7%	76,9%	k.A.	ACR 1987
Rincón et al. [243]	2016	364	387	k.A.	51,8 ± 13,44	50,2 ± 8,3	92,0%	k.A.	k.A.	ACR 2010
Abbasi et al. [1]	2017	120	120	k.A.	44,8 ± 11,8	43,71 ± 9,7	80,0%	32,5%	45,8%	ACR 2010
El-Lebedy et al. [70]	2017	100	114	32,26 ± 13,1	43,4 ± 11,8	44,7 ± 9,5	82%	80%	73%	ACR 1987

Tabelle 20: Übersicht zur Charakteristik der Studien des Polymorphismus PTPN22-1858C/T

Altersangaben in Jahren, F= Fall-Gruppe, K= Kontroll-Gruppe, n= Anzahl, RF= Rheumafaktor, SD= Standardabweichung, Anti-CCP= Antikörper gegen zyklisches Citrullin, k.A.= keine Angabe; w= weiblich, m= männlich; 1: Angabe im Median, 2: Angabe ohne Standardabweichung

Autor	Jahr	Kontinent	Land	Ethnie/Abstammung
Begovich et al. [19]	2004	Amerika	USA	gemischt
Oene et al. [211]	2005	Amerika	Kanada (Halifax)	kaukasisch
			Kanada (Toronto)	
Dieudé et al. [57]	2005	Europa	Frankreich	kaukasisch
Gomez et al. [101]	2005	Europa	Spanien	kolumbianisch
Hinks et al. [125]	2005	Europa	England	kaukasisch
Lee et al. [160]	2005	Amerika	USA	kaukasisch
Orozco et al. [214]	2005	Europa	Spanien	kaukasisch
Plenge et al. [226]	2005	Amerika	Nord Amerika (NARAC)	europäisch
		Europa	Schweden (EIRA)	
Seldin et al. [252]	2005	Europa	Finnland	finnisch
Simkins et al. [260]	2005	Ozeanien	Neuseeland	kaukasisch
Steer et al. [275]	2005	Europa	England	kaukasisch
Wesoly et al. [304]	2005	Europa	Niederlande	kaukasisch
Zhernakova et al. [327]	2005	Europa	Niederlande	niederländisch
Harrison et al. [113]	2006	Europa	England	kaukasisch
Ikari et al. [133]	2006	(Ost-)Asien	Japan	japanisch
Johansson et al. [140]	2006	Europa	Schweden	k.A.
Newman et al. [205]	2006	Amerika	Kanada	kaukasisch
Kokkonen et al. [150]	2007	Europa	Schweden	schwedisch
Majorczyk et al. [187]	2007	Europa	Polen	polnisch
Mastana et al. [193]	2007	Europa	England	süd-asiatisch
Viken et al. [298]	2007	Europa	Norwegen	norwegisch
Wesoly et al. [306]	2007	Europa	Niederlande	niederländisch
Costenbader et al. [52]	2008	Amerika	USA	kaukasisch
Chabchoub et al. [39]	2009	Afrika	Tunesien	tunesisch
Sfar et al. [254]	2009	Afrika	Tunesien	tunesisch
Farago et al. [81]	2009	Europa	Ungarn	ungarisch
Morgan et al. [200]	2010	Europa	England	kaukasisch
Ates et al. [11]	2011	(Vorder-)Asien	Türkei	türkisch
El-Gabalawy et al. [68]	2011	Amerika	Kanada	Nordamerikanische Ur- einwohner
Eliopoulos et al. [69]	2011	Europa	Griechenland	kretisch
Mihailova et al. [198]	2011	Europa	Lettland	lettisch
Rodríguez-Rodríguez et al.[244]	2011	Europa	Deutschland	kaukasisch
			Norwegen	
			Spanien	
			Niederlande	
			England	
		Ozeanien	Neuseeland	
Zhebrun et al. [325]	2011	Europa/Asien	Russland	russisch
Ramirez et al. [234]	2012	Amerika	Kolumbien	kolumbianisch
Torres-Carrillo et al. [292]	2012	Amerika	Mexiko	mexikanisch
Hashemi et al. [116]	2013	(Vorder-)Asien	Iran	iranisch
Salama et al. [246]	2014	Afrika	Ägypten	ägyptisch
Ferreiro-Iglesias et al. [83]	2014	Europa	Spanien	spanisch
Ahmadloo et al. [2]	2015	(Vorder-)Asien	Iran	iranisch
Fodil et al. [88]	2015	Afrika	Algerien	west-algerisch
Hegab et al. [119]	2016	Afrika	Ägypten	ägyptisch

Autor	Jahr	Kontinent	Land	Ethnie/Abstammung
Raslan et al. [236]	2016	Afrika	Ägypten	ägyptisch
Rincón et al. [243]	2016	Amerika	Mexiko	„mexican mestizo“
Tang et al. [286]	2016	(Ost-)Asien	China	„Chinese Han“
Abbasi et al. [1]	2017	(Vorder-)Asien	Iran	k.A.
El-Lebedy et al. [70]	2017	Afrika	Ägypten	ägyptisch

Tabelle 21: Ergänzung Übersicht zur Charakteristik der Studien des Polymorphismus PTPN22 C1858T
k.A.= keine Angabe

Autor	Jahr	HWE der Studie	errechnetes HWE
Begovich et al. [19]	2004	erfüllt	erfüllt
Gomez et al. [101]	2005	erfüllt	erfüllt
Hinks et al. [125]	2005	erfüllt	erfüllt
Orozco et al. [214]	2005	erfüllt	erfüllt
Steer et al. [275]	2005	erfüllt	erfüllt
Oene et al. [211]	2005	erfüllt	erfüllt
Wesoly et al. [304]	2005	erfüllt	erfüllt
Simkins et al. [260]	2005	k.A.	erfüllt
Zhernakova et al. [327]	2005	erfüllt	erfüllt
Seldin et al. [252]	2005	k.A.	erfüllt
Plenge et al. [226]	2005	erfüllt	erfüllt
Dieudé et al. [57]	2005	erfüllt	erfüllt
Lee et al. [160]	2005	k.A.	erfüllt
Harrison et al. [113]	2006	erfüllt	erfüllt
Ikari et al. [133]	2006	erfüllt	erfüllt
Johansson et al. [140]	2006	erfüllt	erfüllt
Newman et al. [205]	2006	erfüllt	erfüllt
Mastana et al. [193]	2007	erfüllt	erfüllt
Majorczyk et al. [187]	2007	erfüllt	erfüllt
Wesoly et al. [306]	2007	erfüllt	erfüllt
Kokkonen et al. [150]	2007	erfüllt	erfüllt
Viken et al. [298]	2007	erfüllt	erfüllt
Costenbader et al. [52]	2008	erfüllt	erfüllt
Farago et al. [81]	2009	erfüllt	erfüllt
Chabchoub et al. [39]	2009	erfüllt	Errechnung nicht möglich
Sfar et al. [254]	2009	erfüllt	erfüllt
Morgan et al. [200]	2010	k.A.	erfüllt
Mihailova et al. [198]	2011	erfüllt	erfüllt
Zhebrun et al. [325]	2011	erfüllt	nicht erfüllt
Ates et al. [11]	2011	erfüllt	erfüllt
Eliopoulos et al. [69]	2011	erfüllt	erfüllt
El-Gabalawy et al. [68]	2011	erfüllt	erfüllt
Rodríguez-Rodríguez et al. [244]	2011	erfüllt	erfüllt
Torres-Carrillo et al. [292]	2012	erfüllt	erfüllt
Ramirez et al. [234]	2012	erfüllt	erfüllt
Hashemi et al. [116]	2013	k.A.	erfüllt
Ferreiro-Iglesias et al. [83]	2014	erfüllt	erfüllt
Salama et al. [246]	2014	erfüllt	erfüllt
Ahmadloo et al. [2]	2015	k.A.	Errechnung nicht möglich
Fodil et al. [88]	2015	erfüllt	erfüllt
Hegab et al. [119]	2016	nicht erfüllt	nicht erfüllt
Raslan et al. [236]	2016	erfüllt	nicht erfüllt
Rincón et al. [243]	2016	erfüllt	erfüllt
Tang et al. [286]	2016	erfüllt	erfüllt
Abbasi et al. [1]	2017	erfüllt	erfüllt
El-Lebedy et al. [70]	2017	erfüllt	Errechnung nicht möglich

Tabelle 22: Vergleich zwischen den Angaben und der Errechnung des Hardy-Weinberg-Equilibriums (HWE) PTPN22 C1858T
Signifikanzniveau 5%

k.A.= keine Angabe, erfüllt= nicht statistisch signifikant abgelehnt, nicht erfüllt= statistisch signifikant abgelehnt

5.6.2 Statistische Auswertung PTPN22 C1858T im rezessiven und dominanten Modell

Tabelle 23 verschafft einen Überblick über die in der Metaanalyse verwendeten Genotyp-Verteilungen. Anhand derer wurde ein dominantes (TT+TC vs. CC) und rezessives (TT vs. TC+CC) Modell erstellt.

Das rezessive Modell wurde aufgrund des p-Werts von 0,7547 des Cochran's Q-Tests im Fixed Effects Model untersucht. Abbildung 28 zeigt die Ergebnisse in Form eines Forest Plots. Die Studie von Chabchoub et al. [39] unterschied in der Angabe des T-Allels nicht zwischen Homozygotie und Heterozygotie, sodass die Studie in diesem Modell nicht untersucht werden konnte.

Das Statistikprogramm hat zusätzlich acht Fall-Kontroll-Gruppen automatisch ausgeschlossen, da der Genotyp TT weder in der Kontroll- noch in der Fallgruppe vorlag und die Zahl 0 in diesem Fall nicht ausgewertet werden kann. Die Odds Ratio der 46 verbleibenden Studien lag bei 2,60 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 2,25 bis 3,02. Das Ergebnis ist somit statistisch signifikant.

Das dominante Modell wurde im Random Effects Model untersucht (Cochran's Q-Test $p < 0,0001$). Die Analyse umfasste alle Fall-Kontroll-Gruppen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 29 in Form eines Forest Plots dargestellt. Die Odds Ratio der Gesamtanalyse lag bei 1,79 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 1,66 bis 1,96. Somit konnte auch im dominanten Modell statistische Signifikanz gezeigt werden.

Im Anschluss wurden sieben spezifische Analysen durchgeführt. Die Ergebnisse der statistischen Auswertung wurden in Form eines Forst- und Funnel Plots dargestellt und befinden sich im Anhang (8.1.6).

Die erste und zweite Sensitivitätsanalyse bezog sich auf das Erfüllen des Hardy-Weinberg-Equilibriums (HWE). Die erste Untersuchung schloss die Studien aus, die das HWE als „nicht erfüllt“ definierten oder keine Angaben hierzu machten. Im rezessiven Modell zeigte sich dabei mit einer Odds Ratio von 2,46 (95%-CI; 2,07-2,92) ein signifikantes Ergebnis. Statistische Signifikanz zeigte sich auch im dominanten Modell (Odds Ratio 1,83 (95%-CI; 1,68-1,99)). In der zweiten Sensitivitätsanalyse wurden nur die Studien eingeschlossen, die in der Errechnung das HWE erfüllten. Sowohl im rezessiven Modell (Odds Ratio 2,61 (95%-CI; 2,25-3,04)) als auch im dominanten Modell (Odds Ratio 1,80 (95%-CI; 1,67-1,95)) war das Ergebnis statistisch signifikant.

In der dritten spezifischen Analyse wurden ausschließlich Studien näher betrachtet, deren Fall-Gruppe die ACR-Diagnosekriterien erfüllten. Fünf Publikationen mussten aus diesem Grund ausgeschlossen werden. Statistische Signifikanz zeigte sich auch hier im rezessiven (Odds Ratio 2,61 (95%-CI; 2,24-3,03)) und im dominanten Modell (Odds Ratio 1,81 (95%-CI; 1,67-1,95)).

Die vierte Analyse spiegelte die sechs Studien wider, die aus Asien stammten. Eine rezessive Analyse war in diesem Fall nicht möglich, da in jeder Studie die Genotyp-Verteilung die Zahl 0 beinhaltete. Im dominanten Modell war das Ergebnis mit einer Odds Ratio von 2,12 (95%-CI; 1,41-3,18) statistisch signifikant.

Die fünfte Sensitivitätsanalyse untersuchte alle Publikationen, die aus Amerika stammten. Analog der Gesamtanalyse zeigte das Ergebnis sowohl im rezessiven (Odds Ratio 2,81 (95%-CI; 2,01-3,93)) als auch im dominanten Modell (Odds Ratio 1,91 (95%-CI; 1,74-2,09)) statistische Signifikanz.

Die darauffolgende sechste Analyse untersuchte Studien aus Europa. Statistische Signifikanz konnte auch hier im rezessiven (Odds Ratio 2,49 (95%-CI; 2,10-2,95)) und im dominanten Modell (Odds Ratio 1,63 (95%-CI; 1,52-1,75)) gezeigt werden.

In der letzten Sensitivitätsanalyse wurden ausschließlich Publikationen aus Afrika eingeschlossen. Analog der vorherigen Untersuchungen, zeigte sich auch hier im rezessiven (Odds Ratio 4,24 (95%-CI; 2,00-9,01)) und dominanten Modell ein statistisch signifikantes Ergebnis.

In Zusammenschau aller Ergebnisse lässt sich eine nahezu durchgehende Kontinuität von statistischer Signifikanz erkennen. Das in der Gesamtanalyse gewonnene Bild spiegelt sich durchgehend wider.

Autor	Jahr	Gesamtanzahl		Fälle			Kontrollen		
		Fälle	Kontrollen	TT	TC	CC	TT	TC	CC
Begovich et al. (1)	2004	475	475	6	119	350	3	78	394
Begovich et al. (2)	2004	463	926	10	126	327	9	143	774
Gomez et al.	2005	298	308	1	31	266	0	27	281
Hinks et al.	2005	886	595	27	262	597	9	105	481
Orozco et al.	2005	826	1036	8	155	663	7	139	890
Steer et al.	2005	302	374	12	72	218	1	61	312
Oene et al. (Toronto)	2005	906	603	13	229	664	5	90	508
Oene et al. (Halifax)	2005	328	188	14	84	230	1	34	153
Wesoly et al.	2005	416	891	6	87	323	7	148	736
Simkins et al.	2005	869	563	21	220	628	3	106	454
Zhernakova et al.	2005	151	528	2	40	109	4	84	440
Seldin et al.	2005	1030	1400	64	308	658	27	379	994
Plenge et al. (EIRA)	2005	1513	874	43	389	1081	16	187	671
Plenge et al. (NARAC)	2005	824	847	20	236	568	9	125	713
Dieudé et al.	2005	200	200	8	58	134	4	46	150
Lee et al.	2005	1413	1401	41	287	1085	12	221	1168
Harrison et al.	2006	686	566	11	168	507	8	101	457
Ikari et al.	2006	1124	453	0	5	1119	0	2	451
Johansson et al.	2006	89	360	2	33	54	3	68	289
Newman et al.	2006	1187	462	28	282	877	5	67	390
Mastana et al.	2007	129	143	1	13	115	0	3	140
Majorczyk et al.	2007	173	543	6	55	112	7	111	425
Wesoly et al.	2007	661	284	21	162	478	0	55	229
Kokkonen et al.	2007	504	970	15	151	338	13	196	761
Viken et al.	2007	861	557	20	244	597	8	111	438
Costenbader et al. (NHS)	2008	215	217	5	50	160	1	38	178

Autor	Jahr	Gesamtanzahl		Fälle			Kontrollen		
		Fälle	Kontrollen	TT	TC	CC	TT	TC	CC
Costenbader et al. (NHSII)	2008	47	47	3	7	37	0	3	44
Chabchoub et al.	2009	150	236	7		143	12		224
Farago et al.	2009	399	107	37	121	241	2	20	85
Sfar et al.	2009	133	100	3	30	100	0	2	98
Morgan et al.	2010	855	3492	19	212	624	40	635	2817
Mihailova et al.	2011	94	238	5	36	53	3	42	193
Zhebrun et al.	2011	121	200	2	38	81	2	66	132
Ates et al.	2011	323	426	0	27	296	0	23	403
Eliopoulos et al.	2011	378	430	0	25	353	0	25	405
El-Gabalawy et al.	2011	333	490	1	27	305	1	32	457
Rodríguez-Rodríguez et al. (1)	2011	1689	1855	31	294	1364	12	230	1613
Rodríguez-Rodríguez et al. (2)	2011	735	555	25	192	518	3	104	448
Rodríguez-Rodríguez et al. (3)	2011	664	598	8	174	482	10	105	483
Rodríguez-Rodríguez et al. (4)	2011	944	1100	21	261	662	12	230	858
Rodríguez-Rodríguez et al. (5)	2011	931	834	27	253	651	9	142	683
Rodríguez-Rodríguez et al. (6)	2011	183	279	10	51	122	3	56	220
Torres-Carrillo et al.	2012	309	347	3	28	278	0	14	333
Ramirez et al.	2012	394	434	3	52	339	1	24	409
Hashemi et al.	2013	120	120	0	18	102	0	4	116
Ferreiro-Iglesias et al.	2014	1743	1650	35	325	1383	10	235	1405
Salama et al.	2014	112	122	3	36	73	1	9	112
Ahmadloo et al.	2015	405	467	0	0	405	0	0	467
Fodil et al.	2015	110	196	1	33	76	0	7	189
Raslan et al.	2016	150	150	15	43	92	5	27	118
Hegab et al.	2016	390	395	0	12	378	1	4	390
Tang et al.	2016	358	564	0	1	357	0	1	563
Rincón et al.	2016	364	387	0	26	338	0	7	380
Abbasi et al.	2017	120	120	2	20	98	0	10	110
El-Lebedy et al.	2017	100	114	0	4	96	0	0	114

Tabelle 23: Übersicht über die Genotyp-Verteilung des Polymorphismus PTPN22 C1858T

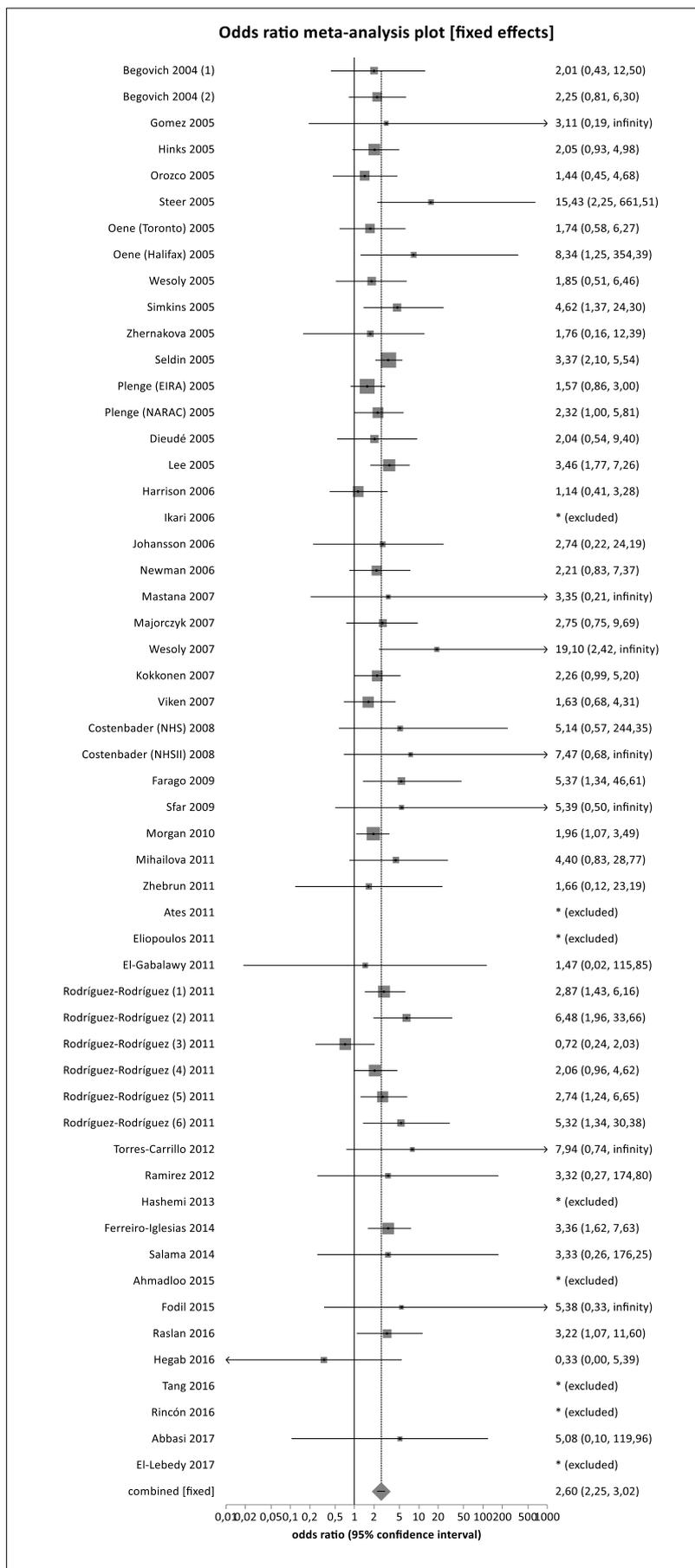


Abbildung 28: Forest Plot zum rezessiven Modell des Polymorphismus PTPN22 C1858T im Fixed Effects Model

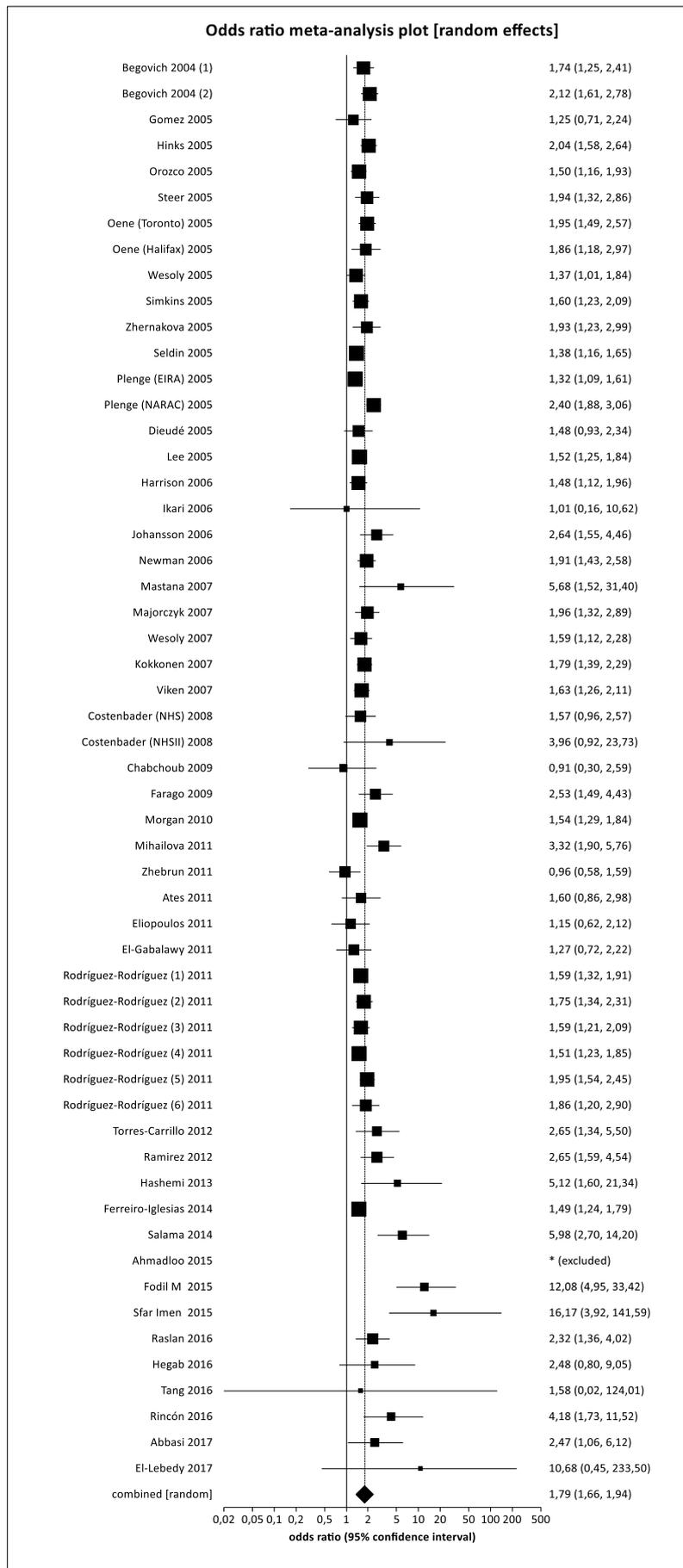


Abbildung 29: Forest Plot zum dominanten Modell des Polymorphismus PTPN22 C1858T im Random Effects Model.

In der Bias-Testung ergab der Egger-Test des rezessiven Modells einen p-Wert von 0,0946 und im dominanten Modell einen Wert von $p = 0,0001$. Die dazugehörigen Funnel Plots sind in Abbildung 30 und Abbildung 31 dargestellt.

Die symmetrische Verteilung im Funnel Plot und das Ergebnis des Egger-Tests sprechen im rezessiven Modell gegen ein Publication-Bias. Im dominanten Modell ist ein Publication-Bias, und damit eine Verzerrung der Ergebnisse, jedoch nicht sicher auszuschließen.

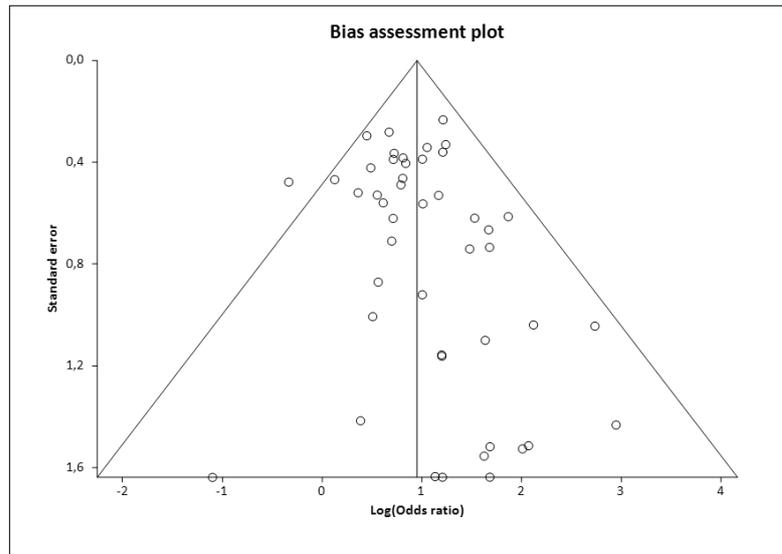


Abbildung 30: Funnel Plot des rezessiven Modells des Polymorphismus PTPN22 C1858T

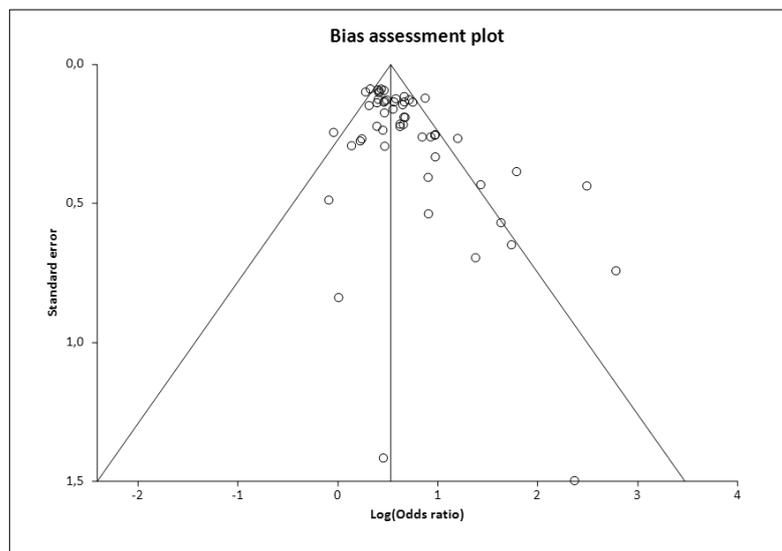


Abbildung 31: Funnel Plot des dominanten Modells des Polymorphismus PTPN22 C1858T

5.7 Polymorphismus RUNX1 G24658C (rs2268277)

Der folgende Text stellt die Ergebnisse der Untersuchung zur Assoziation des SNP RUNX1 G24658C bei Patienten mit rheumatoider Arthritis im Vergleich zu gesunden Probanden vor. Die Ergebnis-Präsentation folgt der schemenhaften Methodik, welche im Abschnitt 4 beschrieben wurde.

5.7.1 Literaturrecherche und -auswertung (*Systematic review*)

Die Literaturrecherche erzielte zunächst 25 mögliche Publikationen. Zu 21 dieser Publikationen erhielt die Universität des Saarlandes Zugang zum Volltext. 15 Publikationen wurden anhand des Volltextes ausgeschlossen, sechs Publikationen in die Metaanalyse inkludiert.

Vier Publikationen standen der Universität des Saarlandes nicht zur Verfügung und mussten deshalb anhand der Zusammenfassung bewertet werden. Die eine Publikation, die für die Metaanalyse geeignet zu sein schien, konnte mithilfe anderer Universitäten zugänglich gemacht und nach erneuter Prüfung in die Analyse aufgenommen werden. Abbildung 32 veranschaulicht die Ergebnisse der Literaturrecherche detailliert.

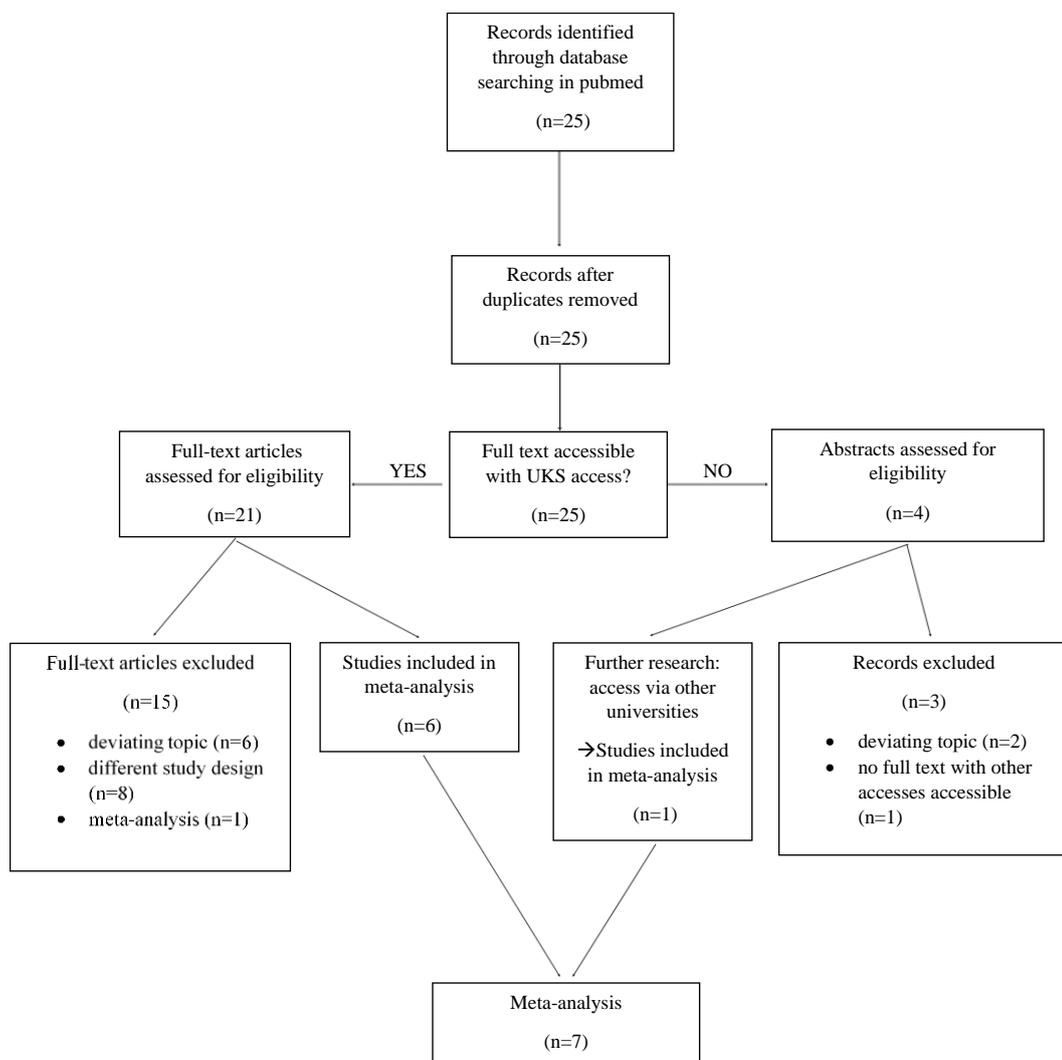


Abbildung 32: Flow-Chart zur Literaturrecherche Polymorphismus RUNX1 G24658C
n= Anzahl an Publikationen, UKS= Universitätsklinikum Saarland

Die sieben inkludierten Studien beinhalteten acht verschiedene Fall-Kontroll-Gruppen, da Plenge et al. [226] zwei Populationen untersuchte. Eine Gruppe (NARAC) stammte aus Nord Amerika, wohingegen die EIRA-Gruppe aus Schweden stammte. Diese Unterteilung wurde in die Metaanalyse übernommen. Die Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeit zeigt Tabelle 24.

Die sechs Publikationen wurden zwischen den Jahren 2003 und 2008 in sechs verschiedenen Ländern veröffentlicht. Insgesamt flossen 6.232 Patienten mit rheumatoider Arthritis und 5.159 Kontroll-Personen in die Metaanalyse ein. Die kleinste Fall-Gruppe beinhaltete 209, die kleinste Kontroll-Gruppe 217 Menschen. Im Gegensatz dazu lag die Anzahl der größten Fall-Gruppe bei 1.511 Erkrankten, die der größten Kontroll-Gruppe bei 947 Personen.

Zu lediglich vier Populationen wurden Angaben zum mittleren Alter bei Krankheitsbeginn bzw. Diagnosestellung gemacht. Im über alle Studien gemittelten Durchschnitt lag dieses Alter bei 48,5 Jahren. Die RA-Patienten waren zum Zeitpunkt der Studie durchschnittlich 59,4 Jahre, die Kontroll-Personen 48,6 Jahre alt.

Von den Erkrankten waren im Mittel 78,3% weiblichen Geschlechts. Der Frauenanteil der Fall-Gruppen lag dabei zwischen 70,6% und 84,2%.

Durchschnittlich 75,9% der untersuchten RA-Patienten wurden positiv auf den Rheumafaktor getestet. Die Anteile der einzelnen Studien lagen dabei zwischen 66,2% und 87%.

Da nur Plenge et al. [226] Angabe zum Anti-CCP-Antikörper ihrer Patienten machten, wurde diese Eigenschaft nicht weiter analysiert. Ebenso nur vereinzelt wurde über das Vorliegen des HLA-DR-Epitops informiert.

Alle Patienten dieser Untersuchung, mit Ausnahme der Fall-Gruppe von Martinez et al. [189], erfüllten die ACR-Diagnosekriterien. Die NARAC-Studie von Plenge et al. [226] setzte zudem voraus, dass die RA-Patienten mindestens mit einer Person, die ebenfalls an rheumatoider Arthritis erkrankt war, verwandt waren. In die Fall-Gruppe von Takata et al. [285] wurden ausschließlich RA-Patienten aufgenommen, die vor Studienbeginn bereits mindestens drei Jahre lang erkrankt waren.

Die systematische Übersichtsarbeit zeigte zudem, dass in der Publikation von Wesoly et al. [305] kaum über die Eigenschaften der Untersuchten informiert wurde.

Alle Kontroll-Gruppen der Studien erfüllten nach Angabe der Autoren und auch in der rechnerischen Überprüfung das Hardy-Weinberg-Equilibrium (HWE). Siehe hierzu auch Tabelle 25.

Autor	Jahr	Land	Kontinent	Ethnie	n _(F)	n _(K)	mittleres Alter und SD bei Diagnose _(F)	mittleres Alter und SD bei Studie _(F)	mittleres Alter und SD _(K)	Anteil Frauen _(F)	RF positiv _(F)	Anti-CCP positiv _(F)	SE positiv _(F)	Diagnosekriterien _(F)
Tokuhiro et al.[290]	2003	Japan	(Ost-)Asien	japanisch	820	650	k.A.	59,0 ± 12,3	49,5 ± 22,1	84,2%	75,0%	k.A.	k.A.	ACR 1987
Kuwahara et al.[159]	2005	Japan	(Ost-)Asien	japanisch	869	947	k.A.	k.A.	k.A.	81%	87%	k.A.	k.A.	ACR 1987
Wesoly et al.[305]	2005	Niederlande	Europa	kaukasisch	665	632	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	ACR
Plenge et al.[226]	2005	Amerika (NARAC)	Amerika	europäisch	1511	870	51,7 ± 12,8	k.A.	k.A.	70,6%	66,2%	60,9%	49%	ACR 1987
		Schweden (EIRA)	Europa		829	843	39,4 ± 13,1	k.A.	k.A.	77,4%	78,2%	77,8%	62%	ACR 1987
Martínez et al.[189]	2006	Spanien	Europa	spanisch	385	494	54 ± 14	k.A.	k.A.	75,0%	76,0%	k.A.	62%	k.A.
Komlósi et al.[153]	2008	Ungarn	Europa	kaukasisch	209	217	k.A.	57,3 ± 14,6	56,5 ± 10,4	80,9%	73%	k.A.	k.A.	ACR 1987
Takata et al.[285]	2008	Japan	(Ost-)Asien	japanisch	944	506	49,0 ± 14,9	61,8 ± 12,5	39,8 ± 16,9	79,1%	k.A.	k.A.	k.A.	ACR

Tabelle 24: Übersicht zur Charakteristik der Studien des Polymorphismus RUNX1 G24658C
 Altersangaben in Jahren; F= Fall-Gruppe, K= Kontroll-Gruppe, n= Anzahl, SD= Standardabweichung, RF=Rheumafaktor, Anti-CCP=Antikörper gegen zyklisches Citrullin, SE= HLA-DR-Epitop („Shared epitope“), k.A.= keine Angabe

Autor	Jahr	HWE der Studie	errechnetes HWE
Tokuhiro et al. [290]	2003	erfüllt	erfüllt
Kuwahara et al. [159]	2005	erfüllt	erfüllt
Wesoly et al. [305]	2005	erfüllt	erfüllt
Plenge et al. [226]	2005	erfüllt	erfüllt
Martínez et al. [189]	2006	erfüllt	erfüllt
Komlósi et al. [153]	2008	erfüllt	erfüllt
Takata et al. [285]	2008	erfüllt	erfüllt

Tabelle 25: Vergleich zwischen den Angaben und der Errechnung des Hardy-Weinberg-Equilibriums (HWE) RUNX1 G24658C
 Signifikanzniveau: 5%

k.A.= keine Angabe, erfüllt= nicht statistisch signifikant abgelehnt, nicht erfüllt= statistisch signifikant abgelehnt

5.7.2 Statistische Auswertung RUNX1 G24658C im rezessiven und dominanten Modell

Die für die statistische Auswertung verwendete Genotyp-Verteilung ist in Tabelle 26 aufgeführt. Ein dominantes Modell (CC+CG vs. GG) wurde vom rezessiven Modell (CC vs. CG+GG) unterschieden.

Autor	Jahr	Gesamtanzahl		Fälle			Kontrollen		
		Fälle	Kontrollen	CC	CG	GG	CC	CG	GG
Tokuhiro et al. [290]	2003	820	650	140	423	257	93	295	262
Kuwahara et al. [159]	2005	869	947	130	436	303	168	455	314
Wesoly et al. [305]	2005	665	632	93	277	295	79	300	253
Plenge et al. (EIRA) [226]	2005	1511	870	207	705	599	132	391	347
Plenge et al. (NARAC)[226]	2005	829	843	123	382	324	108	393	342
Martínez et al. [189]	2006	385	494	51	189	145	79	234	181
Komlósi et al. [153]	2008	209	217	28	100	81	25	94	98
Takata et al. [285]	2008	944	506	147	456	341	76	252	178

Tabelle 26: Übersicht über die Genotyp-Verteilung des Polymorphismus RUNX1 G24658C

In der Gesamtanalyse des rezessiven Modells ergab der Cochran's Q-Test einen p-Wert von $p = 0,206$. Aus diesem Grund wurde bei dieser Untersuchung das Fixed Effects Model verwendet. Die Odds Ratio lag bei 1,00 mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,90 bis 1,11. Das Ergebnis ist folglich nicht statistisch signifikant. Den dazugehörige Forest Plot stellt Abbildung 33 dar.

Das dominante Modell wurde bei einem p-Wert $p = 0,0157$ des Cochran's Q-Tests im Random Effects Model durchgeführt. Hier betrug die Odds Ratio 1,04 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,92 bis 1,18. Somit konnte auch hier keine statistische Signifikanz gezeigt werden. Abbildung 34 zeigt den dazugehörigen Forest Plot.

Die Ergebnisse der insgesamt drei Sensitivitätsanalysen in Form von Forest und Funnel Plots sind im Anhang (8.1.7) zu finden.

Die erste Sensitivitätsanalyse schloss die Studie von Martínez et al. [189] aus, da die RA-Patienten nicht sicher die ACR-Diagnosekriterien erfüllten. Auch hier zeigte sich weder im rezessiven (Odds Ratio 1,02 (95%-CI; 0,91-1,14)) noch im dominanten Modell (Odds Ratio 1,05 (95%-CI; 0,92-1,21)) statistische Signifikanz.

In der zweiten spezifischen Untersuchung wurden die Fall-Kontroll-Gruppen aus Japan untersucht. Auch unter diesen Bedingungen waren die Ergebnisse des rezessiven (Odds Ratio 0,99 (95%-CI; 0,84-1,16)) und dominanten Modells (Odds Ratio 1,10 (95%-CI; 0,82-1,47)) nicht statistisch signifikant. Eine Bias-Testung war aufgrund der geringen Studienanzahl nicht möglich.

Die dritte und letzte Sensitivitätsanalyse untersuchte ausschließlich Kollektive aus Europa. Analog zu den vorherigen Analysen war das Ergebnis auch hier weder im rezessiven (Odds Ratio 0,95 (95%-CI; 0,81-1,12)) noch im dominanten (Odds Ratio 0,97 (95%-CI; 0,87-1,09)) Modell signifikant.

Schlussfolgernd bestätigen alle Sensitivitätsanalysen das Ergebnis der Gesamtanalyse.

Die Bias-Testung ergab im rezessiven Modell den in Abbildung 35 dargestellten Funnel Plot, sowie einen p-Wert im Egger-Test von $p = 0,5162$. Den Funnel Plot des dominanten Modells zeigt Abbildung 36. Der Egger-Test erzielte einen Wert von $p = 0,6492$. Ein Publication-Bias ist demnach unwahrscheinlich, die Testung ist durch die geringe Studienanzahl jedoch nur wenig aussagekräftig.

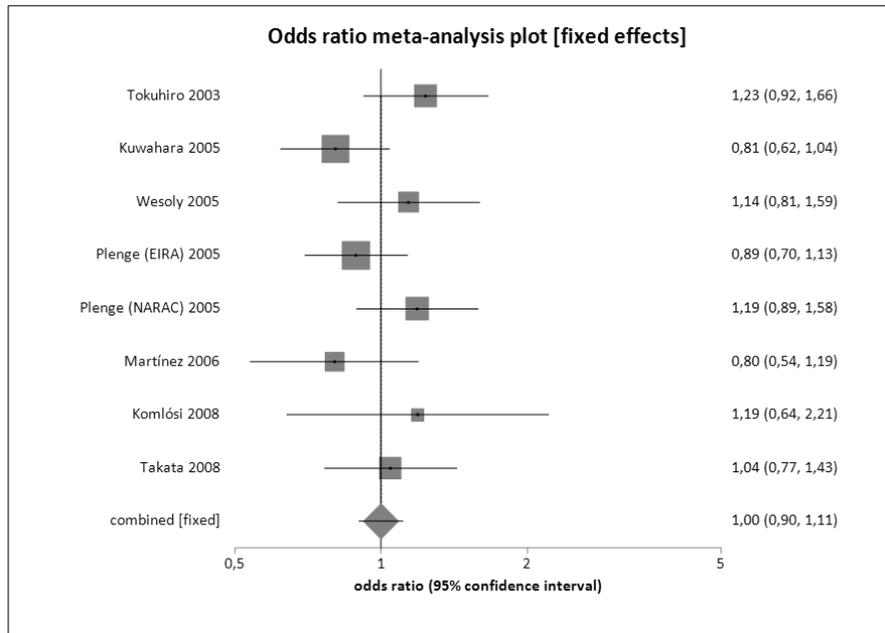


Abbildung 33: Forest Plot zum rezessiven Modell des Polymorphismus RUNX1 G24658C im Fixed Effects Model

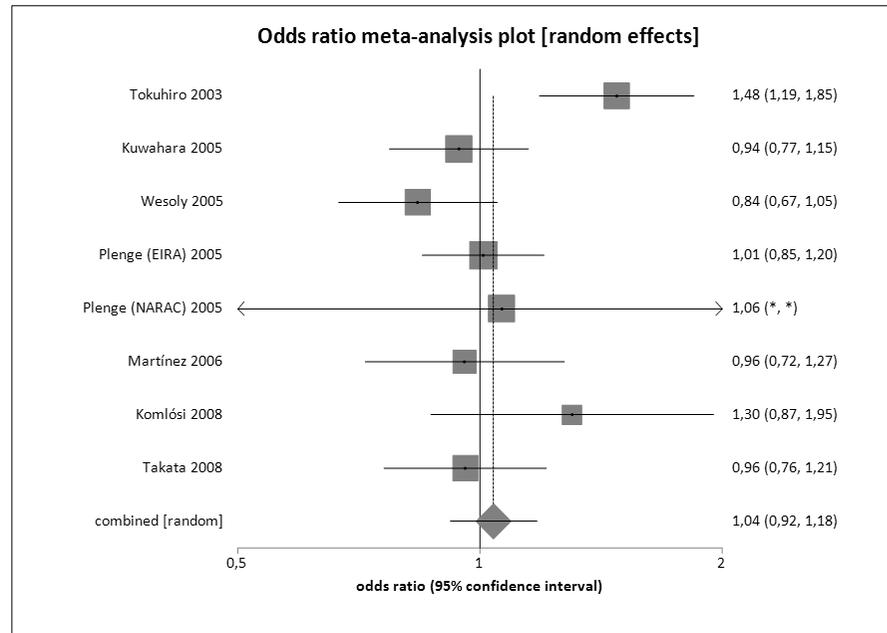


Abbildung 34: Forest Plot zum dominanten Modell des Polymorphismus RUNX1 G24658C im Random Effects Model

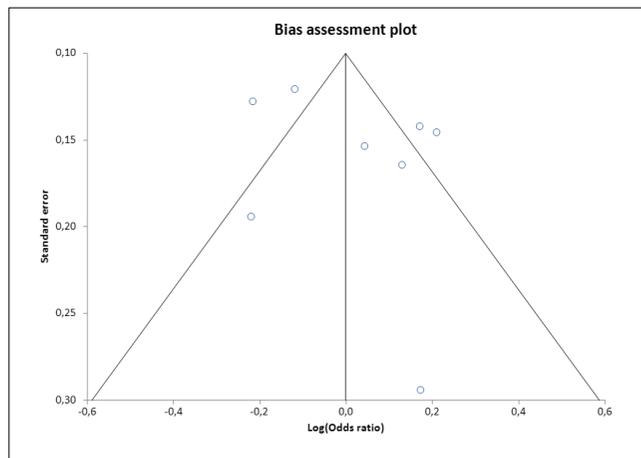


Abbildung 35: Funnel Plot des rezessiven Modells des Polymorphismus RUNX1 G24658C

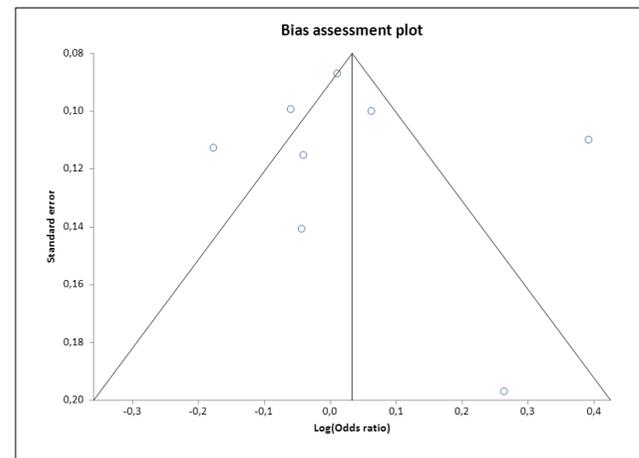


Abbildung 36: Funnel Plot des dominanten Modells des Polymorphismus RUNX1 G24658C

5.8 Polymorphismus rs7574865 des STAT4-Gens

In dem nachfolgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der metaanalytischen Untersuchung zu dem Polymorphismus rs7574865 des STAT4-Gens nach dem für diese Arbeit standardisiertem Verfahren präsentiert.

5.8.1 Literaturrecherche und -auswertung (Systematic review)

Die Datensuche erzielte zunächst 135 potenzielle Publikationen, welche alle mit den Ressourcen der Universität des Saarlandes im Volltext verfügbar waren. Nachdem eine Dublette aussortiert werden musste, waren zusätzlich 114 weitere Publikationen nicht für die Metaanalyse geeignet. Eine genauere Auflistung des Vorgehens zeigt Abbildung 37 in Form eines Flow Charts. 20 Publikationen erfüllten schlussendlich die Einschlusskriterien und konnten in die Analyse aufgenommen werden.

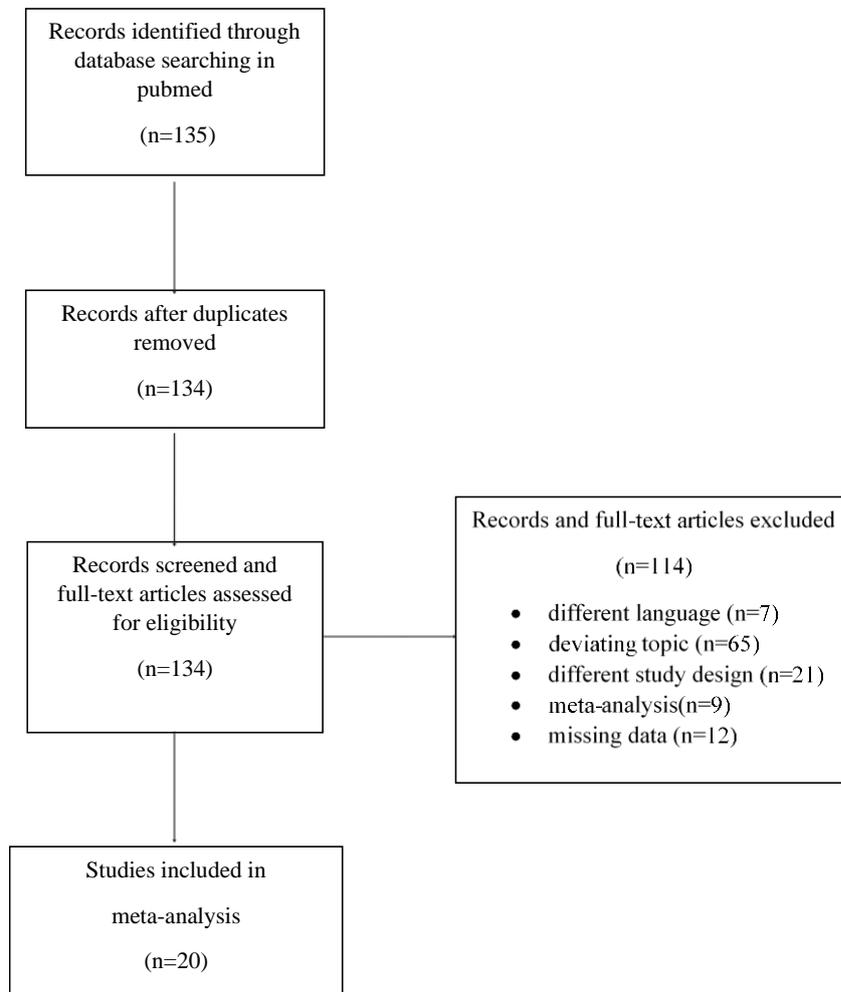


Abbildung 37: Flow-Chart zur Literaturrecherche Polymorphismus rs7574865
n=Anzahl an Publikationen

Die ausgewählten Publikationen beinhalteten insgesamt 24 differente Fall-Kontroll-Gruppen, die in dieser Metaanalyse auch als verschiedene Studien gewertet wurden. Orozco et al. [217] unterschieden anhand des Herkunftslandes in drei Gruppen. Dabei stammte eine Fall-Kontroll-Gruppe aus Spanien, eine aus Schweden und eine aus den Niederlanden. Auch Kobayashi et al. [148] stellten in ihrer Publikation drei unterschiedliche Studien vor. Dabei differenzierten die Autoren anhand der Institution, welche ihnen die Patientendaten zu Verfügung stellten. Die Fall-Kontroll-Gruppe IORRA stammte vom Rheumatologie-Institut der *Tokyo Women's Medical* - Universität, die RIKEN-Gruppe von *Institute of Physical and Chemical Research* und die Tokushima-Gruppe von der orthopädischen Klinik der Universität von Tokushima.

Die Metaanalyse untersuchte insgesamt 11.688 Patienten mit rheumatoider Arthritis und 14.091 Kontroll-Personen aus 16 verschiedenen Ländern. Die Publikationen stammen aus den Jahren 2007 bis 2018. Tabelle 28 stellt die Charakteristik der einzelnen Studien zusammen.

Die größte Fallgruppe untersuchte 1.481, die kleinste Fall-Gruppe 81 Erkrankte. Die größte Kontroll-Gruppe beinhaltet 3.520, die kleinste Kontroll-Gruppe 40 Personen.

Da nur vereinzelte Studien das Alter der RA-Patienten bei Diagnosestellung veröffentlichten, wurde diese Eigenschaft nicht weiter untersucht.

Im über alle Studien gemittelten Durchschnitt waren die Erkrankten zum Zeitpunkt der Studie 53,1 Jahre alt. Die jüngste Fall-Gruppe wies ein mittleres Alter von $41,4 \pm 10,6$ Jahren, die älteste Fall-Gruppe von 62 Jahren auf. Den Fall-Gruppen wurden Kontroll-Gruppen im durchschnittlichen Alter von 46,12 Jahren gegenübergestellt. Die jüngste Kontroll-Gruppe war im Mittel $39,4 \pm 10,9$ Jahre alt, die älteste $54,2 \pm 10,5$ Jahre.

Von den 11.688 RA-Patienten war der Großteil weiblichen Geschlechts. Der Anteil von Frauen lag im Durchschnitt aller Fall-Gruppen bei 79,6%. In der Fall-Gruppe mit dem geringsten Frauenanteil waren 55,3% weiblich. Mohamed et al. [199] untersuchten in ihrer Studie ausschließlich Frauen, sodass der Anteil hier bei 100% lag.

Der Anteil der Rheumafaktor-positiven Patienten lag in den Fall-Gruppen zwischen 32% und 100%, sodass im Durchschnitt 73,1% der Erkrankten einen als positiv bewerteten Rheumafaktor-Status aufwiesen. In der niederländischen Gruppe von Orozco et al. [217] war das Vorliegen des Rheumafaktors Voraussetzung zur Studienteilnahme, sodass dort der Anteil bei 100% lag. Analog zum Rheumafaktor wurde der Status des Anti-CCP-Antikörpers überprüft. Der Anteil der positiv getesteten RA-Patienten lag hier zwischen 50% und 92,8%. Im Durchschnitt waren folglich 71,04% der Erkrankten Anti-CCP positiv. In fünf Studien konnten jedoch nicht alle Patienten, die in die Fall-Gruppen aufgenommen wurden, in Bezug auf Rheumafaktor- und Anti-CCP-Status untersucht werden.

Wie in Tabelle 28 dargestellt, differieren sich die Angaben der Studien zum HLA-DR-Epitop (*Shared Epitope*) stark. So konnte keine genauere Untersuchung hierzu stattfinden.

Die ACR-Diagnosekriterien wurden von fast allen Patienten erfüllt. Lediglich El-Gabalawy et al. [68] veröffentlichten diesbezüglich keine Informationen.

Tabelle 27 zeigt die Ergebnisse des Hardy-Weinberg-Equilibriums (HWE) der Kontroll-Gruppen. In zwei Publikationen wurde veröffentlicht, dass die Kontroll-Populationen ihrer Untersuchung nach, das Equilibrium nicht erfüllten. In der Studie von Zervou et al. [323] konnte dies bestätigt werden. In der Studie von Beltrán Ramírez et al. [22] zeigte die Rechnung, dass entgegen der publizierten Informationen das HWE nicht statistisch signifikant abgelehnt werden konnte. Morgan et al. [200] gaben in der Publikation keine Informationen zum HWE an. In der rechnerischen Prüfung erfüllte das Kontroll-Kollektiv jedoch das Equilibrium.

Alle weiteren Autoren gaben an, dass die Kontroll-Populationen das HWE erfüllten. Nur bei der Studie von El-Gabalawy et al. [68] konnte diese These rechnerisch nicht bestätigt werden.

Autor	Jahr	HWE der Studie	errechnetes HWE
Lee et al.[162]	2007	erfüllt	erfüllt
Palomino-Morales et al. [220]	2008	erfüllt	erfüllt
Zervou et al.[323]	2008	nicht erfüllt	nicht erfüllt
Orozco et al.[217]	2008	erfüllt	erfüllt
Kobayashi et al.[148]	2008	erfüllt	erfüllt
Martinez et al.[192]	2008	erfüllt	erfüllt
Morgan et al. [200]	2010	k.A.	erfüllt
El-Gabalawy et al. [68]	2011	erfüllt	nicht erfüllt
Liang et al. [176]	2011	erfüllt	erfüllt
Hamad et al. [110]	2011	erfüllt	erfüllt
Mohamed et al. [199]	2012	erfüllt	erfüllt
Zhao et al. [324]	2013	erfüllt	erfüllt
Shen et al. [257]	2013	erfüllt	erfüllt
Settin et al. [253]	2014	erfüllt	erfüllt
Fodil et al. [88]	2015	erfüllt	erfüllt
Ciccacci et al. [48]	2016	erfüllt	erfüllt
Beltrán Ramírez et al. [22]	2016	nicht erfüllt	erfüllt
Durán-Avelar et al. [63]	2016	erfüllt	erfüllt
El-Lebedy et al. [70]	2017	erfüllt	erfüllt
Tarakji et al. [287]	2018	erfüllt	erfüllt

Tabelle 27: Vergleich zwischen den Angaben und der Errechnung des Hardy-Weinberg-Equilibriums (HWE) rs7574865
Signifikanzniveau: 5%
k.A.= keine Angabe, erfüllt= nicht statistisch signifikant abgelehnt, nicht erfüllt= statistisch signifikant abgelehnt

Autor	Jahr	Land	Ethnie	n _(F)	n _(K)	mittleres Alter und SD _(F)	mittleres Alter und SD _(K)	Anteil Frauen _(F)	RF positiv _(F)	Anti-CCP positiv _(F)	SE positiv _(F)	Diagnosekriterien _(F)
Lee et al.[162]	2007	Korea	koreanisch	1032	908	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	84,6%	k.A.	ACR 1987
Palomino-Morales et al.[220]	2008	Kolumbien	lateinamerikanisch	257	410	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	ACR 1987
Zervou et al.[323]	2008	Griechenland	kretisch	311	344	61,8 ± 15,1	k.A.	55,3%	k.A.	k.A.	k.A.	ACR 1987
Orozco et al.[217]	2008	Spanien	kaukasisch	923	1296	k.A.	k.A.	k.A.	73,1%	60,6%	k.A.	ACR 1987
		Schweden		273	285	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	
		Niederlande		876	893	k.A.	k.A.	k.A.	100%	k.A.	k.A.	
Kobayashi et al.[148]	2008	Japan	japanisch	1481	745	59,3 ⁷	k.A.	84%	88%	k.A.	k.A.	ACR 1987
				1109	938	60,4 ⁷	k.A.	82%	70%	k.A.	k.A.	
				941	500	61,8 ⁷	k.A.	79%	k.A.	k.A.	k.A.	
Martinez et al.[192]	2008	Spanien	spanisch	559	716	k.A.	k.A.	62%	66%	50%	61%	ACR 1987
Morgan et al.[200]	2010	UK	kaukasisch	767	3520	59 ± 14	k.A.	67%	65%	63%	70%	ACR 1987
El-Gabalawy et al.[68]	2011	Kanada	Nordamerikan. Ureinwohner	333	490	k.A.	k.A.	82%	88%	91%	82% ⁵ 32% ⁶	k.A.
Liang et al.[176]	2011	China	„Chinese Han“	208	312	46,7 ± 16,4	47,0 ± 13,4	67,3%	59,2%	51,2%	k.A.	ACR 1987
Hamad et al.[110]	2011	Tunesien	tunesisch	140	200	62 ⁷	43,2 ⁷	82,1%	68,6%	65,7%	41,43% ¹ 7,14% ²	ACR 1987
Mohamed et al.[199]	2012	Ägypten	ägyptisch	172	160	47,4 ± 9,3	k.A.	100%	86,0%	91,3%	k.A.	ACR 1987
Zhao et al.[324]	2013	China	„Chinese Han“	640	662	51,3 ± 12,9	48,2 ± 16,6	83,3%	77,6%	83,1%	k.A.	ACR 1987
Shen et al.[257]	2013	China	chinesisch	518	520	54,7 ± 15,3	54,2 ± 10,5	75%	79,6%	51,7%	k.A.	ACR 1987
Settin et al.[253]	2014	Ägypten	k.A.	112	122	47,6 ± 10,1	42,3 ± 10,3	83,04%	74,1%	92,8%	k.A.	ACR 1987
Fodil et al.[88]	2015	Algerien	westalgerisch	110	197	48 ± 30,5	40 ± 22	90%	32%	k.A.	k.A.	ACR 1987
Ciccacci et al.[48]	2016	Italien	kaukasisch	191	243	54,1 ± 13,2	k.A.	76,5%	67,7%	71,7%	k.A.	ACR 2010
Beltrán Ramírez et al.[22]	2016	Mexiko	„Mexican mestizo“	415	326	51,2 ± 14,75	51,6 ± 7,8	91,8%	k.A.	k.A.	k.A.	ACR 2010
Durán-Avelar et al.[63]	2016	Mexiko	mexikanisch	140	150	53,2 ± 13,8	51,2 ± 12,4	89,6%	k.A.	72,9%	k.A.	ACR 2010
El-Lebedy et al.[70]	2017	Ägypten	ägyptisch	99	114	43,4 ± 11,8	44,7 ± 9,5	82%	80%	73%	k.A.	ACR 1987
Tarakji et al.[287]	2018	Syrien	syrisch	81	40	41,4 ± 10,6	39,4 ± 10,9	80,3%	67,9%	63,0%	57,8% ³ ; 33,3% ¹ ; 20% ⁴	ACR 1987

Tabelle 28: Übersicht zur Charakteristik der Studien des Polymorphismus rs7574865

Altersangaben in Jahren; F= Fall-Gruppe, K= Kontroll-Gruppe, n= Anzahl, RF= Rheumafaktor, SD= Standardabweichung, Anti-CCP= Antikörper gegen cyclisches Citrullin, k.A.= keine Angabe, SE= HLA-DR-Epitop
1: HLA-DRB1*04, 2: HLA-DRB1*0404, 3: HLA-DRB1*01, 4: HLA-DRB1*10, 5: Heterozygotie SE 6: Homozygotie SE, 7: Altersangabe ohne Standardabweichung

5.8.2 Statistische Auswertung rs7574865 im rezessiven und dominanten Modell

Tabelle 29 zeigt die Verteilung der Genotypen, die für die Metaanalyse verwendet wurden. Aus diesen Werten wurde ein rezessives (TT vs. TG+GG) und ein dominantes Modell (TT+TG vs. GG) des Risiko-Allels (T) gebildet.

Autor	Jahr	Gesamtanzahl		Fälle			Kontrollen		
		Fälle	Kontrollen	TT	GT	GG	TT	GT	GG
Lee et al.	2007	1032	908	157	481	394	95	411	402
Palomino-Morales et al.	2008	257	410	41	116	100	46	166	198
Zervou et al.	2008	311	344	3	165	143	0	114	230
Orozco et al. (1)	2008	923	1296	55	347	521	55	428	813
Orozco et al. (2)	2008	273	285	19	120	134	16	100	169
Orozco et al. (3)	2008	876	893	60	313	503	46	295	552
Kobayashi et al. (IORRA)	2008	1481	745	199	694	588	74	316	355
Kobayashi et al. (RIKEN)	2008	1109	938	160	502	447	96	389	453
Kobayashi et al. (Tokushima)	2008	941	500	128	448	365	54	230	216
Martinez et al.	2008	559	716	40	223	296	26	220	470
Morgan et al.	2010	767	3520	52	264	451	161	1208	2151
El-Gabalawy et al.	2011	333	490	31	132	170	55	176	259
Liang et al.	2011	208	312	42	94	72	27	141	144
Hamad et al.	2011	140	200	11	48	81	2	63	135
Mohamed et al.	2012	172	160	14	73	85	8	44	108
Zhao et al.	2013	640	662	73	304	263	72	268	322
Shen et al.	2013	518	520	65	240	213	56	212	252
Settin et al.	2014	112	122	10	48	54	3	35	84
Fodil et al.	2015	110	197	4	53	53	7	57	133
Ciccacci et al.	2016	191	243	11	79	101	6	87	150
Beltrán Ramírez et al.	2016	415	326	110	179	126	54	149	123
Durán-Avelar et al.	2016	140	150	28	78	34	21	66	63
El-Lebedy et al.	2017	99	114	10	33	56	0	12	102
Tarakji et al.	2018	81	40	6	29	46	4	11	25

Tabelle 29: Übersicht über die Genotyp-Verteilung des Polymorphismus rs7574865

Die Metaanalyse des rezessiven Modells wurde im Fixed Effects Model durchgeführt. Der p-Wert des Cochran's Q-Test lag bei $p = 0,0525$. Die Odds Ratio der Gesamtanalyse erzielte einen Wert von 1,47 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 1,34 bis 1,61. Abbildung 40 veranschaulicht die Ergebnisse als Forest Plot.

Im dominanten Modell erzielte der Cochran's Q-Test einen Wert von $p < 0,0001$, sodass die Untersuchung im Random Effects Model durchgeführt wurde. Analog zum rezessiven Modell konnte auch hier mit einer Odds Ratio von 1,48 und einem 95%-Konfidenzintervall von 1,34 bis 1,63 statistische Signifikanz gezeigt werden. Den dazugehörigen Forest Plot zeigt Abbildung 41.

Zur weiteren Beurteilbarkeit wurden acht Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Ergebnisse in Form von Forest und Funnel Plots sind im Anhang (8.1.8) zu finden.

In der ersten spezifischen Analyse wurden drei Studien ausgeschlossen, die in der Publikation das Hardy-Weinberg-Equilibrium als nicht erfüllt definierten oder keine Informationen hierzu veröffentlichten. Sowohl im rezessiven Modell (Odds Ratio 1,45 (95%-CI; 1,26-1,66)) als auch im dominanten Modell (Odds Ratio 1,47 (95%-CI; 1,33-1,61)) waren die Ergebnisse statistisch signifikant.

In der zweiten Sensitivitätsanalyse wurden nun die Populationen exkludiert, bei welchen in der rechnerischen Prüfung das HWE statistisch signifikant abgelehnt werden musste (vgl. Tabelle 27). Statistische Signifikanz zeigten auch hier das rezessive (Odds Ratio 1,50 (95%-CI; 1,37-1,64)) und das dominante (Odds Ratio 1,46 (95%-CI; 1,33-1,640)) Modell.

In der dritten spezifischen Analyse wurde die Publikation von El-Gabalawy et al. [68] zurückgestellt, da die RA-Patienten dieser Studie nicht sicher die Diagnosekriterien der rheumatoiden Arthritis erfüllten. In beiden Modellen waren die Ergebnisse hier ebenfalls statistisch signifikant (rezessiv: Odds Ratio 1,50 (95%-CI; 1,37-1,65); dominant: Odds Ratio 1,50 (95%-CI; 1,36-1,65)).

In der vierten Sensitivitätsanalyse wurden ausschließlich Studien mit einer Patienten-Anzahl der Fall-Gruppe über 100 untersucht. Somit wurden die Studien von Tarakji et al. [287] und El-Lebedy et al. [70] ausgeschlossen. Statistische Signifikanz zeigte sich hierbei im rezessiven (Odds Ratio 1,46 (95%-CI; 1,33-1,60)) und im dominanten (Odds Ratio 1,43 (95%-CI; 1,32-1,56)) Modell.

In der fünften Sensitivitätsanalyse wurden ausschließlich Studien aus Europa begutachtet. Hier zeigte sich mit sieben Fall-Kontroll-Gruppen im rezessiven Modell eine Odds Ratio von 1,54 (95%-CI; 1,28-1,85) und im dominanten Modell von 1,44 (95%-CI; 1,20-1,72). Die Ergebnisse sind somit statistisch signifikant.

Afrikanische Studien wurden in der sechsten Sensitivitätsanalyse geprüft und zeigten ebenfalls in beiden Modellen statistisch signifikante Ergebnisse (rezessiv: Odds Ratio 3,08 (95%-CI; 1,80-5,19); dominant: Odds Ratio 2,41 (95%-CI; 1,63-3,56)).

Die siebte Sensitivitätsanalyse repräsentiert die vier Studien, deren Untersuchte aus Amerika stammten. Analog der bisherigen Untersuchungen, waren die Ergebnisse ebenfalls statistisch signifikant. Die Odds Ratio lag im rezessiven Modell bei 1,40 (95%-CI; 1,12-1,75), im dominanten Modell bei 1,36 (95%-CI; 1,16-1,60).

Die letzte spezifische Analyse schloss ausschließlich Studien aus Asien ein. Wie die bisherigen Analysen, war auch hier das Ergebnis in beiden Modellen statistisch signifikant. Das rezessive Modell erzielte eine Odds Ratio von 1,40 (95%-CI; 1,24-1,58) und das dominante Modell von 1,34 (95%-CI; 1,24-1,45).

Zur Testung des Publikation-Bias wurden für beide Modelle der Gesamtanalyse Funnel Plots (Abbildung 38 und Abbildung 39) erstellt. Der Egger-Test erzielte im rezessiven Modell $p = 0,0481$ und im dominanten Modell $p = 0,0002$. Ein Publikation-Bias lässt sich somit in beiden Modellen nicht sicher ausschließen.

Um zu erforschen, ob die in den spezifischen Analysen untersuchten Faktoren einen Effekt auf dieses Ergebnis der Bias-Testung haben, wurden zudem die Ergebnisse der Bias-Testung der acht Sensitivitätsanalysen näher betrachtet. Die detaillierten Ergebnisse (Egger-Tests und Funnel Plots) sind im Anhang (8.1.8) präsentiert.

Es zeigten sich folgende Auffälligkeiten: In der vierten Sensitivitätsanalyse im rezessiven Modell ist im Gegensatz zur Gesamtanalyse ein Publication-Bias unwahrscheinlich. Im dominanten Modell bestärkt die Testung jedoch das Bild der Gesamtanalyse. Die Bias-Testungen der fünften, siebten und achten Analyse machten ein Publication-Bias in beiden Modellen unwahrscheinlich. Die niedrigere Studienanzahl muss dabei jedoch beachtet werden.

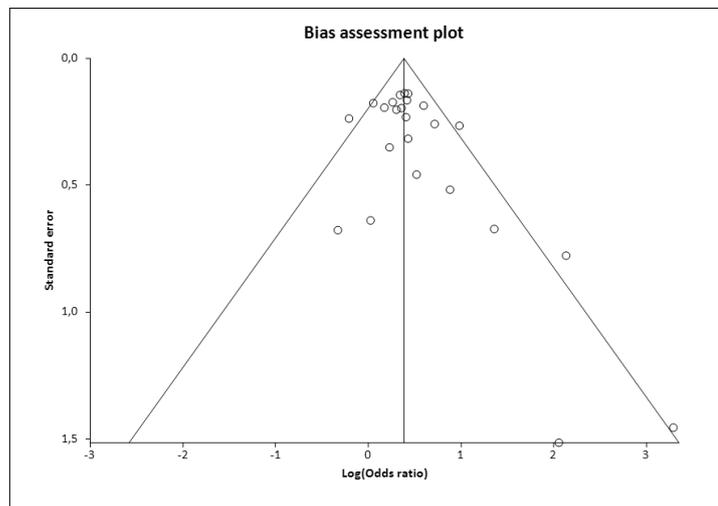


Abbildung 38: Funnel Plot des rezessiven Modells des Polymorphismus rs7574865

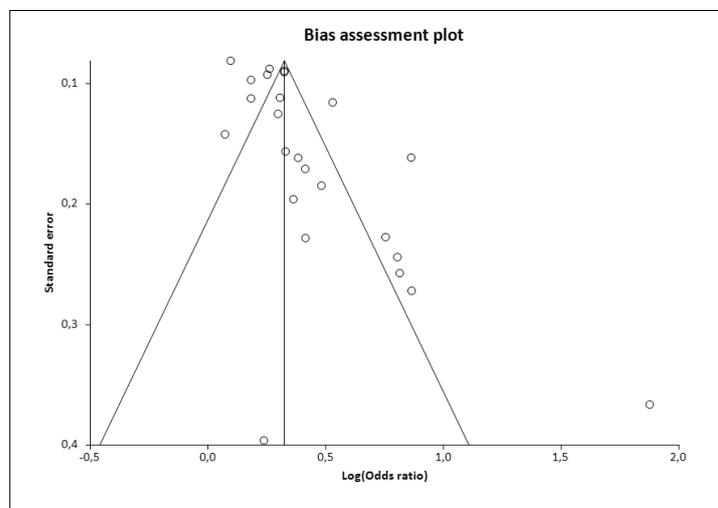


Abbildung 39: Funnel Plot des dominanten Modells des Polymorphismus rs7574865

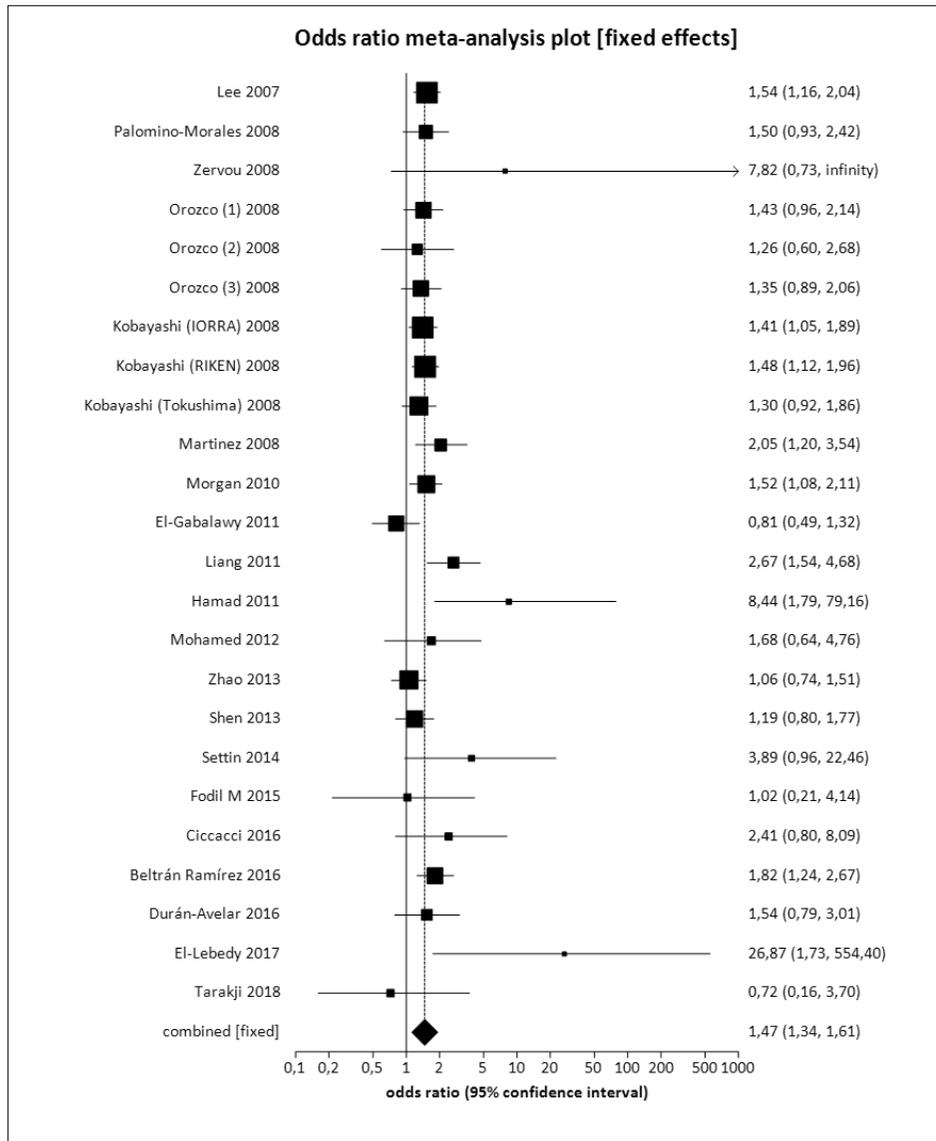


Abbildung 40: Forest Plot zum rezessiven Modell des Polymorphismus rs7574865 im Fixed Effects Model

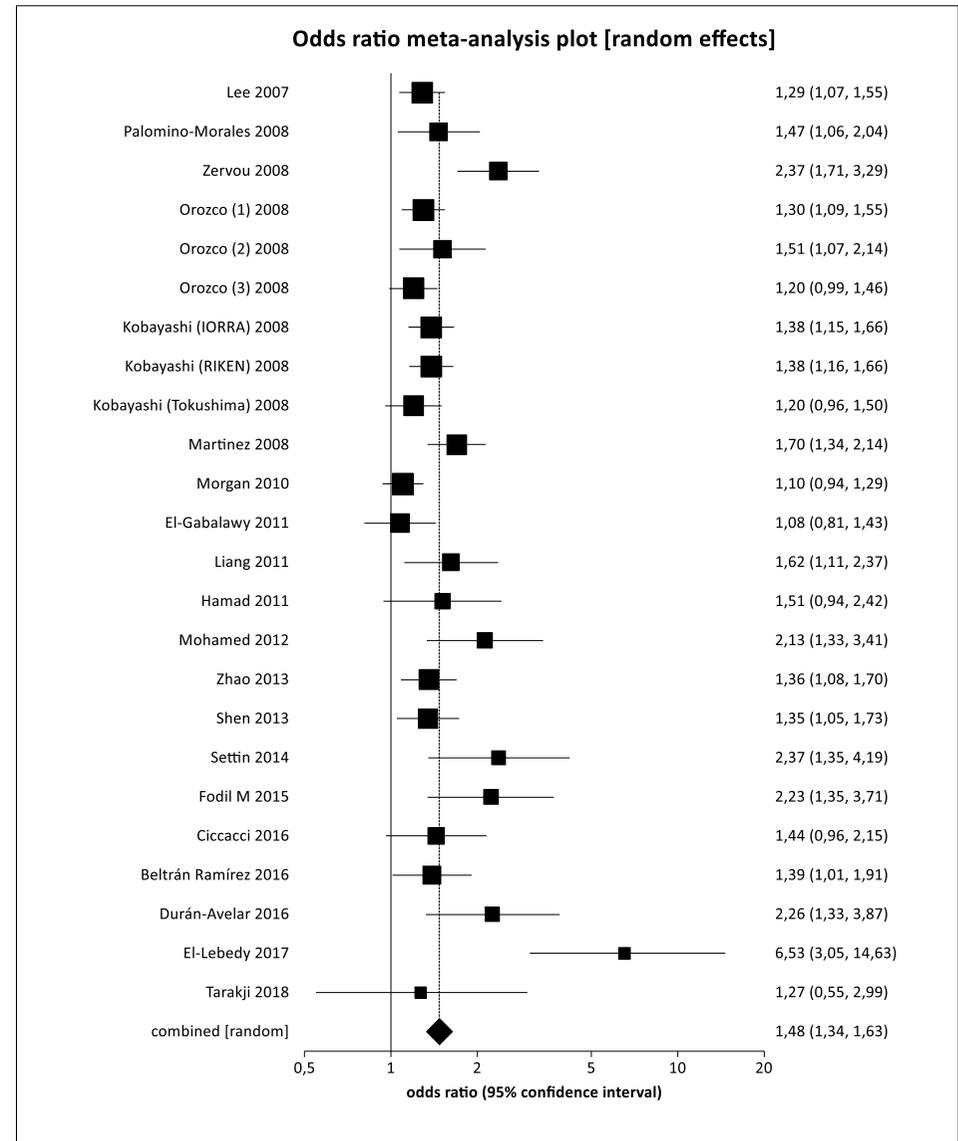


Abbildung 41: Forest Plot zum dominanten Modell des Polymorphismus rs7574865 im Random Effects Model

5.9 Polymorphismus TNFRSF1B T676G (rs1061622)

5.9.1 Literaturrecherche und -auswertung (Systematic review)

Die Datensuche zeigte zunächst 48 potenzielle Veröffentlichungen auf. Eine Publikation wurde als Dublette identifiziert. Zu 44 der 47 verbleibenden Publikationen war der Volltext mit den Ressourcen der Universität des Saarlandes zugänglich. Anhand der Ein- und Ausschlusskriterien konnten 31 Publikationen aus- und 13 Veröffentlichungen in die Metaanalyse eingeschlossen werden.

Drei Publikationen waren nicht im Volltext verfügbar und mussten deshalb zunächst anhand der Zusammenfassungen geprüft werden. Zwei dieser Studien waren nicht für die Metaanalyse geeignet. In Zusammenarbeit mit anderen Universitäten konnte die Publikation von Fabris et al. [78] im Volltext erschlossen und nach Prüfung in die Metaanalyse aufgenommen werden. Abbildung 42 veranschaulicht die Literaturrecherche in Form eines Flow Charts.

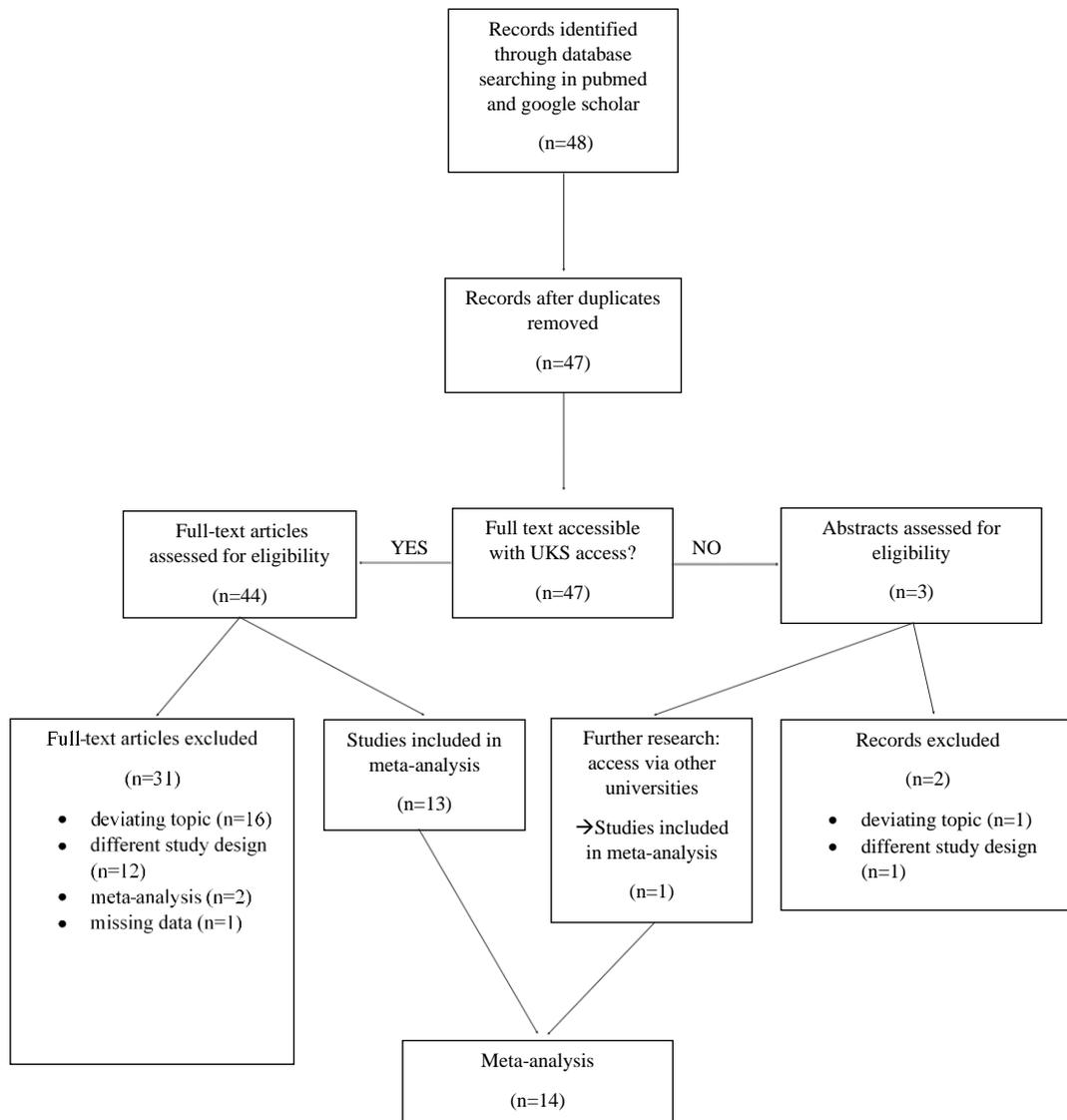


Abbildung 42: Flow-Chart zur Literaturrecherche Polymorphismus TNFRSF1B T676G
n= Anzahl an Publikationen, UKS= Universitätsklinikum des Saarlandes

Die 14 Publikationen beschrieben 16 verschiedene Fall-Kontroll-Gruppen, die in dieser Metaanalyse als eigenständige Studien bewertet wurden. Plenge et al. [226] unterschieden ein Kollektiv aus Nordamerika (NARAC) und eine Studie mit Patienten aus Schweden (EIRA). Ghelani et al. [94] untersuchten eine asiatische Population (1) und stellten diese einer kaukasischen (2) gegenüber. Tabelle 30 verschafft einen Überblick über die systematische Analyse der Studiencharakteristika.

Insgesamt wurden 6.563 Patienten mit rheumatoider Arthritis und 4.652 Kontroll-Personen aus zehn verschiedenen Ländern untersucht. Das größte Kollektiv der Fall-Gruppen analysierte 1.458 Patienten, das kleinste 50 RA-Patienten. Die Kontroll-Gruppen untersuchten zwischen 62 und 1.135 Personen.

Vier Studien veröffentlichten das mittlere Alter der Erkrankten bei Diagnosestellung. Im über alle Studien gemittelten Durchschnitt waren die Patienten hier 44,95 Jahre alt. Sechs Studien informierten über das mittlere Alter der Fall-Gruppe zum Zeitpunkt der Studien. Das durchschnittliche Alter betrug hierbei 53,6 Jahre. Die Untersuchten der Fallgruppen waren zum Zeitpunkt der Studien im Mittel 47,52 Jahre alt. Jedoch machten lediglich fünf Publikationen hierzu Angaben.

Im Durchschnitt waren 80,27% der an rheumatoider Arthritis Erkrankten weiblichen Geschlechts. Der Frauenanteil lag in den Fall-Gruppen zwischen 67,8% und 100%. In der Studie von Hussein et al. [128] wurden ausschließlich erkrankte Frauen untersucht.

Der Anteil der RA-Patienten, die positiv auf den Rheumafaktor getestet wurden, lag durchschnittlich bei 74,33%. Ghelani et al. [65] setzten einen positiven Rheumafaktor-Status zur Aufnahme in die Studie voraus, sodass in beiden Fall-Gruppen der Anteil 100% betrug. Der geringste Anteil lag bei 60,5%. Bezüglich der Anti-CCP-Antikörper-Testung veröffentlichten lediglich zwei Publikationen Ergebnisse, sodass auf eine weitere Analyse hierzu verzichtet wurde.

14 der 16 Fall-Gruppen erfüllten in der Diagnostik der rheumatoiden Arthritis die ACR-Diagnosekriterien. Bridges et al. [32] und Dahlqvist et al. [54] veröffentlichten hierzu keine Informationen.

In der NARAC-Gruppe von Plenge et al. [226] wurde zudem vorausgesetzt, dass ein Verwandter der Patienten der Fall-Gruppe ebenfalls an rheumatoider Arthritis litt.

Die Ergebnisse zur Untersuchung des Hardy-Weinberg-Equilibriums (HWE) der Kontroll-Gruppen zeigt Tabelle 31. In vier Veröffentlichungen wurden hierzu keine Angaben gemacht, weshalb das Equilibrium im Rahmen dieser Metaanalyse errechnet wurde. In drei dieser Studien konnte das HWE der Kontroll-Gruppe nicht statistisch signifikant abgelehnt werden. Ausschließlich das Equilibrium der Studie von Yen et al. [319] musste als nicht erfüllt bewertet werden.

Alle weiteren Kontroll-Kollektive erfüllten sowohl nach Definition der Autoren als auch in der rechnerischen Prüfung das Hardy-Weinberg-Equilibrium.

Autor	Jahr	Land	Kontinent	Ethnie	n(F)	n(K)	mittleres Alter und SD bei Diagnose(F)	mittleres Alter und SD bei Studie(F)	mittleres Alter und SD(K)	Anteil Frauen(F)	RF positiv(F)	Anti-CCP positiv(F)	SE positiv(F)	Diagnosekriterien(F)
Shibue et al. [258]	2000	Japan	(Ost-)Asien	japanisch	545	265	k.A.	57,8 ²	39,9 ²	91,0%	k.A.	k.A.	⁵	ACR 1987
Barton et al. [17]	2001	England	Europa	kaukasisch	597	137	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	ACR 1987
Yen et al. [319]	2001	Taiwan	(Ost-)Asien	taiwanisch	114	75	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	ACR 1987
Bridges et al. [32]	2002	USA	Amerika	Afrikanische Amerikaner	108	62	43,7 ± 13,4	k.A.	k.A.	84,3%	74,3%	k.A.	34,3%	k.A.
Dahlqvist et al. [54]	2002	Schweden	Europa	schwedisch	257	183	k.A.	62 ± 12,9	k.A.	72,8%	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Fabris et al. [78]	2002	Italien	Europa	kaukasisch	175	84	45 ¹	57,75 ¹	k.A.	89,3%	60,5%	k.A.	k.A.	ACR 1987
Plenge et al. [226]	2005	Amerika (NARAC)	Amerika	kaukasisch	145 8	853	51,7 ± 12,8	k.A.	k.A.	70,6%	66,2%	60,9%	49%	ACR 1987
		Schweden (EIRA)	Europa		763	679	39,4 ± 13,1	k.A.	k.A.	77,4%	78,2%	77,8%	62%	ACR 1987
Potter et al. [228]	2005	England	Europa	kaukasisch	180	130	43 ¹	k.A.	k.A.	72,6%	81%	k.A.	47,7% ³ 31,9% ⁴	ACR 1987
Oregón-Romero et al. [213]	2006	Mexiko	Amerika	k.A.	50	120	k.A.	44 ¹	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	ACR 1987
Hussein et al. [128]	2011	Ägypten	Afrika	k.A.	172	160	k.A.	47,4 ± 9,3	49,4 ± 8,7	100%	68,6%	k.A.	k.A.	ACR 1987
Ghelani et al. [94]	2011	England	Europa	asiatisch	127	127	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	100%	k.A.	k.A.	ACR 1987
				kaukasisch	127	140	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.		k.A.		
You et al. [320]	2013	China	(Ost-)Asien	„Han Chinese“	452	373	k.A.	47,1 ± 15,4	47,4 ± 14,4	77%	k.A.	k.A.	k.A.	ACR 2009
Xi et al. [313]	2015	China	(Ost-)Asien	„Han Chinese“	112	129	45,0 ± 12,8	49,7 ± 12,0	47,9 ± 8,3	67,8%	k.A.			ACR 1987
Canet et al. [37]	2015	Spanien	Europa	Spanier, Portugiesen, Rumänen	132 6	113 5	k.A.	57,6 ± 13,0	53,0 ± 9,0	79,7%	65,9%	69,1%	k.A.	ACR 1987

Tabelle 30: Übersicht zur Charakteristik der Studien des Polymorphismus TNFRSF1B T676G

Altersangaben in Jahren; F= Fall-Gruppe, K= Kontroll-Gruppe, n= Anzahl, RF= Rheumafaktor, SD= Standardabweichung, Anti-CCP= Antikörper gegen zyklisches Citrullin, k.A.= keine Angabe, SE= HLA-DR-Epitop
1: Altersangabe im Median, 2: Altersangabe ohne Standardabweichung, 3: Heterozygotie SE, 4: Homozygotie SE, 5: Angabe von 13 verschiedenen Epitopen

Autor	Jahr	HWE der Studie	errechnetes HWE
Shibue et al. [258]	2000	k.A.	erfüllt
Barton et al. [17]	2001	erfüllt	erfüllt
Yen et al. [319]	2001	k.A.	nicht erfüllt
Bridges et al. [32]	2002	k.A.	erfüllt
Dahlqvist et al. [54]	2002	erfüllt	erfüllt
Fabris et al. [78]	2002	k.A.	erfüllt
Plenge et al. [226]	2005	erfüllt	erfüllt
Potter et al. [228]	2005	erfüllt	erfüllt
Oregón-Romero et al. [213]	2006	erfüllt	erfüllt
Hussein et al. [128]	2011	erfüllt	erfüllt
Ghelani et al. [94]	2011	erfüllt	erfüllt
You et al. [320]	2013	erfüllt	erfüllt
Xi et al. [313]	2015	erfüllt	erfüllt
Canet et al. [37]	2015	erfüllt	erfüllt

Tabelle 31: Vergleich zwischen den Angaben und der Errechnung des Hardy-Weinberg-Equilibriums (HWE) TNFRSF1B T676G
Signifikanzniveau: 5%

k.A.= keine Angabe, erfüllt= nicht statistisch signifikant abgelehnt, nicht erfüllt= statistisch signifikant abgelehnt

5.9.2 Statistische Auswertung TNFRSF1B T676G im rezessiven und dominanten Modell

Ein Überblick über die Genotyp-Verteilung der verschiedenen Gruppen wurde in Tabelle 32 illustriert. Für die Analyse wurde ein rezessives (GG vs. GT+TT) und ein dominantes Modell (GG+GT vs. TT) erstellt. Die Ergebnisse der Metaanalyse sind in Abbildung 43 und Abbildung 44 in Form eines Forest Plots dargestellt.

Im rezessiven Modell lag der p-Wert des Cochran's Q-Test bei $p = 0,0115$, sodass die Metaanalyse im Random Effects Model durchgeführt wurde. Die Gesamtanalyse erzielte eine Odds Ratio von 1,31 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,97 bis 1,76. Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant.

Das dominante Modell wurde ebenfalls im Random Effects Model analysiert, da der p-Wert des Cochran's Q-Tests $p = 0,0155$ betrug. Statistische Signifikanz konnte auch hier nicht gezeigt werden, da die Analyse eine Odds Ratio von 1,09 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,96 bis 1,24 erzielte.

Zusätzlich zu der Gesamtanalyse wurden fünf Sensitivitätsanalysen erstellt, die unterschiedliche Schwerpunkte setzten. Die Forest Plots und die Ergebnisse der Bias-Testung befinden sich im Anhang (8.1.9).

In der ersten spezifischen Analyse wurden die Studien ausgeschlossen, zu welchen keine Informationen zum Hardy-Weinberg-Equilibrium veröffentlicht wurden. Weder im rezessiven (Odds Ratio 1,24 (95%-CI; 0,91-1,69) noch im dominanten Modell (Odds Ratio 1,09 (95%-CI; 0,95-1,26) zeigte sich hier ein statistisch signifikantes Ergebnis. Die zweite Sensitivitätsanalyse schloss die Studie von Yen et al. [319] aus, da das Equilibrium in der rechnerischen Prüfung statistisch signifikant abgelehnt werden musste. Analog der vorherigen Analyse, zeigte sich auch hier in beiden Modellen kein signifikantes Ergebnis (rezessiv: Odds Ratio 1,34 (95%-CI; 0,99-1,82); dominant: Odds Ratio 1,11 (95%-CI; 0,98-1,26)).

Die dritte Sensitivitätsanalyse schloss die beiden Studien aus, deren Patienten der Fall-Gruppe die ACR-Diagnosekriterien nicht erfüllten. Die Ergebnisse waren analog der bisherigen Analysen in beiden Modellen nicht statistisch signifikant (rezessiv: Odds Ratio 1,28 (95%-CI; 0,94-1,76); dominant: Odds Ratio 1,10 (95%-CI; 0,96-1,27)).

In der vierten spezifischen Untersuchung wurden ausschließlich Studien einbezogen, deren Patienten aus dem europäischen Raum stammten. Da die Gruppe 1 von Ghelani et al. [94] Patienten der asiatischen Ethnie beinhaltet, wurde diese nicht in die Analyse aufgenommen. Die oben genannte Bedingung erfüllten sieben Fall-Kontroll-Gruppen. Statistische Signifikanz zeigte weder das rezessive (Odds Ratio 1,05 (95%-CI; 0,85-1,29) noch das dominante Modell (Odds Ratio 1,01 (95%-CI; 0,91-1,12).

Ausschließlich die fünfte Sensitivitätsanalyse, in der die fünf asiatischen Fall-Kontroll-Gruppen analysiert wurden, zeigte statistische Signifikanz. Im rezessiven Modell betrug die Odds Ratio 1,76 (95%-CI; 1,09-2,84). Im dominanten Modell lag das Ergebnis mit einer Odds Ratio von 1,17 (95%-CI; 0,86-1,60) nicht im statistisch signifikanten Bereich.

Mit Ausnahme letzterer Analyse bestätigen schlussfolgernd alle Sensitivitätsanalyse das Ergebnis der Gesamtanalyse.

Die Bias-Testung zeigte, dass ein Publikation-Bias in beiden Modellen unwahrscheinlich ist. Der Egger-Test erzielte im rezessiven Modell einen p-Wert von $p = 0,086$ und im dominanten Modell $p = 0,239$. Die Funnel Plots (Abbildung 45 und Abbildung 46) zeigen eine nahezu symmetrische Verteilung.

Autor	Jahr	Gesamtanzahl		Fälle			Kontrollen		
		Fälle	Kontrollen	GG	GT	TT	GG	GT	TT
Shibue et al. [258]	2000	545	265	17	124	404	3	54	208
Barton et al. [17]	2001	597	137	66	259	272	7	56	74
Yen et al. [319]	2001	114	75	5	54	55	4	43	28
Bridges et al. [32]	2002	108	62	5	33	70	0	21	41
Dahlqvist et al. [54]	2002	257	183	16	83	158	8	61	114
Fabris et al. [78]	2002	175	84	8	60	107	1	26	57
Plenge et al. (EIRA) [226]	2005	1458	853	84	540	834	61	320	472
Plenge et al. (NARAC) [226]	2005	763	679	36	272	455	39	243	397
Potter et al. [228]	2005	180	130	8	71	101	5	54	71
Oregón-Romero et al. [213]	2006	50	120	0	13	37	8	35	77
Hussein et al. [128]	2011	172	160	28	88	56	10	70	80
Ghelani et al. (1) [94]	2011	127	127	22	59	46	23	61	43
Ghelani et al. (2) [94]	2011	127	140	18	67	42	7	65	68
You et al. [320]	2013	452	373	10	132	310	4	118	251
Xi et al. [313]	2015	112	129	5	62	45	9	56	64
Canet et al. [37]	2015	1326	1135	66	409	851	54	349	732

Tabelle 32: Übersicht über die Genotyp-Verteilung des Polymorphismus TNFRSF1B T676G

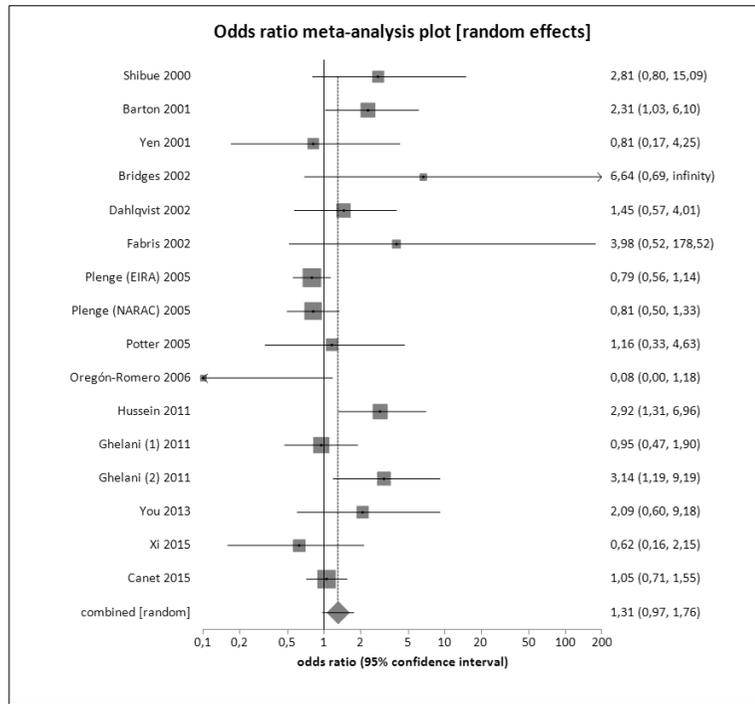


Abbildung 43: Forest Plot zum rezessiven Modell des Polymorphismus TNFRSF1B T676G im Random Effects Model.

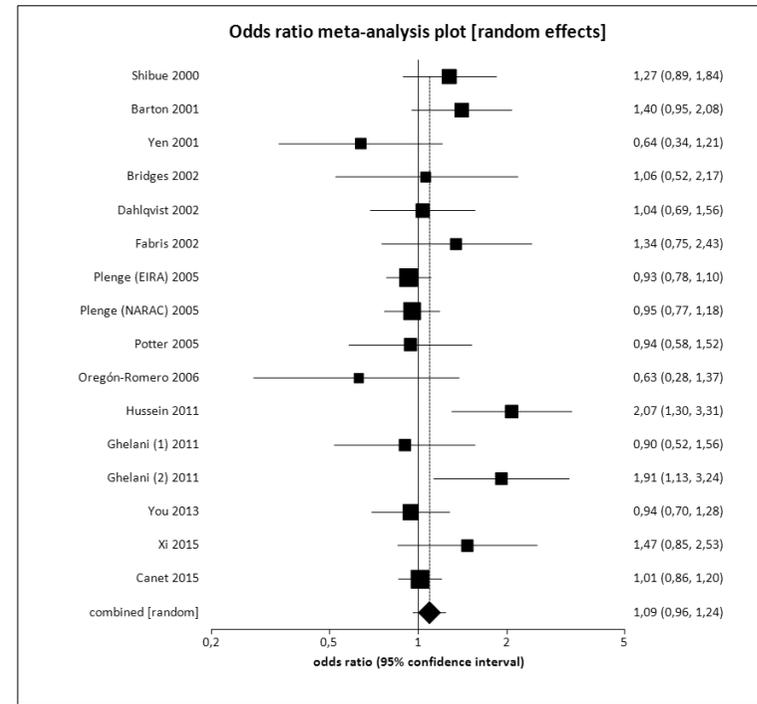


Abbildung 44: Forest Plot zum dominanten Modell des Polymorphismus TNFRSF1B T676G im Random Effects Model.

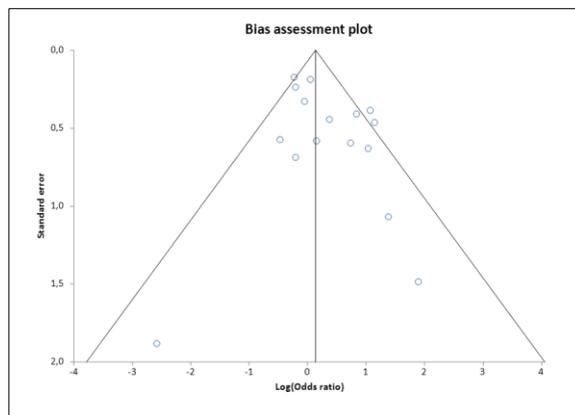


Abbildung 45: Funnel Plot des rezessiven Modells des Polymorphismus TNFRSF1B T676G

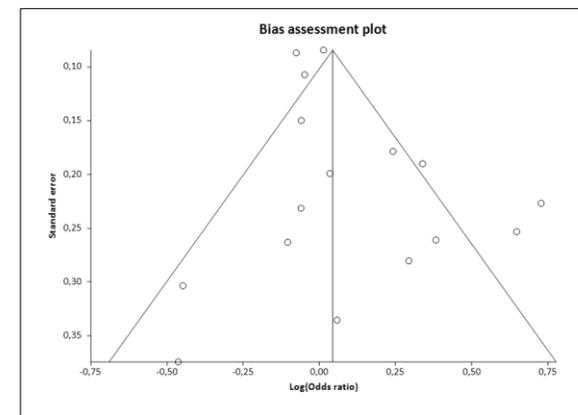


Abbildung 46: Funnel Plot des dominanten Modells des Polymorphismus TNFRSF1B T676G

6. Diskussion

Die rheumatoide Arthritis ist die häufigste rheumatische Autoimmunerkrankung, deren Inzidenz zunimmt. [108,123,276,303] Somit sind nicht nur aktuell, sondern insbesondere auch in Zukunft zahlreiche Menschen weltweit von der Erkrankung betroffen.

Die rheumatoide Arthritis kann besonders bei schwerem, langjährigem Krankheitsverlauf neben der Destruktion und Deformation von Gelenken auch mit extraartikulären Organmanifestationen einhergehen. Sie betrifft schlussfolgernd nicht nur den Bewegungsapparat, sondern ist eine chronisch fortschreitende Systemerkrankung. Langzeitfolgen sind neben Schmerzleiden und progredienter Immobilität auch Schäden lebenswichtiger Organe. Daraus resultiert eine eingeschränkte Lebensqualität bei verringerter Lebenserwartung.

Ausschließlich eine früh eingeleitete Therapie, die neben Physiotherapie vor allem spezifische, symptomlindernde und krankheitsmodifizierende Medikamente beinhaltet, kann die Progression der rheumatoiden Arthritis abschwächen, aufhalten und im besten Fall zur Erkrankungsregression führen. Um das primäre Therapieziel einer Regression erreichen zu können und so das „Outcome“ der Patienten maßgeblich zu verbessern, ist schließlich eine frühestmögliche Diagnosestellung mit sofortigem Therapiebeginn von größter Wichtigkeit. Für eine schnelle Diagnostik ist es wiederum unerlässlich, dass die ätiologische und pathophysiologische Erkrankungsgrundlage sowie Risikofaktoren allumfassend erforscht sind.

Die Forschungen zur Pathogenese der rheumatoiden Arthritis zeigen, dass neben der Dysregulation des Immunsystems auch weitere Faktoren, wie beispielsweise die unkontrollierte Proliferation oder Apoptose von Zellen, eine wichtige Rolle spielen. Trotz vieler Erkenntnisse bleibt die Entstehung der rheumatoiden Arthritis Teil zahlreicher hypothetischer Modelle [35], die meist durch Studien unterstützt aber oft nicht bewiesen werden können.

Unumstritten ist die genetische Prädisposition der Erkrankung, welche auf dem Zusammenspiel multiplexer polymorpher Genvarianten beruht. Zahlreiche Polymorphismen konnten mit der rheumatoiden Arthritis in Verbindung gebracht und deren pathophysiologischer Zusammenhang hergestellt werden. Diese Polymorphismen nehmen unterschiedlichste Funktionen ein und könnten so Ursache für die Komplexität der Erkrankung sein.

Mit der Entdeckung des HLA-DRB1-Lokus, konnte ein Faktor, der ca. 50% des genetischen Einflusses auf die rheumatoide Arthritis abdeckt, gefunden werden. [106,184] Zudem wurde gezeigt, dass das SE auf die Höhe des Anti-CCP-Titers, auf das Therapieansprechen und auf die Prognose Einfluss nimmt. [121,209] Daher stellt sich die Frage, welche Polymorphismen auf welchen Genen neben dem HLA-DRB1-Lokus die rheumatoide Arthritis prädisponieren und welchen Stellenwert diese in der Diagnostik, Therapie und Prognose einnehmen. Diese Erkenntnisse könnten ausschlaggebend zur Verbesserung von Diagnostik und Therapie beitragen.

Diese Arbeit untersuchte aus diesem Grund den Einfluss von neun Polymorphismen auf acht verschiedenen Genen, welche nach aktueller Studienlage neben dem HLA-DRB1-Lokus in der Forschung die größte Beachtung fanden. Insgesamt flossen 131 verschiedene Studien in die Metaanalyse ein, wovon einige Studien für verschiedene Polymorphismen Informationen bereitstellten. So wurden in diese Arbeit 99.631 Patienten mit rheumatoider Arthritis und 101.937 gesunde Kontrollpersonen einbezogen.

Die in der Metaanalyse erzielten Ergebnisse sollen nun hier vor dem Hintergrund des aktuellen Wissensstandes interpretiert werden. Dabei folgt diese Diskussion der Rangreihung des vorherigen Kapitels.

6.1 Polymorphismus FCRL3-169T/C (rs7528684)

Der Transmembran-Oberflächenrezeptor *Fc Receptor Like 3* (FCRL3) ähnelt strukturell stark dem klassischen Fc-Rezeptor und besitzt sowohl inhibierende als auch aktivierende Domänen. [280] Dabei bleibt weitestgehend unerforscht, wie genau der Rezeptor in welche immunologischen Signalwege eingreift und inwieweit er eine Wirkung im Sinne einer *loss-of-function* oder *gain-of-function* auf Zellen ausübt.

Forschungsergebnisse weisen darauf hin, dass der Rezeptor unter anderem die Funktion der T_{reg}-Zellen inhibiert. [280] Auf diese Weise würde der Rezeptor die Suppression autoimmuner Reaktionen hemmen und die Selbsttoleranz des Immunsystems schwächen. Das Vorliegen des Polymorphismus FCRL3-169 T/C ist mit einer erhöhten Expression des FCRL3-Rezeptors in T_{reg}- und B-Zellen assoziiert. [149] Das Vorliegen des Polymorphismus könnte folglich eine genetische Ursache für die fehlende Hemmung und damit für die überschießende Immunantwort der rheumatoiden Arthritis und anderer Autoimmunerkrankungen sein.

Im Gegensatz zur inhibierenden Funktion des Rezeptors, konnte gezeigt werden, dass FCRL3-positive T_{reg}-Zellen das Transmembranprotein PD-1 verstärkt exprimieren. Das Protein induziert die Apoptose der proinflammatorischen, konventionellen T-Zellen und reduziert den apoptotischen Abbau der regulatorischen T-Zellen. [280] Demnach würde der Rezeptor in dieser Funktion autoimmune Reaktionen hemmen und die Eigentoleranz des Immunsystems stärken. Das Vorliegen des untersuchten Polymorphismus würde bei dieser Betrachtung folglich vor Autoimmunerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis schützen.

19 Publikationen, welche den Zusammenhang des SNP zur rheumatoiden Arthritis untersuchten, konnten in die Analyse aufgenommen werden. Die untersuchten RA-Patienten waren im Mittel zwischen 46,3 Jahren und 61,8 Jahren alt. Dies entspricht nahezu dem epidemiologisch typischen Erkrankungsalter der rheumatoiden Arthritis. Auch die typische Geschlechterverteilung spiegelt sich in dem Patientenkollektiv wider. Die untersuchte Population scheint deshalb auf die Gesamtheit der RA-Patienten übertragbar zu sein. Es zeigte sich, dass insbesondere ältere Studien jedoch keine Daten zur Anti-CCP- und Epitop-Testung veröffentlichten. Ursache könnte sein, dass die Bestimmung des Antikörpers und

des Gen-Lokus zu den neueren Diagnosetechniken zählt und zu dem Zeitpunkt der Studien noch keine hohe klinische Relevanz hatte.

Die Ergebnisse der einzelnen untersuchten Studien variierten jedoch stark. So konnten 8 der 19 Publikation keine Verbindung zur rheumatoiden Arthritis herstellen. Im Gegensatz dazu assoziierten die weiteren 11 Publikationen den Polymorphismus mit der Erkrankung. Diese Studien erzielten wiederum kontroverse Ergebnisse, welche teils auf einen prädisponierenden und teils auf einen protektiven Effekt des Polymorphismus hinwiesen.

Die Metaanalyse der Studiengesamtheit erzielte im rezessiven Modell (CC vs. CT+TT) eine Odds Ratio von 0,47 (95% CI; 0,43-0,52) und somit ein statistisch signifikantes Ergebnis. Auch im dominanten Modell (CC+TC vs. TT) zeigte sich mit der Odds Ratio von 1,08 (95%-CI;1,03-1,14) statistische Signifikanz. Letzteres Ergebnis zeigt, dass der Polymorphismus das Erkrankungsrisiko einer rheumatoiden Arthritis erhöhen könnte. Da das rezessive Modell auf einen protektiven und das dominante Modell auf einen prädisponierenden Effekt hinweist, spiegelt das Ergebnis die Gegensätzlichkeit des pathophysiologischen Verständnisses des Rezeptors und der einzelnen Studienergebnisse wider.

Weder Sensitivitätsanalysen mit Ausschluss möglicher Störfaktoren noch Ethnien-spezifische Analysen konnten diese Gegensätzlichkeit widerlegen. Ausschließlich die Untersuchung der kaukasischen Patienten im dominanten Modell wich von der Parallelität der anderen Ergebnisse ab, da das Ergebnis keine statistische Signifikanz zeigte. So konnte der prädisponierende Effekt bei einer dominanten Vererbung des Polymorphismus in der kaukasischen Ethnie nicht nachgewiesen werden.

Anhand dieser Ergebnisse lässt sich der Schluss ziehen, dass der Polymorphismus mit der Erkrankung in Verbindung steht. Ob dieser signifikante Zusammenhang jedoch mit einem erhöhten oder einem erniedrigten Erkrankungsrisiko einhergeht, lässt sich nicht sicher erschließen. Die Untersuchung der verschiedenen Ethnien zeigt, dass bei Kaukasiern im Gegensatz zur asiatischen Ethnie eine Assoziation angezweifelt werden kann.

Der Vergleich mit weiteren Metaanalysen zeigt diesen ethnischen Unterschied stärker auf. So konnte die Metaanalyse von Begovich et al. [20] aus dem Jahr 2007 den Polymorphismus als Risikofaktor der rheumatoiden Arthritis in einer Population von weiß-häutigen Europäern ausschließen, wohingegen in der asiatischen Population die Hinweise auf eine Prädisposition des Polymorphismus unterstützt werden konnten. Die Metaanalysen von Lee et al. (2010) [165] und Song et al. (2013) [268] präsentierten Ergebnisse, welche analog dessen interpretiert wurden. Ein Grund für den Unterschied zwischen den publizierten Untersuchungen und der vorliegenden Arbeit könnte sein, dass die drei zitierten Metaanalysen nur Studien bis einschließlich dem Jahr 2012 untersuchten. In der vorliegenden Analyse konnten hingegen aktuellere Studien miteingeschlossen werden. Um den ethnischen Unterschied jedoch sicher ausschließen zu können, müssten weitere Untersuchungen mit Fokus auf die kaukasische Ethnie der Patienten durchgeführt werden.

6.2 Polymorphismus MHC2TA -168A/G (rs3087456)

Der Transkriptionsfaktor MHC2TA/CIITA ist Koaktivator der Expression von antigenpräsentierenden MHC2-Molekülen und greift so regulierend in die adaptive Immunantwort ein. [241] Den Zusammenhang zwischen der rheumatoiden Arthritis und der in der HLA-Region kodierten MHC2-Moleküle zeigten bereits die signifikant prädisponierenden HLA-DRB1-Allele. [106] Da der HLA-DRB1-Lokus nicht nur mit einer erhöhten Anfälligkeit, sondern auch mit einer rapiden Progression und einem veränderten Therapieansprechen der Erkrankung assoziiert ist [121,209], könnten auch weitere Genveränderungen in der HLA-Region entscheidend für die Entstehung, den Krankheitsverlauf und die Prognose der RA sein. Aus diesem Grund wurden zahlreiche GWA-Studien durchgeführt, welche weitere mit der Erkrankung assoziierte Gen-Loci in dieser Region identifizieren. [87] Hierbei konnte unter anderem der -168A/G Polymorphismus des MHC2TA-Gens mit der Erkrankung in Verbindung gebracht werden.

Um die Auswirkungen dieses Polymorphismus weiter zu untersuchen, wurde eine Vielzahl an Studien durchgeführt. Da diese Studien jedoch differente Ergebnisse erzielten, war die Studienlage hierzu bis dato nicht definitiv. 12 verschiedene Publikationen konnten in die Metaanalyse aufgenommen werden, wovon vier den Polymorphismus als Risikofaktor identifizierten und acht diese Hypothese verwerfen mussten. In der Gesamtanalyse zeigte sich im rezessiven Modell (GG vs. GA+AA) mit einer Odds Ratio von 1,17 (95%-CI; 1,02-1,34) ein statistisch signifikantes Ergebnis. Im dominanten Modell (GG+GA vs. AA) lag die Odds Ratio jedoch bei 1,01 (95%-CI; 0,95- 1,07), sodass bei diesem Erbmodell keine signifikante Assoziation zur Erkrankung hergestellt werden konnte. Im Vergleich erzielte auch die Metaanalyse von Bronson et al.[33] selbige Unterschiede der statistischen Signifikanz nach Erbmodell.

Ursächlich für die Ergebnisdifferenz der beiden Modelle könnten Fehlerquellen, wie beispielsweise das unerfüllte Hardy-Weinberg-Equilibrium oder fehlende Diagnosekriterien als auch ethnische Unterschiede sein. In den Sensitivitätsanalysen, welche die genannten Fehlerquellen ausschlossen, zeigte sich weder im rezessiven noch im dominanten Modell statistische Signifikanz. Aus diesen Analysen lässt sich die zentrale Schlussfolgerung ableiten, dass das Vorliegen des G-Allels aller Wahrscheinlichkeit nach nicht zu einer Erhöhung des RA-Erkrankungsrisikos führt. Da die Mehrzahl der Studien Populationen der kaukasischen Ethnie und nur zwei Publikationen Populationen anderer Ethnien analysierten, wurde im Anschluss die kaukasische Ethnie separat untersucht. Auch hierbei konnte in keinem der beiden Erbmodelle eine Assoziation zwischen SNP und Erkrankung gezeigt werden. Zu gleichem Schluss kam auch die Metaanalyse von Lee et al. [170]. Für die starke Wichtung des Ergebnisses spricht zudem die hohe Übertragbarkeit des untersuchten Patientenkollektivs auf die Allgemeinheit der RA-Patienten, welche durch die Größe des untersuchten Patientenkollektivs mit über 10.000 RA-Patienten sowie durch die epidemiologisch vergleichbare Geschlechterverteilung des Kollektivs erreicht wird. Es lässt sich deshalb schlussfolgern, dass der SNP keinen Einfluss auf die Erkrankung bei Kaukasiern hat.

Anhand der beschriebenen Ergebnisse kann jedoch nicht sicher ausgeschlossen werden, dass andere Ethnien eine solche Assoziation aufweisen. Insbesondere das signifikante Ergebnis einer Odds Ratio

von 1,47 (95%-CI; 1,15-1,88) des asiatischen Kollektivs von Iikuni et al. [130] unterstützt die Hypothese, dass der Polymorphismus in nicht-kaukasischen Population durchaus einen Risikofaktor darstellen könnte. Weitere Untersuchungen, speziell für die asiatische Ethnie, sind nötig, um ethnische Unterschiede deutlicher identifizieren zu können.

Da das untersuchte Patienten-Kollektiv kaum Informationen zu Alter und Höhe diagnostischer Parameter aufweist, konnten auch keine Rückschlüsse auf Zusammenhänge zwischen der Genvariante und einzelner Parameter der Erkrankung gezogen werden. Dass weitere Studien von Nöten sind, um den genauen Einfluss des SNP zu verstehen, wurde bereits auch in den Publikationen von Lee et al. [170] und Bronson et al. [33] beschrieben.

6.3 MicroRNA-146a: Polymorphismus rs2910164

Die MicroRNA-146a inhibiert die Expression proinflammatorischer Proteine und drosselt so vermutlich Entzündungsreaktionen im Sinne einer Feedback-Hemmung. [126,283] Patienten einer rheumatoiden Arthritis weisen sowohl im peripheren Blut als auch in der Synovia entzündeter Gelenke nachweislich höhere Mengen der MicroRNA auf als nicht an rheumatoider Arthritis erkrankte Personen. [222] Da Entzündungsmediatoren zu einer verstärkten Expression der MicroRNA-146a führen, wirkt dieses Ergebnis zunächst plausibel. Es stellt sich jedoch die Frage, warum trotz dieser großen Anzahl entzündungshemmender MicroRNA-146a die Entzündung einer rheumatoiden Arthritis nicht stagniert.

Ursächlich könnte ein Polymorphismus auf der Vorläufersequenz der MicroRNA-146a sein, welcher die entzündungshemmende Funktion der Micro-RNA einschränkt. Es konnte gezeigt werden, dass der SNP rs2910164 den Reifungsprozess der Pri- und/oder Prä-MicroRNA-146a stört und so die Zahl vollentwickelter, funktionstüchtiger MicroRNA reduziert. [136,240,256,314] Das Vorliegen des genannten Polymorphismus könnte deshalb ein Grund der chronischen Entzündungsreaktion und ein prädisponierender Faktor der rheumatoiden Arthritis sein.

Um diesen Zusammenhang verifizieren zu können, wurden zahlreiche Studien veranlasst. Zwölf der publizierten Studien erfüllten die vordefinierten Kriterien und konnten in die Metaanalyse aufgenommen werden. Davon sprachen sich sechs Publikationen für einen prädisponierenden Effekt des SNP aus, wohingegen die sechs weiteren Untersuchungen keine Assoziation zum Auftreten einer rheumatoiden Arthritis finden konnten. Um die widersprüchlichen Ergebnisse zusammenzuführen, erfolgte deshalb eine metaanalytische Untersuchung im rezessiven und dominanten Modell. Hierbei flossen 2.507 Patienten mit rheumatoider Arthritis ein und wurden 3326 Kontroll-Personen gegenübergestellt. Die RA-Patienten waren durchschnittlich 47,58 Jahre alt und im Mittel zu 83,18% weiblichen Geschlechts. Somit deckten sich die Eigenschaften des Kollektivs mit den unter 3.1 analysierten epidemiologischen Daten.

Die Gesamtanalyse erzielte mit einer Odds Ratio von 0,90 (95%-CI; 0,79-1,03) bzw. 0,84 (95%-CI; 0,69-1,02) weder im rezessiven noch im dominanten Modell ein signifikantes Ergebnis. Die Hypothese, dass das Risikoallel mit einem gehäuften Auftreten der rheumatoiden Arthritis assoziiert sei, musste demzufolge zunächst abgelehnt werden.

Um potenzielle Störfaktoren zu isolieren, wurden spezifische Analysen durchgeführt. Weder der Ausschluss von Populationen, die das HWE nicht erfüllten, noch von Patientenpopulationen, zu welchen keine Informationen bezüglich der Diagnosekriterien publiziert wurden, erzielte ein signifikantes Ergebnis. Das wesentliche Fazit der Untersuchung ist demnach, dass sehr wahrscheinlich keine Verbindung zwischen dem untersuchten Polymorphismus und der Disposition einer rheumatoiden Arthritis besteht.

Diese schlussfolgernde These wird durch die Metaanalysen von Fu et al. 2016 [91] und Li et al. 2013 [175] bestärkt, welche in einer Untersuchung von jeweils sechs Fall-Kontroll-Studien ebenfalls keine statistisch signifikante Assoziation nachweisen konnten. Auch die Metaanalyse von Lee et al. [168] aus dem Jahr 2015 erzielte selbiges Ergebnis. Dennoch fanden die gleichnamigen Autoren in einer weiteren Metaanalyse 2018 heraus, dass Micro-RNA-146a signifikant erhöht bei RA-Patienten vorliegt und insbesondere auch für eine erhöhte Krankheitsaktivität spricht. [13] Auch Auswirkungen auf die Höhe serologischer und prognostischer Marker wie den Anti-CCP-Titer werden diskutiert. Die Studie von Yang et al. [312] beschrieb demnach einen signifikant höheren Anti-CCP-Titer bei Vorliegen des Polymorphismus. Die MicroRNA-146a scheint demnach in der Pathophysiologie und Prognose der rheumatoiden Arthritis durchaus bedeutsam, aber der untersuchte Polymorphismus nicht prädisponierend für die Krankheit zu sein.

Ortsbezogene- oder Ethnien-spezifische Untersuchungen wurden aufgrund der geringen Studienanzahl nicht durchgeführt. Die Metaanalyse von Zhou et al. [328] untersuchte jedoch ausschließlich Populationen kaukasischer Ethnie und wies ebenfalls keine signifikante Prädisposition durch den Polymorphismus nach. So lässt sich kein ethnischer Unterschied vermuten. Für eine definitive Aussage fehlen jedoch weitere orts- und Ethnien-spezifische Analysen. Diese sollten Bestandteil zukünftiger Forschungen sein.

Im Allgemeinen erfährt die Bedeutung der MicroRNAs in Bezug auf die rheumatoide Arthritis zunehmend Bedeutung. Erste Hinweise für einen weiteren potenziell prädisponierenden Polymorphismus einer MicroRNA zeigen die Ergebnisse zweiter Metaanalysen (Li et al., Fu et al. [91,175]). Hier konnte ein signifikantes Ergebnis in der Untersuchung des Polymorphismus rs3746444 der MicroRNA-499 erzielt und so ein prädisponierender Effekt auf die rheumatoide Arthritis vermutet werden. Die Erforschung von Polymorphismen, die die Funktion von MikroRNAs beeinflussen, wird dementsprechend trotz des fehlenden Nachweises der rs3087456-Prädisposition zukünftig notwendig sein.

6.4 PADI4: Polymorphismus PADI4_104 (rs1748033) und PADI4_94 (rs2240340)

PADI4 ist eine Unterform der Enzym-Gruppe Peptidyl-Arginin-Deiminase (PAD), die durch Citrullinierung die antigene Struktur von Proteinen verändert. Diese modifizierten Antigene sind Angriffspunkt der ACPA, die wiederum bei rheumatoider Arthritis vermehrt produziert werden und typische serologische Diagnosemarker sind. [249,279]

Aber auch die PADI4-Enzyme selbst sowie dessen mRNA werden bei der Erkrankung nachweislich verstärkt exprimiert. [40,80,224] Sie sind mit einer erhöhten Apoptose-Rate hämatologischer Zellen und Fibroblasten-ähnlicher Synoviozyten assoziiert. [79,180] Da vermutlich eine verminderte Apoptose Fibroblasten-ähnlicher Zellen mitursächlich an der Hyperplasie der Gelenksynovia bei rheumatoider Arthritis ist [79,180], könnten folglich insuffiziente PADI4-Enzyme Auslöser der unkontrollierten Zellproliferation der Synoviazellen sein. Polymorphismen des PADI4-Gens könnten wiederum genetische Grundlage fehlerhafter PADI4-Enzyme und damit genetische Prädisposition sowie potenzieller Diagnoseparameter der rheumatoiden Arthritis sein. GWA-Studien zeigten hierfür bereits eine Vielzahl an erdenklichen Polymorphismen auf.

Die SNPs PADI_104 und PADI_94 wurden am häufigsten mit der Erkrankung assoziiert, die Studienergebnisse zum prädisponierenden Effekt der Polymorphismen auf die Erkrankung sind jedoch divergent. Die Literatursuche erzielte zum SNP PADI4_104 13 geeignete Studien, wovon neun Fall-Kontroll-Gruppen ein erhöhtes Erkrankungsrisiko bei Vorliegen des Polymorphismus zeigen konnten. Vier Publikationen veröffentlichten hingegen Daten, die keine Assoziation vermuten ließen. Auch in den 16 Studien, die den SNP PADI_94 untersuchten, zeigte sich diese Divergenz. So sprachen sich eine Hälfte der untersuchten Publikationen für, die andere Hälfte gegen eine mögliche Prädisposition durch den SNP aus. Um alle Ergebnisse zusammenzufassen und ein endgültiges Ergebnis zu erzielen, wurde für jeden Polymorphismus eine Metaanalyse im rezessiven und dominanten Modell durchgeführt.

In die Metanalyse des PADI4_104 Polymorphismus flossen 5.656 RA-Patienten ein, die vorwiegend weiblichen Geschlechts (81,96%), im Mittel 39,5- 64,3 Jahren alt und zu 77,7% RF- positiv waren. Alle Erkrankten erfüllten die ACR-Diagnosekriterien (siehe 5.4.1). Das Patienten-Kollektiv ist demnach für die Gesamtheit der RA-Erkrankten repräsentativ. Das risikoassoziierte T-Allel in rezessiver Vererbung (TT vs. TC+CC) zeigte in der Analyse aller Studien mit einer Odds Ratio von 1,16 (95%-CI; 0,88-1,52) kein signifikantes Ergebnis. Im dominanten Modell (TT+TC vs. CC) lag das Ergebnis hingegen mit der Odds Ratio von 1,21 (95%-CI; 1,04-1,41) im statistisch signifikanten Bereich. Demnach erkrankten Träger des T-Allels signifikant häufiger an rheumatoider Arthritis, wenn das Allel dominant vererbt wird und so die Genotypen TT oder TC vorliegen.

Um mögliche Fehler der Untersuchung zu identifizieren und auszuschließen, wurden spezifische Untersuchungen durchgeführt. Interessanterweise zeigte sich bei Ausschluss der Studien, die das HWE nach

Angaben der Autoren nicht erfüllten oder keine Informationen veröffentlichten, in beiden Erbmodellen ein statistisch signifikantes Ergebnis. Jede Studie definierte jedoch eigene Kriterien in der Berechnung des Equilibriums, sodass die Ergebnisse zum Equilibrium nur wenig vergleichbar waren. Aus diesem Grund wurde eine weitere Analyse durchgeführt, bei welcher nur Studien ausgeschlossen wurden, die nach eigener rechnerischer Prüfung mit einem einheitlichen Signifikanzniveau das HWE nicht erfüllten. Hier zeigte sich ein Ergebnis analog der Gesamtanalyse, sodass angenommen wurde, dass das unterfüllte HWE keine Fehlerquelle darstellte. Auch der Ausschluss von Studien mit niedriger Fallzahl oder abweichender Genotyp-Verteilung erzielten kein Ergebnis, welches der Gesamtanalyse widersprechen würde. Lediglich die Isolierung zweier Fall-Kontroll-Gruppen, die einen protektiven Effekt des Polymorphismus vermuten ließen, zeigte sowohl im rezessiven als auch im dominanten Modell statistische Signifikanz. Unter der Annahme, dass die Ergebnisse der ausgeschlossenen Studien die Realität inkorrekt widerspiegelten, bekräftigt sich demnach der Verdacht einer genetischen Prädisposition durch den SNP unabhängig des Erbmodells.

Die Metaanalyse von Gong et al. [102] analysierte den Einfluss von PADI4_104 auf die rheumatoide Arthritis in chinesischen Populationen. Hier zeigte sich sowohl in der rezessiven als auch in der dominanten Vererbung des T-Allels ein signifikantes Ergebnis. So kamen auch diese Autoren zu der Schlussfolgerung, dass der Polymorphismus mit einer erhöhten Anfälligkeit für die Erkrankung assoziiert ist. Die vergleichende Untersuchung von Lee und Bae [171] zeigte ebenfalls eine Assoziation von PADI4_104 zur rheumatoiden Arthritis in asiatischen, aber auch in kaukasischen Kollektiven. Ethnische Unterschiede sind demnach unwahrscheinlich. Allerdings zeigten sich auch hier Unterschiede zwischen den Ergebnissen des dominanten und rezessiven Modells. Der SNP ist folglich mit einem wahrscheinlicheren Auftreten der Erkrankung assoziiert, eine Aussage zum Stellenwert der Vererbung lässt sich jedoch nicht treffen.

In der Studienanalyse des PADI4_94-Polymorphismus wurden insgesamt 1.3213 Patienten mit rheumatoider Arthritis untersucht, die im Durchschnitt 53,39 Jahre alt waren und von welchen 74,17% positiv auf den Rheumafaktor getestet wurden. Ca. 81% der Erkrankten waren Frauen. Insgesamt entsprechen diese Eigenschaften den typischen epidemiologischen Daten der rheumatoiden Arthritis.

Im rezessiven Modell (TT vs. TC+CC) zeigte sich bei der Analyse aller Studien mit einer Odds Ratio von 1,08 (95%-CI; 0,94-1,23) kein signifikantes Ergebnis. Im dominanten Modell (TT+TC vs. CC) konnte der Polymorphismus dennoch mit der Odds Ratio 1,12 (95%-CI; 1,01-1,23) ein signifikantes Ergebnis erzielen. Somit unterschieden sich die Ergebnisse analog des PADI4_104 nach Erbmodell. Aus diesem Grund wurde zunächst angenommen, dass das Risiko-Allel bei dominanter Vererbung die Erkrankung prädisponiert.

Aufgrund der unterschiedlichen Ergebnisse wurden dennoch zusätzliche Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Analyse unter Ausschluss der Studien, die das HWE nach Angaben der Autoren nicht erfüllten

oder keine Angaben machten, wurde in beiden Erbmodellen ein statistisch signifikantes Ergebnis gezeigt. Wohingegen die Untersuchung bei Isolierung der Populationen, die nach rechnerischer Prüfung das HWE nicht erfüllten, keines der beiden Modelle in statistisch signifikanten Ergebnissen resultierte. Auch weitere spezifische Untersuchungen (siehe 5.5.2) zeigten widersprüchliche Ergebnisse und ein Publication-Bias konnte nahezu ausgeschlossen werden. Eine schlussendliche Aussage war anhand dieser divergenten Ergebnisse demnach nicht zu treffen, weshalb im Anschluss auch ortsbezogene Analysen erfolgten. Sowohl die Untersuchungen aller asiatischen Publikationen als auch die separate Analyse aller nicht-asiatischen und gesondert aller europäischen Studien erzielten weder im dominanten noch im rezessiven Modell statistische Signifikanz. So konnten auch geografische Abweichungen als Grund für die Gegensätzlichkeit der Ergebnisse ausgeschlossen werden.

Dieser Schlussfolgerung widerspricht die Metaanalyse von Lee et al. aus dem Jahr 2007 [163]. Hier wurde eine signifikante Risikoerhöhung in der asiatischen als auch in der europäischen Bevölkerung gezeigt. Jedoch waren die Ergebnisse bei der europäischen Population bei Vorliegen verschiedener Genotypen teils nicht statistisch signifikant. Die Metaanalyse von Yang et al. [317] schloss bereits aktuellere Studien bis einschließlich 2014 ein. Hier bestätigte sich der prädisponierende Faktor des PADI4_94 in der asiatischen Population. Die Bedeutung des SNPs bei Europäern wurde bereits dem internationalen Forschungsplenum in Diskussion gestellt. Lee et al. [171] untersuchten deshalb 2016 erneut die Assoziation zwischen PADI4_94 und der rheumatoiden Arthritis. Diese konnte bezüglich des Risikoallels bestätigt, aber nicht auf verschiedene Genotyp-Modelle übertragen werden. Zudem wurde der vermutete ethnische Unterschied zwischen der asiatischen und europäischen Bevölkerung erneut verifiziert, indem gezeigt wurde, dass die Assoziation bei Asiaten deutlich stärker ist als bei Kaukasiern.

2018 veröffentlichten Lu et al. [182] eine Metaanalyse, die ebenfalls eine Assoziation zwischen dem Polymorphismus, insbesondere in der asiatischen Bevölkerung, vermuteten ließ. Ein Zusammenhang in der kaukasischen Ethnie konnte ausgeschlossen werden. Dennoch zeigte sich in der Untersuchung der verschiedenen Erbmodelle ebenfalls keine statistische Signifikanz.

Die Betrachtung aller Ergebnisse lässt die Schlussfolgerung zu, dass eine Assoziation des Risikoallels zum Auftreten der rheumatoiden Arthritis, insbesondere in der asiatischen Ethnie, besteht. Ein vererbter, prädisponierender Effekt des Polymorphismus konnte jedoch nicht gezeigt werden. Unter Ausschluss einiger Studien waren die Ergebnisse dennoch in beiden Erbmodellen statistisch signifikant. Da in dieser Metaanalyse nur eine geringe Anzahl an verschiedenen Studien aufgenommen werden konnten, nehmen einzelne Studien womöglich einen entscheidenden Einfluss auf die Analyse. Bei steigender Studienanzahl verlieren diese fehlerhaften Studien an Relevanz. Aus diesem Grund sollte sich trotz dieses Ergebnisses die Forschungsgemeinschaft in Zukunft weiterhin auf eine mögliche Prädisposition durch diesen Polymorphismus fokussieren.

Die Hypothese, dass Polymorphismen des PADI4-Gens an der genetischen Prädisposition der rheumatoiden Arthritis beteiligt sind, konnte demnach in dieser Metaanalyse bestärkt aber nicht bewiesen werden.

6.5 Polymorphismus PTPN22 C1858T (rs2476601)

Die Proteintyrosinphosphatase PTPN22, bei Menschen auch lymphoide Tyrosinphosphatase (LYP) genannt, ist ein inhibierendes Regulatorenzym der T-Zell-Rezeptor-Signalkaskade und hemmt die T-Zell-Aktivierung und -Differenzierung der Immunantwort. [296] Da ein Polymorphismus auf dem LYP-Gen mit verschiedenen Autoimmunerkrankungen in Verbindung gebracht wurde [216], legt es die Vermutung nahe, dass eine genetische Veränderung des Enzyms zu einer Dysregulation der Enzymfunktion und so zu einer überschießenden Immunantwort führt. Es ist jedoch weitestgehend unerforscht, inwiefern sich der Polymorphismus im Sinne einer *loss-of-function* oder *gain-of-function* auf das Enzym auswirkt. Einzelne Studien, die teils nur an Mausmodellen durchgeführt wurden, geben erste Hinweise auf die genaueren Zusammenhänge. So ist der Polymorphismus PTPN22 C1858T mit einer vermehrten T-Zell-Aktivierung und einer Zunahme der T-Gedächtniszellen assoziiert [195]. Es ist demnach wahrscheinlich, dass das modifizierte Enzym in seiner inhibierenden Funktion eingeschränkt ist. Da unter anderem auch eine verstärkte T-Zell-Immunantwort pathophysiologische Grundlage der rheumatoiden Arthritis ist (siehe 3.2), könnte demzufolge der SNP Ursache und prädisponierender Faktor der Erkrankung sein. Auch, dass der Polymorphismus mit einer verminderten Apoptose von autoreaktiven B-Zellen verknüpft wird [195] und unter dieser Annahme zu einer gestörten Immuntoleranz führen würde, kann auf die Pathophysiologie der Autoimmunerkrankung übertragen werden.

Aufgrund dieser Zusammenhänge wurde eine Vielzahl von Studien durchgeführt, die den prädisponierenden Effekt des SNPs verifizieren sollten. 46 dieser Studien mit insgesamt 55 verschiedenen Fall-Kontroll-Gruppen konnten in die vorliegende Arbeit eingeschlossen werden. 29.183 Patienten mit rheumatoider Arthritis im durchschnittlichen Alter von ca. 50 Jahren wurden 31.817 Kontroll-Personen vergleichend gegenübergestellt. Mit einem Frauenanteil von ca. 80% und einem Anteil an RF-Positiven von 73,7% entsprachen die untersuchten Patienten weitestgehend dem charakteristischem RA-Patienten-Kollektiv.

Unter der Annahme, dass das Risikoallel rezessiv vererbt wird (TT vs. TC+CC), zeigte die Metaanalyse aller Studien mit einer Odds Ratio von 2,60 (95%-CI; 2,25-3,02) ein statistisch signifikantes Ergebnis. Auch im dominanten Modell (TT+TC vs. CC) konnte mit der Odds Ratio 1,79 (95%-CI; 1,66-1,96) ein statistisch signifikantes Ergebnis erzielt werden. Demzufolge ist der Polymorphismus PTPN22 C1858T sowohl bei rezessiver als auch dominanter Vererbung des Risikoallels mit einem gehäuften Auftreten der rheumatoiden Arthritis assoziiert und ist sehr wahrscheinlich an der genetischen Prädisposition der rheumatoiden Arthritis beteiligt.

Trotz des aussagekräftigen Ergebnisses wurden zur Identifikation potenzieller Einflussfaktoren Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Unter Ausschluss der Studien, die das HWE nach eigenen Angaben nicht erfüllten oder keine Angaben hierzu machten, und ebenso nach Ausschluss der Studien, die nach eigener Errechnung das HWE nicht erfüllten, zeigten die Analysen statistisch signifikante Ergebnisse. Auch die separate Analyse derjenigen Patienten, die mit Sicherheit die Diagnosekriterien erfüllten, erzielte in beiden Erbmodellen ein statistisch signifikantes Ergebnis. Somit konnten diese Faktoren als potenzielle Fehlerquellen verworfen werden.

Auch ortsspezifische Analysen wurden durchgeführt. Hierbei zeigten sich in jedem Erbmodell sowohl in der asiatischen und afrikanischen als auch in der amerikanischen und europäischen Analyse statistisch signifikante Ergebnisse. Demnach konnte die genetische Prädisposition durch den Polymorphismus unabhängig von der Herkunft des Patienten gezeigt werden.

Da der Großteil der untersuchten Studien ein signifikantes Ergebnis erzielte, wurde eine mögliche Verfälschung durch Publikation-Bias in Betracht gezogen. Im rezessiven Modell konnte ein Publication-Bias mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, im dominanten Modell war dies jedoch nicht möglich. Folglich wäre es denkbar, dass die bevorzugte Veröffentlichung signifikanter Ergebnisse und demnach der fehlende Einbezug von nicht-signifikanten Ergebnissen das Gesamtergebnis der Metaanalyse verzerren könnte. Aus diesem Grund wurde die Bias-Testung auch bei den Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass unter Ausschluss der Studien, welche nach der durchgeführten Rechnung das HWE nicht erfüllten, in beiden Erbmodellen ein solcher Bias wahrscheinlich war. Dennoch konnte in den ortsspezifischen Analysen, welche die Gesamtheit der Studien unter sich aufteilten, lediglich in dem dominanten Modell der europäischen Untersuchung ein Bias nicht sicher ausgeschlossen werden.

Der Vergleich mit bereits publizierten Metaanalysen bestätigte die These einer genetischen Prädisposition durch den SNP. Die Publikation von Lee et al. 2007 [164] und dessen Update 2011 [167] beschrieben ein signifikant erhöhtes Auftreten der rheumatoiden Arthritis bei Vorliegen des Risiko-Allels. Dabei zeigten sich ebenfalls keine Unterschiede in den Erbmodellen. Zusätzlich konnte ein Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus und dem Rheumafaktor hergestellt werden.

Auch Nong et al. 2011 [208], Zheng et al. 2012 [326] und Elshazli et al. 2015 [72] beschrieben ein signifikant erhöhtes Auftreten der Erkrankung bei Vorliegen des SNPs.

Unter Berücksichtigung aller Ergebnisse ist es sehr wahrscheinlich, dass Träger des T-Allels ein erhöhtes Risiko an einer rheumatoiden Arthritis zu erkranken haben. Dabei ist es nicht relevant, ob dieses Allel schlussendlich dominant oder rezessiv vererbt wird und welcher Genotyp vorliegt. Auch die Herkunft des Patienten spielt bei dieser genetischen Prädisposition vermutlich keine Rolle. Um neben der genetischen Prädisposition auch den Einfluss auf Diagnoseparameter wie den Rheumafaktor oder auf den Therapieerfolg bestimmter Medikamente beurteilen zu können und so die gesamte Auswirkung des

SNP erforschen zu können, sind spezifische Studien, beispielsweise in Form von Fall-Kontroll-Modellen, dringend erforderlich. So könnte der SNP zukünftig in die Diagnostik einbezogen werden und durch ihn individuelle Therapiestrategien entwickelt sowie ggf. die Prognose verbessert werden.

6.6 Polymorphismus RUNX1 G24658C (rs2268277)

Der Transkriptionsfaktor RUNX1 reguliert insbesondere die Expression von Genen, welche für die Hämatopoese und myeloische Zelldifferenzierung verantwortlich sind. Aus diesem Grund wurden zahlreiche Polymorphismen des RUNX1-Gens mit verschiedenen hämatologischen Malignomen in Verbindung gebracht. [270] Die Untersuchung dieser SNPs zeigte jedoch auch eine Assoziation zu Autoimmunerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis. [122,290] Deshalb wurde angenommen, dass der Transkriptionsfaktor RUNX1 auch die Immunbahnen beeinflussen könnte. Erste Studien lassen vermuten, dass RUNX1 unter anderem die Differenzierung naiver CD4⁺-Zellen inhibiert und so die Immunantwort abbremst. [152]

Der Polymorphismus RUNX1 G24658C liegt im intronischen Bereich des RUNX1-Gens [189] und wurde wiederholt in Studien zur rheumatoiden Arthritis untersucht. Der Einfluss des Polymorphismus auf die molekulare Struktur und Funktion des Transkriptionsfaktors lässt sich aus der derzeitigen Studienlage leider nicht eruieren. Der Polymorphismus könnte jedoch die vermutete inhibierende Funktion des RUNX1 einschränken, sodass CD4⁺-Zellen verstärkt aktiviert werden und unkontrolliert differenzieren. In der rheumatoiden Arthritis ist dies eine Ursache der dysregulierten Immunantwort (vgl. 3.2), sodass hier unter Umständen der pathophysiologische Zusammenhang liegen könnte.

In die vorliegende Untersuchung konnten sieben Publikationen mit acht verschiedenen Fall-Kontroll-Gruppen aufgenommen werden. Fünf Studien veröffentlichten, dass der SNP keinen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko einer rheumatoiden Arthritis hat. Zwei Studien definierten wiederum eine signifikante Assoziation des Polymorphismus zu der Erkrankung. Um die diskrepanten Ergebnisse zusammenzufassen, wurde eine Metaanalyse durchgeführt. Hierbei wurden 6.232 Patienten mit rheumatoider Arthritis, welche durchschnittlich 59,4 Jahre alt und im Mittel zu 78,3% weiblichen Geschlechts waren, untersucht. Bis auf eine einzelne Fall-Gruppe erfüllten alle Patienten die ACR-Diagnosekriterien. So wurde der Schluss gezogen, dass die untersuchte Population für RA-Patienten im Allgemeinen generalisierbar scheint.

Im rezessiven Modell (CC vs. CG+GG) erzielte die Analyse mit der Odds Ratio 1,04 (95%-CI; 0,90-1,11) kein statistisch signifikantes Ergebnis. Auch im dominanten Modell (CC+CG vs. GG) mit der Odds Ratio 1,04 (95%-CI; 0,92-1,18) konnte keine statistische Signifikanz gezeigt werden. Die Annahme, dass der SNP die rheumatoide Arthritis prädisponieren könnte, musste deshalb verworfen werden.

Auch der Ausschluss der Studie von Martínez et al. [189] sowie die ortsbezogenen Analysen konnten keine statistisch signifikante Prädisposition durch den Polymorphismus zeigen. Die Metaanalysen von Lee et al. [169] und Takata et al. [285] zeigten ebenfalls weder in den Gesamtanalysen noch in der Ethnien-spezifischen Analyse eine Assoziation zwischen dem Polymorphismus und der rheumatoiden Arthritis auf. Die geringe Anzahl der untersuchten Studien könnte die Ergebnisse der vorliegenden und der zitierten Metaanalysen jedoch verzerren, sodass eine genetische Prädisposition dennoch nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Um weitere Schlüsse ziehen zu können, die über das Ergebnis dieser Analyse hinausgehen, müssten demnach weitere Studien durchgeführt und zusammenfassend untersucht werden.

Neben der Erforschung des Polymorphismus RUNX1 G24658C scheint auch der pathophysiologische Zusammenhang zwischen SLC22A4 und dem Transkriptionsfaktor RUNX1 von Bedeutung zu sein. So wurde gezeigt, dass Polymorphismen des SLC22A4-Gens und des PDCD1-Gens, welche ebenfalls mit Autoimmunerkrankungen assoziiert sind, die Bindungsstellen des RUNX1 verändern. [290] Somit könnten auch Veränderungen anderer Gene, die Einfluss auf den RUNX1 nehmen, an der Entstehung der rheumatoiden Arthritis beteiligt sein. In den meisten Publikationen wurden deshalb neben dem RUNX1 G24658C Polymorphismus auch Polymorphismen des SLC22A4-Gens untersucht. [153,159,189,290] Auch bei der Untersuchung dieser SNPs zeigen sich jedoch diskrepante Ergebnisse [169], sodass lediglich weitere Studien und darauf folgende Metaanalysen diesen Zusammenhang bestätigen könnten.

6.7 STAT4: Polymorphismus rs7574865

Der Transkriptionsfaktor STAT4 vermittelt Signalwege von inflammatorischen Zytokinen, Interferonen und Interleukine [129], welche wiederum die Zelldifferenzierung von T-Helferzellen und Immunzellen wie Monozyten aktivieren. [5,174] STAT4 wird bei rheumatoider Arthritis nachweislich verstärkt exprimiert. [90] Als proinflammatorischer Mediator der Entzündungskette könnte er deshalb ursächlich an dem entzündlichen Charakter der rheumatoiden Arthritis sein.

Der Polymorphismus rs7574865 liegt auf dem dritten Intron des STAT4-Gens [154] und wird mit verschiedenen Autoimmunerkrankungen assoziiert (siehe 3.2.7). Dennoch ist dessen pathophysiologische Auswirkung strittig. Es könnte jedoch sein, dass die genetische Variation zu einer Wirkungsverstärkung im Sinne einer *gain-of-function* des Transkriptionsfaktor führt und so die chronisch rezidivierende, entzündliche Arthritis unterhält. Aufgrund dieses hypothetischen Zusammenhangs untersuchten eine Vielzahl an Studien, inwieweit der Polymorphismus die Erkrankung prädisponiert.

20 dieser Publikationen, welche 24 verschiedene Fall-Kontroll-Gruppen vorstellten, konnten in die Arbeit aufgenommen werden. 19 dieser Studien assoziierten den Polymorphismus als Suszeptibilitätsfak-

tor für die rheumatoide Arthritis. Um die einzelnen Ergebnisse zusammenzufassen, wurden die Patientendaten der Studien isoliert und gemeinsam in einer Metaanalyse untersucht. 11.688 Patienten mit rheumatoider Arthritis aus 16 verschiedenen Ländern wurden 14.091 Kontroll-Personen vergleichend gegenübergestellt. Die Erkrankten, wovon durchschnittlich 79,6% weiblichen Geschlechts waren, waren zum Zeitpunkt der Studie im Mittel ca. 53 Jahre alt. Von den untersuchten RA-Patienten waren zudem im Durchschnitt ca. 73,1% positiv auf den Rheumafaktor und ungefähr 71,04% positiv auf den Anti-CCP-Antikörper getestet worden. Zu beachten gilt hierbei, dass die einzelnen Studien unterschiedliche Grenzwerte der RF- oder Anti-CCP-Konzentrationen festlegten. Bis auf eine Fall-Gruppe erfüllten alle Patienten die ACR-Diagnosekriterien. Da sich diese Eigenschaften mit den unter 3.23.1 und 3.4 beschriebenen Daten weitestgehend decken, kann von einem typischem Kollektiv ausgegangen werden, welches die Gesamtheit der RA-Erkrankten widerspiegelt.

Mit der Odds Ratio von 1,47 (95%-CI; 1,34-1,61) im rezessiven Modell (TT vs. TG+GG) und der Odds Ratio von 1,48 (95%-CI; 1,34-1,63) im dominanten Modell (TT+TG vs. GG) zeigten sich nahezu identische, statistisch signifikante Ergebnisse. Daraus lässt sich erschließen, dass das Vorliegen des T-Allels das Erkrankungsrisiko einer rheumatoiden Arthritis erhöht. Diese genetische Prädisposition liegt sowohl bei dominanter als auch bei rezessiver Vererbung des Allels vor.

Da nahezu alle untersuchten Studien ein signifikantes Ergebnis präsentierten, legte dies die Vermutung eines Publication-Bias nahe. Die daraufhin durchgeführten Tests zeigten, dass in beiden Modellen ein solches Bias nicht sicher auszuschließen ist. Aus diesem Grund könnte das Ergebnis durch Veröffentlichung ausschließlich signifikanter Ergebnisse verzerrt sein.

Um weitere mögliche Einflussfaktoren identifizieren zu können, wurden acht separate Analysen durchgeführt. Die vier Sensitivitätsanalysen, die mögliche Störfaktoren isolierten, erzielten in beiden Modellen ebenfalls ein statistisch signifikantes Ergebnis. Gleiches zeigten die ortsspezifischen Analysen, welche separiert Studien aus Europa, Afrika, Amerika und Europa untersuchten. Neben dem Publication-Bias konnten demnach keine weiteren Störfaktoren ermittelt werden.

Zahlreiche publizierte Metaanalysen zeigten ebenfalls, dass das T-Allel des SNPs die rheumatoide Arthritis sehr wahrscheinlich prädisponiert. Bereits 2008 veröffentlichten Ji et al. [137] eine erste Metaanalyse hierzu, in den darauffolgenden Jahren folgten Untersuchungen von Lee et al. 2010 [166], Liang et al. 2012 [177], Tong et al. 2013 [291] und Jiang et al. 2014 [138]. Die Analysen aus dem Jahr 2015 von Elshazli et al. [72] und Gu et al. [109] stellten die aktuellsten metanalytischen Untersuchungen dar. Außerdem konnten auch diese Analysen keinen signifikanten Zusammenhang zur Herkunft oder Ethnie finden. Inwieweit die Produktion der Rheumafaktoren und Anti-CCP-Antikörper von dem Polymorphismus abhängig ist, ist jedoch strittig. So vermuteten Elshazli et al. [72] einen solchen Zusammenhang, während Ji et al. [137] und Gu et al. [109] diesen bezweifelten.

Neben der Assoziation des STAT4-Polymorphismus zur rheumatoiden Arthritis zeigte die Metaanalyse von Gu et al. [109] zudem, dass der SNP auch das Erkrankungsrisiko von sieben weiteren Autoimmunerkrankungen signifikant erhöht. Es wäre demnach möglich, dass Veränderungen des STAT4-Gens ein generelles Risiko für autoimmune Erkrankungen darstellen.

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass der Polymorphismus rs7574865 das Risiko einer rheumatoiden Arthritis unabhängig von Ethnie und Herkunft signifikant erhöht. Inwieweit der SNP auch den Krankheitsverlauf, weitere Diagnoseparameter, den Therapieerfolg und die Prognose der rheumatoiden Arthritis beeinflusst, lässt sich aus diesen Ergebnissen nicht ableiten. Demnach sind hierzu weitere spezifische und übersichtsschaffende Studien nötig, sodass diese Erkenntnis Einzug in den klinischen Alltag finden kann.

6.8 Polymorphismus TNFRSF1B T676G (rs1061622)

Der Rezeptor TNFRSF1B, auch TNFR2 genannt, initiiert über Aktivierung verschiedener pro-apoptischer Proteine den Zelltod. Er stimuliert zudem die Proliferation von T-Zellen, aktiviert den Transkriptionsfaktor NF- κ B und potenziert die Wirkung des TNF- α gebundenen TNF-Rezeptor 1, welcher direkt zytotoxisch wirkt. [96,274,289]

Der Polymorphismus TNFRSF1B T676G (rs1061622) liegt auf dem gleichnamigen Gen des Rezeptors und reduziert unter anderem die rezeptorinduzierte NF- κ B-Aktivierung sowie die Stimulation des TNF- α -Signalwegs. [289] Inwieweit dies die Pathophysiologie der rheumatoiden Arthritis beeinflusst, ist nicht bekannt. Würde der Polymorphismus ausschließlich die beschriebenen Funktionen hemmen, würde er die Zell-Apoptose und die Ausschüttung inflammatorischer Zellen und Proteine inhibieren. In diesem Szenario würde der Polymorphismus den entzündlichen Charakter der Erkrankung bremsen und so protektiv wirken.

Ob der SNP die rheumatoide Arthritis prädisponiert, ist derzeit strittig. Sechs der 14 untersuchten Studien lassen einen Einfluss auf das Auftreten der rheumatoiden Arthritis vermuten. Dem widersprechend äußerten sich jedoch die Autoren der weiteren acht Publikationen, welche den Polymorphismus nicht mit einem verstärkten Erkrankungsrisiko assoziierten.

Aufgrund der diskrepanten Ergebnisse wurde eine Metaanalyse der 14 Publikationen, welche insgesamt 16 verschiedene Fall-Kontroll-Gruppen umfasst, durchgeführt. Insgesamt wurden 6.563 Patienten mit rheumatoider Arthritis und 4.652 Kontroll-Personen aus zehn verschiedenen Ländern untersucht. Die RA-Patienten waren im Mittel zu 80,27% weiblichen Geschlechts und zum Zeitpunkt der Studien durchschnittlich ca. 53,6 Jahre alt. 14 der 16 Fall-Gruppen erfüllten in der Diagnostik der rheumatoiden Arthritis die ACR-Diagnosekriterien. Im Durchschnitt wurden 74,33% der Erkrankten positiv auf den Rheumafaktor getestet. Trotz der teils spärlichen Angaben wurde demnach sehr wahrscheinlich ein repräsentatives Kollektiv untersucht.

Weder im rezessiven Modell (GG vs. GT+TT) mit der Odds Ratio von 1,31 (95%-CI; 0,97-1,76) noch im dominanten Modell (GG+GT vs. TT) bei einer Odds Ratio von 1,09 (95%-CI; 0,96-1,24) zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis. Die Hypothese, dass die rheumatoide Arthritis verstärkt bei Trägern des G-Allels auftritt, wurde demnach in beiden Erbmodellen abgelehnt. Die Ergebnisse spiegeln zudem den fehlenden pathophysiologischen Zusammenhang wider.

Zur Detektion von Einflussfaktoren wurden spezifische Analysen durchgeführt, die selektiv Studien aus- oder einschlossen. Die beiden Untersuchungen, welche ausschließlich Studien mit erfüllttem HWE untersuchten, erzielten ebenfalls in keinem der beiden Modelle ein signifikantes Ergebnis. Auch die separate Analyse der RA-Patienten, die sicher die ACR-Kriterien erfüllten, konnte keine statistische Signifikanz zeigen. Somit stellten diese beiden Faktoren vermutlich keine Fehlerquelle der Gesamtanalyse dar.

Da bereits in der Studie von Ghelani et al. [94] Unterschiede zwischen der kaukasischen und der asiatischen Ethnie beschrieben wurden, könnten innerhalb dieser Metaanalyse auch ortsspezifische oder Ethnien bedingte Diskrepanzen vorliegen. Um die Aussagekräftigkeit der Ergebnisse zu gewährleisten, war es Ziel, dass die spezifischen Analysen zu dieser Hypothese möglichst viele Studien beinhalteten. Aus diesem Grund wurden ortsspezifische Untersuchungen lediglich zu Studien aus Europa und aus Asien durchgeführt. Es zeigte sich, dass das Ergebnis des europäischen Kollektivs in beiden Erbmodellen analog der Gesamtanalyse nicht statistisch signifikant war. Im dominanten Modell der asiatischen Populationen konnte keine statistische Signifikanz gezeigt werden. Lediglich unter der Annahme, dass das G-Allel rezessiv vererbt wird, wurde hier ein signifikantes Ergebnis erzielt.

Somit konnte in dieser Arbeit kein prädisponierender Effekt des Polymorphismus bei Europäern gezeigt werden. Bei Menschen aus dem asiatischen Kontinent könnte das G-Allel jedoch das Risiko an einer rheumatoiden Arthritis zu erkranken erhöhen.

Da nur wenige Studien in die ortsspezifischen Analysen aufgenommen werden konnten, könnte das Ergebnis verfälscht sein. Um ein stärker gewichtetes Ergebnis zu erlangen, müssten demnach weitere Studien mit Augenmerk auf die ethnischen und ortbezogenen Unterschiede zu diesem SNP durchgeführt werden.

Um diese Ergebnisse einzuordnen, müssen bereits publizierten Metaanalysen vergleichend gegenübergestellt werden. Die Arbeit von Song et al. [269] untersuchte die Assoziation des Polymorphismus zur rheumatoiden Arthritis in elf Studien. Hierbei zeigten die Autoren, dass der Polymorphismus insbesondere in der europäischen, aber nicht in der asiatischen Population das Auftreten der rheumatoiden Arthritis signifikant erhöht. Die Ergebnisse sind demnach gegensätzlich zur vorliegenden Analyse.

Ursächlich könnte sein, dass die hier hinzugezogenen Vergleichsstudien ein deutlich geringeres Publikationsvolumen in ihre Analysen haben einfließen lassen. Zudem unterschieden die Autoren nur zwei verschiedene asiatische Gruppen mit jeweils höchstens 2 inkludierten Primärstudien. Außerdem zeigte bei

der Analyse von fünf europäischen Studien lediglich das rezessive, nicht aber das dominante Modell ein statistisch signifikantes Ergebnis. Die Beweiskraft der oben genannten Metaanalyse ist demnach in Frage zu stellen.

Weitere Metaanalysen zur genetischen Prädisposition der Erkrankung wurden bis dato nicht publiziert. Eine Metaanalyse von Chen et al. [44] untersuchte jedoch den Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus und dem Ansprechen einer anti-TNF-Therapie. Nach dieser Untersuchung korreliert das G-Allel signifikant mit einer schlechteren Ansprechrate der Therapie.

In Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich erschließen, dass der Polymorphismus vermutlich keinen Einfluss auf die Entstehung der Krankheit nimmt und somit keine genetische Prädisposition darstellt. Die künftige Forschung sollte daher auch im Besonderen die folgende Fragestellung untersuchen: Hat das G-Allel des Polymorphismus TNFRSF1B T676G Einfluss auf den Therapie-Erfolg der rheumatoiden Arthritis?

6.9 Einordnung der Ergebnisse in den Gesamtkontext

Bei Betrachtung der Ergebnisse gilt es folgende Faktoren zu berücksichtigen: Diese Analyse wurde im Rahmen einer Doktorarbeit in Einzelarbeit verfasst. Daher ist es nicht vollkommen auszuschließen, dass ein Selektionsbias vorliegt. Dieser Sachverhalt wird vor allem durch die Spracheingrenzung (deutsch und englisch), die notwenige Listung der Publikationen in der Datenbank sowie die teilweise eingeschränkte Verfügbarkeit von Volltexten bedingt.

Zudem liegt der Fokus dieser Metaanalyse auf einer Unterteilung der Fall-Kontroll-Gruppen in Herkunftsländer und/oder Ethnien. Eine Verzerrung der Ergebnisse durch diesen Fokus ist an dieser Stelle nicht vollständig auszuschließen, besonders da Faktoren wie Alter und Geschlecht aufgrund der fehlenden Daten nicht in die Analyse miteinbezogen werden konnten. Ein weiterer Datenmangel in einigen Studien verhinderte zudem eine umfassende Analyse des Einflusses der Polymorphismen auf Diagnoseparameter wie den Rheumafaktor oder auf den Krankheitsverlauf. Es ist zudem zu beachten, dass bei jedem Polymorphismus ausschließlich das rezessive und dominante Modell untersucht wurde. Die Verwendung anderer Modellgrundlagen könnte zu einer Änderung der Outputs führen.

Zuletzt muss bedacht werden, dass Egger-Tests und Funnel Plots zwar bei den meisten Ergebnissen eine Abwesenheit des Publication-Bias indizieren, nichtsdestotrotz muss an dieser Stelle auf die Fehlerquote solcher Tests hingewiesen werden.

Insbesondere stellt diese Metaanalyse einen Überblick über bereits veröffentlichte Studien zum Zeitpunkt des 04.02.2019 dar und erhebt deshalb nicht den Anspruch der Vollständigkeit – zuvorderst in Bezug auf potenzielle unveröffentlichte Studien mit potenziell bedeutsamen Ergebnissen. Des Weiteren könnten Studien, die nach dieser Frist veröffentlicht wurden, die Resultate der Analyse beeinflussen.

In Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich sagen, dass eine genetische Prädisposition der rheumatoiden Arthritis durch die SNPs PTPN22 C1858T und STAT4 rs7574865 als sehr wahrscheinlich einzuordnen ist. Beide Polymorphismen zeigten im rezessiven und im dominanten Modell signifikante Ergebnisse. Diese waren unabhängig von Herkunft und Ethnie der untersuchten Patienten. Ein Publication-Bias konnte jedoch in beiden Analysen nicht sicher ausgeschlossen werden. Die Polymorphismen FCRL3 -169T/C, PADI4_104 und PADI4_94 wurden mit der rheumatoiden Arthritis in Verbindung gebracht, eine genetische Prädisposition durch die SNPs konnte jedoch nicht in jedem Erbmodell gezeigt werden. Hier könnten weitere Untersuchungen eruieren, ob diese Polymorphismen künftig als (nicht) prädisponierend eingestuft werden können. Der SNP FCRL3 -169T/C zeigt in den Modellen zudem widersprüchliche Ergebnisse, sodass ihm sowohl ein protektiver als auch ein prädisponierender Effekt zugeschrieben werden kann.

Schlussfolgernd lässt sich vermuten, dass die rheumatoide Arthritis durch verschiedene Polymorphismen auf unterschiedlichen Genen prädisponiert ist. Die verschiedenen genetischen Variationen werden differenzial mit der Pathophysiologie der rheumatoiden Arthritis in Zusammenhang gebracht. Sie könnten deshalb ursächlich für die Komplexität und Variabilität der Erkrankung sein.

7. Literaturverzeichnis

1. Abbasi Z, Kazemi Nezhad SR, Pourmahdi-Broojeni M, Rajaei E (2017) Association of PTPN22 rs2476601 Polymorphism with Rheumatoid Arthritis and Celiac Disease in Khuzestan Province, Southwestern Iran. *Iran Biomed J* 21:61–66
2. Ahmadloo S, Taghizadeh M, Akhiani M, Salimzadeh A, Keramatipour M (2015) Single Nucleotide Polymorphism rs 2476601 of PTPN22 Gene and Susceptibility to Rheumatoid Arthritis in Iranian Population. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 14:437–442
3. Aken J van, Heimans L, Dongen HG, Visser K, Roday HK, Speyer I, Peeters AJ, Huizinga TWJ, Allaart CF (2014) Five-year outcomes of probable rheumatoid arthritis treated with methotrexate or placebo during the first year (the PROMPT study). *Ann Rheum Dis* 73:396–400
4. Akkad DA, Jagiello P, Szyld P, Goedde R, Wieczorek S, Gross WL, Epplen JT (2006) Promoter polymorphism rs3087456 in the MHC class II transactivator gene is not associated with susceptibility for selected autoimmune diseases in German patient groups. *Int J Immunogenet* 33:59–61
5. Albrecht I, Niesner U, Janke M, Radbruch A, Chang H (2008) Das Entzündungsgedächtnis des Immunsystems. *Z Für Rheumatol* 67:684–688
6. Alemán-Ávila I, Jiménez-Morales M, Beltrán-Ramírez O, Barbosa-Cobos RE, Jiménez-Morales S, Sánchez-Muñoz F, Valencia-Pacheco G, Amezcua-Guerra LM, Juárez-Vicuña Y, Razo-Blanco Hernández DM, Aguilera-Cartas MC, López-Villanueva RF, Peralta-Zaragoza O, Tovilla-Zárate C, Ramírez-Bello J (2017) Functional polymorphisms in pre-miR146a and pre-miR499 are associated with systemic lupus erythematosus but not with rheumatoid arthritis or Graves' disease in Mexican patients. *Oncotarget* 8:91876–91886
7. Aletaha D, Smolen J (2005) The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 23:100–108
8. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JMW, Hobbs K, Huizinga TWJ, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawska-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovský J, Wolfe F, Hawker G (2010) 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 62:2569–2581
9. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS (2016) Optimisation of a treat-to-target approach in rheumatoid arthritis: strategies for the 3-month time point. *Ann Rheum Dis* 75:1479–1485
10. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, Mcshane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, Medsger TA, Mitchell DM, Neustadt DH, Pinals RS, Schaller JG, Sharp JT, Wilder RL, Hunder GG (1988) The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 31:315–324
11. Ates A, Karaaslan Y, Karatayli E, Ertuğrul E, Aksaray S, Türkyilmaz A, Özet G (2011) Association of the PTPN22 gene polymorphism with autoantibody positivity in Turkish rheumatoid arthritis patients. *Tissue Antigens* 78:56–59
12. Ayeldeen G, Nassar Y, Ahmed H, Shaker O, Gheita T (2018) Possible use of miRNAs-146a and -499 expression and their polymorphisms as diagnostic markers for rheumatoid arthritis. *Mol Cell Biochem* 449:145–156

13. Bae S-C, Lee YH (2018) MiR-146a levels in rheumatoid arthritis and their correlation with disease activity: a meta-analysis. *Int J Rheum Dis* 21:1335–1342
14. Baerwald C, Kneitz C, Bach M, Licht M (2012) Extraartikuläre Manifestationen der rheumatoiden Arthritis. *Z Für Rheumatol* 71:841–849
15. Banal F, Dougados M, Combescure C, Gossec L (2009) Sensitivity and specificity of the American College of Rheumatology 1987 criteria for the diagnosis of rheumatoid arthritis according to disease duration: a systematic literature review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 68:1184–1191
16. Bang H, Egerer K, Gauliard A, Lüthke K, Rudolph PE, Fredenhagen G, Berg W, Feist E, Burmester G-R (2007) Mutation and citrullination modifies vimentin to a novel autoantigen for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 56:2503–2511
17. Barton A, John S, Ollier WER, Silman A, Worthington J (2001) Association between rheumatoid arthritis and polymorphism of tumor necrosis factor receptor II, but not tumor necrosis factor receptor I, in Caucasians. *Arthritis Rheum* 44:61–65
18. Barton A, Bowes J, Eyre S, Spreckley K, Hinks A, John S, Worthington J (2004) A functional haplotype of the PADI4 gene associated with rheumatoid arthritis in a Japanese population is not associated in a United Kingdom population. *Arthritis Rheum* 50:1117–1121
19. Begovich AB, Carlton VEH, Honigberg LA, Schrodi SJ, Chokkalingam AP, Alexander HC, Ardlie KG, Huang Q, Smith AM, Spoerke JM, Conn MT, Chang M, Chang S-YP, Saiki RK, Catanese JJ, Leong DU, Garcia VE, McAllister LB, Jeffery DA, Lee AT, Batliwalla F, Remmers E, Criswell LA, Seldin MF, Kastner DL, Amos CI, Sninsky JJ, Gregersen PK (2004) A Missense Single-Nucleotide Polymorphism in a Gene Encoding a Protein Tyrosine Phosphatase (PTPN22) Is Associated with Rheumatoid Arthritis. *Am J Hum Genet* 75:330–337
20. Begovich AB, Chang M, Schrodi SJ (2007) Meta-analysis evidence of a differential risk of the FCRL3 –169T→C polymorphism in white and East Asian rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 56:3168–3171
21. Bell MJ, Lineker SC, Wilkins AL, Goldsmith CH, Badley EM (1998) A randomized controlled trial to evaluate the efficacy of community based physical therapy in the treatment of people with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 25:231–237
22. Beltrán Ramírez O, Mendoza Rincón JF, Barbosa Cobos RE, Alemán Ávila I, Ramírez Bello J (2016) STAT4 confers risk for rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in Mexican patients. *Immunol Lett* 175:40–43
23. Ben Hassine H, Zemni R, Bouagina E, Zaglaoui H, Ben Fradj H, Slama F, Boukadida J, Sghiri R (2012) Lack of association between PADI4 polymorphisms and rheumatoid arthritis in the Tunisian population. *Joint Bone Spine* 79:329–330
24. Berglin E, Padyukov L, Sundin U, Hallmans G, Stenlund H, van Venrooij WJ, Klareskog L, Dahlqvist SR (2004) A combination of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide (CCP) and HLA-DRB1 locus antigens is strongly associated with future onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 6:R303
25. Berglin E, Johansson T, Sundin U, Jidell E, Wadell G, Hallmans G (2006) Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. *Ann Rheum Dis* 65:453–458
26. Boers M, Verhoeven A, Markuse HM, van de Laar MA, Westhovens R, van Denderen JC, van Zeben D, Dijkmans B, Peeters A, Jacobs P, van den Brink H, Schouten H, van der Heijde DM,

- Boonen A, van der Linden S (1997) Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet Lond Engl* 350:309–318
27. Bogunia-Kubik K, Wysoczańska B, Piątek D, Iwaszko M, Ciechomska M, Świerkot J (2016) Significance of Polymorphism and Expression of miR-146a and NFκB1 Genetic Variants in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 64:131–136
 28. Boire G, Cossette P, de Brum-Fernandes AJ, Liang P, Niyonsenga T, Zhou ZJ, Carrier N, Daniel C, Ménard H-A (2005) Anti-Sa antibodies and antibodies against cyclic citrullinated peptide are not equivalent as predictors of severe outcomes in patients with recent-onset polyarthritis. *Arthritis Res Ther* 7:592–603
 29. Bosello S, Fedele AL, Peluso G, Gremese E, Tolusso B, Ferraccioli G (2011) Very early rheumatoid arthritis is the major predictor of major outcomes: clinical ACR remission and radiographic non-progression. *Ann Rheum Dis* 70:1292–1295
 30. Bottini N, Peterson EJ (2014) Tyrosine phosphatase PTPN22: multifunctional regulator of immune signaling, development, and disease. *Annu Rev Immunol* 32:83–119
 31. Braun J, Krüger K, Manger B, Schneider M, Specker C, Trappe H (2017) Cardiovascular comorbidity in inflammatory rheumatological conditions. *Dtsch Arztebl Int* 114:197–203
 32. Bridges SL, Jenq G, Moran M, Kuffner T, Whitworth WC, McNicholl J (2002) Single-nucleotide polymorphisms in tumor necrosis factor receptor genes: Definition of novel haplotypes and racial/ethnic differences. *Arthritis Rheum* 46:2045–2050
 33. Bronson PG, Criswell LA, Barcellos LF (2008) The MHC2TA –168A/G polymorphism and risk for rheumatoid arthritis: a meta-analysis of 6861 patients and 9270 controls reveals no evidence for association. *Ann Rheum Dis* 67:933–936
 34. Bukhari M, Lunt M, Harrison BJ, Scott DGI, Symmons DPM, Silman AJ (2002) Erosions in inflammatory polyarthritis are symmetrical regardless of rheumatoid factor status: results from a primary care-based inception cohort of patients. *Rheumatology* 41:246–252
 35. Burkhardt H, Möller B (2003) Pathogenese der Rheumatoiden Arthritis: Die pathologische Basis. *Pharm Unserer Zeit* 32:368–374
 36. Burr ML, Naseem H, Hinks A, Eyre S, Gibbons LJ, Bowes J, Wilson AG, Maxwell J, Morgan AW, Emery P, Steer S, Hocking L, Reid DM, Wordsworth P, Harrison P, Thomson W, Worthington J, Consortium B, Consortium Y, Barton A (2010) PADI4 genotype is not associated with rheumatoid arthritis in a large UK Caucasian population. *Ann Rheum Dis* 69:666–670
 37. Canet LM, Filipescu I, Cáliz R, Lupiañez CB, Canhão H, Escudero A, Segura-Catena J, Soto-Pino MJ, Ferrer MA, García A, Romani L, Pérez-Pampin E, González-Utrilla A, López Nevot MA, Collantes E, Fonseca JE, Sainz J (2015) Genetic variants within the TNFRSF1B gene and susceptibility to rheumatoid arthritis and response to anti-TNF drugs: a multicenter study. *Pharmacogenet Genomics* 25:323
 38. Carl H-D, Rech J (2011) Synovektomie der großen Gelenke in der Ära der Biologika. *Z Für Rheumatol* 70:9–13
 39. Chabchoub G, Teixeira EP, Maalej A, Hamad MB, Bahloul Z, Cornelis F, Ayadi H (2009) The R620W polymorphism of the protein tyrosine phosphatase 22 gene in autoimmune thyroid diseases and rheumatoid arthritis in the Tunisian population. *Ann Hum Biol* 36:342–349

40. Chang X, Zhao Y, Sun S, Zhang Y, Zhu Y (2009) The expression of PADI4 in synovium of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 29:1411–1416
41. Chatzikyriakidou A, Voulgari PV, Georgiou I, Drosos AA (2010) A polymorphism in the 3'-UTR of interleukin-1 receptor-associated kinase (IRAK1), a target gene of miR-146a, is associated with rheumatoid arthritis susceptibility. *Joint Bone Spine* 77:411–413
42. Chen J-Y, Wang C-M, Wu Y-JJ, Kuo S-N, Shiu C-F, Chang S-W, Lin Y-T, Ho H-H, Wu J (2011) Disease Phenotypes and Gender Association of FCRL3 Single-Nucleotide Polymorphism –169T/C in Taiwanese Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 38:264–270
43. Chen R, Wei Y, Cai Q, Duan S, Ren D, Shen J, He D, Fang M, Lv K, Cheng N, Sun S (2011) The PADI4 gene does not contribute to genetic susceptibility to rheumatoid arthritis in Chinese Han population. *Rheumatol Int* 31:1631–1634
44. Chen W, Xu H, Wang X, Gu J, Xiong H, Shi Y (2015) The tumor necrosis factor receptor superfamily member 1B polymorphisms predict response to anti-TNF therapy in patients with autoimmune disease: A meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 28:146–153
45. Cheng J, Zhang H, Zhuang C, Liu R (2012) Peptidylarginine Deiminase Type 4 and Methyl-CpG Binding Domain 4 Polymorphisms in Chinese Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 39:1159–1165
46. Chistiakov DA, Chistiakov AP (2007) Is FCRL3 a New General Autoimmunity Gene? *Hum Immunol* 68:375–383
47. Choi C-B, Kang CP, Seong S-S, Bae S-C, Kang C (2006) The –169C/T polymorphism in FCRL3 is not associated with susceptibility to rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus in a case–control study of Koreans. *Arthritis Rheum* 54:3838–3841
48. Ciccacci C, Conigliaro P, Perricone C, Rufini S, Triggianese P, Politi C, Novelli G, Perricone R, Borgiani P (2016) Polymorphisms in STAT-4, IL-10, PSORS1C1, PTPN2 and MIR146A genes are associated differently with prognostic factors in Italian patients affected by rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 186:157–163
49. Cloutier JF, Veillette A (1996) Association of inhibitory tyrosine protein kinase p50csk with protein tyrosine phosphatase PEP in T cells and other hemopoietic cells. *EMBO J* 15:4909–4918
50. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD, Tanasescu R (2010) Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Mædica* 5:286–291
51. Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JMW, Klareskog L, Machold K, Martin-Mola E, Nielsen H, Silman A, Smolen J, Yazici H (2007) EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 66:34–45
52. Costenbader KH, Chang S-C, De Vivo I, Plenge R, Karlson EW (2008) Genetic polymorphisms in PTPN22, PADI-4, and CTLA-4 and risk for rheumatoid arthritis in two longitudinal cohort studies: evidence of gene-environment interactions with heavy cigarette smoking. *Arthritis Res Ther* 10:R52
53. Crowson CS, Matteson EL, Davis JM, Gabriel SE (2013) Contribution of obesity to the rise in incidence of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 65:71–77

54. Dahlqvist SR, Ärlestig L, Sikström C, Linghult S (2002) Tumor necrosis factor receptor type II (exon 6) and interleukin-6 (-174) gene polymorphisms are not associated with family history but tumor necrosis factor receptor type II is associated with hypertension in patients with rheumatoid arthritis from northern Sweden. *Arthritis Rheum* 46:3096–3098
55. Després N, Boire G, Lopez-Longo FJ, Ménard HA (1994) The Sa system: a novel antigen-antibody system specific for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 21:1027–1033
56. Dieguez-Gonzalez R, Akar S, Calaza M, Gonzalez-Alvaro I, Fernandez-Gutierrez B, Lamas JR, Serna AR de la, Caliz R, Blanco FJ, Pascual-Salcedo D, Velloso ML, Perez-Pampin E, Pablos JL, Navarro F, Narvaez J, Lopez-Longo FJ, Herrero-Beaumont G, Gomez-Reino JJ, Gonzalez A (2009) Lack of Association with Rheumatoid Arthritis of Selected Polymorphisms in 4 Candidate Genes: CFH, CD209, Eotaxin-3, and MHC2TA. *J Rheumatol* 36:1590–1595
57. Dieudé P, Garnier S, Michou L, Petit-Teixeira E, Glikmans E, Pierlot C, Lasbleiz S, Bardin T, Prum B, Cornélis F (2005) Rheumatoid arthritis seropositive for the rheumatoid factor is linked to the protein tyrosine phosphatase nonreceptor 22-620W allele. *Arthritis Res Ther* 7:R1200–R1207
58. Donahue K, Gartlehner G, Jonas D, Lux JL, Thieda P, Morgan L, Hansen R, Lohr K, Jonas BL (2008) Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2008 148:124–34.
59. Dörner T, Egerer K, Feist E, Burmester GR (2004) Rheumatoid factor revisited: *Curr Opin Rheumatol* 16:246–253
60. Douroudis K, Shcherbakova A, Everaus H, Aints A (2010) PTPN22 gene regulates natural killer cell proliferation during in vitro expansion. *Tissue Antigens* 76:315–318
61. Du Y, Liu X, Guo JP, Liu X, Li R, Zhao Y, Liu X, Li MH, Li ZG (2014) Association between PADI4 gene polymorphisms and anti-cyclic citrullinated peptide antibody positive rheumatoid arthritis in a large Chinese Han cohort. *Clin Exp Rheumatol* 2014 32(3):377–382
62. Dunky A, Graninger W, Herold M, Smolen J, Wanivenhaus A (2012) *Praktische Rheumatologie. 5. aktualisierte und erweiterte Auflage*, SpringerWienNewYork, Wien. pp 210-221
63. Durán-Avelar Ma de J, Vibanco-Pérez N, Hernández-Pacheco RR, Castro-Zambrano A del C, Ortiz-Martínez L, Zambrano-Zaragoza JF (2016) STAT4 rs7574865 G/T polymorphism is associated with rheumatoid arthritis and disease activity, but not with anti-CCP antibody levels in a Mexican population. *Clin Rheumatol* 35:2909–2914
64. Egerer K, Feist E, Burmester G-R (2009) The Serological Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. *Dtsch Arztebl* 2009 106(10):159–63
65. Eike MC, Nordang GBN, Karlsen TH, Boberg KM, Group MHV on behalf of the I study, Dahl-Jørgensen K, Rønningen KS, Joner G, Flatø B, Bergquist A, Thorsby E, Førre Ø, Kvien TK, Undlien DE, Lie BA (2008) The FCRL3 -169T>C polymorphism is associated with rheumatoid arthritis and shows suggestive evidence of involvement with juvenile idiopathic arthritis in a Scandinavian panel of autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 67:1287–1291
66. Eike MC, Skiningsrud B, Ronninger M, Stormyr A, Kvien TK, Joner G, Njølstad PR, Førre Ø, Flatø B, Alfredsson L, Padyukov L, Undlien DE, Lie BA (2012) *CIITA* gene variants are associated with rheumatoid arthritis in Scandinavian populations. *Genes Immun* 13:431–436
67. Eisend M (2020) *Metaanalyse - Sozialwissenschaftliche Forschungsmethoden. 2. edition*. Rainer Hampp Verlag, München. pp 18-31, pp 49-76

68. El-Gabalawy HS, Robinson DB, Daha NA, Oen KG, Smolik I, Elias B, Hart D, Bernstein CN, Sun Y, Lu Y, Houwing-Duistermaat JJ, Siminovitch KA (2011) Non-HLA genes modulate the risk of rheumatoid arthritis associated with HLA-DRB1 in a susceptible North American Native population. *Genes Immun* 12:568–574
69. Eliopoulos E, Zervou MI, Andreou A, Dimopoulou K, Cosmidis N, Voloudakis G, Mysirlaki H, Vazgiourakis V, Sidiropoulos P, Niewold TB, Boumpas DT, Goulielmos GN (2011) Association of the PTPN22 R620W polymorphism with increased risk for SLE in the genetically homogeneous population of Crete. *Lupus* 20:501–506
70. El-Lebedy D, Raslan H, Ibrahim A, Ashmawy I, El-Aziz SA, Mohammed AM (2017) Association of STAT4 rs7574865 and PTPN22 rs2476601 polymorphisms with rheumatoid arthritis and non-systemically reacting antibodies in Egyptian patients. *Clin Rheumatol* 36:1981–1987
71. El-Shal AS, Aly NM, Galil SMA, Moustafa MA, Kandel WA (2013) Association of microRNAs genes polymorphisms with rheumatoid arthritis in Egyptian female patients. *Joint Bone Spine* 80:626–631
72. Elshazli R, Settin A (2015) Association of PTPN22 rs2476601 and STAT4 rs7574865 polymorphisms with rheumatoid arthritis: A meta-analysis update. *Immunobiology* 220:1012–1024
73. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS (2002) Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 61:290–297
74. Escalona M, López-Longo FJ, González CM, Monteagudo I, Rodríguez-Mahou M, Grau R, Carreño L (2002) Anti-Sa sera from patients with rheumatoid arthritis contain at least 2 different subpopulations of anti-Sa antibodies. *J Rheumatol* 29:2053–2060
75. Eversden L, Maggs F, Nightingale P, Jobanputra P (2007) A pragmatic randomised controlled trial of hydrotherapy and land exercises on overall well being and quality of life in rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 8:23
76. Eyre S, Bowes J, Potter C, Worthington J, Barton A (2006) Association of the FCRL3 gene with rheumatoid arthritis: a further example of population specificity? *Arthritis Res Ther* 8:R117
77. Eyre S, Bowes J, Spreckley K, Potter C, Ring S, Strachan D, Worthington J, Barton A (2006) Investigation of the MHC2TA gene, associated with rheumatoid arthritis in a Swedish population, in a UK rheumatoid arthritis cohort. *Arthritis Rheum* 54:3417–3422
78. Fabris M, Tolusso B, Poi ED, Assaloni R, Sinigaglia L, Ferraccioli G (2002) Tumor necrosis factor-alpha receptor II polymorphism in patients from southern Europe with mild-moderate and severe rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 29:1847–1850
79. Fan L, Zong M, Gong R, He D, Li N, Sun L shan, Ye Q, Yu S (2017) PADI4 Epigenetically Suppresses p21 Transcription and Inhibits Cell Apoptosis in Fibroblast-like Synoviocytes from Rheumatoid Arthritis Patients. *Int J Biol Sci* 13:358–366
80. Fan LY, Wang WJ, Wang Q, Zong M, Yang L, Zhang H, Sun LS, Lu TB, Han J (2008) A functional haplotype and expression of the PADI4 gene associated with increased rheumatoid arthritis susceptibility in Chinese. *Tissue Antigens* 72:469–473
81. Farago B, Talian GC, Komlosi K, Nagy G, Berki T, Gyetvai A, Szekanecz Z, Nyarady Z, Kiss CG, Nemeth P, Czirjak L, Melegh B (2009) Protein tyrosine phosphatase gene C1858T allele confers risk for rheumatoid arthritis in Hungarian subjects. *Rheumatol Int* 29:793–796

82. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, Tuyl LHD van, Funovits J, Aletaha D, Allaart CF, Bathon J, Bombardieri S, Brooks P, Brown A, Matucci-Cerinic M, Choi H, Combe B, Wit M de, Dougados M, Emery P, Furst D, Gomez-Reino J, Hawker G, Keystone E, Khanna D, Kirwan J, Kvien TK, Landewé R, Listing J, Michaud K, Martin-Mola E, Montie P, Pincus T, Richards P, Siegel JN, Simon LS, Sokka T, Strand V, Tugwell P, Tyndall A, Heijde D van der, Verstappen S, White B, Wolfe F, Zink A, Boers M (2011) American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional Definition of Remission in Rheumatoid Arthritis for Clinical Trials. *Ann Rheum Dis* 70:404–413
83. Ferreiro-Iglesias A, Calaza M, Perez-Pampin E, Lopez Longo FJ, Marengo JL, Blanco FJ, Narvaez J, Navarro F, Cañete JD, de la Serna AR, Gonzalez-Alvaro I, Herrero-Beaumont G, Pablos JL, Balsa A, Fernandez-Gutierrez B, Caliz R, Gomez-Reino JJ, Gonzalez A (2014) Lack of replication of interactions between polymorphisms in rheumatoid arthritis susceptibility: case–control study. *Arthritis Res Ther* 16:436
84. Fiehn C (2011) Rheumatoide Arthritis - Meilensteine für Klassifikation und Therapie. *DMW - Dtsch Med Wochenschr* 136:203–205
85. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, Alten R, Behrens F, Baerwald C, Braun J, Burkhardt H, Burmester G, Detert J, Gaubitz M, Gause A, Gromnica-Ihle E, Kellner H, Krause A, Kuipers J, Lorenz H-M, Müller-Ladner U, Nothacker M, Nüsslein H, Rubbert-Roth A, Schneider M, Schulze-Koops H, Seitz S, Sitter H, Specker C, Tony H-P, Wassenberg S, Wollenhaupt J, Krüger K (2018) S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. *Z Für Rheumatol* 77:35–53
86. Firestein, Gary S. (2005) Immunologic Mechanisms in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *JCR J Clin Rheumatol* 11:39
87. Fisher SA, Lanchbury JS, Lewis CM (2003) Meta-analysis of four rheumatoid arthritis genome-wide linkage studies: Confirmation of a susceptibility locus on chromosome 16. *Arthritis Rheum* 48:1200–1206
88. Fodil M, Benzaoui A, Zemani-Fodil F, Aberkane M, Boughrara W, Saidi-Mehtar N, Petit-Teixeira E, Boudjema A (2015) Association of PTPN22 (rs2476601) and STAT4 (rs7574865) polymorphisms with rheumatoid arthritis in the Western Algerian population. *ACTA Reum PORT* 2015 40:56–62
89. Freudenberg J, Lee H-S, Han B-G, Shin HD, Kang YM, Sung Y-K, Shim S-C, Choi C-B, Lee AT, Gregersen PK, Bae S-C (2011) Genome-wide association study of rheumatoid arthritis in Koreans: Population-specific loci as well as overlap with European susceptibility loci. *Arthritis Rheum* 63:884–893
90. Frucht DM, Aringer M, Galon J, Danning C, Brown M, Fan S, Centola M, Wu C-Y, Yamada N, Gabalawy HE, O’Shea JJ (2000) Stat4 Is Expressed in Activated Peripheral Blood Monocytes, Dendritic Cells, and Macrophages at Sites of Th1-Mediated Inflammation. *J Immunol* 164:4659–4664
91. Fu L, Jin L, Yan L, Shi J, Wang H, Zhou B, Wu X (2016) Comprehensive review of genetic association studies and meta-analysis on miRNA polymorphisms and rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus susceptibility. *Hum Immunol* 77:1–6
92. Genth E (2002) Rheumatoide Arthritis. *J Lab Med* 26:130–136
93. Genth E, Gromnica-Ihle E, Häntzschel H, Kalden J.R., Keitel W, Keyßer G, Mathies H, Raspe H, Reinhold-Keller E, Schneider M, Specker C, Zacher J (2007) Qualitätssicherung in der Rheumatologie. 2. edition. Steinkopff, Darmstadt. pp 59-63

94. Ghelani AM, Samanta A, Jones AC, Mastana SS (2011) Association analysis of TNFR2, VDR, A2M, GSTT1, GSTM1, and ACE genes with rheumatoid arthritis in South Asians and Caucasians of East Midlands in the United Kingdom. *Rheumatol Int* 31:1355–1361
95. Giles JT, Fernandes V, Lima JA, Bathon JM (2005) Myocardial dysfunction in rheumatoid arthritis: epidemiology and pathogenesis. *Arthritis Res Ther* 7:195–207
96. Glossop JR, Dawes PT, Nixon NB, Matthey DL (2005) Polymorphism in the tumour necrosis factor receptor II gene is associated with circulating levels of soluble tumour necrosis factor receptors in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 7:1227–1234
97. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra J, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens P, Hazes JM, Zwinderman A, Peeters A, Jonge-Bok J, Mallée C, de Beus W, de Sonnaville P, Ewals JA, Breedveld F, Dijkmans BA (2007) Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: A randomized trial. *Ann Intern Med* 146:406–415
98. Goh LL, Yong MY, See WQ, Chee EYW, Lim PQ, Koh ET, Leong KP, Chan GYL, Chan MT-L, Chia FL-A, Chng HH, Howe HS, Koh ET, Koh LW, Kong KO, Law WG, Leong KP, Lian TY, Loh JME, Tan JWL, Tan S-C, Tan TC, Thong BY-H, TTSH RA Study Group (2017) NLRP1, PTPN22 and PADI4 gene polymorphisms and rheumatoid arthritis in ACPA-positive Singaporean Chinese. *Rheumatol Int* 37:1295–1302
99. Golicki D, Niewada M, Lis J, Pol K, Hermanowski T, Thustochowicz M (2012) Leflunomide in monotherapy of rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized trials. *Pol Arch Med Wewn* 122:22–32
100. Golmoghaddam H, Amirghofran Z, Aflaki E, Kamali-Sarvestani E, Shabani M, Esmaeilbeig M, Rajabi M (2013) Association of FCRL3 Genotypes with Susceptibility of Iranian Patients to Rheumatoid Arthritis. *Immunol Invest* 42:296–306
101. Gomez LM, Anaya J-M, Gonzalez CI, Pineda-Tamayo R, Otero W, Arango A, Martín J (2005) *PTPN22* C1858T polymorphism in Colombian patients with autoimmune diseases. *Genes Immun* 6:628–631
102. Gong LL, Chang J, Yang YM (2016) Association between peptidyl arginine deiminase 4 (PADI4)-104C/T polymorphism and rheumatoid arthritis: a meta-analysis in the Chinese population. *Genet. Mol. Res.* 15:1–8
103. Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, Barrett EM, Silman AJ, Symmons DPM (2002) Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum* 46:2010–2019
104. Gotzsche PC, Johansen HK (1998) Meta-analysis of short term low dose prednisolone versus placebo and non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *BMJ* 316:811–818
105. Graudal N, Tarp U, Jurik AG, Galløe AM, Garred P, Milman N, Graudal HK (2000) Inflammatory patterns in rheumatoid arthritis estimated by the number of swollen and tender joints, the erythrocyte sedimentation rate, and hemoglobin: longterm course and association to radiographic progression. *J Rheumatol* 27:47–57
106. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ (1987) The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 30:1205–1213

107. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, Kincaid W, Porter D (2004) Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 364:263–269
108. Gross WL, Moosig F, Lamprecht P (2009) Anti-Citrullinated Protein-Peptide Antibodies in Rheumatoid Arthritis. *Dtsch Arztebl* 106:157–158
109. Gu E, Lu J, Xing D, Chen X, Xie H, Liang J, Li L (2015) Rs7574865 polymorphism in signal transducers and activators of transcription 4 gene and rheumatoid arthritis: an updated meta-analysis of 28 case-control comparisons. *Int J Rheum Dis* 18:3–16
110. Hamad MB, Cornelis F, Mbarek H, Chabchoub G, Marzouk S, Bahloul Z, Rebai A, Fakhfakh F, Ayadi H, Petit-Teixeira E, Maalej A (2011) Signal transducer and activator of transcription and the risk of rheumatoid arthritis and thyroid autoimmune disorders. *Clin Exp Rheumatol* 29:269–274
111. Han SW, Sa KH, Kim SI, Lee SI, Park YW, Lee SS, Yoo WH, Kang JY, Soe JS, Nam EJ, Lee J, Park JY, Kang YM (2012) FCRL3 gene polymorphisms contribute to the radiographic severity rather than susceptibility of rheumatoid arthritis. *Hum Immunol* 73:537–542
112. Harney SMJ, Meisel C, Sims A-M, Woon PY, Wordsworth BP, Brown MA (2005) Genetic and genomic studies of PADI4 in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 44:869–872
113. Harrison P, Pointon JJ, Farrar C, Brown MA, Wordsworth BP (2006) Effects of PTPN22 C1858T polymorphism on susceptibility and clinical characteristics of British Caucasian rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology* 45:1009–1011
114. Harrison P, Pointon JJ, Farrar C, Harin A, Wordsworth BP (2007) MHC2TA promoter polymorphism (−168*G/A, rs3087456) is not associated with susceptibility to rheumatoid arthritis in British Caucasian rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology* 46:409–411
115. Hashemi M, Eskandari-Nasab E, Zakeri Z, Atabaki M, Bahari G, Jahantigh M, Taheri M, Ghavami S (2013) Association of pre-miRNA-146a rs2910164 and pre-miRNA-499 rs3746444 polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis. *Mol Med Rep* 7:287–291
116. Hashemi M, Atabaki M, Daneshvar H, Zakeri Z, Eskandari-Nasab E (2013) Association of PTPN22 rs2476601 and EGFR rs17337023 Gene polymorphisms and rheumatoid arthritis in Zahedan, Southeast Iran. *Int J Immunogenet* 40:299–305
117. Hashemi M, Zakeri Z, Taheri H, Bahari G, Taheri M (2015) Association between Peptidylarginine Deiminase Type 4 rs1748033 Polymorphism and Susceptibility to Rheumatoid Arthritis in Zahedan, Southeast Iran. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 14:255–260
118. Hassine HB, Boumiza A, Sghiri R, Baccouche K, Boussaid I, Atig A, Shakoor Z, Bouajina E, Zemni R (2017) Micro RNA-146a But Not IRAK1 is Associated with Rheumatoid Arthritis in the Tunisian Population. *Genet Test Mol Biomark* 21:92–96
119. Hegab MM, Abdelwahab AF, El-Sayed Yousef AM, Salem MN, El-Baz W, Abdelrhman S, Elshabacy F, Alhefny A, Abouraya W, Ibrahim SM, Ragab G (2016) CD28 and PTPN22 are associated with susceptibility to rheumatoid arthritis in Egyptians. *Hum Immunol* 77:522–526
120. Heimans L, Boer KVCW, Visser K, Goekoop RJ, Oosterhout M van, Harbers JB, Bijkerk C, Speyer I, Buck MPDM de, Sonnaville PBJ de, Grillet B a. M, Huizinga TWJ, Allaart CF (2014) A two-step treatment strategy trial in patients with early arthritis aimed at achieving remission: the IMPROVED study. *Ann Rheum Dis* 73:1356–1361

121. Heldt C, Listing J, Sözeri O, Bläsing F, Frischbutter S, Müller B (2003) Differential expression of HLA class II genes associated with disease susceptibility and progression in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 48:2779–2787
122. Helms C, Cao L, Krueger JG, Wijsman EM, Chamian F, Gordon D, Heffernan M, Daw JAW, Robarge J, Ott J, Kwok P-Y, Menter A, Bowcock AM (2003) A putative RUNX1 binding site variant between SLC9A3R1 and NAT9 is associated with susceptibility to psoriasis. *Nat Genet* 35:349–356
123. Hense S, Luque Ramos A, Callhoff J, Albrecht K, Zink A, Hoffmann F (2016) Prävalenz der rheumatoiden Arthritis in Deutschland auf Basis von Kassendaten: Regionale Unterschiede und erste Ergebnisse der PROCLAIR-Studie. *Z Für Rheumatol* 75:819–827
124. Hetland ML, Hørslev-Petersen K (2012) The CIMESTRA study: intra-articular glucocorticosteroids and synthetic DMARDs in a treat-to-target strategy in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2012 30:44–49
125. Hinks A, Barton A, John S, Bruce I, Hawkins C, Griffiths CEM, Donn R, Thomson W, Silman A, Worthington J (2005) Association between the PTPN22 gene and rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis in a UK population: Further support that PTPN22 is an autoimmunity gene. *Arthritis Rheum* 52:1694–1699
126. Hou J, Wang P, Lin L, Liu X, Ma F, An H, Wang Z, Cao X (2009) MicroRNA-146a Feedback Inhibits RIG-I-Dependent Type I IFN Production in Macrophages by Targeting TRAF6, IRAK1, and IRAK2. *J Immunol* 183:2150–2158
127. Hu X, Chang M, Saiki RK, Cargill MA, Begovich AB, Ardlie KG, Criswell LA, Seldin MF, Amos CI, Gregersen PK, Kastner DL, Remmers EF (2006) The functional –169T→C single-nucleotide polymorphism in FCRL3 is not associated with rheumatoid arthritis in white North Americans. *Arthritis Rheum* 54:1022–1025
128. Hussein YM, Mohamed RH, Pasha HF, El-Shahawy EE, Alzahrani SS (2011) Association of tumor necrosis factor alpha and its receptor polymorphisms with rheumatoid arthritis in female patients. *Cell Immunol* 271:192–196
129. Ihle JN (2001) The Stat family in cytokine signaling. *Curr Opin Cell Biol* 13:211–217
130. Iikuni N, Ikari K, Momohara S, Tomatsu T, Hara M, Yamanaka H, Okamoto H, Kamatani N (2007) MHC2TA is associated with rheumatoid arthritis in Japanese patients. *Ann Rheum Dis* 66:274–275
131. Ikari K, Kuwahara M, Nakamura T, Momohara S, Hara M, Yamanaka H, Tomatsu T, Kamatani N (2005) Association between PADI4 and rheumatoid arthritis: A replication study. *Arthritis Rheum* 52:3054–3057
132. Ikari K, Momohara S, Nakamura T, Hara M, Yamanaka H, Tomatsu T, Kamatani N (2006) Supportive evidence for a genetic association of the FCRL3 promoter polymorphism with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 65:671–673
133. Ikari K, Momohara S, Inoue E, Tomatsu T, Hara M, Yamanaka H, Kamatani N (2006) Haplotype analysis revealed no association between the PTPN22 gene and RA in a Japanese population. *Rheumatology* 45:1345–1348
134. Ioan-Facsinay A, el-Bannoudi H, Scherer HU, Woude D van der, Ménard HA, Lora M, Trouw LA, Huizinga TWJ, Toes REM (2011) Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies are a collection

- of anti-citrullinated protein antibodies and contain overlapping and non-overlapping reactivities. *Ann Rheum Dis* 70:188–193
135. Jansen L, v.d. Horst-Bruinsma IE, van Schaardenburg D, Bezemer P, Dijkmans B (2001) Predictors of radiographic joint damage in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 60:924–927
 136. Jazdzewski K, Murray EL, Franssila K, Jarzab B, Schoenberg DR, de la Chapelle A (2008) Common SNP in pre-miR-146a decreases mature miR expression and predisposes to papillary thyroid carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:7269–7274
 137. Ji JD, Lee WJ, Kong KA, Woo JH, Choi SJ, Lee YH, Song GG (2010) Association of STAT4 polymorphism with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 37:141–147
 138. Jiang X, Zhou Z, Zhang Y, Yang H, Ren K (2014) An updated meta-analysis of the signal transducer and activator of transcription 4 (STAT4) rs7574865 G/T polymorphism and rheumatoid arthritis risk in an Asian population. *Scand J Rheumatol* 43:477–480
 139. Jiménez-Morales S, Gamboa-Becerra R, Baca V, Del Río-Navarro BE, López-Ley DY, Velázquez-Cruz R, Saldaña-Alvarez Y, Salas-Martínez G, Orozco L (2012) MiR-146a polymorphism is associated with asthma but not with systemic lupus erythematosus and juvenile rheumatoid arthritis in Mexican patients. *Tissue Antigens* 80:317–321
 140. Johansson M, Ärlestig L, Hallmans G, Rantapää-Dahlqvist S (2006) PTPN22 polymorphism and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in combination strongly predicts future onset of rheumatoid arthritis and has a specificity of 100% for the disease. *Arthritis Res Ther* 8:R19
 141. Julià A, Ballina J, Cañete JD, Balsa A, Tornero-Molina J, Naranjo A, Alperi-López M, Erra A, Pascual-Salcedo D, Barceló P, Camps J, Marsal S (2008) Genome-wide association study of rheumatoid arthritis in the Spanish population: KLF12 as a risk locus for rheumatoid arthritis susceptibility. *Arthritis Rheum* 58:2275–2286
 142. Kang CP, Lee H-S, Ju H, Cho H, Kang C, Bae S-C (2006) A functional haplotype of the PADI4 gene associated with increased rheumatoid arthritis susceptibility in Koreans. *Arthritis Rheum* 54:90–96
 143. Karonitsch T (2016) *Rheumatoide Arthritis (RA) DFP-Fortbildung. Wiener klinische Wochenschrift Education* 11:1-10, Springer Verlag, Wien
 144. Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A, Skogh T (2004) Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). *Ann Rheum Dis* 63:1085–1089
 145. Kiely P, Walsh D, Williams R, Young A, for the Early Rheumatoid Arthritis Network (ERAN) (2011) Outcome in rheumatoid arthritis patients with continued conventional therapy for moderate disease activity--the early RA network (ERAN). *Rheumatol Oxf Engl* 50:926–931
 146. Kirwan JR (1995) The Effect of Glucocorticoids on Joint Destruction in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 333:142–147
 147. Klarenbeek NB, Güler-Yüksel M, van der Kooij SM, Han KH, Roday HK, Kerstens PJSM, Seys PEH, Huizinga TWJ, Dijkmans BAC, Allaart CF (2011) The impact of four dynamic, goal-steered treatment strategies on the 5-year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 70:1039–1046

148. Kobayashi S, Ikari K, Kaneko H, Kochi Y, Yamamoto K, Shimane K, Nakamura Y, Toyama Y, Mochizuki T, Tsukahara S, Kawaguchi Y, Terai C, Hara M, Tomatsu T, Yamanaka H, Horiuchi T, Tao K, Yasutomo K, Hamada D, Yasui N, Inoue H, Itakura M, Okamoto H, Kamatani N, Momohara S (2008) Association of STAT4 with susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in the Japanese population. *Arthritis Rheum* 58:1940–1946
149. Kochi Y, Yamada R, Suzuki A, Harley JB, Shirasawa S, Sawada T, Bae S-C, Tokuhiro S, Chang X, Sekine A, Takahashi A, Tsunoda T, Ohnishi Y, Kaufman KM, Kang CP, Kang C, Otsubo S, Yumura W, Mimori A, Koike T, Nakamura Y, Sasazuki T, Yamamoto K (2005) A functional variant in FcRH3, encoding Fc Receptor Homolog 3, is associated with rheumatoid arthritis and several autoimmunities. *Nat Genet* 37:478–485
150. Kokkonen H, Johansson M, Innala L, Jidell E, Rantapää-Dahlqvist S (2007) The PTPN22 1858C/T polymorphism is associated with anti-cyclic citrullinated peptide antibody-positive early rheumatoid arthritis in northern Sweden. *Arthritis Res Ther* 9:R56
151. Komata T, Tsuchiya N, Matsushita M, Hagiwara K, Tokunaga K (1999) Association of tumor necrosis factor receptor 2 (TNFR2) polymorphism with susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Tissue Antigens* 53:527–533
152. Komine O, Hayashi K, Natsume W, Watanabe T, Seki Y, Seki N, Yagi R, Sukzuki W, Tamachi H, Hozumi K, Habu S, Kubo M, Satake M (2003) The Runx1 Transcription Factor Inhibits the Differentiation of Naive CD4+ T Cells into the Th2 Lineage by Repressing GATA3 Expression. *J Exp Med* 198:51–61
153. Komlósi K, Talián GC, Faragó B, Magyar L, Cserép V, Kovács B, Bene J, Havasi V, Kiss CG, Czirják L, Melegh B (2008) No influence of SLC22A4 C6607T and RUNX1 G24658C genotypic variants on the circulating carnitine ester profile in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2008 26:61–66
154. Korman BD, Kastner DL, Gregersen PK, Remmers EF (2008) STAT4: Genetics, Mechanisms, and Implications for Autoimmunity Review for Current Allergy and Asthma Reports. *Curr Allergy Asthma Rep* 8:398–403
155. Korman BD, Alba MI, Le JM, Alevizos I, Smith JA, Nikolov NP, Kastner DL, Remmers EF, Illei GG (2008) Variant form of STAT4 is associated with primary Sjögren’s syndrome. *Genes Immun* 9:267–270
156. Kötter I, Stübiger N, Deuter C (2017) Augenbeteiligung bei rheumatoider Arthritis, Kollagenosen und Vaskulitiden. *Z Für Rheumatol* 76:673–681
157. Krause A, Rubbert-Roth A (2019) Lungenbeteiligung bei rheumatoider Arthritis. *Z Für Rheumatol* 78:228–235
158. Krieg B, Mascharka Z, Maderbacher G, Baier C, Grifka J, Greimel F (2018) Handchirurgie an der Rheumahand – Neues und Bewährtes. *Z Für Rheumatol* 77:864–873
159. Kuwahara M, Ikari K, Momohara S, Nakamura T, Hara M, Yamanaka H, Tomatsu T, Kamatani N (2005) Failure to confirm association between SLC22A4 polymorphism and rheumatoid arthritis in a Japanese population. *Arthritis Rheum* 52:2947–2948
160. Lee AT, Li W, Liew A, Bombardier C, Weisman M, Massarotti EM, Kent J, Wolfe F, Begovich AB, Gregersen PK (2005) The PTPN22 R620W polymorphism associates with RF positive rheumatoid arthritis in a dose-dependent manner but not with HLA-SE status. *Genes Immun* 6:129–133

161. Lee EB, Yoo JE, Lee YJ, Choi YJ, Park KS, Song YW (2001) Tumor necrosis factor receptor 2 polymorphism in systemic lupus erythematosus: no association with disease. *Hum Immunol* 62:1148–1152
162. Lee H-S, Remmers EF, Le JM, Kastner DL, Bae S-C, Gregersen PK (2007) Association of STAT4 with Rheumatoid Arthritis in the Korean Population. *Mol Med* 13:455–460
163. Lee YH, Rho YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG (2007) PADI4 polymorphisms and rheumatoid arthritis susceptibility: a meta-analysis. *Rheumatol Int* 27:827–833
164. Lee YH, Rho YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG, Nath SK, Harley JB (2007) The PTPN22 C1858T functional polymorphism and autoimmune diseases—a meta-analysis. *Rheumatology* 46:49–56
165. Lee YH, Woo J-H, Choi SJ, Ji JD, Song GG (2010) Fc receptor-like 3 –169 C/T polymorphism and RA susceptibility: a meta-analysis. *Rheumatol Int* 30:947–953
166. Lee YH, Woo J-H, Choi SJ, Ji JD, Song GG (2010) Association between the rs7574865 polymorphism of STAT4 and rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Rheumatol Int* 30:661–666
167. Lee YH, Bae S-C, Choi SJ, Ji JD, Song GG (2012) The association between the PTPN22 C1858T polymorphism and rheumatoid arthritis: a meta-analysis update. *Mol Biol Rep* 39:3453–3460
168. Lee YH, Bae S-C (2015) The miR-146a polymorphism and susceptibility to systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Z Für Rheumatol* 74:153–156
169. Lee YH, Bae S-C, Kim J-H, Seo YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG (2015) Meta-analysis of SLC22A4 and RUNX1 polymorphisms. *Z Für Rheumatol* 74:351–358
170. Lee YH, Bae S-C (2016) Association between the functional MHC2TA –168 A/G polymorphism and susceptibility to rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol* 35:901–909
171. Lee YH, Bae S-C (2016) Association between susceptibility to rheumatoid arthritis and PADI4 polymorphisms: a meta-analysis. *Clin Rheumatol* 35:961–971
172. LeibundGut-Landmann S, Waldburger J-M, Krawczyk M, Otten LA, Suter T, Fontana A, Acha-Orbea H, Reith W (2004) Mini-review: Specificity and expression of CIITA, the master regulator of MHC class II genes. *Eur J Immunol* 34:1513–1525
173. Levesque MC, Zhou Z, Moreland LW (2009) Anti-cyclic citrullinated peptide testing for the diagnosis of rheumatoid arthritis and the quest for improved sensitivity and predictive value. *Arthritis Rheum* 60:2211–2215
174. Li H, Zou Q, Xie Z, Liu Y, Zhong B, Yang S, Zheng P, Yang F, Fang Y, Wu Y (2009) A haplotype in STAT4 gene associated with rheumatoid arthritis in Caucasians is not associated in the Han Chinese population, but with the presence of rheumatoid factor. *Rheumatology* 48:1363–1368
175. Li K, Tie H, Hu N, Chen H, Yin X, Peng C, Wan J, Huang W (2014) Association of two polymorphisms rs2910164 in miRNA-146a and rs3746444 in miRNA-499 with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Hum Immunol* 75:602–608
176. Liang Y, Wu H, Li P, Xie X, Shen X, Yang X, Cheng X, Liang L (2011) Signal transducer and activator of transcription 4 gene polymorphisms associated with rheumatoid arthritis in North-western Chinese Han population. *Life Sci* 89:171–175

177. Liang Y, Wu H, Shen X, Li P, Yang X, Liang L, Tian W, Zhang L, Xie X (2012) Association of STAT4 rs7574865 polymorphism with autoimmune diseases: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 39:8873–8882
178. Lim M-K, Shim TS, Park M, Lee S-K, Sohn Y-H, Sheen D-H, Shim S-C (2015) Heterozygote genotypes for PADI4_89 were protectively associated with susceptibility to tuberculosis in Koreans. *Rheumatol Int* 35:651–655
179. Lin X, Zhang Y, Chen Q (2016) FCRL3 gene polymorphisms as risk factors for rheumatoid arthritis. *Hum Immunol* 77:223–229
180. Liu G-Y, Liao Y-F, Chang W-H, Liu C-C, Hsieh M-C, Hsu P-C, Tsay GJ, Hung H-C (2006) Overexpression of peptidylarginine deiminase IV features in apoptosis of haematopoietic cells. *Apoptosis - Springer Sci Bus Media Inc Manuf U S* 11:183–196
181. Lopez-Olivo MA, Siddhanamatha HR, Shea B, Tugwell P, Wells GA, Suarez-Almazor ME (2014) Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 6, Art. No.: CD000957:1–99
182. Lu C, Xu K, Guo H, Peng K, Yang Z, Hao YQ, Xu P (2018) The relationship of PADI4_94 polymorphisms with the morbidity of rheumatoid arthritis in Caucasian and Asian populations: a meta-analysis and system review. *Clin Rheumatol* 37:289–296
183. Ma MHY, Kingsley GH, Scott DL (2010) A systematic comparison of combination DMARD therapy and tumour necrosis inhibitor therapy with methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl* 49:91–98
184. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, Silman AJ (2000) Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum* 43:30–37
185. Machold KP, Stamm TA, Eberl GJM, Nell VKP, Dunky A, Uffmann M, Smolen JS (2002) Very recent onset arthritis--clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease. *J Rheumatol* 29:2278–2287
186. Maehlen MT, Nordang GB, Syversen SW, Heijde DM van der, Kvien TK, Uhlig T, Lie BA (2011) FCRL3 –169C/C Genotype Is Associated with Anti-citrullinated Protein Antibody-positive Rheumatoid Arthritis and with Radiographic Progression. *J Rheumatol* 38:2329–2335
187. Majorczyk E, Jasek M, Płoski R, Wagner M, Kosior A, Pawlik A, Obojski A, Łuszczek W, Nowak I, Wiśniewski A, Kuśnierczyk P (2007) Association of PTPN22 single nucleotide polymorphism with rheumatoid arthritis but not with allergic asthma. *Eur J Hum Genet* 15:1043–1048
188. Martínez A, Valdivia A, Pascual-Salcedo D, Lamas JR, Fernández-Arquero M, Balsa A, Fernández-Gutiérrez B, de la Concha EG, Urcelay E (2005) PADI4 polymorphisms are not associated with rheumatoid arthritis in the Spanish population. *Rheumatology* 44:1263–1266
189. Martínez A, Valdivia A, Pascual-Salcedo D, Balsa A, Fernández-Gutiérrez B, Concha ED la, Urcelay E (2006) Role of SLC22A4, SLC22A5, and RUNX1 genes in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 33:842–846
190. Martínez A, Sánchez E, Valdivia A, Orozco G, López-Nevot MA, Pascual-Salcedo D, Balsa A, Fernández-Gutiérrez B, de la Concha EG, García-Sánchez A, Koeleman BPC, Urcelay E, Martín J (2006) Epistatic interaction between FCRL3 and NFκB1 genes in Spanish patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 65:1188–1191

191. Martínez A, Sánchez-Lopez M, Varadé J, Mas A, Martín MC, de las Heras V, Arroyo R, Mendoza JL, Díaz-Rubio M, Fernández-Gutiérrez B, de la Concha EG, Urcelay E (2007) Role of the MHC2TA gene in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 66:325–329
192. Martínez A, Varadé J, Márquez A, Cénit MC, Espino L, Perdignes N, Santiago JL, Fernández-Arquero M, Calle H de la, Arroyo R, Mendoza JL, Fernández-Gutiérrez B, Concha EG de la, Urcelay E (2008) Association of the STAT4 gene with increased susceptibility for some immune-mediated diseases. *Arthritis Rheum* 58:2598–2602
193. Mastana S, Gilmour A, Ghelani A, Smith H, Samanta A (2007) Association of PTPN22 with rheumatoid arthritis among South Asians in the UK. *J Rheumatol* 34:1984–1986
194. Mathsson L, Mullazehi M, Wick MC, Sjöberg O, Vollenhoven R van, Klareskog L, Rönnelid J (2008) Antibodies against citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis: Higher sensitivity and extended prognostic value concerning future radiographic progression as compared with antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Rheum* 58:36–45
195. Mehrens DM (2018) Die Bedeutung von PTPN22 für die Differenzierung, Suppressivität und Verteilung von T-Zellen im NOD-Maus-Modell. Institut für Virologie und Immunbiologie Universität Würzburg, Würzburg. pp 22-29
196. Ménard HA, Lapointe E, Rochdi MD, Zhou ZJ (2000) Insights into rheumatoid arthritis derived from the Sa immune system. *Arthritis Res Ther* 2:429
197. Mendoza Rincón JF, Rodríguez Elias AK, Fragoso JM, Vargas Alarcón G, Maldonado Murillo K, Rivas Jiménez ML, Barbosa Cobos RE, Jimenez Morales S, Lugo Zamudio G, Tovilla Zárate C, Ramírez Bello J (2016) MHC2TA and FCRL3 genes are not associated with rheumatoid arthritis in Mexican patients. *Rheumatol Int* 36:249–254
198. Mihailova A, Mikazane H, Klovinis J, Nikitina-Zake L (2011) Association of protein tyrosine phosphatase non-receptor 22 (PTPN22) rs2476601 and Kruppel-like factor 12 (KLF12) rs1324913 single nucleotide polymorphisms with rheumatoid arthritis in a Latvian population. *Scand J Rheumatol* 40:491–492
199. Mohamed RH, Pasha HF, El-Shahawy EE (2012) Influence of TRAF1/C5 and STAT4 genes polymorphisms on susceptibility and severity of rheumatoid arthritis in Egyptian population. *Cell Immunol* 273:67–72
200. Morgan AW, Robinson JI, Conaghan PG, Martin SG, Hensor EM, Morgan MD, Steiner L, Erlich HA, Gooi H-C, Barton A, Worthington J, Emery P (2010) Evaluation of the rheumatoid arthritis susceptibility loci HLA-DRB1, PTPN22, OLIG3/TNFAIP3, STAT4 and TRAF1/C5 in an inception cohort. *Arthritis Res Ther* 12:R57
201. Morita C, Horiuchi T, Tsukamoto H, Hatta N, Kikuchi Y, Arinobu Y, Otsuka T, Sawabe T, Harashima S, Nagasawa K, Niho Y (2001) Association of tumor necrosis factor receptor type II polymorphism 196R with Systemic lupus erythematosus in the Japanese: molecular and functional analysis. *Arthritis Rheum* 44:2819–2827
202. Nagata S, Ise T, Pastan I (2009) Fc receptor-like 3 protein expressed on IL-2 nonresponsive subset of human regulatory T cells. *J Immunol Baltim Md* 1950 182:7518–7526
203. Nakasa T, Miyaki S, Okubo A, Hashimoto M, Nishida K, Ochi M, Asahara H (2008) Expression of MicroRNA-146 in Rheumatoid Arthritis Synovial Tissue. *Arthritis Rheum* 58:1284–1292

204. Nell VPK, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS (2004) Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 43:906–914
205. Newman WG, Zhang Q, Liu X, Walker E, Ternan H, Owen J, Johnson B, Greer W, Mosher DP, Maksymowych WP, Bykerk VP, Keystone EC, Amos CI, Siminovitch KA (2006) Rheumatoid arthritis association with the FCRL3 –169C polymorphism is restricted to PTPN22 1858T–homozygous individuals in a Canadian population. *Arthritis Rheum* 54:3820–3827
206. Nijenhuis S, Zendman AJW, Vossenaar ER, Pruijn GJM, vanVenrooij WJ (2004) Autoantibodies to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis: clinical performance and biochemical aspects of an RA-specific marker. *Clin Chim Acta* 350:17–34
207. Nishimura I, Daisuke Sugiyama, Yoshinori Kogata, Tsuji Takashi Nakazawa, Seiji Kawano Katsuyasu Saigo, Akio Morinobu, Masahiro Koshiba, Karen Kuntz, Isao Kamae, Shunichi Kumagai (2007) Meta-analysis: Diagnostic Accuracy of Anti–Cyclic Citrullinated Peptide Antibody and Rheumatoid Factor for Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med* 146:797–808
208. Nong L, Ren K, Xu N, Zhou D (2011) 1858 C/T Polymorphism of the Protein Tyrosine Phosphatase Nonreceptor 22 Gene and Rheumatoid Arthritis Risk in Europeans: A Meta-analysis. *Arch Med Res* 42:698–702
209. O’Dell J, Nepom B, Haire C, Gersuk V, Gaur L, Moore G, Drymalski W, Palmer W, Eckhoff P, Klassen L, Wees S, Thiele G, Nepom G (1998) HLA-DRB1 typing in rheumatoid arthritis: predicting response to specific treatments. *Ann Rheum Dis* 57:209–213
210. O’Doherty C, Hawkins S, Rooney M, Vandenbroeck K (2007) The MHC2TA–168A/G and +1614G/C polymorphisms and risk for multiple sclerosis or chronic inflammatory arthropathies. *J Compil 2007 Blackwell Munksgaard - Tissue Antigens* 70:247–251
211. Oene MV, Wintle RF, Liu X, Yazdanpanah M, Gu X, Newman B, Kwan A, Johnson B, Owen J, Greer W, Mosher D, Maksymowych W, Keystone E, Rubin LA, Amos CI, Siminovitch KA (2005) Association of the lymphoid tyrosine phosphatase R620W variant with rheumatoid arthritis, but not Crohn’s disease, in Canadian populations. *Arthritis Rheum* 52:1993–1998
212. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, Kochi Y, Ohmura K, Suzuki A, Yoshida S, Graham RR, Manoharan A, Ortmann W, Bhangale T, Denny JC, Carroll RJ, Eyler AE, Greenberg JD, Kremer JM, Pappas DA, Jiang L, Yin J, Ye L, Su D-F, Yang J, Xie G, Keystone E, Westra H-J, Esko T, Metspalu A, Zhou X, Gupta N, Mirel D, Stahl EA, Diogo D, Cui J, Liao K, Guo MH, Myouzen K, Kawaguchi T, Coenen MJH, van Riel PLCM, van de Laar MAFJ, Guchelaar H-J, Huizinga TWJ, Dieudé P, Mariette X, Bridges SL, Zhernakova A, Toes REM, Tak PP, Miceli-Richard C, Bang S-Y, Lee H-S, Martin J, Gonzalez-Gay MA, Rodriguez-Rodriguez L, Rantapää-Dahlqvist S, Arlestig L, Choi HK, Kamatani Y, Galan P, Lathrop M, RACI consortium, GARNET consortium, Eyre S, Bowes J, Barton A, de Vries N, Moreland LW, Criswell LA, Karlson EW, Taniguchi A, Yamada R, Kubo M, Liu JS, Bae S-C, Worthington J, Padyukov L, Klareskog L, Gregersen PK, Raychaudhuri S, Stranger BE, De Jager PL, Franke L, Visscher PM, Brown MA, Yamanaka H, Mimori T, Takahashi A, Xu H, Behrens TW, Siminovitch KA, Momohara S, Matsuda F, Yamamoto K, Plenge RM (2014) Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature* 506:376–381
213. Oregón-Romero E, Vázquez-Del Mercado M, Navarro-Hernández RE, Torres-Carrillo N, Martínez-Bonilla G, Estrada-García I, Rangel-Villalobos H, Muñoz-Valle JF (2006) Tumor necrosis factor receptor 2 M196R polymorphism in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: relationship with sTNFR2 levels and clinical features. *Rheumatol Int* 27:53–59

214. Orozco G, Sánchez E, González-Gay MA, López-Nevot MA, Torres B, Cáliz R, Ortego-Centeno N, Jiménez-Alonso J, Pascual-Salcedo D, Balsa A, Pablo R de, Nuñez-Roldan A, González-Escribano MF, Martín J (2005) Association of a functional single-nucleotide polymorphism of PTPN22, encoding lymphoid protein phosphatase, with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 52:219–224
215. Orozco G, Robledo G, Linga Reddy MVP, García A, Pascual-Salcedo D, Balsa A, González-Gay MA, Eimon A, Paira S, Scherbarth HR, Pons-Estel BA, Petersson IF, Alarcón-Riquelme M, Martín J (2006) Study of the role of a functional polymorphism of MHC2TA in rheumatoid arthritis in three ethnically different populations. *Rheumatology* 45:1442–1444
216. Orozco G, Rueda B, Martín J (2006) Genetic basis of rheumatoid arthritis. *Biomed Pharmacother* 60:656–662
217. Orozco G, Alizadeh BZ, Delgado-Vega AM, González-Gay MÁ, Balsa A, Pascual-Salcedo D, Fernández-Gutierrez B, González-Escribano MF, Petersson IF, Riel PLCM van, Barrera P, Coenen MJH, Radstake TRDJ, Leeuwen MA van, Wijmenga C, Koeleman BPC, Alarcón-Riquelme M, Martín J (2008) Association of STAT4 with rheumatoid arthritis: A replication study in three European populations. *Arthritis Rheum* 58:1974–1980
218. Owen CJ, Kelly H, Eden JA, Merriman ME, Pearce SHS, Merriman TR (2007) Analysis of the Fc Receptor-Like-3 (FCRL3) Locus in Caucasians with Autoimmune Disorders Suggests a Complex Pattern of Disease Association. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1106–1111
219. Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, Guillevin L (2005) Presentation and Outcome of Gastrointestinal Involvement in Systemic Necrotizing Vasculitides: Analysis of 62 Patients With Polyarteritis Nodosa, Microscopic Polyangiitis, Wegener Granulomatosis, Churg-Strauss Syndrome, or Rheumatoid Arthritis-Associated Vasculitis. *Medicine (Baltimore)* 84:115–128
220. Palomino-Morales RJ, Rojas-Villarraga A, González CI, Ramírez G, Anaya J-M, Martín J (2008) *STAT4* but not *TRAF1/C5* variants influence the risk of developing rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in Colombians. *Genes Immun* 9:379–382
221. Panati K, Pal S, Rao KV, Reddy VD (2012) Association of single nucleotide polymorphisms (SNPs) of PADI4 gene with rheumatoid arthritis (RA) in Indian population. *Genes Genet Syst* 87:191–196
222. Pauley KM, Satoh M, Chan AL, Bubb MR, Reeves WH, Chan EK (2008) Upregulated miR-146a expression in peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther* 10:R101
223. Pauser J, Carl H-D, Swoboda B, Jendrissek KA (2011) Insuffizienzfrakturen an Fuß und Unterschenkel bei rheumatoider Arthritis. *Z Für Rheumatol* 70:866–873
224. Perricone C, Ceccarelli F, Valesini G (2011) An overview on the genetic of rheumatoid arthritis: A never-ending story. *Autoimmun Rev* 10:599–608
225. Plant MJ, Williams AL, O’Sullivan MM, Lewis PA, Coles EC, Jessop JD (2000) Relationship between time-integrated C-reactive protein levels and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 43:1473–1477
226. Plenge RM, Padyukov L, Remmers EF, Purcell S, Lee AT, Karlson EW, Wolfe F, Kastner DL, Alfredsson L, Altshuler D, Gregersen PK, Klareskog L, Rioux JD (2005) Replication of Putative Candidate-Gene Associations with Rheumatoid Arthritis in >4,000 Samples from North America and Sweden: Association of Susceptibility with PTPN22, CTLA4, and PADI4. *Am J Hum Genet* 77:1044–1060

227. Poór G, Nagy ZB, Schmidt Z, Brózik M, Merétey K, Gergely P (2007) Genetic Background of Anticyclic Citrullinated Peptide Autoantibody Production in Hungarian Patients with Rheumatoid Arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 1110:23–32
228. Potter C, Worthington J, Silman A, Barton A (2005) TNFR2 is not associated with rheumatoid arthritis susceptibility in a Caucasian population. *Arthritis Rheum* 52:2579–2581
229. Potter C, Hyrich KL, Tracey A, Lunt M, Plant D, Symmons DPM, Thomson W, Worthington J, Emery P, Morgan AW, Wilson AG, Isaacs J, Barton A (2009) Association of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide positivity, but not carriage of shared epitope or PTPN22 susceptibility variants, with anti-tumour necrosis factor response in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 68:69–74
230. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL (1995) Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 38:44–48
231. Puchner R (2010) *Rheumatologie aus der Praxis: Ein Kurzlehrbuch der entzündlichen Gelenkerkrankungen mit Fallbeispielen*. SpringerWienNewYork, Wien, pp 5-53
232. Puéchal X, Said G, Hilliquin P, Coste J, Job-Deslandre C, Lacroix C, Menkès CJ (1995) Peripheral neuropathy with necrotizing vasculitis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 38:1618–1629
233. Qin B, Yang M, Fu H, Ma N, Wei T, Tang Q, Hu Z, Liang Y, Yang Z, Zhong R (2015) Body mass index and the risk of rheumatoid arthritis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 17:86
234. Ramirez M, Quintana G, Cepeda L, Rondón F, Restrepo JF, Egea E, Garavito G, Robledo G, Martin J, Iglesias-Gamarra A, Diaz-Gallo L.-M, Caminos J, Garcés M (2012) The PTPN22 C1858T variant as a risk factor for rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus but not for systemic sclerosis in the Colombian population. *Clin Exp Rheumatol* 30:520–524
235. Rantapää-Dahlqvist S, Jong BAW de, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, Sundin U, Venrooij WJ van (2003) Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 48:2741–2749
236. Raslan HM, Attia HR, Salama I, Ibrahim MH, Hassan EM, El Hussieny MS, El Menyawi MM, Amr KS (2016) Association of PTPN22 1858C→T polymorphism, HLA-DRB1 shared epitope and autoantibodies with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 36:1167–1175
237. Rau R, Lingg G, Wassenberg S, Schorn C, Scherer A, Für die Kommission „Bildgebende Verfahren“ der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (Sprecher: Rolf Rau, Ratingen) (2005) *Bildgebende Verfahren in der Rheumatologie: Konventionelle Röntgendiagnostik bei der rheumatoiden Arthritis*. *Z Für Rheumatol* 64:473–487
238. Rehart S, Braune C, Hilker A, Effenberger H (2005) Die Schwanenhals- und die Knopflochdeformität an den rheumatischen Langfingern. *Orthop* 34:39–46
239. Rehart S, Kerschbaumer F (2005) *Daumen und Langfinger - Rheumaorthopädie*. Assoziation für Orthopädische Rheumatologie (ed), Steinkopff-Verlag, Darmstadt, pp 221-230
240. Rehmsmeier M, Steffen P, Hochsmann M, Giegerich R (2004) Fast and effective prediction of microRNA/target duplexes. *RNA Soc N Y* 10:1507–1517

241. Reith W, LeibundGut-Landmann S, Waldburger J-M (2005) Regulation of MHC class II gene expression by the class II transactivator. *Nat Rev Immunol* 5:793–806
242. Remmers EF, Plenge RM, Lee AT, Graham RR, Hom G, Behrens TW, de Bakker PIW, Le JM, Lee H-S, Batliwalla F, Li W, Masters SL, Booty MG, Carulli JP, Padyukov L, Alfredsson L, Klareskog L, Chen WV, Amos CI, Criswell LA, Seldin MF, Kastner DL, Gregersen PK (2007) STAT4 and the Risk of Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 357:977–986
243. Rincón JFM, Cano DL, Morales SJ, Jiménez MLR, Cobos REB, Bello JR (2016) The functional PTPN22 C1858T polymorphism confers risk for rheumatoid arthritis in patients from Central Mexico. *Clin Rheumatol* 35:1457–1462
244. Rodríguez-Rodríguez L, Taib WRW, Topless R, Steer S, González-Escribano MF, Balsa A, Pascual-Salcedo D, González-Gay MA, Raya E, Fernandez-Gutierrez B, González-Álvaro I, Bottini N, Witte T, Viken MK, Coenen MJH, Riel PLCM van, Franke B, Heijer M den, Radstake TRDJ, Wordsworth P, Lie BA, Merriman TR, Martín J (2011) The PTPN22 R263Q polymorphism is a risk factor for rheumatoid arthritis in Caucasian case-control samples. *Arthritis Rheum* 63:365–372
245. Rönnelid J, Wick MC, Lampa J, Lindblad S, Nordmark B, Klareskog L, Vollenhoven RF van (2005) Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status predicts worse disease activity and greater radiological progression. *Ann Rheum Dis* 64:1744–1749
246. Salama A, Elshazli R, Elsaid A, Settin A (2014) Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22 (PTPN22) +1858 C>T gene polymorphism in Egyptian cases with rheumatoid arthritis. *Cell Immunol* 290:62–65
247. Santiago Rodriguez, Tom R. Gaunt and Ian N. M. Day Hardy-Weinberg Equilibrium Testing of Biological Ascertainment for Mendelian Randomization Studies. *American Journal of Epidemiology* Advance Access published on January 6, 2009, DOI 10.1093/aje/kwn359.
248. Saraux A, Berthelot JM, Gérard Chalès, Le Henaff C, Mary JY, Thorel JB, Hoang S, Dueymes M, Allain J, Devauchelle V, Baron D, Le Goff P, Youinou P (2002) Value of laboratory tests in early prediction of rheumatoid arthritis: Laboratory Tests for Diagnosing RA. *Arthritis Care Res* 47:155–165
249. Schellekens GA, Visser H, De Jong BAW, Van Den Hoogen FHJ, Hazes JMW, Breedveld FC, Van Venrooij WJ (2000) The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 43:155–163
250. Schneider M, Lelgemann M, Abholz H-H, Blumenroth M, Flügge C, Gerken M, Jäniche H, Kunz R, Krüger K, Mau W, Specker C, Zellner M (2011) Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis - Stand 08/2011. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (ed), AWMF - Register-Nr. 060/002 Klasse S3, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin
251. Seitz CS (2009) Diagnostik und Therapie von dermatologischen Symptomen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. *Aktuelle Dermatol* 35:87–89
252. Seldin MF, Shigeta R, Laiho K, Li H, Saila H, Savolainen A, Leirisalo-Repo M, Aho K, Tuomilehto-Wolf E, Kaarela K, Kauppi M, Alexander HC, Begovich AB, Tuomilehto J (2005) Finnish case-control and family studies support PTPN22 R620W polymorphism as a risk factor in rheumatoid arthritis, but suggest only minimal or no effect in juvenile idiopathic arthritis. *Genes Immun* 6:720–722

253. Settin A, Salama A, Elshazli R (2014) Signal transducer and activator of transcription 4 (STAT4) G>T gene polymorphism in Egyptian cases with rheumatoid arthritis. *Hum Immunol* 75:863–866
254. Sfar I, Habibi I, Dhaouadi T, Abdelmoula (2009) Functional polymorphisms of PTPN22 and FcgR genes in Tunisian patients with rheumatoid arthritis. *Archs Inst Pasteur Tunis* 86:51–62
255. Shaker OG, EL Boghdady NA, El Sayed AE-D (2018) Association of MiRNA-146a, MiRNA-499, IRAK1 and PADI4 Polymorphisms with Rheumatoid Arthritis in Egyptian Population. *Cell Physiol Biochem* 46:2239–2249
256. Shen J, Ambrosone CB, DiCioccio RA, Odunsi K, Lele SB, Zhao H (2008) A functional polymorphism in the miR-146a gene and age of familial breast/ovarian cancer diagnosis. *Carcinogenesis* 29:1963–1966
257. Shen L, Liu R, Zhang H, Huang Y, Sun R, Tang P (2013) Replication study of STAT4 rs7574865 G/T polymorphism and risk of rheumatoid arthritis in a Chinese population. *Gene* 526:259–264
258. Shibue T, Tsuchiya N, Komata T, Matsushita M, Shiota M, Ohashi J, Wakui M, Matsuta K, Tokunaga K (2000) Tumor necrosis factor α 5'-flanking region, tumor necrosis factor receptor II, and HLA-DRB1 polymorphisms in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 43:753–757
259. Shovman, Gilburg, Zandman-Goddard, Sherer, Orbach, Gerli, Shornfeld (2005) The diagnostic utility of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, matrix metalloproteinase-3, rheumatoid factor, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein in patients with erosive and non-erosive rheumatoid arthritis. *Clin Dev Immunol* 12:197–202
260. Simkins HMA, Merriman ME, Highton J, Chapman PT, O'Donnell JL, Jones PBB, Gow PJ, McLean L, Pokorny V, Harrison AA, Merriman TR (2005) Association of the PTPN22 locus with rheumatoid arthritis in a New Zealand Caucasian cohort. *Arthritis Rheum* 52:2222–2225
261. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A, Loew-Friedrich I, Oed C, Rosenberg R (1999) Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. *Lancet Lond Engl* 353:259–266
262. Smolen JS, Van Der Heijde DMFM, St Clair EW, Emery P, Bathon JM, Keystone E, Maini RN, Kalden JR, Schiff M, Baker D, Han C, Han J, Bala M, Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset (ASPIRE) Study Group (2006) Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum* 54:702–710
263. Smolen JS, Han C, van der Heijde DMFM, Emery P, Bathon JM, Keystone E, Maini RN, Kalden JR, Aletaha D, Baker D, Han J, Bala M, St Clair EW, Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset (ASPIRE) Study Group (2009) Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor blockade. *Ann Rheum Dis* 68:823–827
264. Smolen JS, Wollenhaupt J, Gomez-Reino JJ, Grassi W, Gaillez C, Poncet C, Le Bars M, Westhovens R (2015) Attainment and characteristics of clinical remission according to the new ACR-EULAR criteria in abatacept-treated patients with early rheumatoid arthritis: new analyses from the Abatacept study to Gauge Remission and joint damage progression in methotrexate

(MTX)-naive patients with Early Erosive rheumatoid arthritis (AGREE). *Arthritis Res Ther* 17:157

265. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, Kvien TK, Navarro-Compán MV, Oliver S, Schoels M, Scholte-Voshaar M, Stamm T, Stoffer M, Takeuchi T, Aletaha D, Andreu JL, Aringer M, Bergman M, Betteridge N, Bijlsma H, Burkhardt H, Cardiel M, Combe B, Durez P, Fonseca JE, Gibofsky A, Gomez-Reino JJ, Graninger W, Hannonen P, Haraoui B, Kouloumas M, Landewe R, Martin-Mola E, Nash P, Ostergaard M, Östör A, Richards P, Sokka-Isler T, Thorne C, Tzioufas AG, van Vollenhoven R, de Wit M, van der Heijde D (2016) Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 75:3–15
266. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, Nam J, Ramiro S, Voshaar M, Vollenhoven R van, Aletaha D, Aringer M, Boers M, Buckley CD, Buttgerit F, Bykerk V, Cardiel M, Combe B, Cutolo M, Eijk-Hustings Y van, Emery P, Finckh A, Gabay C, Gomez-Reino J, Gossec L, Gottenberg J-E, Hazes JMW, Huizinga T, Jani M, Karateev D, Kouloumas M, Kvien T, Li Z, Mariette X, McInnes I, Mysler E, Nash P, Pavelka K, Poór G, Richez C, Riel P van, Rubbert-Roth A, Saag K, Silva J da, Stamm T, Takeuchi T, Westhovens R, Wit M de, Heijde D van der (2017) EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 76:960–977
267. Sokka T, Pincus T (2009) Erythrocyte Sedimentation Rate, C-Reactive Protein, or Rheumatoid Factor Are Normal at Presentation in 35%–45% of Patients with Rheumatoid Arthritis Seen Between 1980 and 2004: Analyses from Finland and the United States. *J Rheumatol* 36:1387–1390
268. Song GG, Bae S-C, Kim J-H, Kim YH, Choi SJ, Ji JD, Lee YH (2013) Association between functional Fc receptor-like 3 (FCRL3) –169 C/T polymorphism and susceptibility to seropositive rheumatoid arthritis in Asians: A meta-analysis. *Hum Immunol* 74:1206–1213
269. Song GG, Bae S-C, Lee YH (2014) Associations between functional TNFR2 196 M/R polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Rheumatol Int* 34:1529–1537
270. Sood R, Kamikubo Y, Liu P (2017) Role of RUNX1 in hematological malignancies. *Blood* 129:2070–2082
271. Sparks JA, Chang S-C, Liao KP, Lu B, Fine AR, Solomon DH, Costenbader KH, Karlson EW (2016) Rheumatoid Arthritis and Mortality Among Women During 36 Years of Prospective Follow-Up: Results From the Nurses' Health Study. *Arthritis Care Res* 68:753–762
272. Stanczyk J, Pedrioli DML, Brentano F, Sanchez-Pernaute O, Kolling C, Gay RE, Detmar M, Gay S, Kyburz D (2008) Altered expression of MicroRNA in synovial fibroblasts and synovial tissue in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 58:1001–1009
273. Stanford SM, Rapini N, Bottini N (2012) Regulation of TCR signalling by tyrosine phosphatases: from immune homeostasis to autoimmunity. *Immunology* 137:1–19
274. Stark GL, Dickinson AM, Jackson GH, Taylor PR, Proctor SJ, Middleton PG (2003) Tumour necrosis factor receptor type II 196M/R genotype correlates with circulating soluble receptor levels in normal subjects and with graft-versus-host disease after sibling allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 76:1742–1749
275. Steer S, Lad B, Grumley JA, Kingsley GH, Fisher SA (2005) Association of R602W in a protein tyrosine phosphatase gene with a high risk of rheumatoid arthritis in a British population: Evidence for an early onset/disease severity effect. *Arthritis Rheum* 52:358–360

276. Steffen A, Holstiege J, Goffrier B, Bätzing J (2017) Epidemiologie der rheumatoiden Arthritis in Deutschland – eine Analyse anhand bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten. Zentrallinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi), Versorgungsatlas-Bericht Nr. 17/08, Berlin. pp 1-20
277. Stoffer MA, Schoels MM, Smolen JS, Aletaha D, Breedveld FC, Burmester G, Bykerk V, Dougados M, Emery P, Haraoui B, Gomez-Reino J, Kvien TK, Nash P, Navarro-Compán V, Scholte-Voshaar M, Vollenhoven R van, Heijde D van der, Stamm TA (2016) Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search update. *Ann Rheum Dis* 75:16–22
278. Strunk J, Backhaus M, Schmidt W, Kellner H (2010) Farbdopplersonographie bei der Untersuchung peripherer Gelenke und Sehnen. *Z Für Rheumatol* 69:164–170
279. Suzuki A, Yamada R, Chang X, Tokuhira S, Sawada T, Suzuki M, Nagasaki M, Nakayama-Hamada M, Kawaida R, Ono M, Ohtsuki M, Furukawa H, Yoshino S, Yukioka M, Tohma S, Matsubara T, Wakitani S, Teshima R, Nishioka Y, Sekine A, Iida A, Takahashi A, Tsunoda T, Nakamura Y, Yamamoto K (2003) Functional haplotypes of *PADI4*, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 34:395–402
280. Swainson LA, Mold JE, Bajpai UD, McCune JM (2010) Expression of the autoimmune susceptibility gene *FcRL3* on human regulatory T cells is associated with dysfunction and high levels of PD-1. *J Immunol Baltim Md 1950* 184:3639–3647
281. Swanberg M, Lidman O, Padyukov L, Eriksson P, Åkesson E, Jagodic M, Lobell A, Khademi M, Börjesson O, Lindgren CM, Lundman P, Brookes AJ, Kere J, Luthman H, Alfredsson L, Hillert J, Klareskog L, Hamsten A, Piehl F, Olsson T (2005) *MHC2TA* is associated with differential MHC molecule expression and susceptibility to rheumatoid arthritis, multiple sclerosis and myocardial infarction. *Nat Genet* 37:486–494
282. Symmons D, Turner G, Webb R, Asten P, Barrett E, Lunt M, Scott D, Silman A (2002) The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatology* 41:793–800
283. Taganov KD, Boldin MP, Chang K-J, Baltimore D (2006) NF- κ B-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:12481–12486
284. Takahashi M, Hashimoto H, Akizuki M, Sasazuki T, Nishikimi N, Ouchi H, Kobayashi Y, Numano F, Kimura A (2001) Lack of association between the Met196Arg polymorphism in the *TNFR2* gene and autoimmune diseases accompanied by vasculitis including SLE in Japanese. *Tissue Antigens* 57:66–69
285. Takata Y, Inoue H, Sato A, Tsugawa K, Miyatake K, Hamada D, Shinomiya F, Nakano S, Yasui N, Tanahashi T, Itakura M (2008) Replication of reported genetic associations of *PADI4*, *FCRL3*, *SLC22A4* and *RUNX1* genes with rheumatoid arthritis: results of an independent Japanese population and evidence from meta-analysis of East Asian studies. *J Hum Genet* 53:163–173
286. Tang L, Wang Y, Zheng S, Bao M, Zhang Q, Li J (2016) *PTPN22* polymorphisms, but not R620W, were associated with the genetic susceptibility of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in a Chinese Han population. *Hum Immunol* 77:692–698
287. Tarakji I, Habbal W, Monem F (2018) Association Between *STAT4* rs7574865 Polymorphism and Rheumatoid Arthritis: Debate Unresolved. *Open Rheumatol J* 12:172–178

288. Thabet MM, Wesoly J, Slagboom PE, Toes REM, Huizinga TWJ (2007) FCRL3 promoter 169 CC homozygosity is associated with susceptibility to rheumatoid arthritis in Dutch Caucasians. *Ann Rheum Dis* 66:803–806
289. Till A, Rosenstiel P, Krippner-Heidenreich A, Mascheretti-Croucher S, Croucher PJP, Schäfer H, Scheurich P, Seegert D, Schreiber S (2005) The Met-196 → Arg Variation of Human Tumor Necrosis Factor Receptor 2 (TNFR2) Affects TNF- α -induced Apoptosis by Impaired NF- κ B Signaling and Target Gene Expression. *J Biol Chem* 280:5994–6004
290. Tokuhira S, Yamada R, Chang X, Suzuki A, Kochi Y, Sawada T, Suzuki M, Nagasaki M, Ohtsuki M, Ono M, Furukawa H, Nagashima M, Yoshino S, Mabuchi A, Sekine A, Saito S, Takahashi A, Tsunoda T, Nakamura Y, Yamamoto K (2003) An intronic SNP in a RUNX1 binding site of *SLC22A4*, encoding an organic cation transporter, is associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 35:341–348
291. Tong G, Zhang X, Tong W, Liu Y (2013) Association between polymorphism in STAT4 gene and risk of rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Hum Immunol* 74:586–592
292. Torres-Carrillo NM, Ruiz-Noa Y, Martínez-Bonilla GE, Leyva-Torres SD, Torres-Carrillo N, Palafox-Sánchez CA, Navarro-Hernández RE, Rangel-Villalobos H, Oregón-Romero E, Muñoz-Valle JF (2012) The +1858C/T PTPN22 gene polymorphism confers genetic susceptibility to rheumatoid arthritis in Mexican population from the Western Mexico. *Immunol Lett* 147:41–46
293. Turesson C, Matteson EL (2009) Vasculitis in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 21:35–40
294. van Dongen H, van Aken J, Lard LR, Visser K, Ronday HK, Hulsmans HMJ, Speyer I, Westedt M-L, Peeters AJ, Allaart CF, Toes REM, Breedveld FC, Huizinga TWJ (2007) Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 56:1424–1432
295. van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, Sluiter WJ, van Riel PL, Kuper IH, van de Putte LB, Pepys MB, Limburg PC (1997) Individual relationship between progression of radiological damage and the acute phase response in early rheumatoid arthritis. Towards development of a decision support system. *J Rheumatol* 24:20–27
296. Vang T, Congia M, Macis MD, Musumeci L, Orrú V, Zavattari P, Nika K, Tautz L, Taskén K, Cucca F, Mustelin T, Bottini N (2005) Autoimmune-associated lymphoid tyrosine phosphatase is a gain-of-function variant. *Nat Genet* 37:1317–1319
297. Verschueren P, Cock DD, Corluy L, Joos R, Langenaken C, Taelman V, Raeman F, Ravellingien I, Vandevyvere K, Lenaerts J, Geens E, Geusens P, Vanhoof J, Durnez A, Remans J, Cruyssen BV, Essche EV, Sileghem A, Brabanter GD, Joly J, Meyfroidt S, Elst KV der, Westhovens R (2017) Effectiveness of methotrexate with step-down glucocorticoid remission induction (COBRA Slim) versus other intensive treatment strategies for early rheumatoid arthritis in a treat-to-target approach: 1-year results of CareRA, a randomised pragmatic open-label superiority trial. *Ann Rheum Dis* 76:511–520
298. Viken MK, Olsson M, Flåm ST, Førre Ø, Kvien TK, Thorsby E, Lie BA (2007) The PTPN22 promoter polymorphism –1123G>C association cannot be distinguished from the 1858C>T association in a Norwegian rheumatoid arthritis material. *Tissue Antigens* 70:190–197
299. Visser H, Gelinck LB, Kampfraath AH, Breedveld FC, Hazes JM (1996) Diagnostic and prognostic characteristics of the enzyme linked immunosorbent rheumatoid factor assays in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 55:157–161

300. Vossenaar E, Depres N, Lora M, van der Heijden A, Lapointe E, Zendman A, Senshu T, van Venrooij W, Ménard H (2004) The rheumatoid arthritis specific Sa antigen is citrullinated vimentin. *Arthritis Res Ther* 6:21
301. Wagner U (2011) Genetik der rheumatoiden Arthritis. *Z Für Rheumatol* 70:186–191
302. Wahle M, Baerwald CGO (1999) Zellvermittelte Immunreaktionen am Beispiel der rheumatoiden Arthritis. *Internist* 40:930–935
303. Wasmus A, Kindel P, Mattussek S, Raspe H-H (1989) Activity and Severity of Rheumatoid Arthritis in Hannover/FRG and in One Regional Referral Center. *Scand J Rheumatol* 18:33–44
304. Wesoly J, Mil AHM van der H, Toes RE, Chokkalingam AP, Carlton VEH, Begovich AB, Huizinga TWJ (2005) Association of the PTPN22 C1858T single-nucleotide polymorphism with rheumatoid arthritis phenotypes in an inception cohort. *Arthritis Rheum* 52:2948–2950
305. Wesoly J, Toes REM, Slagboom PE, Huizinga TWJ (2005) RUNX1 intronic SNP is not associated with rheumatoid arthritis susceptibility in Dutch Caucasians. *Rheumatology* 44:1196–1196
306. Wesoly J, Hu X, Thabet MM, Chang M, Uh H, Allaart CF, Toes REM, Houwing-Duistermaat JJ, Begovich AB, Huizinga TWJ (2007) The 620W allele is the PTPN22 genetic variant conferring susceptibility to RA in a Dutch population. *Rheumatology* 46:617–621
307. Westhoff G, Rau R, Zink A (2008) Rheumatoid arthritis patients who smoke have a higher need for DMARDs and feel worse, but they do not have more joint damage than non-smokers of the same serological group. *Rheumatol Oxf Engl* 47:849–854
308. Widdifield J, Paterson JM, Bernatsky S, Tu K, Tomlinson G, Kuriya B, Thorne JC, Bombardier C (2014) The Epidemiology of Rheumatoid Arthritis in Ontario, Canada. *Arthritis Rheumatol* 66:786–793
309. Witte T (2018) Neurologische Komplikationen der rheumatoiden Arthritis. Springer Berlin Heidelberg; Stangel M, Mäurer M (eds), Berlin, Heidelberg, pp 239–246
310. Wollenhaupt J, Krüger K (2012) Frühe und fortgeschrittene rheumatoide Arthritis: Diagnostik und aktuelle Behandlungsstrategie. *Z Für Rheumatol* 71:53–63
311. Wu H, Yang L-H, Zuo J, Liang Y-L, Li P-Q, Liu W, Xie X-D (2010) Fc receptor-like 3 gene polymorphisms confer susceptibility to rheumatoid arthritis in a Chinese population. *Hum Immunol* 71:1203–1208
312. Wysocki T, Olesińska M, Paradowska-Gorycka A (2020) Current Understanding of an Emerging Role of HLA-DRB1 Gene in Rheumatoid Arthritis—From Research to Clinical Practice. *Cells* 9, 1127:1–31
313. Xie X, Li F, Chen J, Gao J, Lu F (2016) Association of TNFRSF1B +676 gene polymorphism with the risk of rheumatoid arthritis in Han Chinese population in Hunan. *J Cent South Univ Med Sci* 41:891–897
314. Xu T, Zhu Y, Wei Q-K, Yuan Y, Zhou F, Ge Y-Y, Yang J-R, Su H, Zhuang S-M (2008) A functional polymorphism in the miR-146a gene is associated with the risk for hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 29:2126–2131
315. Yamamoto K, Yamada R (2005) Genome-wide single nucleotide polymorphism analyses of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun* 25:12–15

316. Yang B, Zhang JL, Shi YY, Li DD, Chen J, Huang ZC, Cai B, Song XB, Li LX, Ying BW, Wang LL (2011) Association study of single nucleotide polymorphisms in pre-miRNA and rheumatoid arthritis in a Han Chinese population. *Mol Biol Rep* 38:4913–4919
317. Yang X, Liu J, Liu J, Liang Y, Xu W, Leng R, Pan H, Ye D (2015) Associations Between PADI4 Gene Polymorphisms and Rheumatoid Arthritis: An Updated Meta-analysis. *Arch Med Res* 46:317–325
318. Yazdani-Biuki B, Brickmann K, Wohlfahrt K, Mueller T, März W, Renner W, Gutjahr M, Langsenlehner U, Krippel P, Wascher TC, Paulweber B, Graninger W, Brezinschek H-P (2006) The MHC2TA -168A>G gene polymorphism is not associated with rheumatoid arthritis in Austrian patients. *Arthritis Res Ther* 8:R97
319. Yen J-H, Tsai W-C (2001) Tumor necrosis factor receptor 2 microsatellite and exon 6 polymorphisms in rheumatoid arthritis in Taiwan. *J Rheumatol* 2003 30:438–442
320. You C, Li X, Li Y, Wang L, Li F, Guo X, Gao L (2013) Association analysis of single nucleotide polymorphisms of proinflammatory cytokine and their receptors genes with rheumatoid arthritis in northwest Chinese Han population. *Cytokine* 61:133–138
321. Young A, Jaraquemada D, Awad J, Festenstein H, Corbett M, Hay FC, Roitt IM (1984) Association of HLA-DR4/Dw4 and DR2/Dw2 with radiologic changes in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 27:20–25
322. Young A (2009) What have we learnt from early rheumatoid arthritis cohorts? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 23:3–12
323. Zervou MI, Sidiropoulos P, Petraki E, Vazgiourakis V, Krasoudaki E, Raptopoulou A, Kritikos H, Choustoulaki E, Boumpas DT, Goulielmos GN (2008) Association of a TRAF1 and STAT4 gene polymorphism with increased risk for rheumatoid arthritis in a genetically homogeneous population. *Hum Immunol* 69:567–571
324. Zhao Y, Liu X, Liu X, Su Y, Li Y, Zhang X, Zhu L, Wang S, Wang T, Jiang Q, Liu X, Li X, Huang C, Jia R, Lu X, Guo J, Li Z (2013) Association of STAT4 gene polymorphism with increased susceptibility of rheumatoid arthritis in a northern Chinese Han subpopulation. *Int J Rheum Dis* 16:178–184
325. Zhebrun D, Kudryashova Y, Babenko A, Maslyansky A, Kunitskaya N, Popcova D, Klushina A, Grineva E, Kostareva A, Shlyakhto E (2011) Association of PTPN22 1858T/T genotype with type 1 diabetes, Graves' disease but not with rheumatoid arthritis in Russian population. *Aging* 3:368–373
326. Zheng J, Ibrahim S, Petersen F, Yu X (2012) Meta-analysis reveals an association of PTPN22 C1858T with autoimmune diseases, which depends on the localization of the affected tissue. *Genes Immun* 13:641–652
327. Zhernakova A, Eerligh P, Wijmenga C, Barrera P, Roep BO, Koelman BPC (2005) Differential association of the PTPN22 coding variant with autoimmune diseases in a Dutch population. *Genes Immun* 6:459–461
328. Zhou M, Jiang B, Xiong M, Zhu X (2018) An Updated Meta-Analysis of the Associations Between MicroRNA Polymorphisms and Susceptibility to Rheumatoid Arthritis. *Front Physiol* 9:1604

329. Zhou X, Zhu J, Zhang H, Zhou G, Huang Y, Liu R (2015) Is the microRNA-146a (rs2910164) polymorphism associated with rheumatoid arthritis? Association of microRNA-146a (rs2910164) polymorphism and rheumatoid arthritis could depend on gender. *Joint Bone Spine* 82:166–171
330. Zink A, Minden K, List SM, Robert-Koch-Institut (ed) (2010) Entzündlich-rheumatische Erkrankungen. Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Robert Koch Institut Heft 49, Berlin. pp 8-10

8. Anhang

Anhangsverzeichnis

8.1	Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen.....	154
8.1.1	Sensitivitätsanalyse Polymorphismus rs7528684 des FCRL3-Gens.....	154
8.1.2	Sensitivitätsanalysen Polymorphismus MHC2TA -168A/G.....	164
8.1.3	Sensitivitätsanalysen Polymorphismus rs2910164 miRNA-146a.....	174
8.1.4	Sensitivitätsanalysen Polymorphismus PADI4_104.....	180
8.1.5	Sensitivitätsanalysen Polymorphismus PADI4_94.....	192
8.1.6	Sensitivitätsanalysen Polymorphismus PTPN22 C1858T.....	204
8.1.7	Sensitivitätsanalysen Polymorphismus RUNX1 G24658C.....	220
8.1.8	Sensitivitätsanalysen Polymorphismus rs7574865 des STAT4-Gens.....	225
8.1.9	Sensitivitätsanalysen Polymorphismus TNFRSF1B T676G.....	241
8.2	Tabellenverzeichnis.....	251
8.3	Abbildungsverzeichnis.....	252

8.1 Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen

8.1.1 Sensitivitätsanalyse Polymorphismus rs7528684 des FCRL3-Gens

8.1.1.1 1. Sensitivitätsanalyse

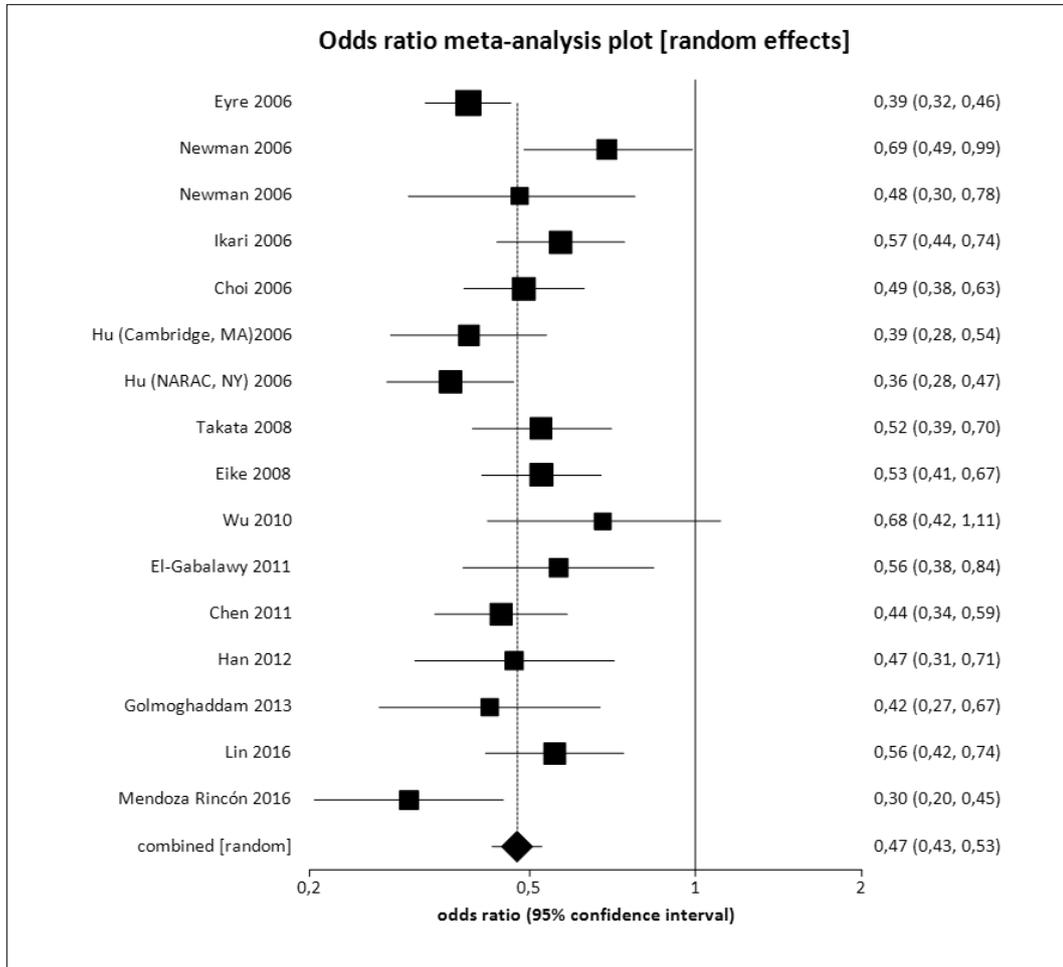


Abbildung 47: 1. Sensitivitätsanalyse rezessives Modell des Polymorphismus rs7528684

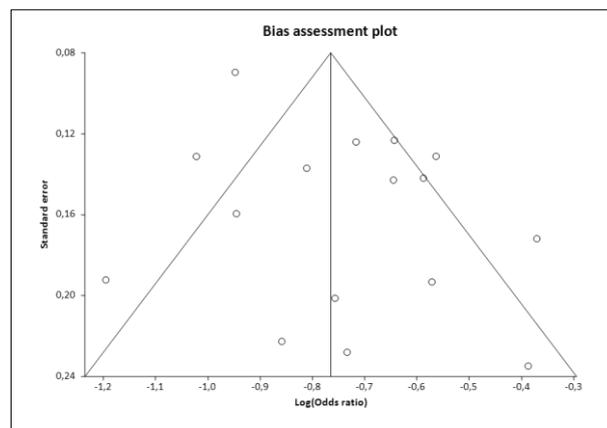


Abbildung 48: 1. Sensitivitätsanalyse rs7528684 Funnel Plot rezessives Modell
Egger-Test $p = 0,3095$.

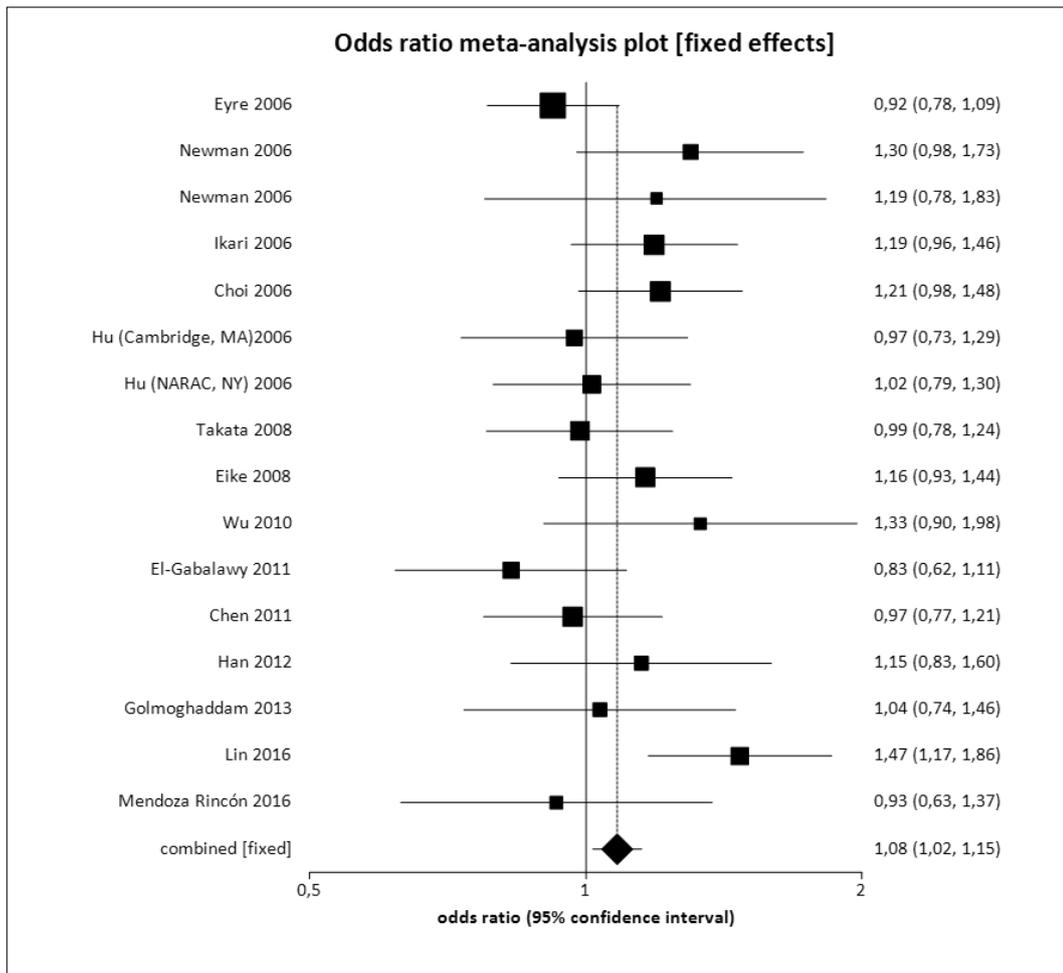


Abbildung 49: 1. Sensitivitätsanalyse dominantes Modell des Polymorphismus rs7528684

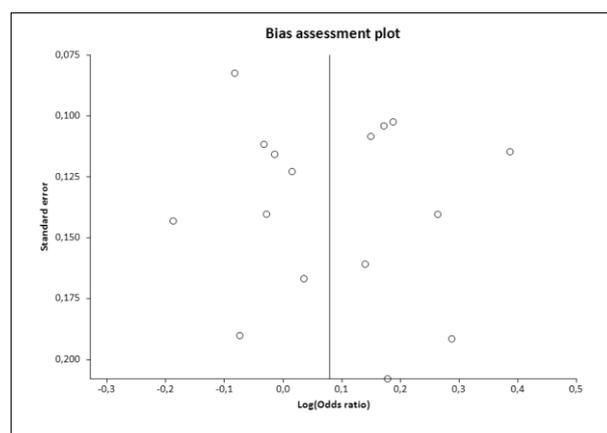


Abbildung 50: 1. Sensitivitätsanalyse rs7528684 Funnel Plot dominantes Modell
Egger-Test $p=0,644$

8.1.1.2 2. Sensitivitätsanalyse

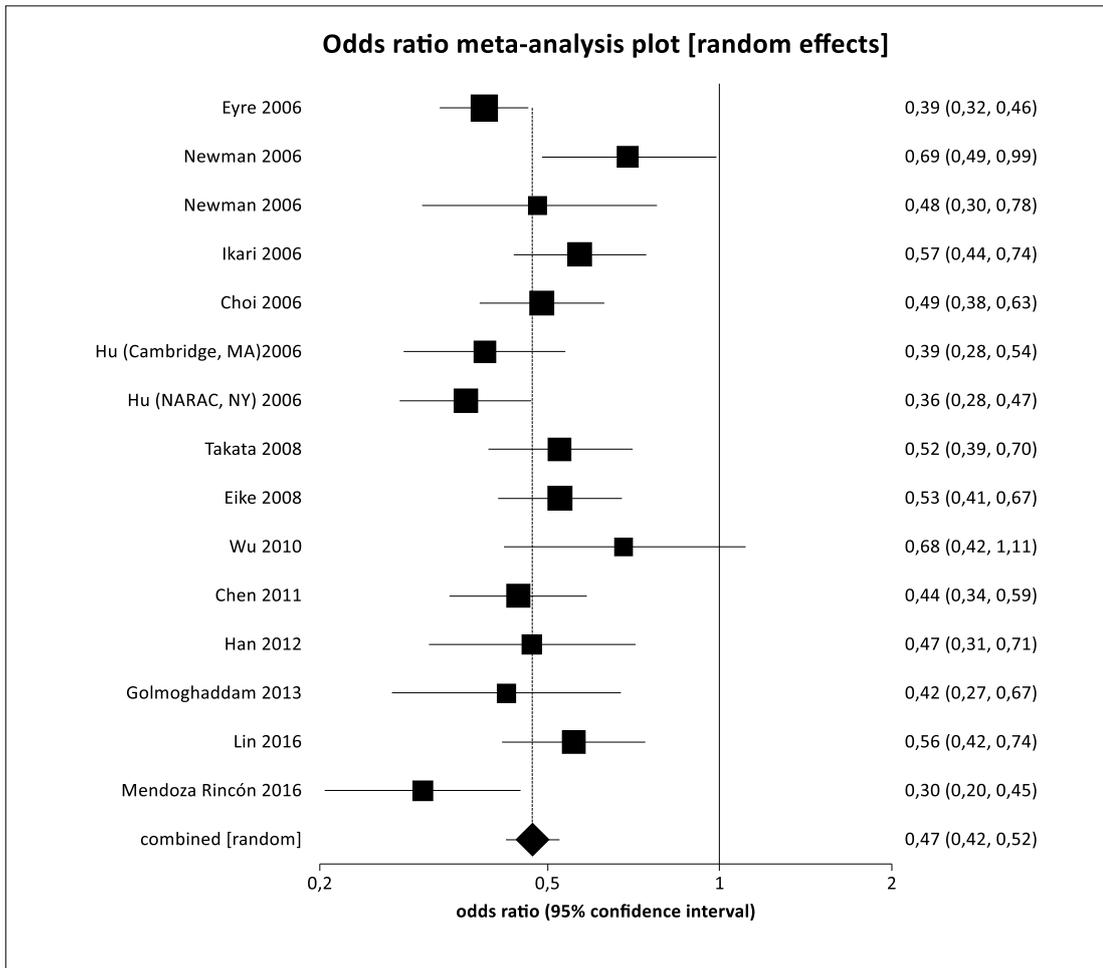


Abbildung 51: 2. Sensitivitätsanalyse rezessives Modell des Polymorphismus rs7528684

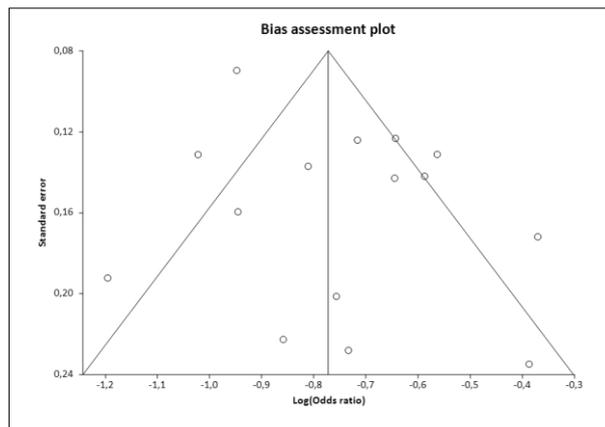


Abbildung 52: 2. Sensitivitätsanalyse rs7528684 Funnel Plot rezessives Modell
Egger-Test $p = 0,3974$.

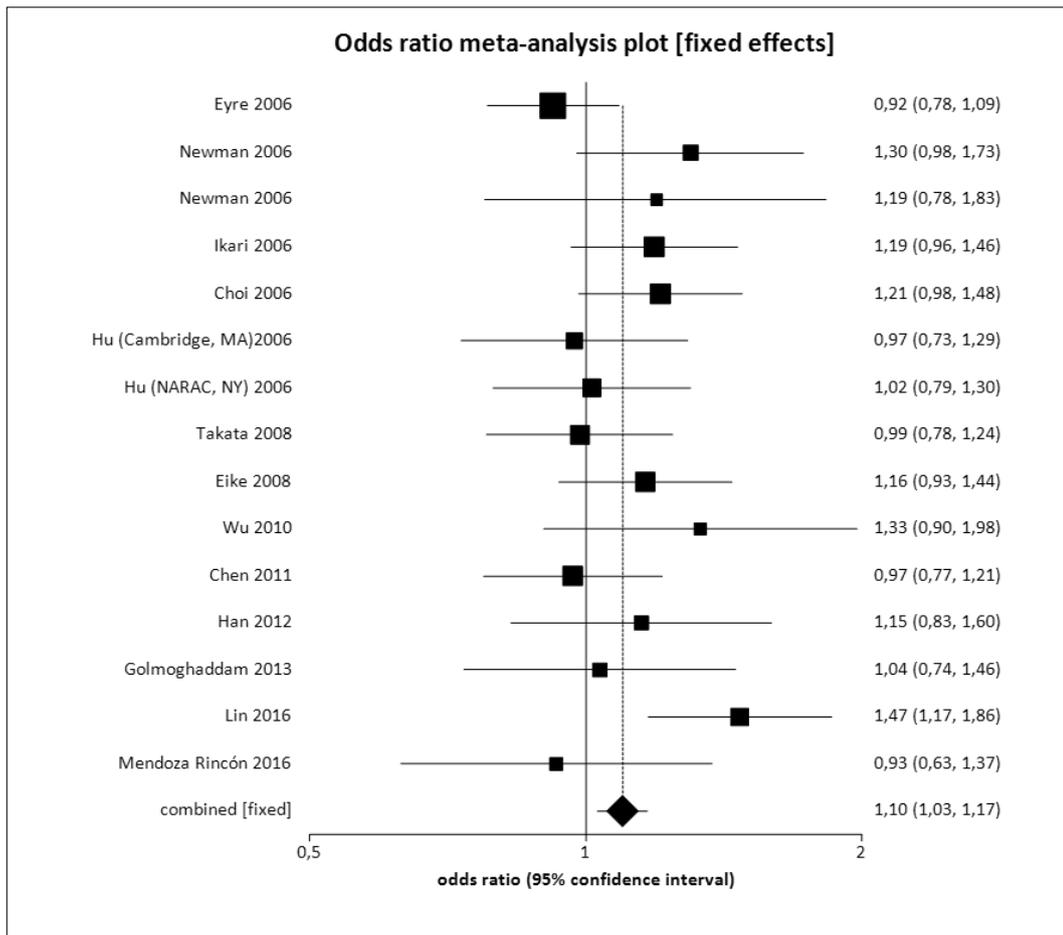


Abbildung 53: 2. Sensitivitätsanalyse dominantes Modell des Polymorphismus rs7528684

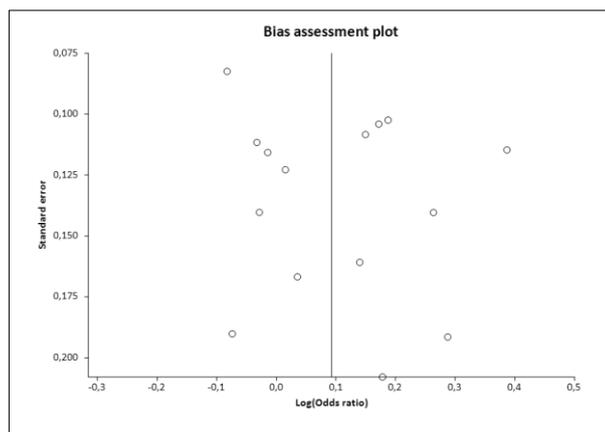


Abbildung 54: 2. Sensitivitätsanalyse rs7528684 Funnel Plot dominantes Modell
Egger-Test $p = 0,4588$

8.1.1.3 3. Sensitivitätsanalyse

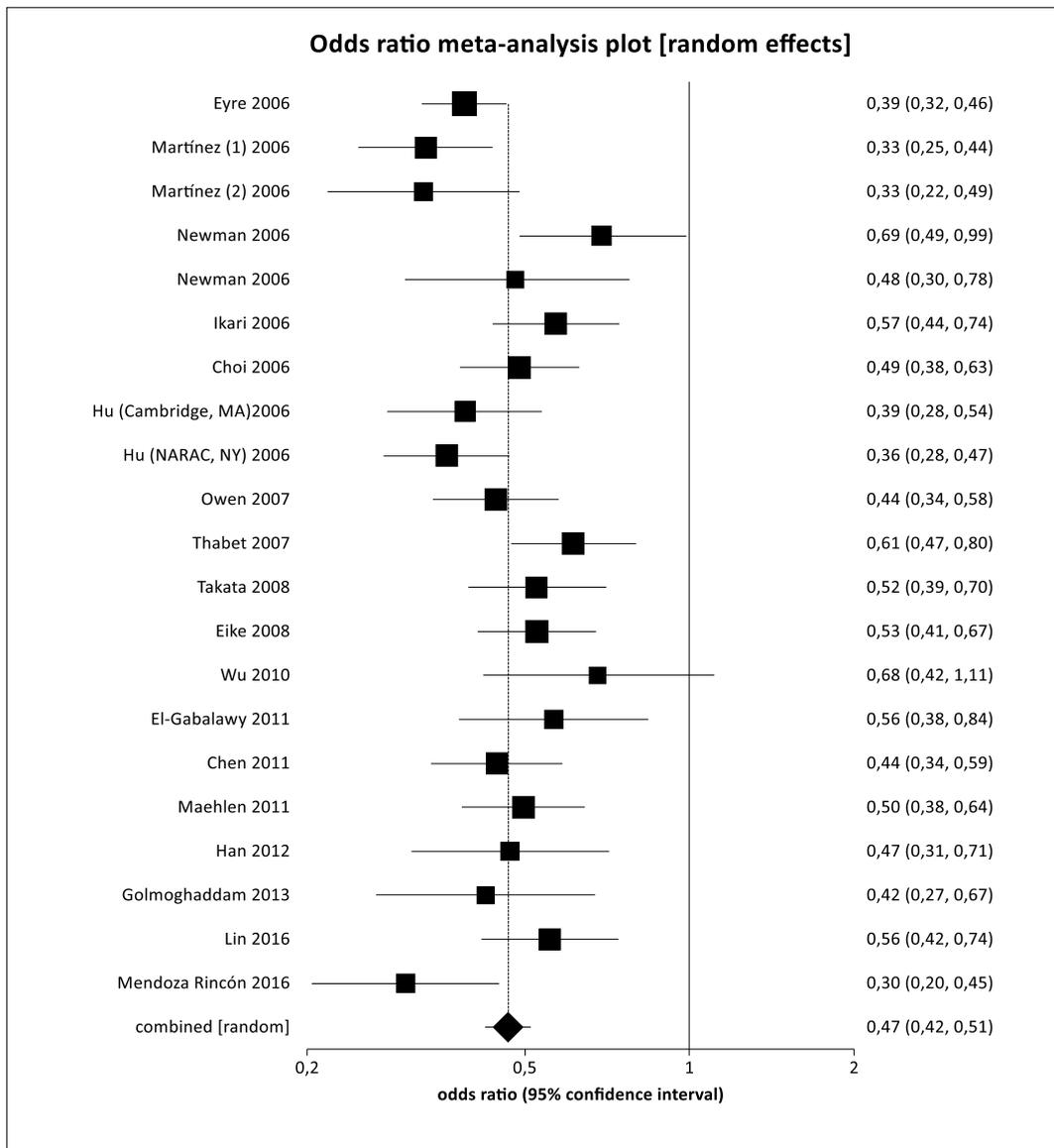


Abbildung 55: 3. Sensitivitätsanalyse rezessives Modell des Polymorphismus rs7528684

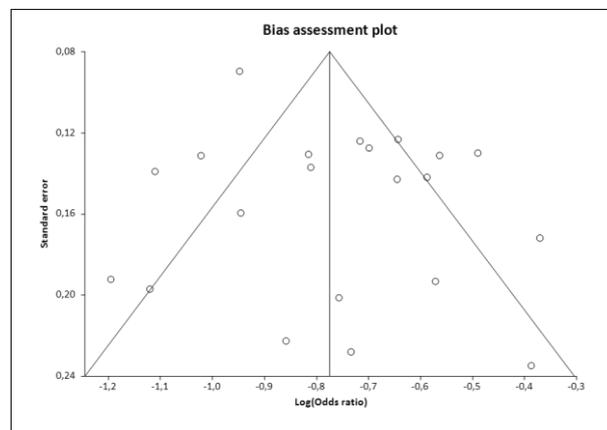


Abbildung 56: 3. Sensitivitätsanalyse rs7528684 Funnel Plot rezessives Modell
Egger-Test $p = 0,6076$

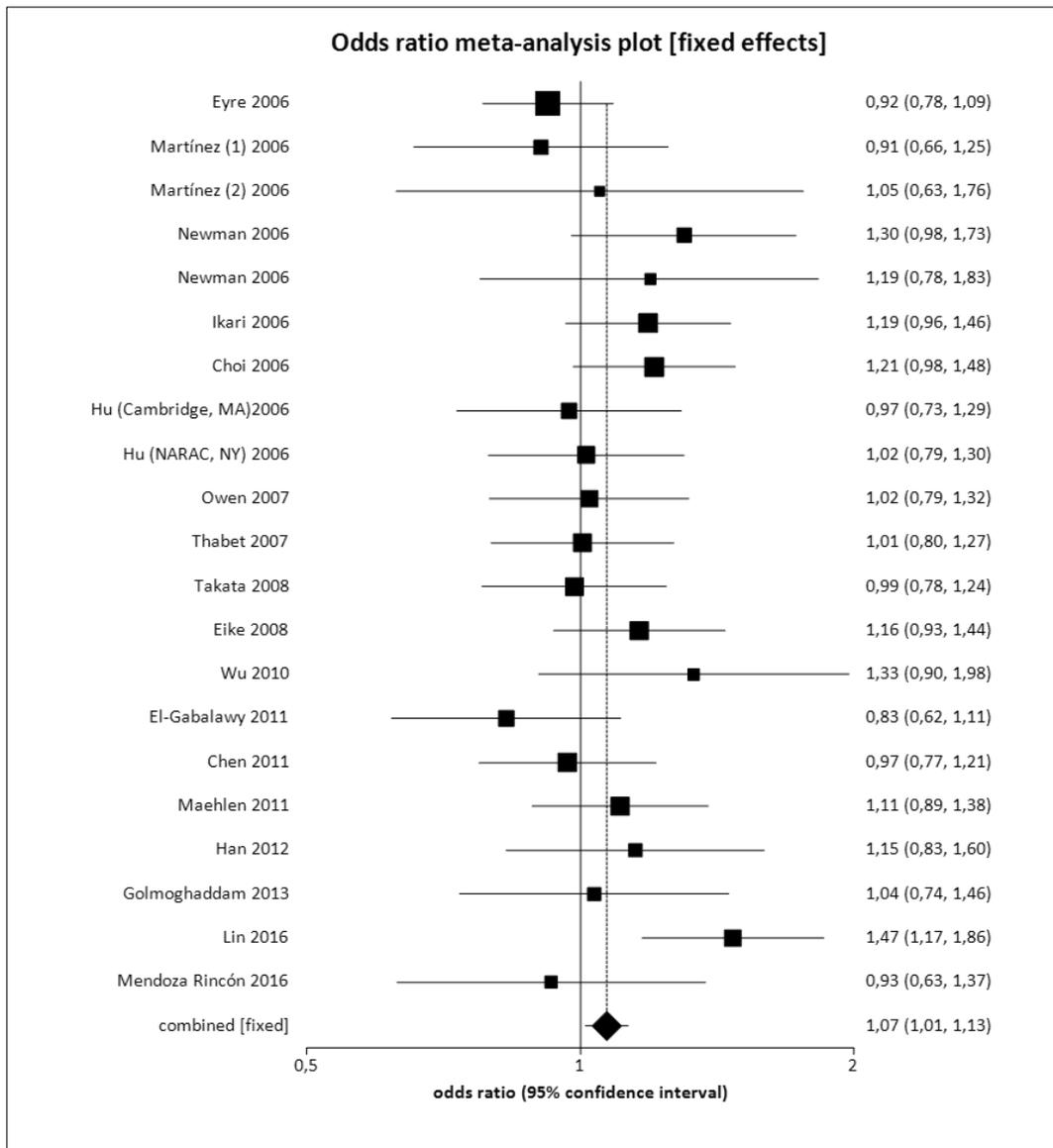


Abbildung 57: 3. Sensitivitätsanalyse dominantes Modell des Polymorphismus rs7528684

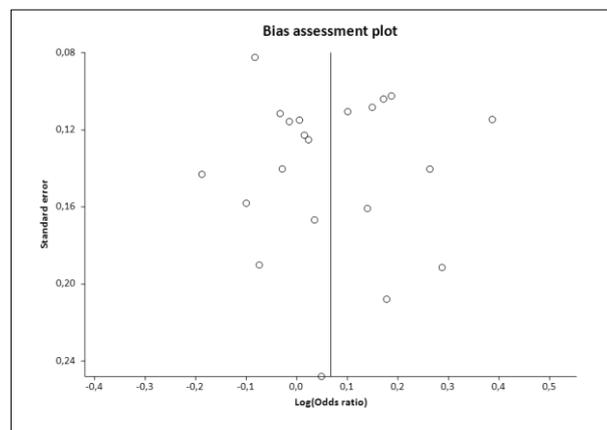


Abbildung 58: 3. Sensitivitätsanalyse rs7528684 Funnel Plot dominantes Modell
Egger-Test $p = 0,8356$

8.1.1.4 4. Sensitivitätsanalyse

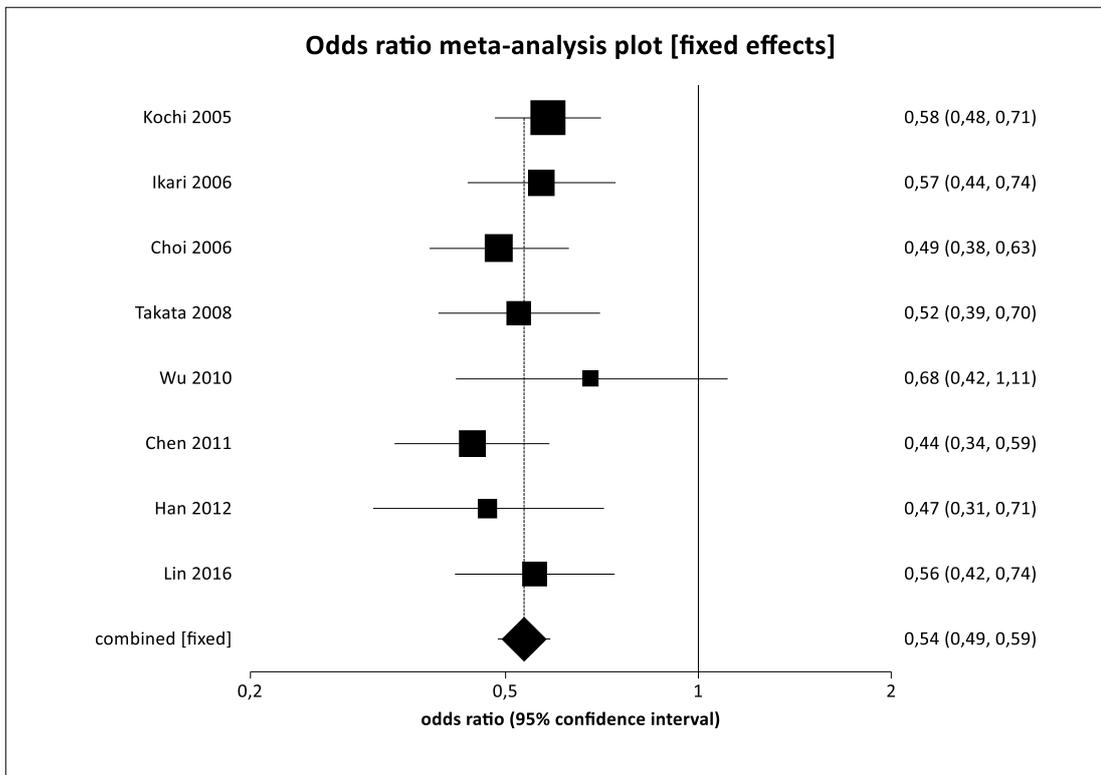


Abbildung 59: 4. Sensitivitätsanalyse rezessives Modell des Polymorphismus rs7528684

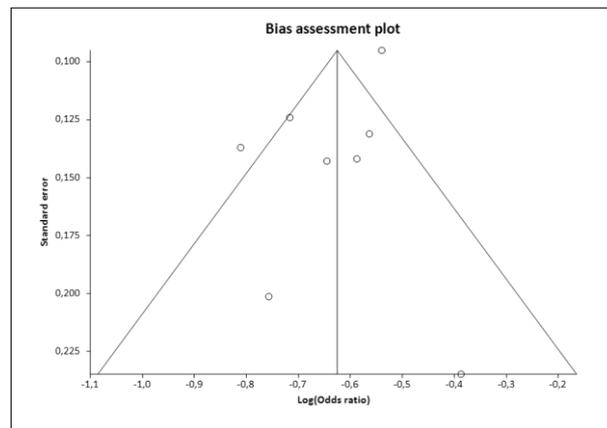


Abbildung 60: 4. Sensitivitätsanalyse rs7528684 Funnel Plot rezessives Modell
Egger-Test p = 0,8451

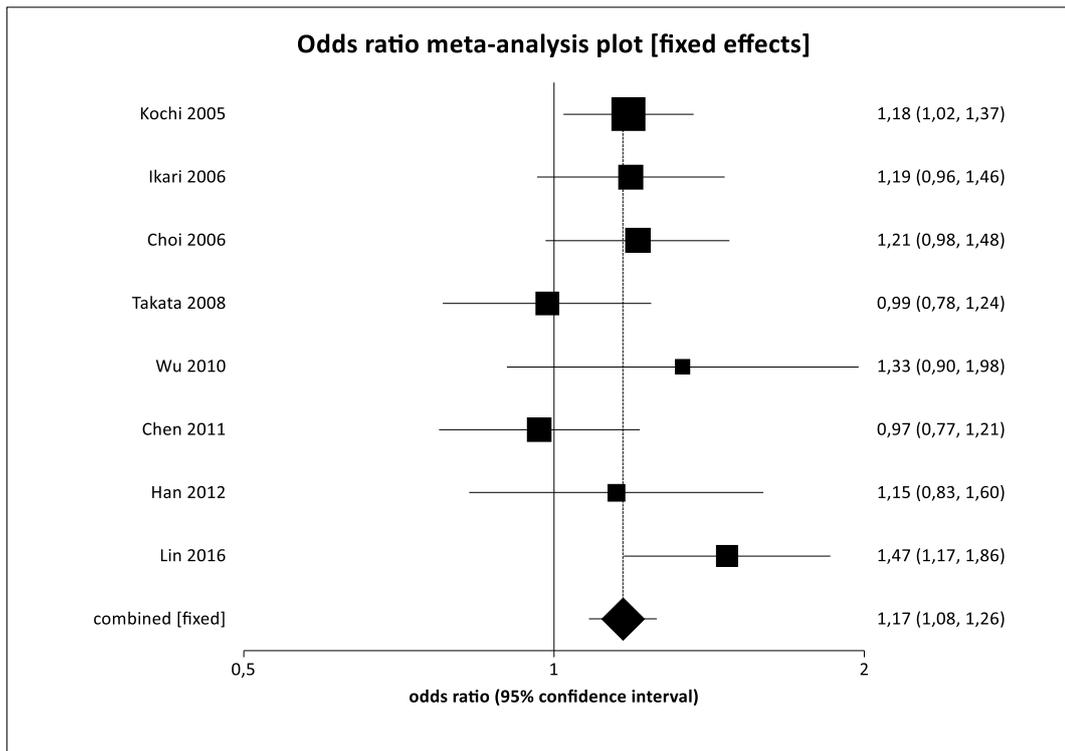


Abbildung 61: 4. Sensitivitätsanalyse dominantes Modell des Polymorphismus rs7528684

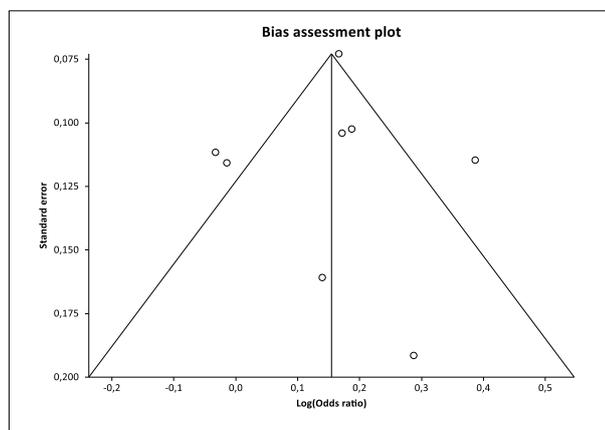


Abbildung 62: 4. Sensitivitätsanalyse rs7528684 Funnel Plot dominantes Modell
Egger-Test $p = 0,889$

8.1.1.5 5. Sensitivitätsanalyse

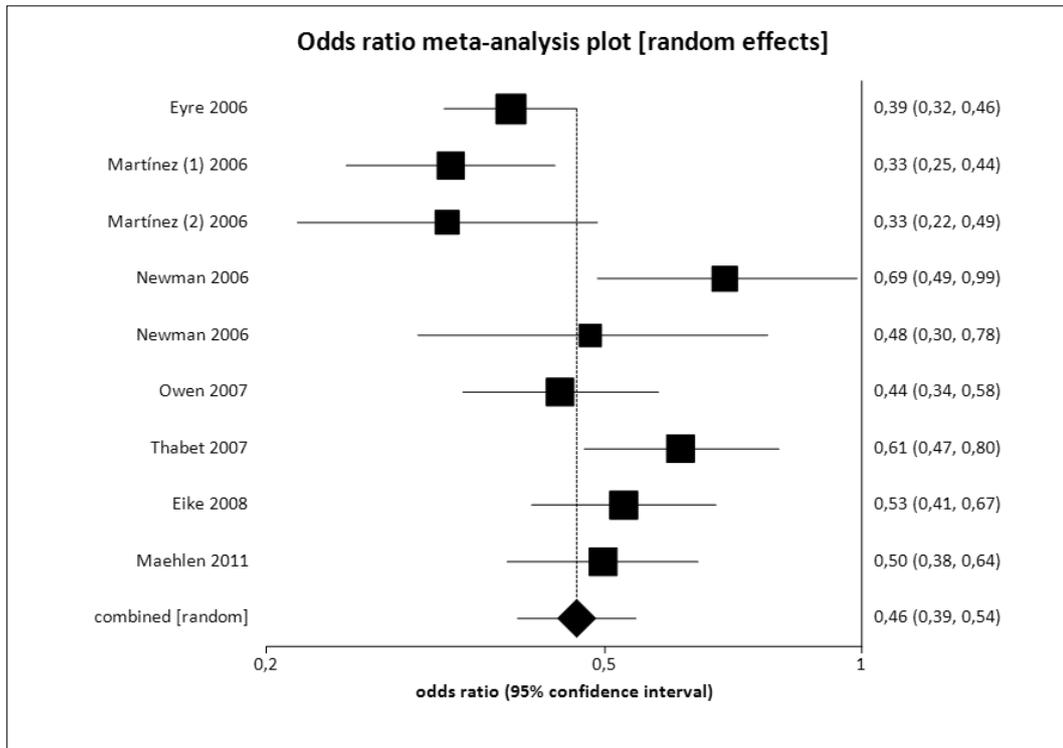


Abbildung 63: 5. Sensitivitätsanalyse rezessives Modell des Polymorphismus rs7528684

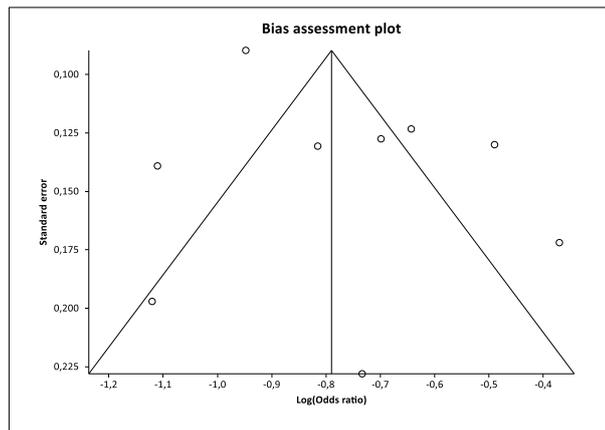


Abbildung 64: 5. Sensitivitätsanalyse rs7528684 Funnel Plot rezessives Modell
Egger-Test $p = 0,633$

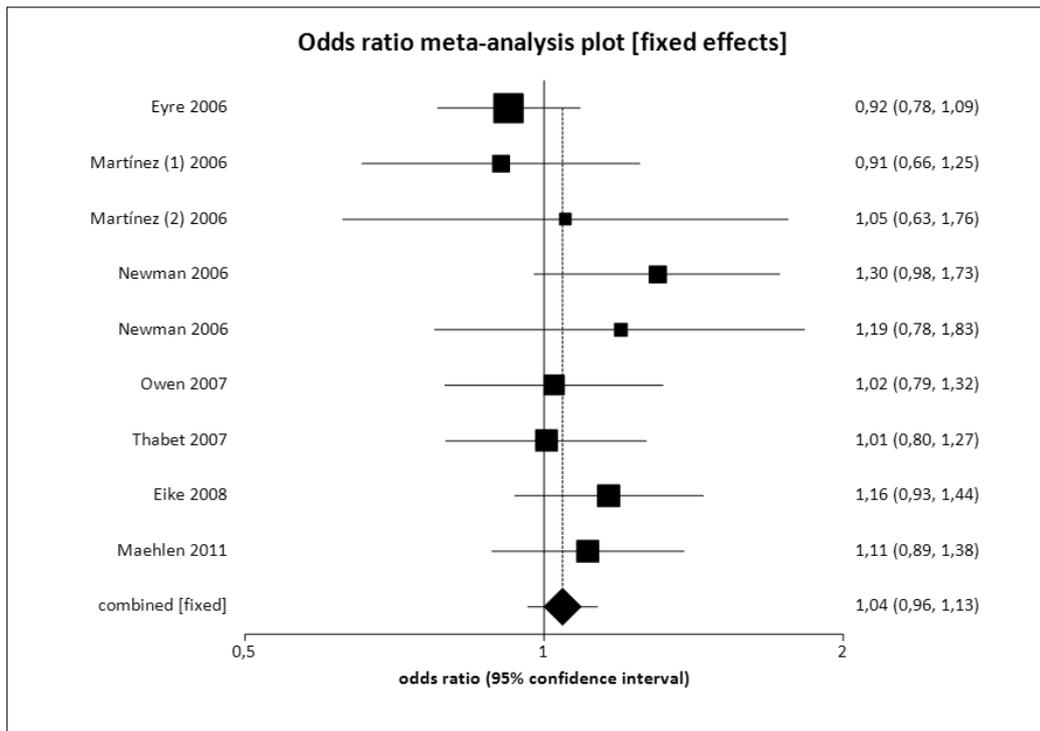


Abbildung 65: 5. Sensitivitätsanalyse dominantes Modell des Polymorphismus rs7528684

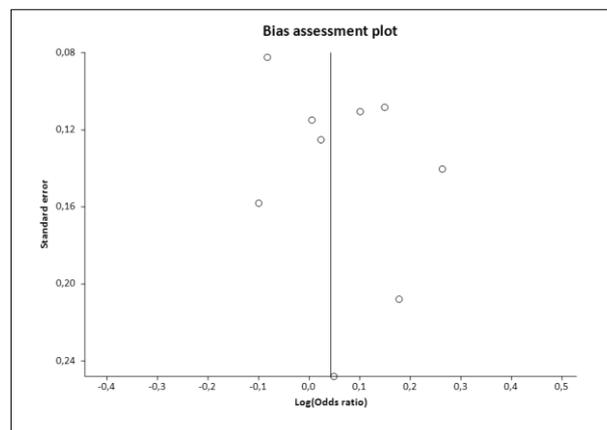


Abbildung 66: 5. Sensitivitätsanalyse rs7528684 Funnel Plot dominantes Modell
Egger-Test $p = 0,411$

8.1.2 Sensitivitätsanalysen Polymorphismus MHC2TA -168A/G

8.1.2.1 1. Sensitivitätsanalyse

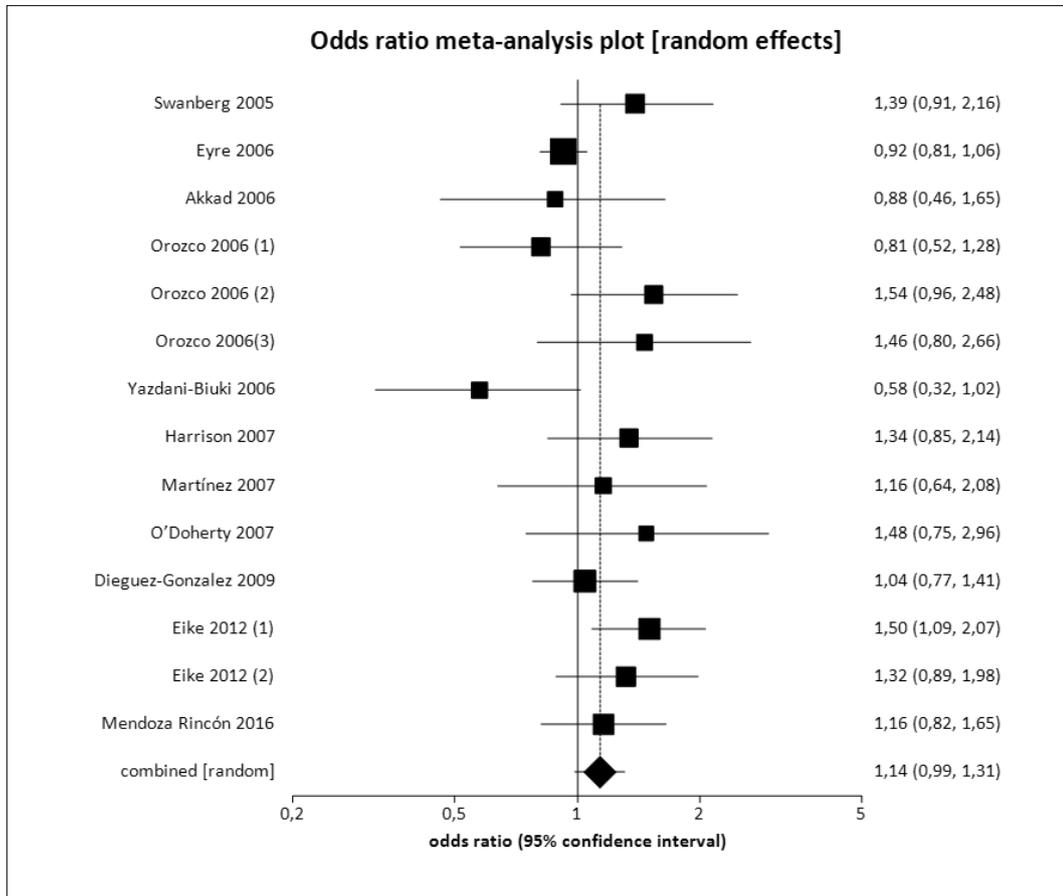


Abbildung 67: 1. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus MHC2TA-168A/G

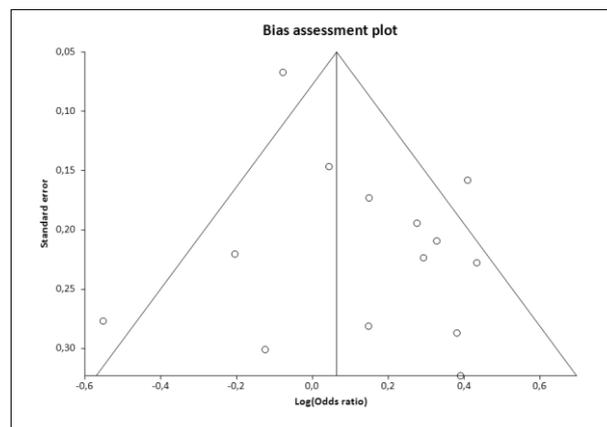


Abbildung 68: 1. Sensitivitätsanalyse MHC2TA -168A/G Funnel Plot rezessives Modell; Egger-Test $p = 0,1339$

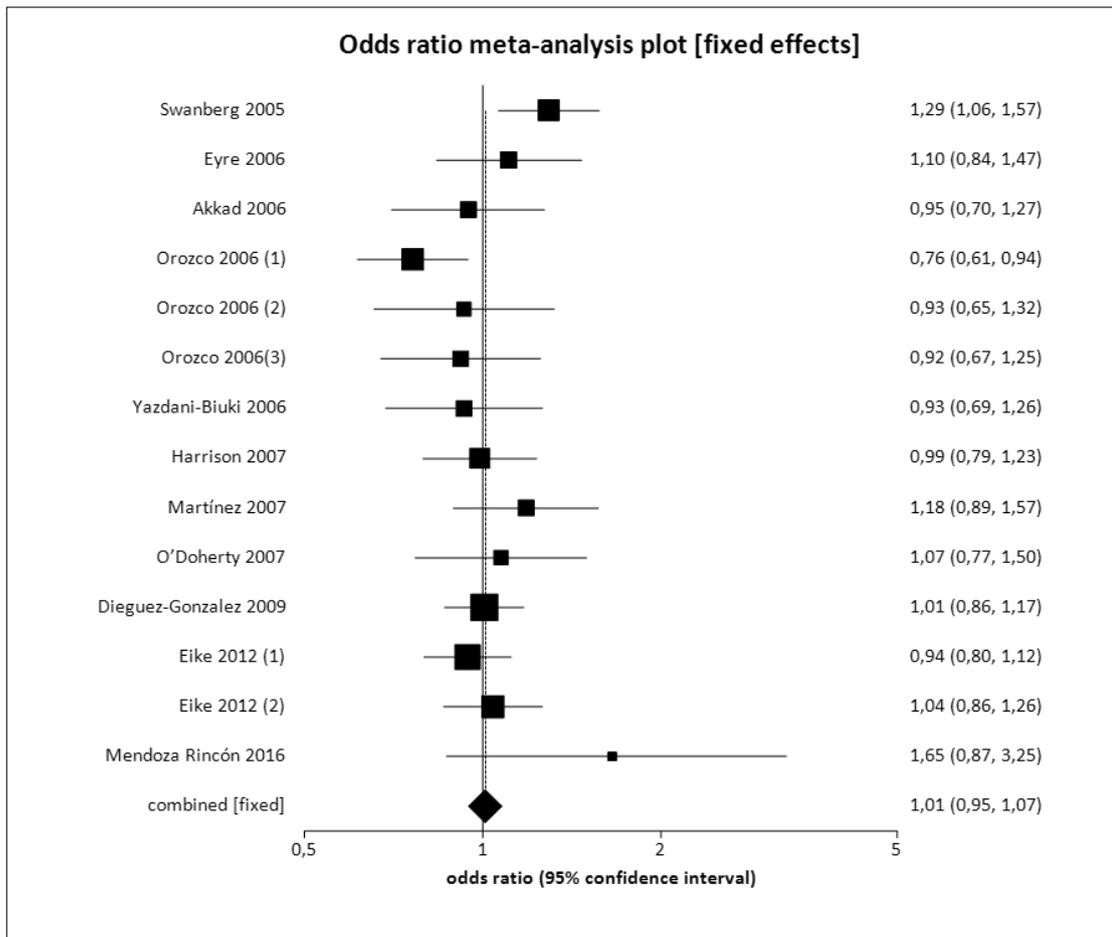


Abbildung 69: 1. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus MHC2TA-168A/G

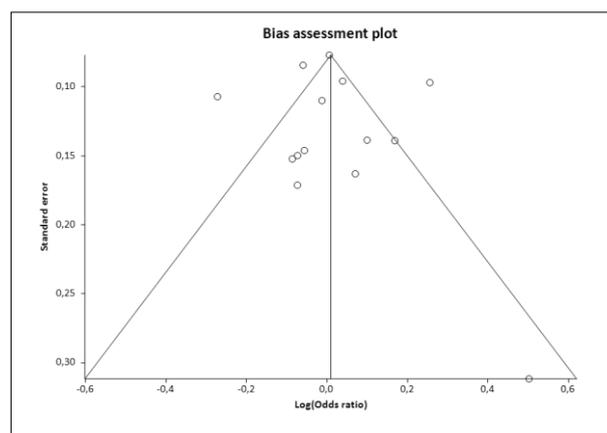


Abbildung 70: 1. Sensitivitätsanalyse MHC2TA -168A/G Funnel Plot dominantes Modell
Egger-Test $p = 0,5522$

8.1.2.2 2. Sensitivitätsanalyse

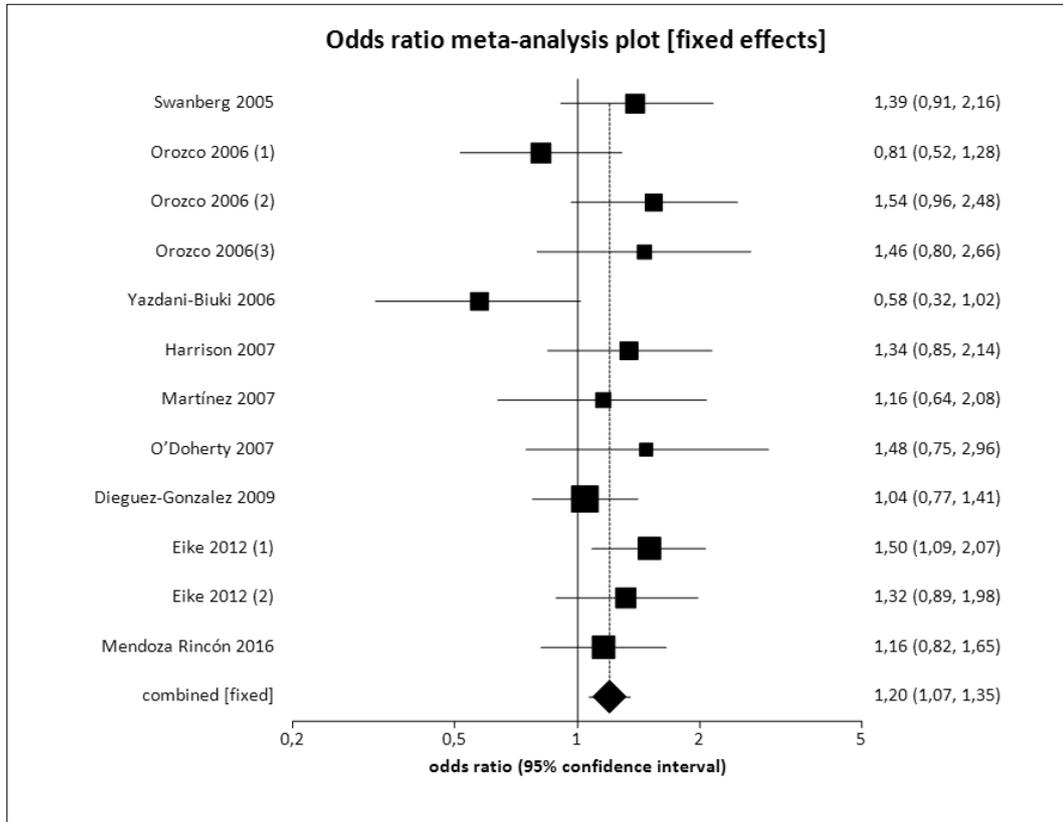


Abbildung 71: 2. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus MHC2TA-168A/G

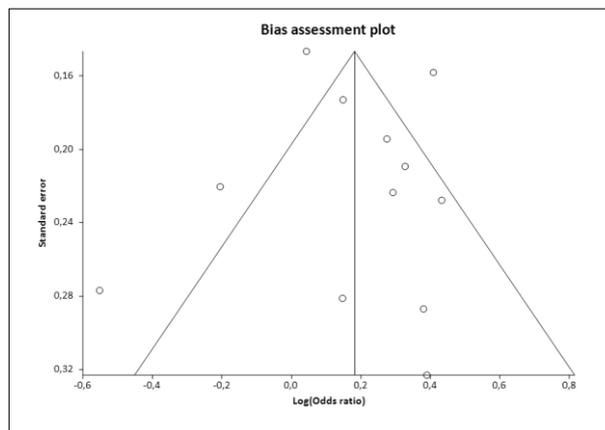


Abbildung 72: 2. Sensitivitätsanalyse MHC2TA-168A/G Funnel Plot rezessives Modell Egger-Test p = 0,7886

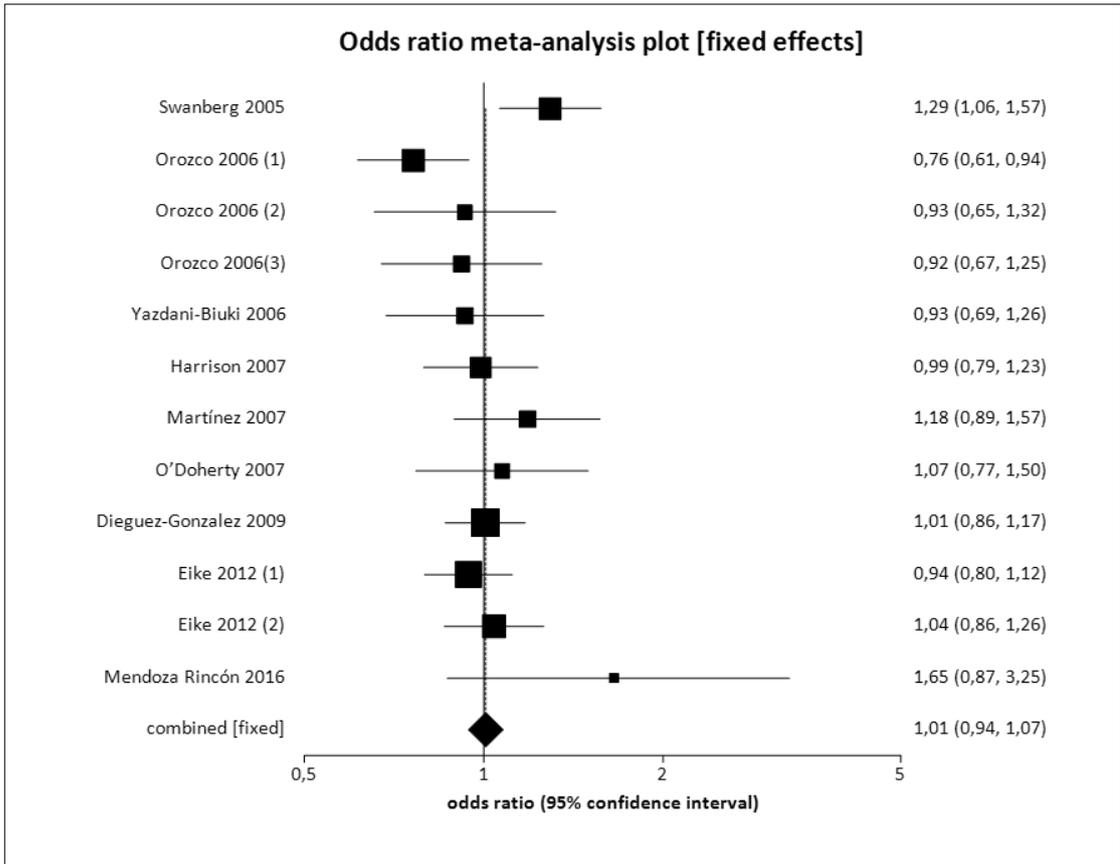


Abbildung 73: 2. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus MHC2TA-168A/G

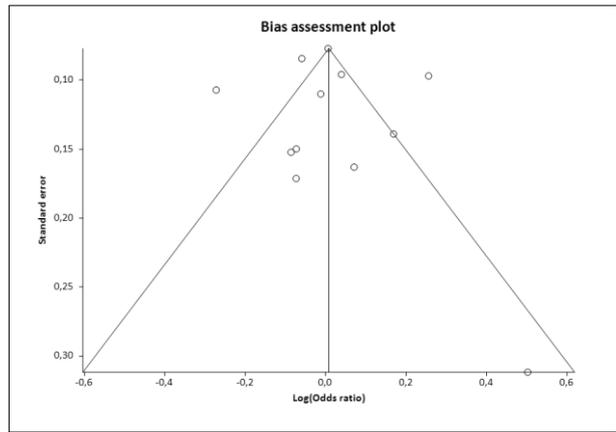


Abbildung 74: 2. Sensitivitätsanalyse MHC2TA-168A/G Funnel Plot dominantes Modell
Egger-Test $p = 0,579$

8.1.2.3 3. Sensitivitätsanalyse

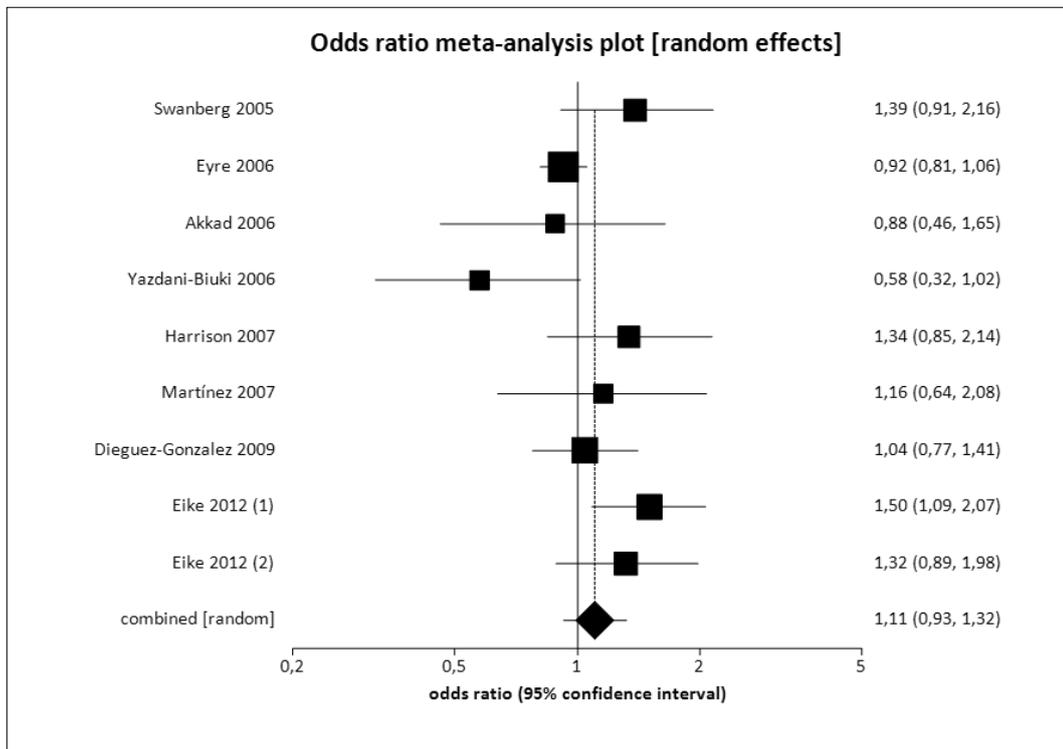


Abbildung 75: 3. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus MHC2TA-168A/G

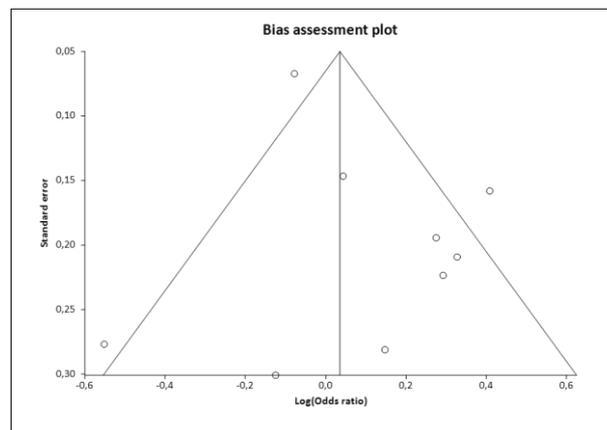


Abbildung 76: 3. Sensitivitätsanalyse MHC2TA-168A/G Funnel Plot rezessives Modell Egger-Test $p = 0,3608$

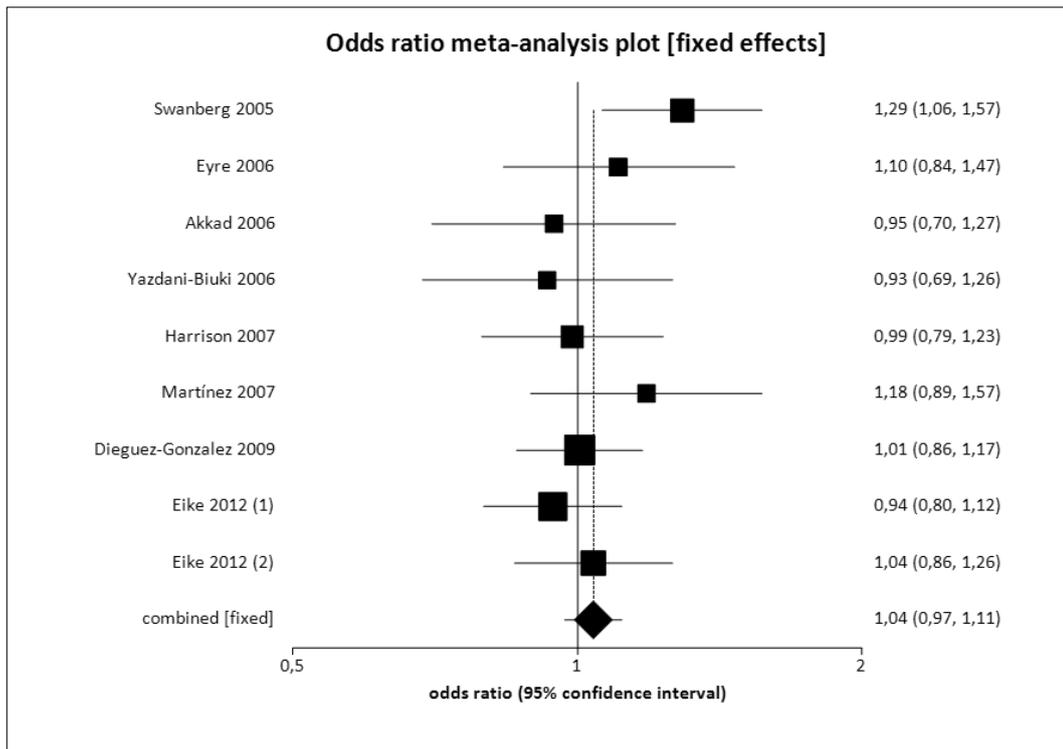


Abbildung 77: 3. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus MHC2TA-168A/G

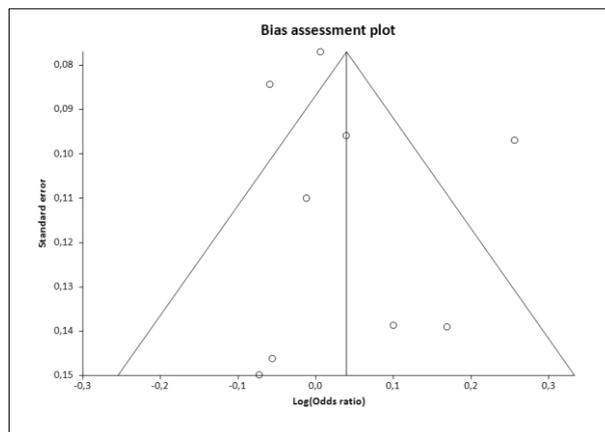


Abbildung 78: 3. Sensitivitätsanalyse MHC2TA-168A/G Funnel Plot dominantes Modell
Egger-Test $p = 0,84248$

8.1.2.4 4. Sensitivitätsanalyse

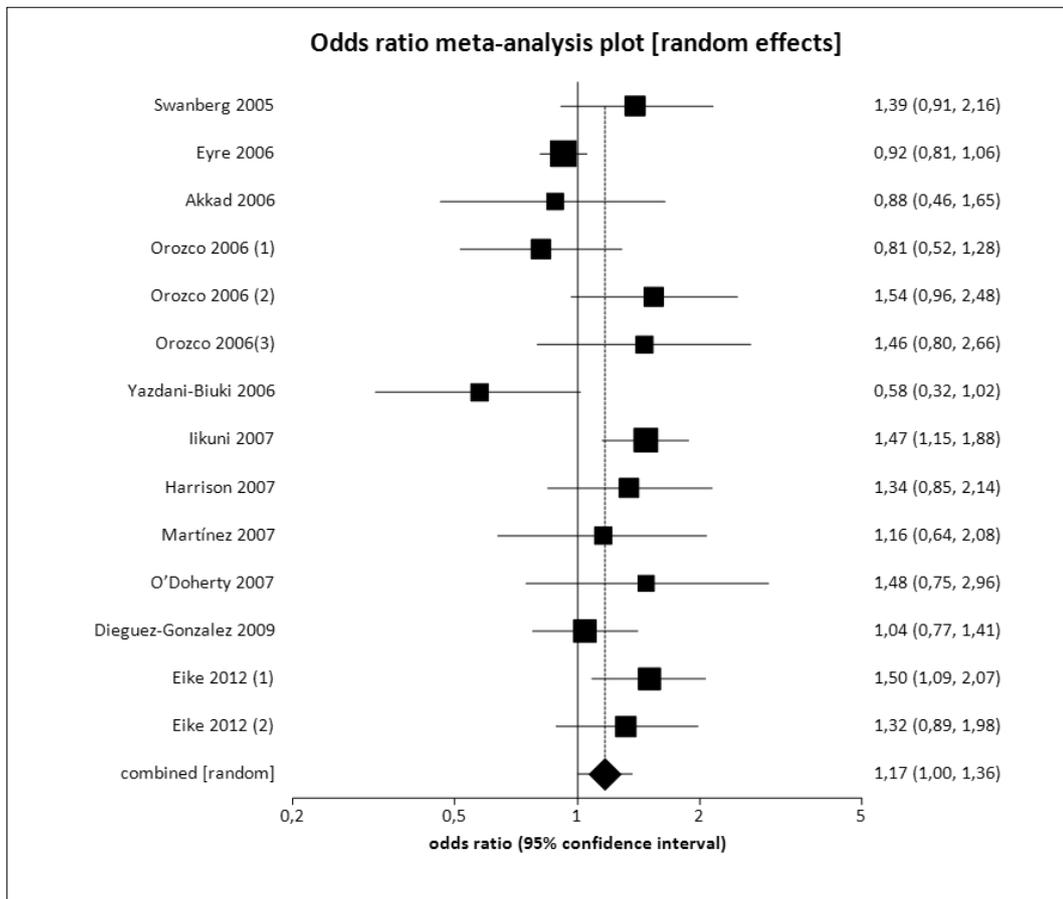


Abbildung 79: 4. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus MHC2TA-168A/G

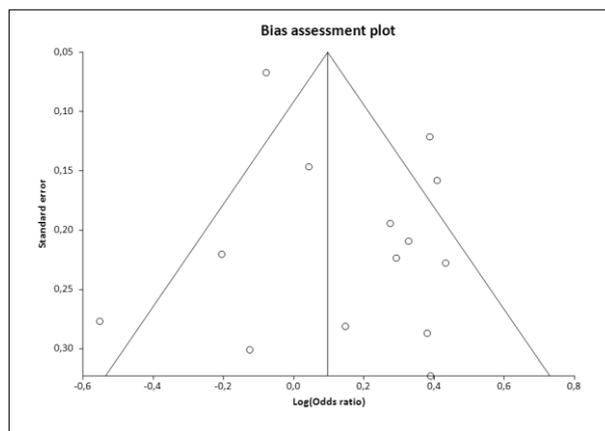


Abbildung 80: 4. Sensitivitätsanalyse MHC2TA-168A/G Funnel Plot rezessives Modell Egger-Test $p = 0,2585$

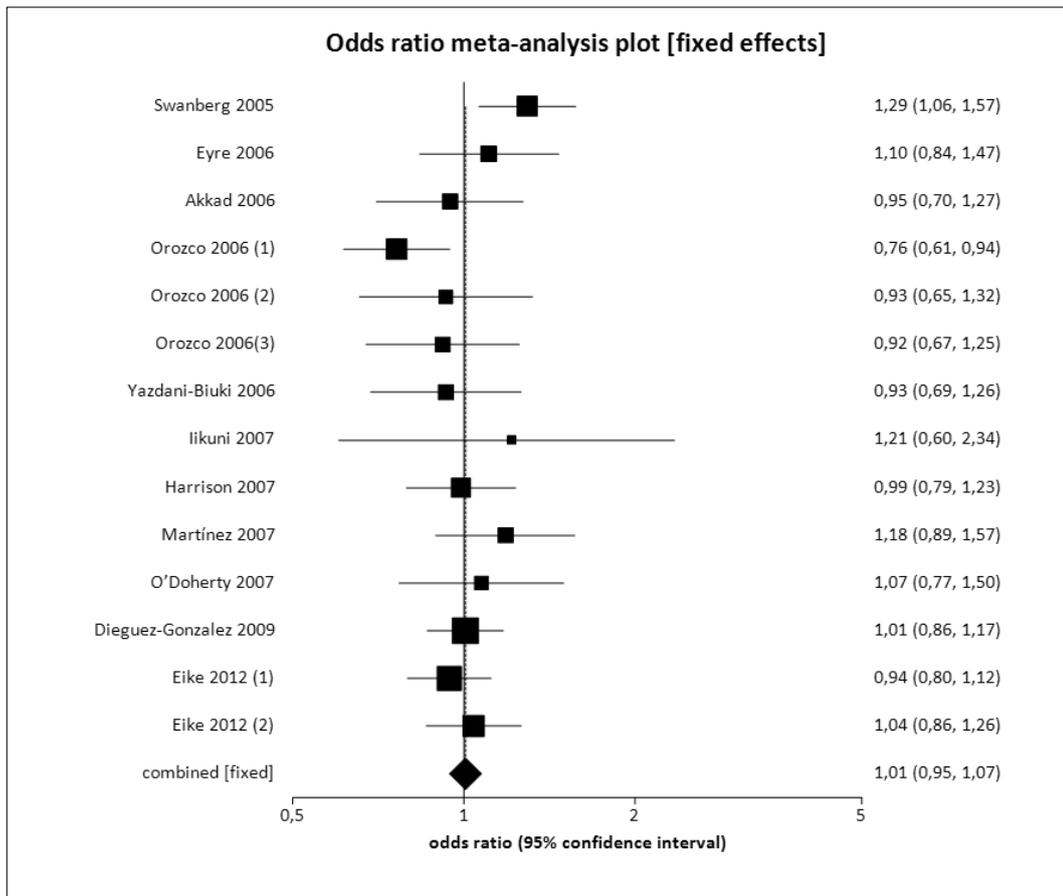


Abbildung 81: 4. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus MHC2TA-168A/G

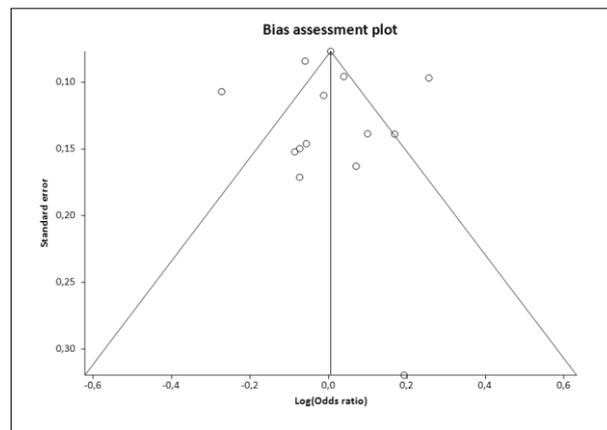


Abbildung 82: 4. Sensitivitätsanalyse MHC2TA -168A/G Funnel Plot dominantes Modell
Egger-Test p = 0,8709.

8.1.2.5 5. Sensitivitätsanalyse

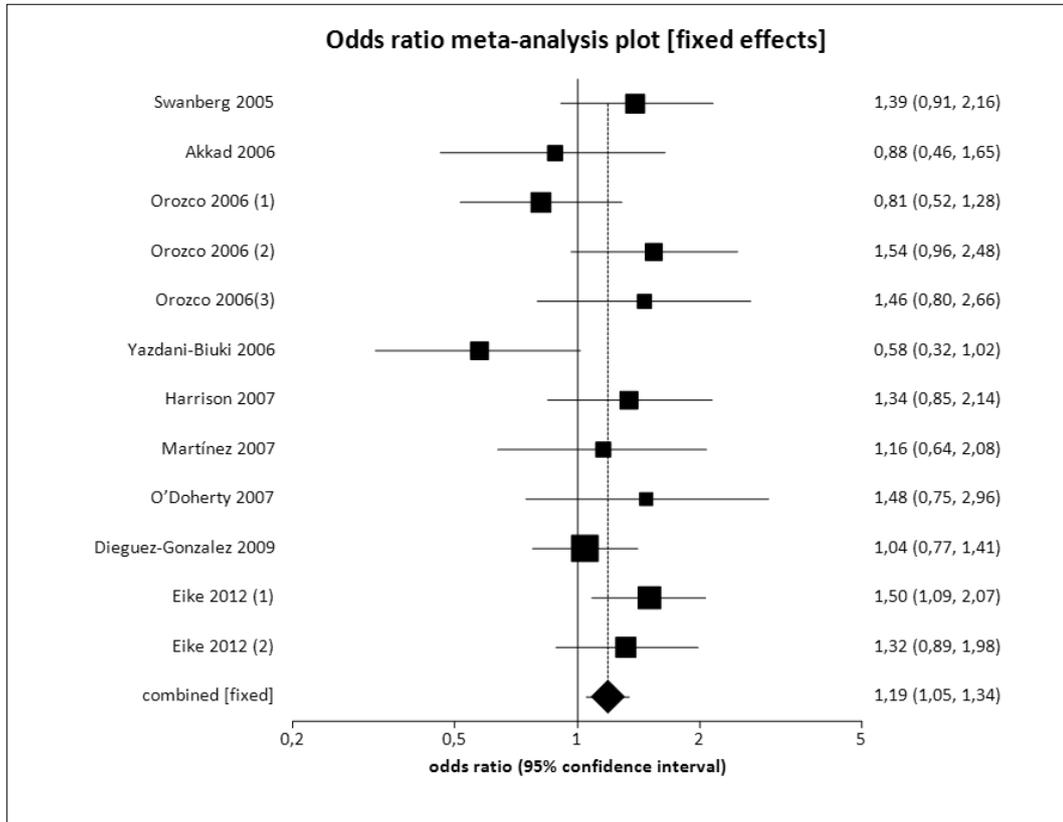


Abbildung 83: 5. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus MHC2TA-168A/G

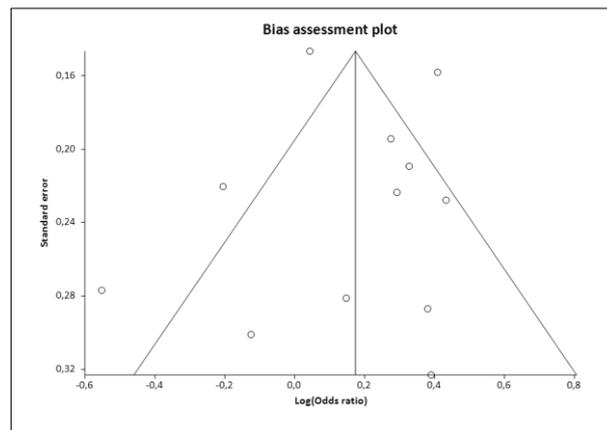


Abbildung 84: 5. Sensitivitätsanalyse MHC2TA -168A/G Funnel Plot rezessives Modell Egger-Test p = 0,5731

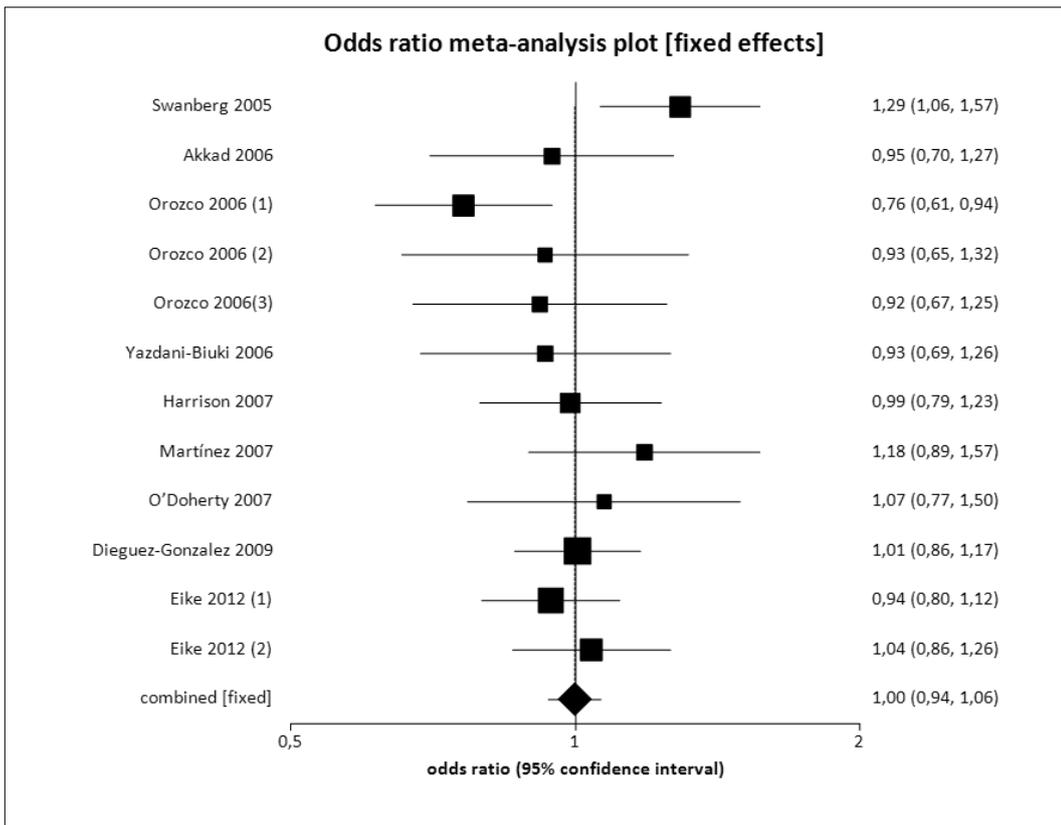


Abbildung 85: 5. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus MHC2TA-168A/G

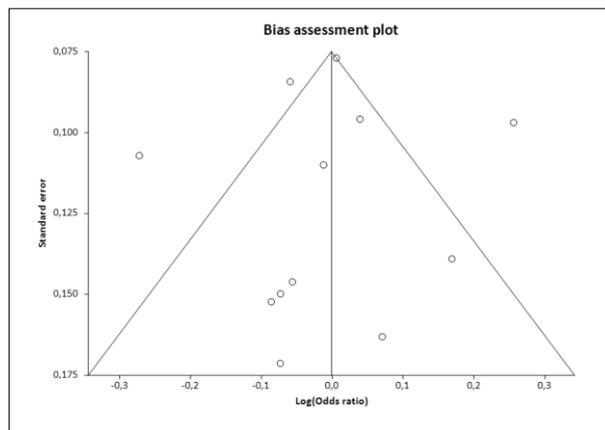


Abbildung 86: 5. Sensitivitätsanalyse MHC2TA-168A/G Funnel Plot dominantes Modell Egger-Test p = 0,7941

8.1.3 Sensitivitätsanalysen Polymorphismus rs2910164 miRNA-146a

8.1.3.1 1. Sensitivitätsanalyse

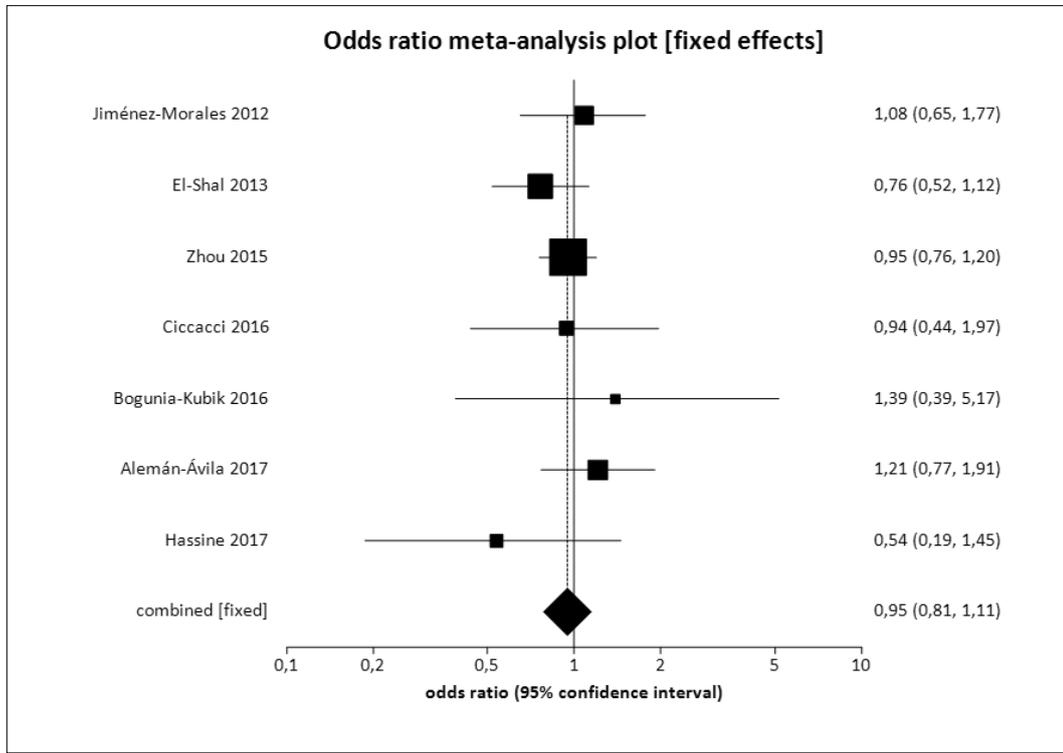


Abbildung 87: 1. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus rs2910164

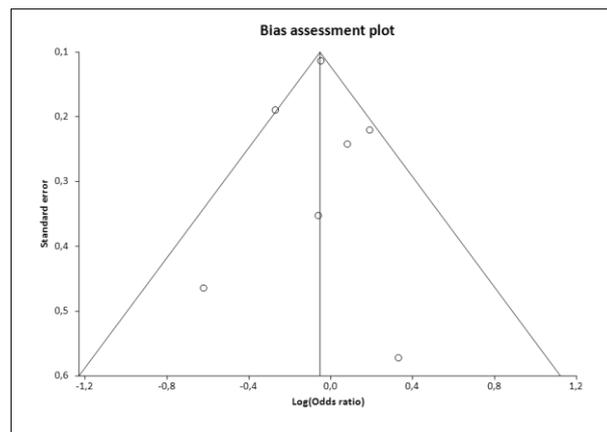


Abbildung 88: 1. Sensitivitätsanalyse rs2910164 Funnel Plot rezessives Modell
Egger-Test p = 0,9758

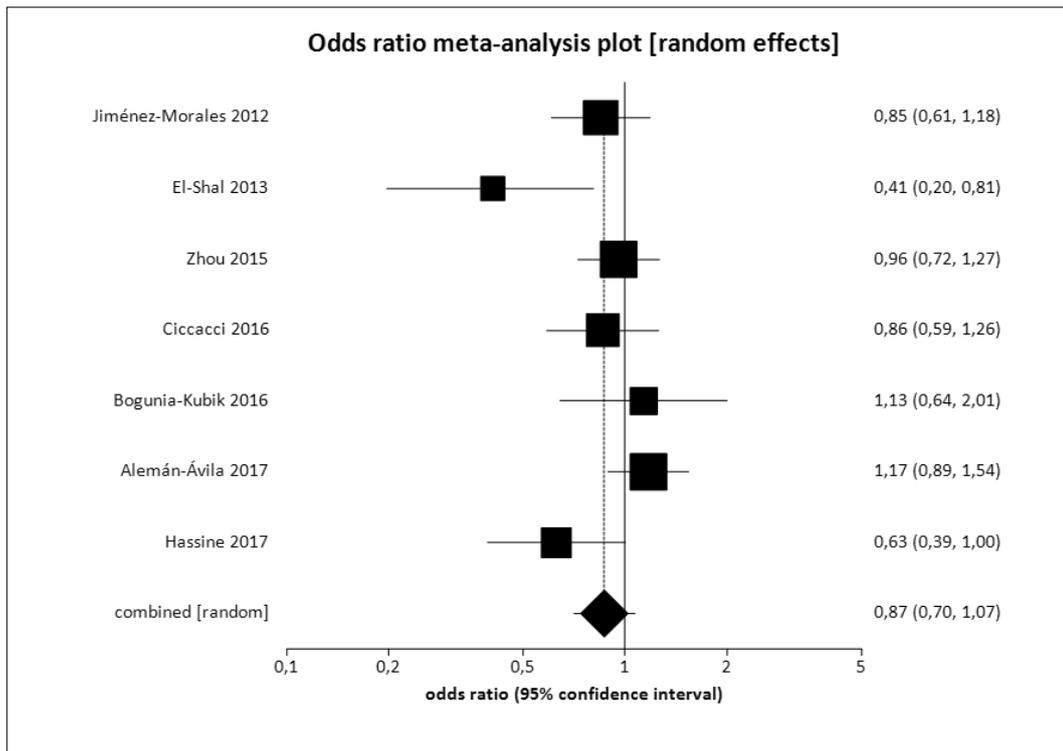


Abbildung 89: 1. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus rs2910164

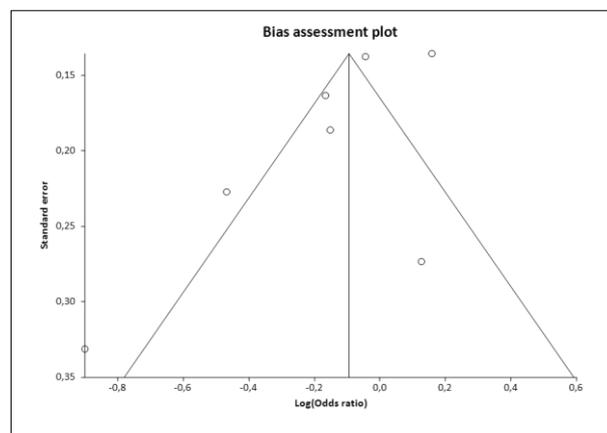


Abbildung 90: 1. Sensitivitätsanalyse rs2910164 Funnel Plot dominantes Modell
Egger-Test $p = 0,0934$

8.1.3.2 2. Sensitivitätsanalyse

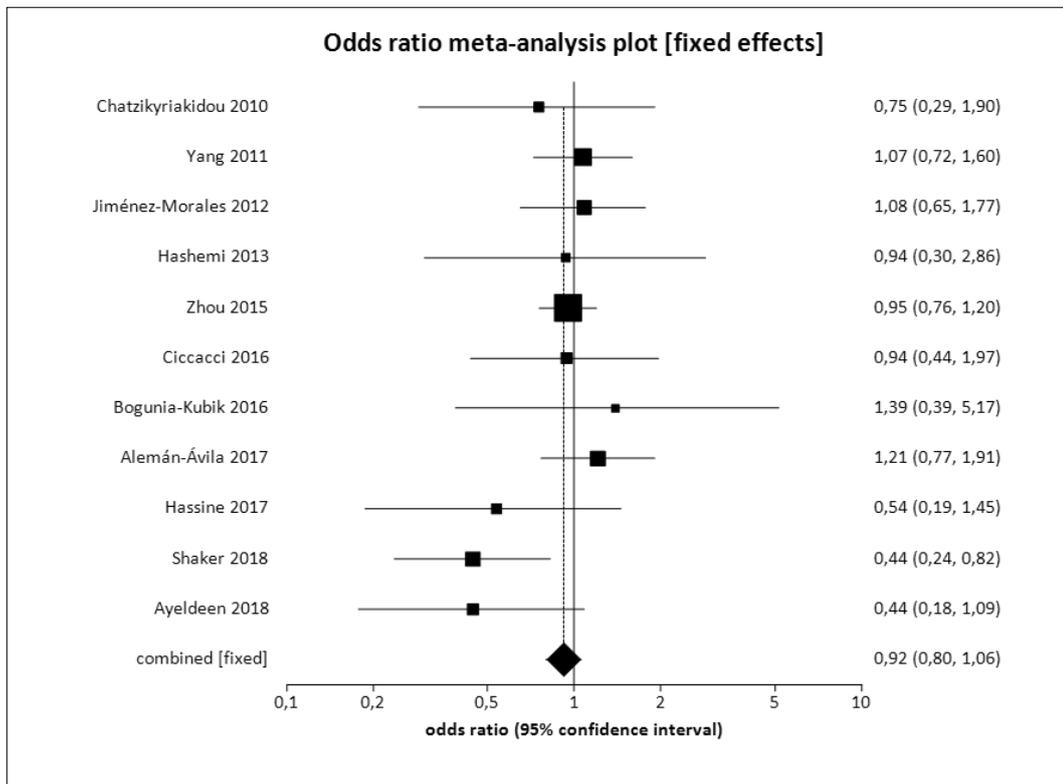


Abbildung 91: 2. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus rs2910164.

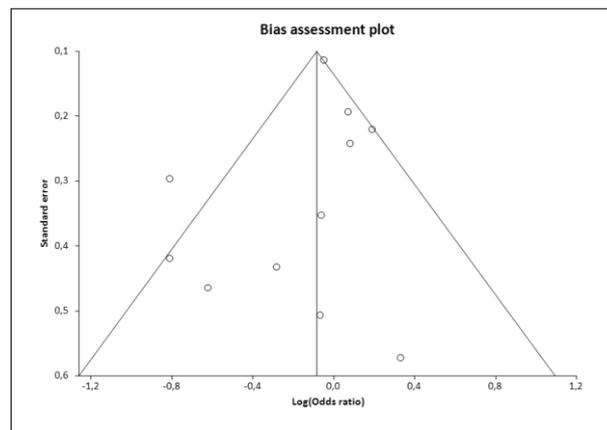


Abbildung 92: 2. Sensitivitätsanalyse rs2910164 Funnel Plot rezessives Modell Egger-Test $p = 0,2784$.

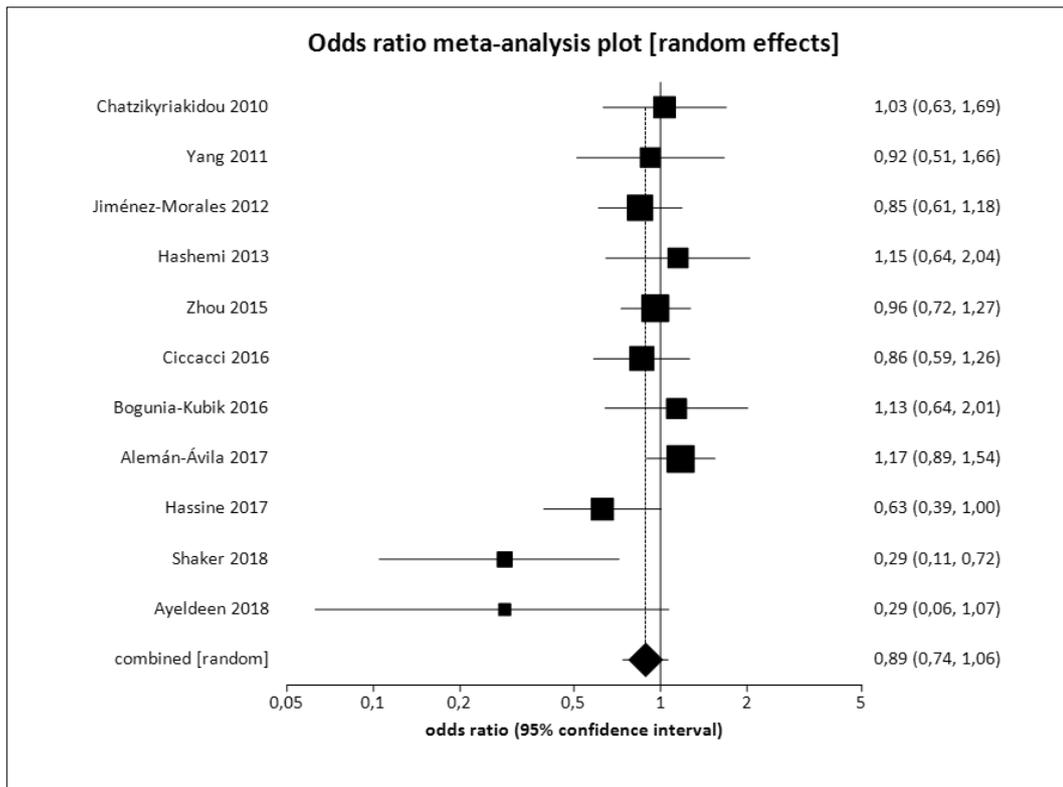


Abbildung 93: 2. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus rs2910164

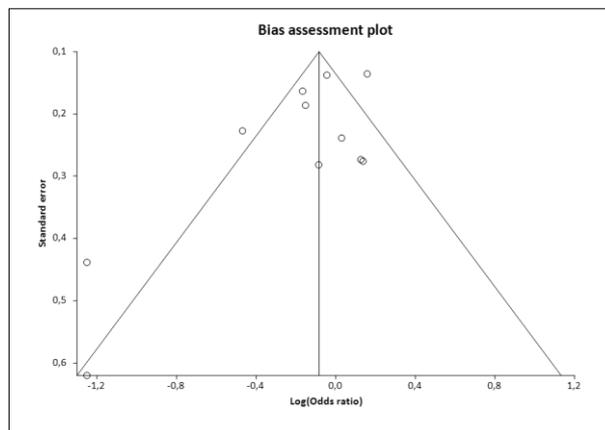


Abbildung 94: 2. Sensitivitätsanalyse rs2910164 Funnel Plot dominantes Modell
Egger-Test $p = 0,0438$

8.1.3.3 3. Sensitivitätsanalyse

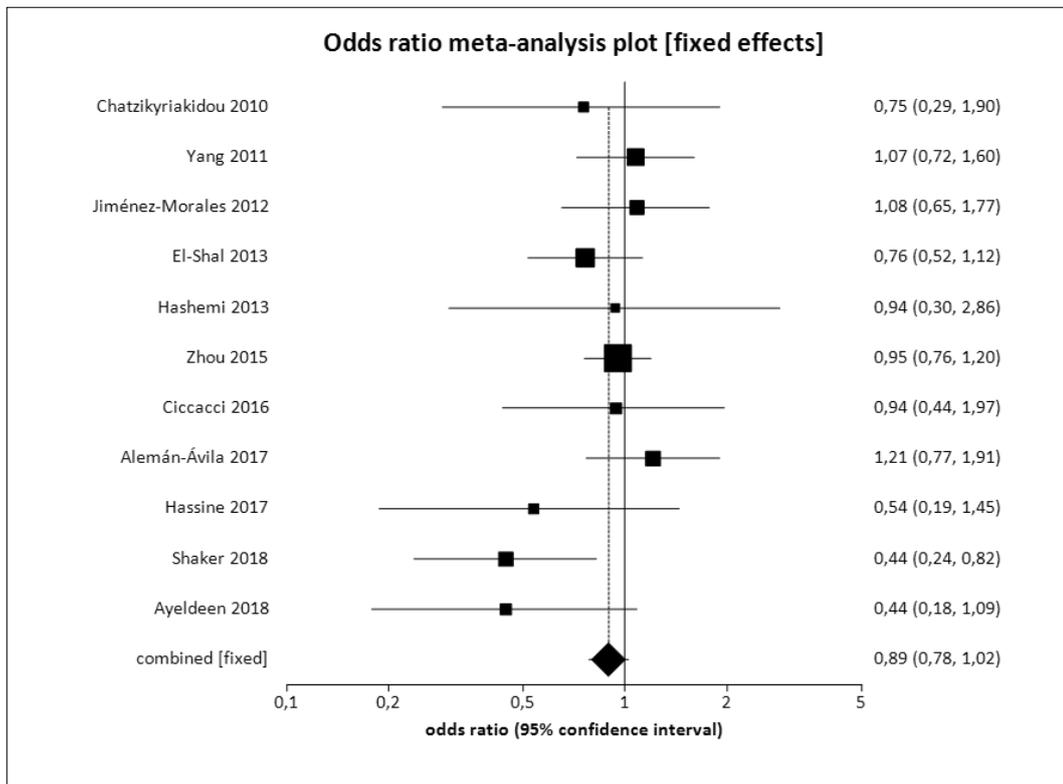


Abbildung 95: 3. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus rs2910164

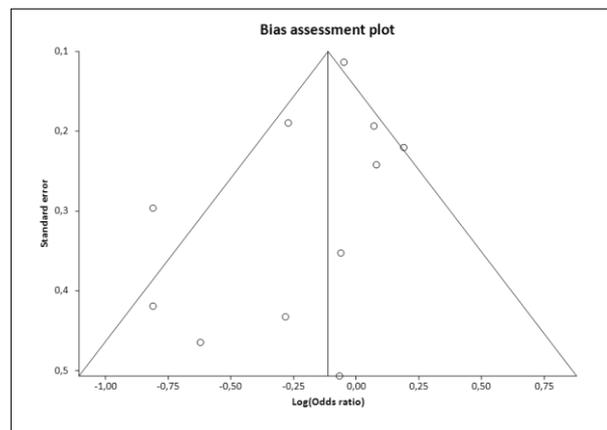


Abbildung 96: 3. Sensitivitätsanalyse rs2910164 Funnel Plot rezessives Modell
Egger-Test $p = 0,1618$

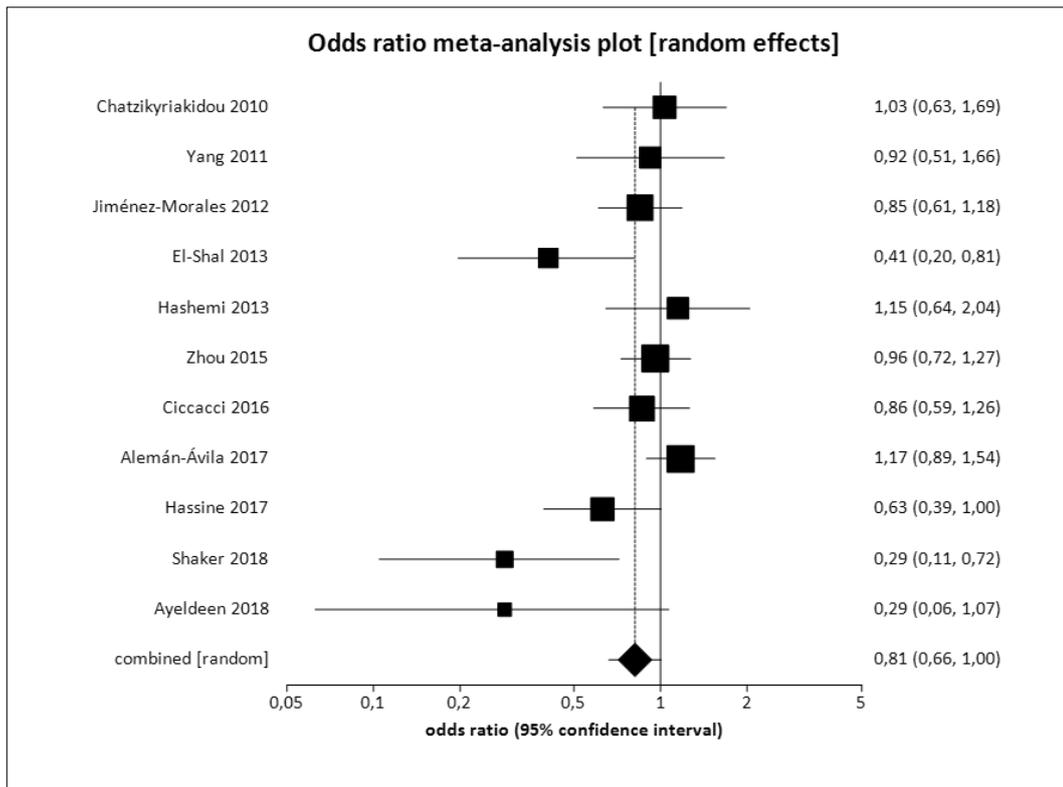


Abbildung 97: 3. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus rs2910164

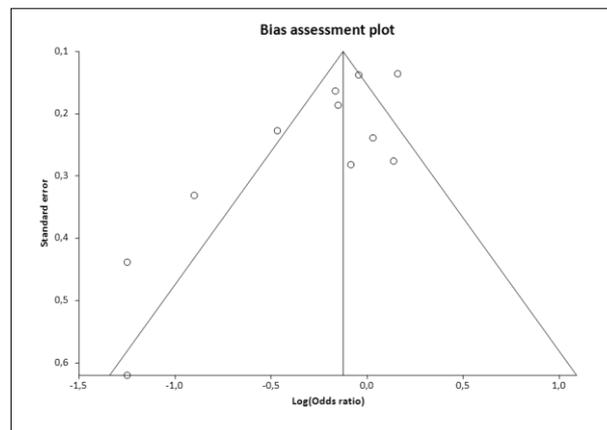


Abbildung 98: 3. Sensitivitätsanalyse rs2910164 Funnel Plot dominantes Modell
Egger-Test $p = 0,0102$.

8.1.4 Sensitivitätsanalysen Polymorphismus PADI4_104

8.1.4.1 1. Sensitivitätsanalyse

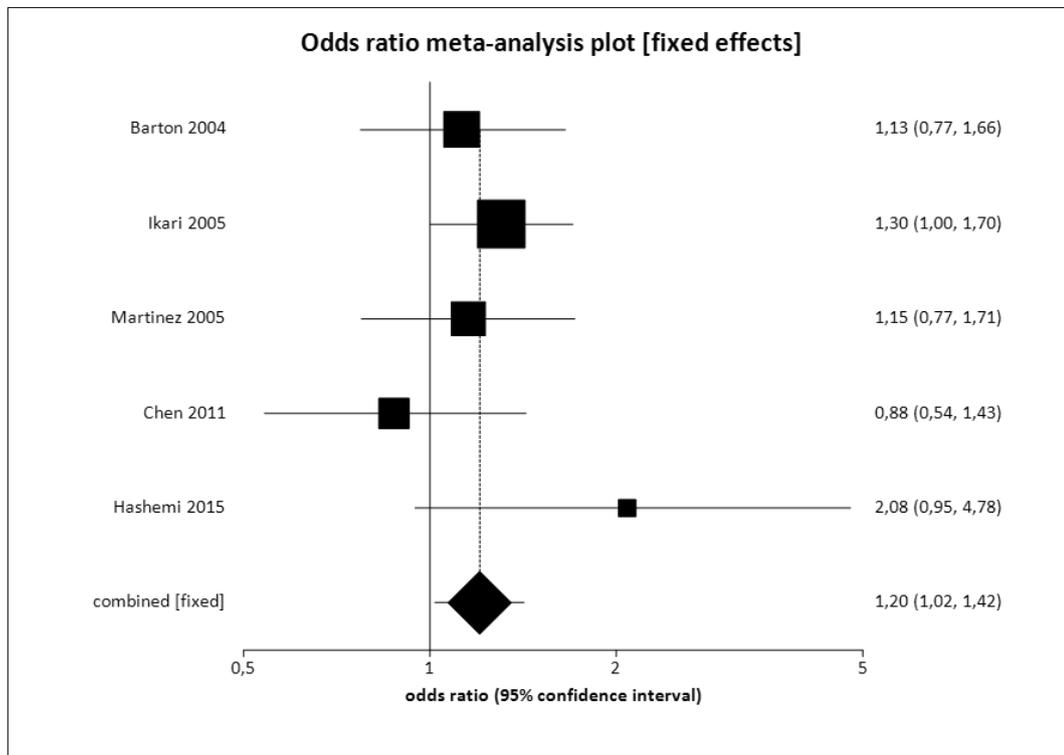


Abbildung 99: 1. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus PADI4_104

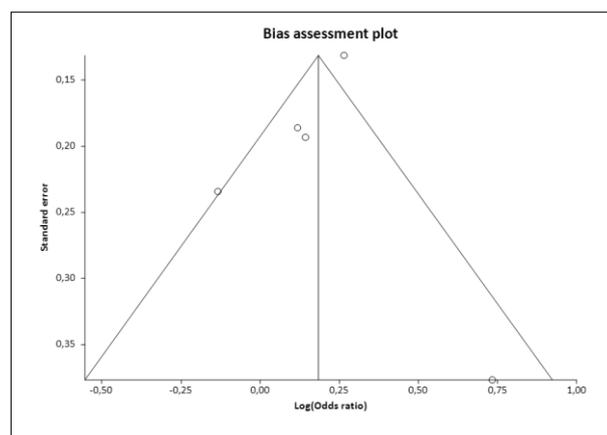


Abbildung 100: 1. Sensitivitätsanalyse PADI4_104 Funnel Plot rezessives Modell
Egger-Test $p = 0,8322$

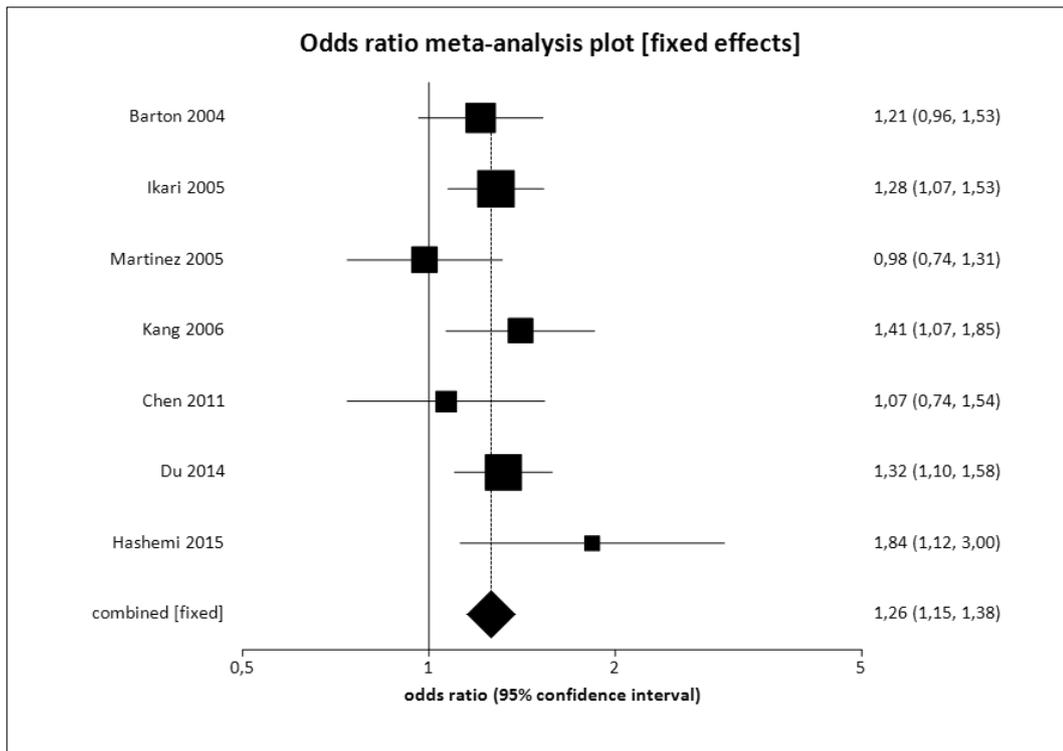


Abbildung 101: 1. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus PADI4_104.

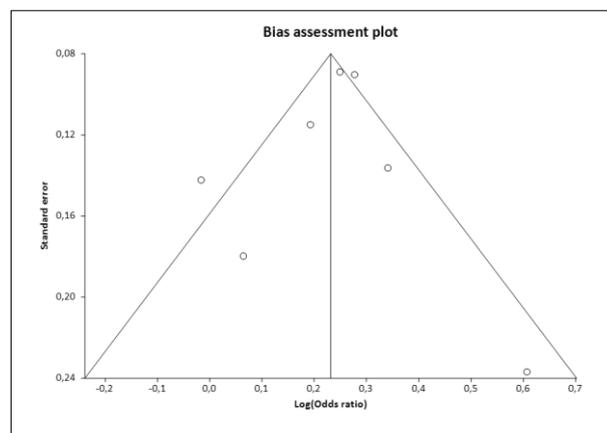


Abbildung 102: 1. Sensitivitätsanalyse PADI4_104 Funnel Plot dominantes Modell
Egger-Test $p = 0,9401$

8.1.4.2 2. Sensitivitätsanalyse

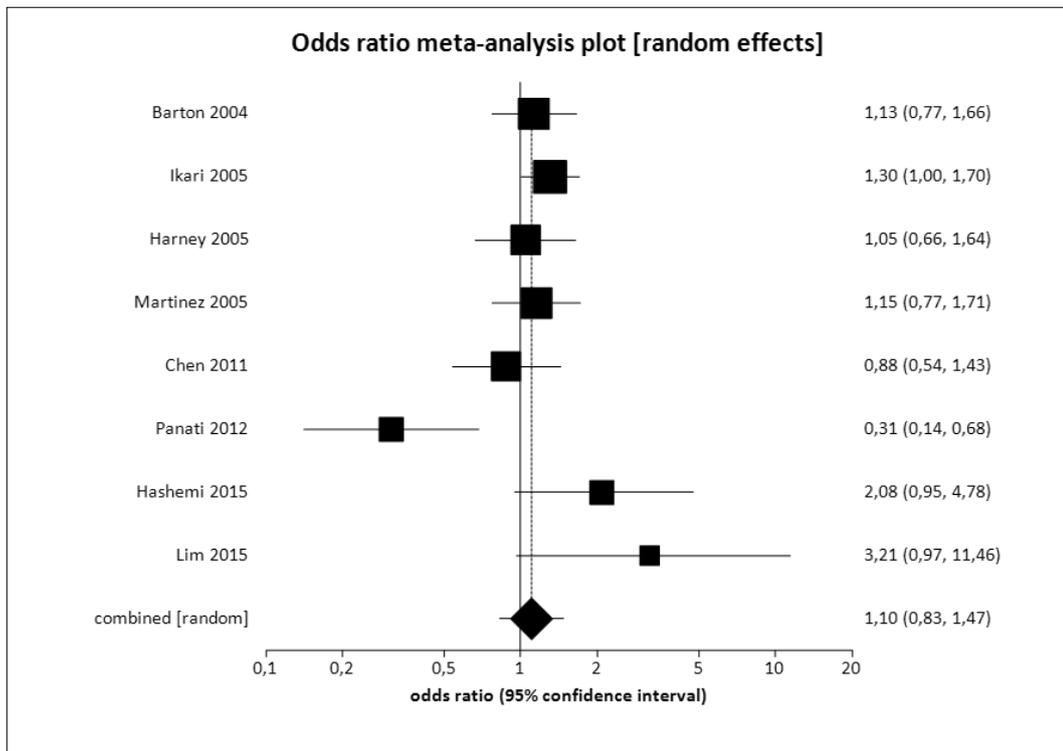


Abbildung 103: 2. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus PADI4_104

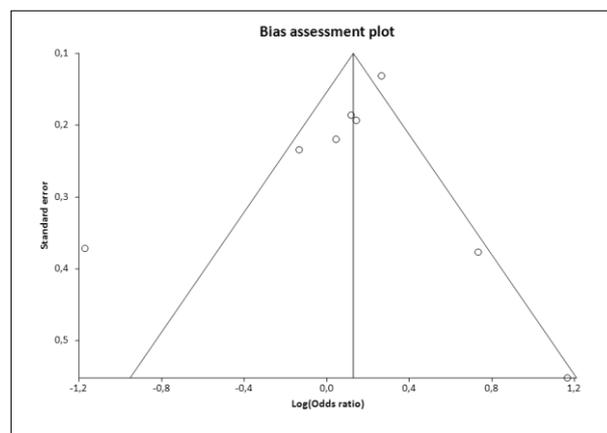


Abbildung 104: 2. Sensitivitätsanalyse PADI4_104 Funnel Plot rezessives Modell Egger-Test $p = 0,8456$

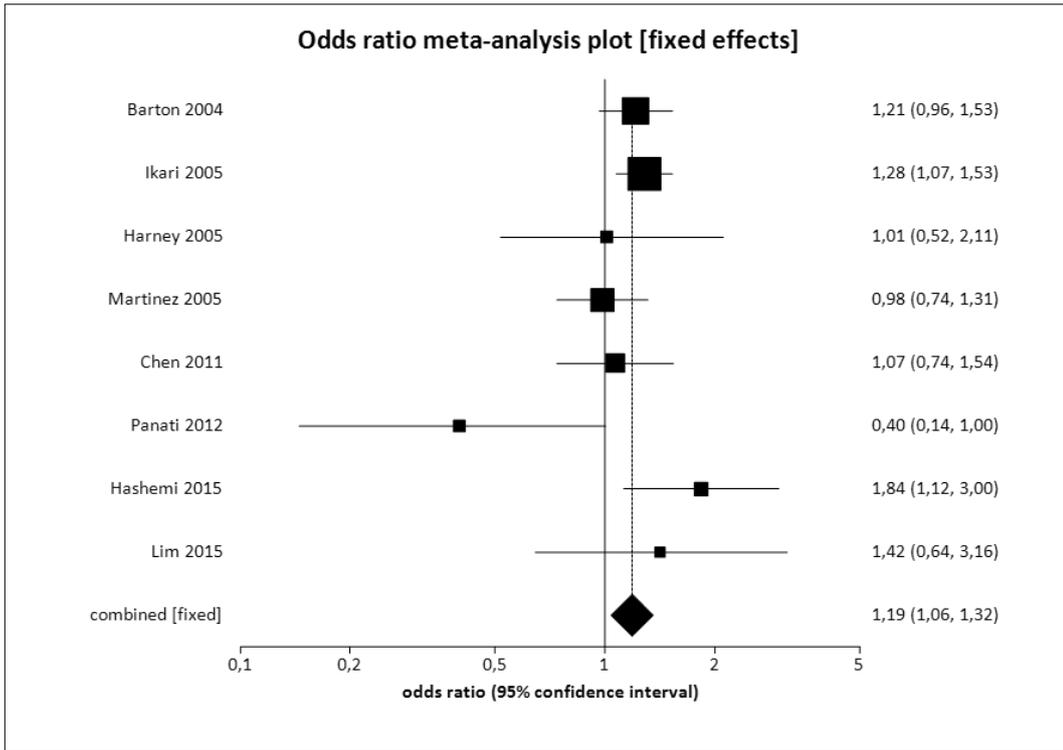


Abbildung 105: 2. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus PADI4_104

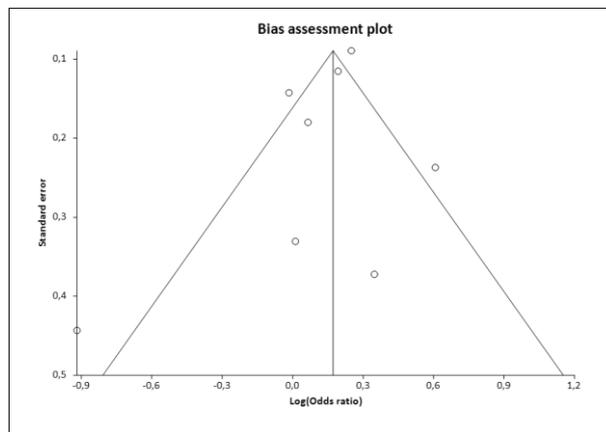


Abbildung 106: 2. Sensitivitätsanalyse PADI4_104 Funnel Plot dominantes Modell
Egger-Test $p = 0,414$

8.1.4.3 3. Sensitivitätsanalyse

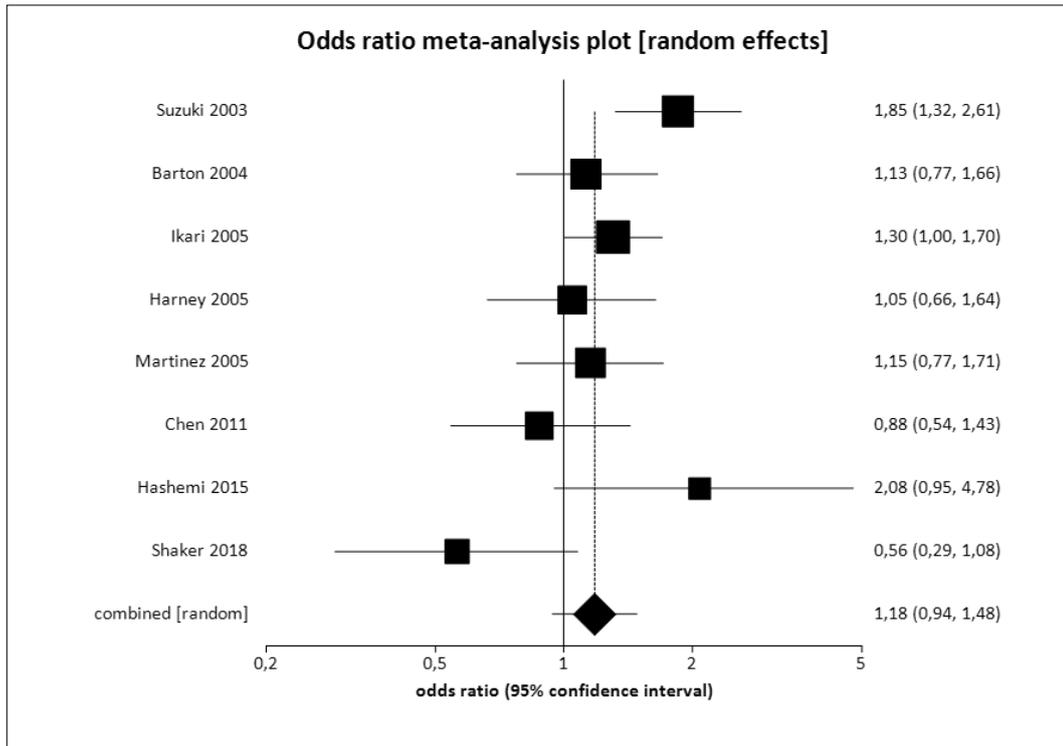


Abbildung 107: 3. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus PADI4_104

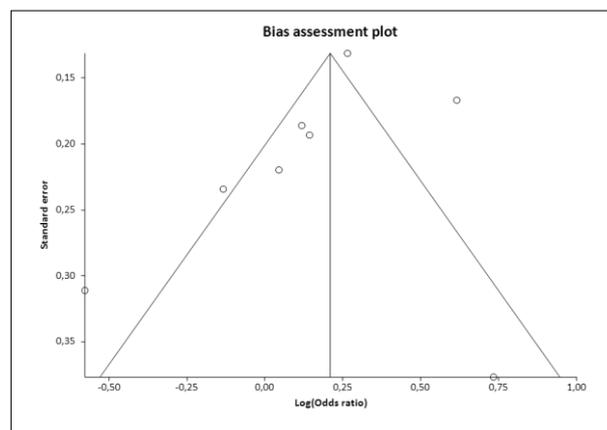


Abbildung 108: 3. Sensitivitätsanalyse PADI4_104 Funnel Plot rezessives Modell
Egger-Test $p = 0,3963$

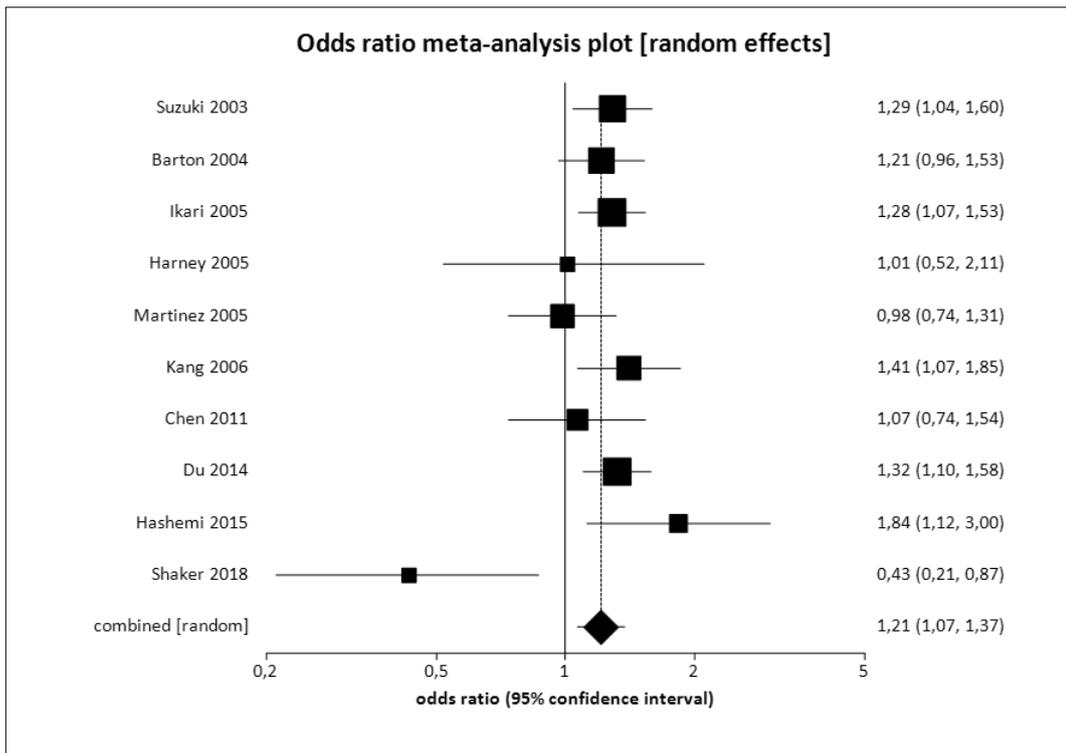


Abbildung 109: 3. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus PADI4_104

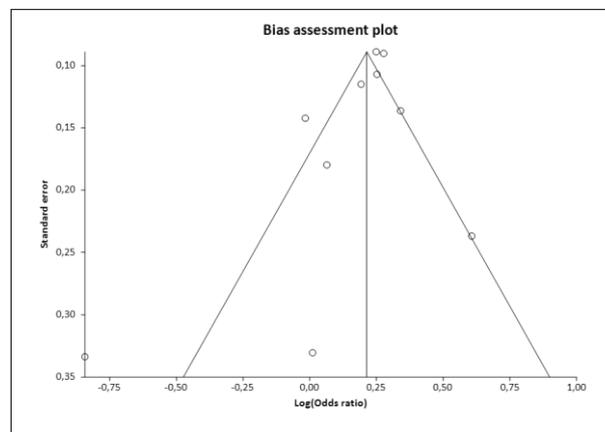


Abbildung 110: 3. Sensitivitätsanalyse PADI4_104 Funnel Plot dominantes Modell
Egger-Test $p = 0,1688$

8.1.4.4 4. Sensitivitätsanalyse

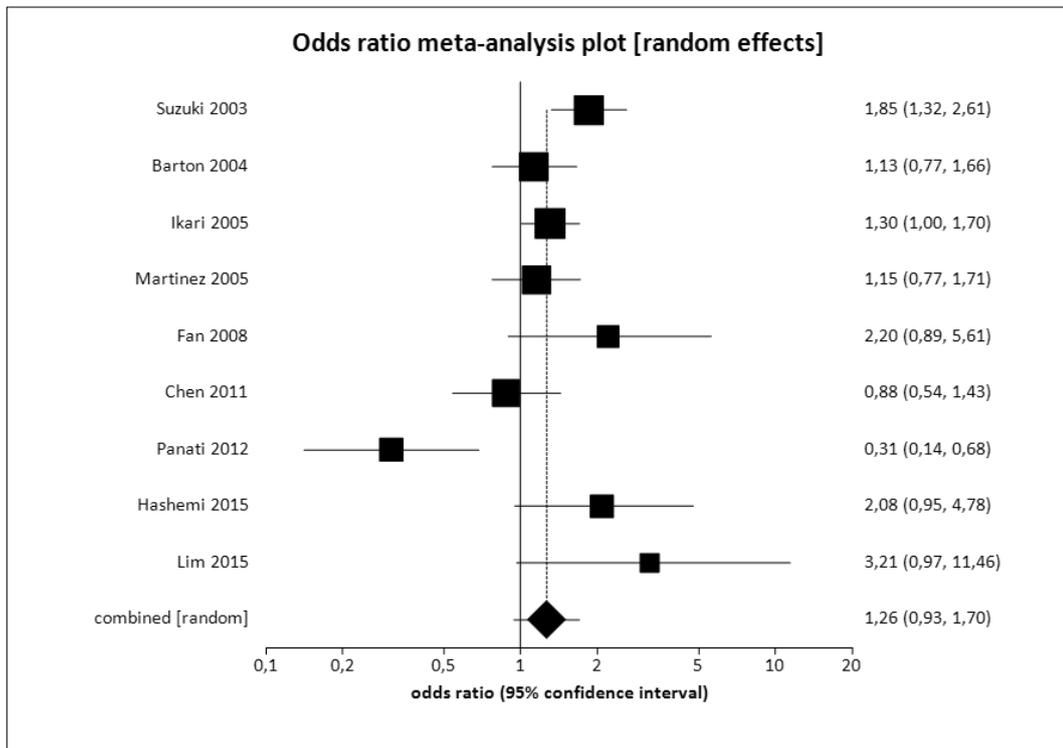


Abbildung 111: 4. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus PADI4_104

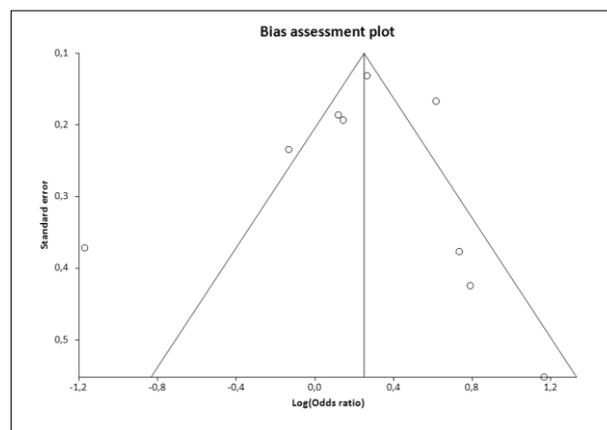


Abbildung 112: 4. Sensitivitätsanalyse PADI4_104 Funnel Plot rezessives Modell
Egger-Test $p = 0,9691$

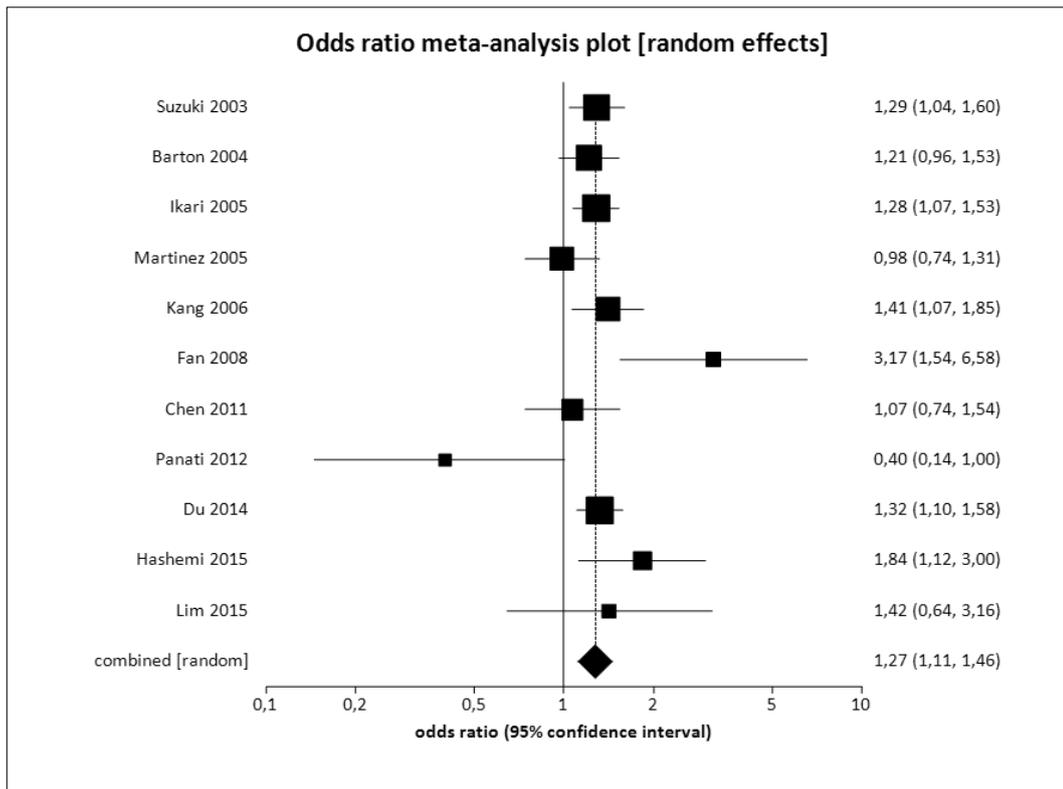


Abbildung 113: 4. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus PADI4_104

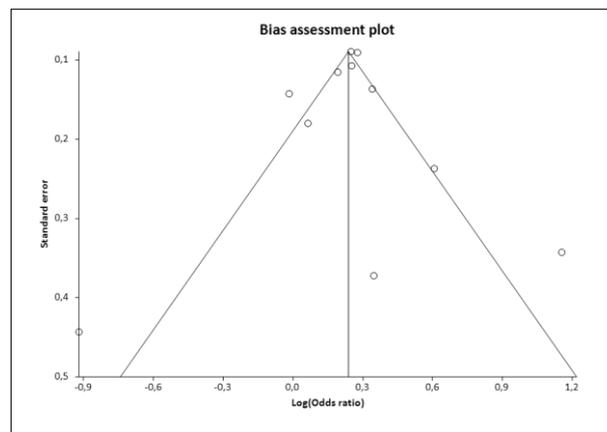


Abbildung 114: 4. Sensitivitätsanalyse PADI4_104 Funnel Plot dominantes Modell
Egger-Test $p = 0,964$

8.1.4.5 5. Sensitivitätsanalyse

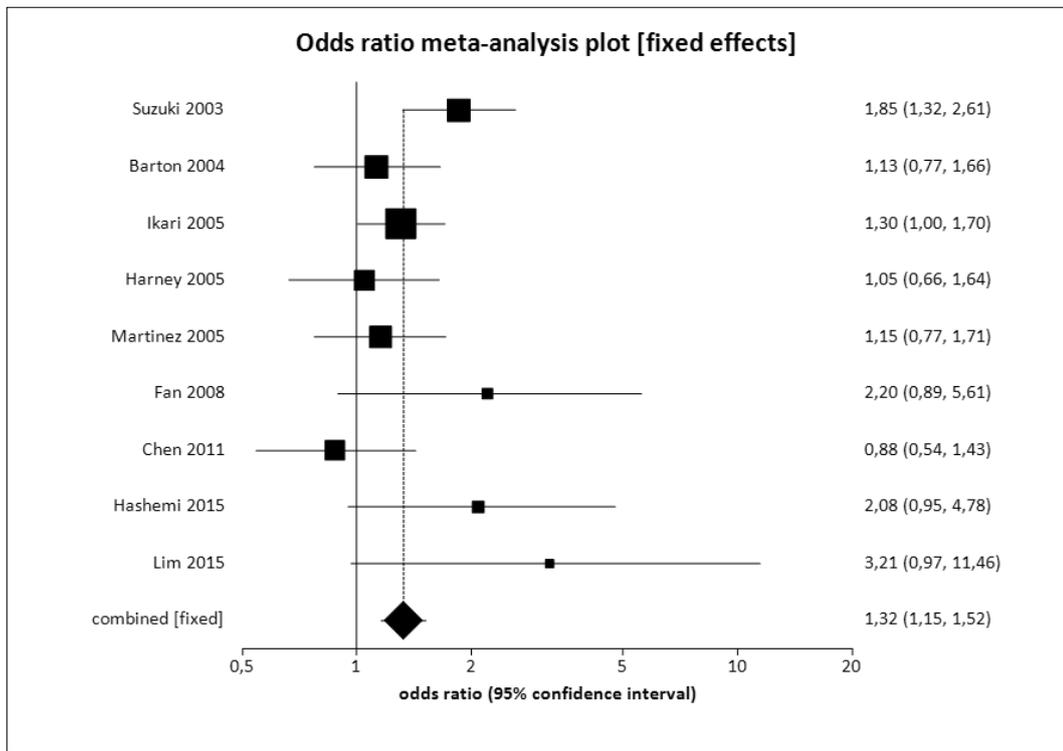


Abbildung 115: 5. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus PADI4_104

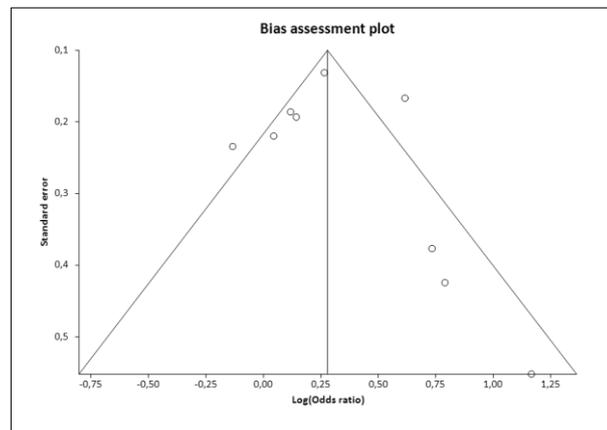


Abbildung 116: 5. Sensitivitätsanalyse PADI4_104 Funnel Plot rezessives Modell
Egger-Test p = 0,324

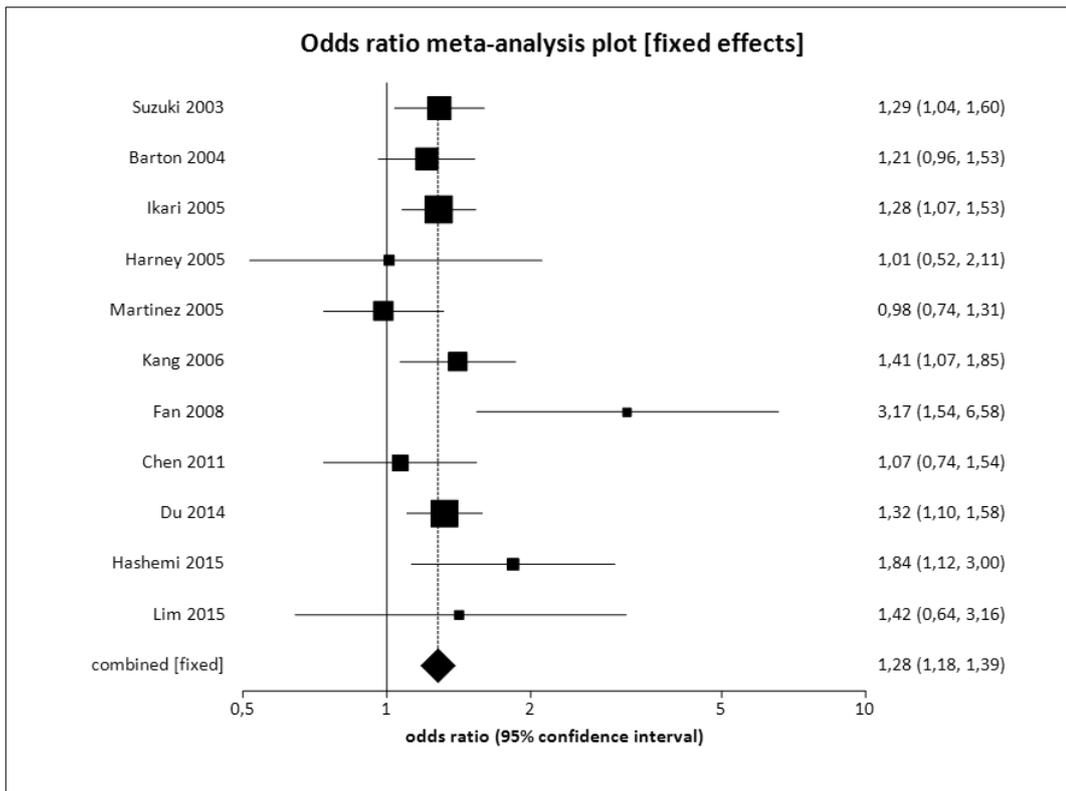


Abbildung 117: 5. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus PADI4_104

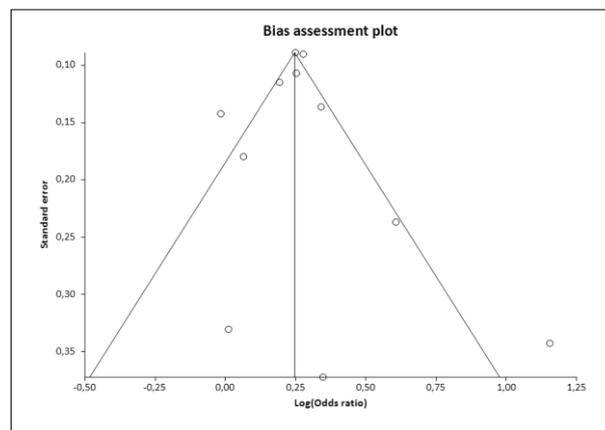


Abbildung 118: 5. Sensitivitätsanalyse PADI4_104 Funnel Plot dominantes Modell Egger-Test $p = 0,33906$

8.1.4.6 6. Sensitivitätsanalyse

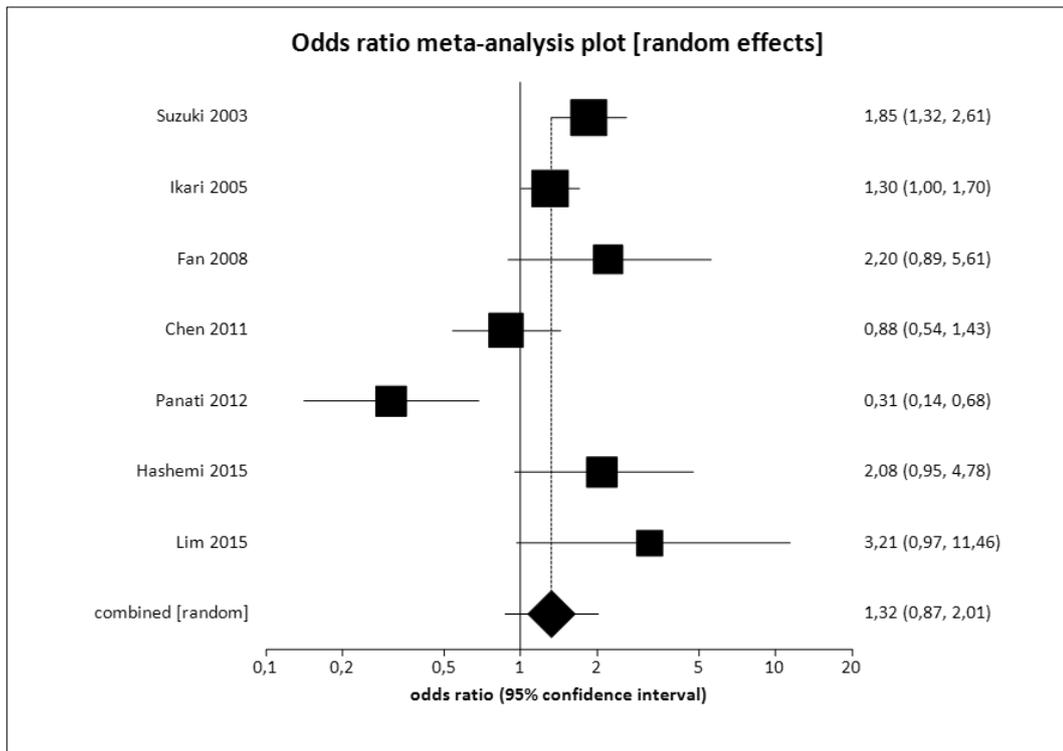


Abbildung 119: 6. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus PADI4_104

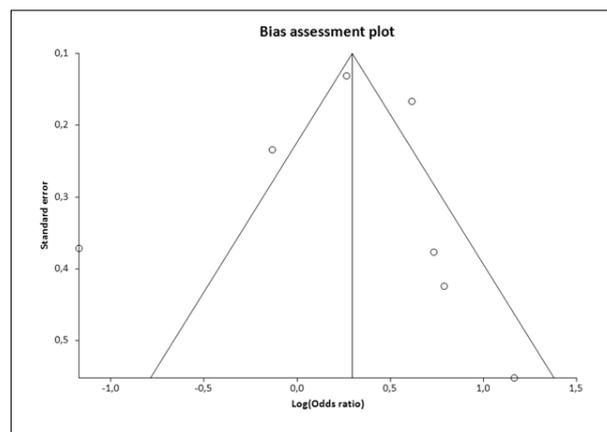


Abbildung 120: 6. Sensitivitätsanalyse PADI4_104 Funnel Plot rezessives Modell
Egger-Test $p = 0,9506$

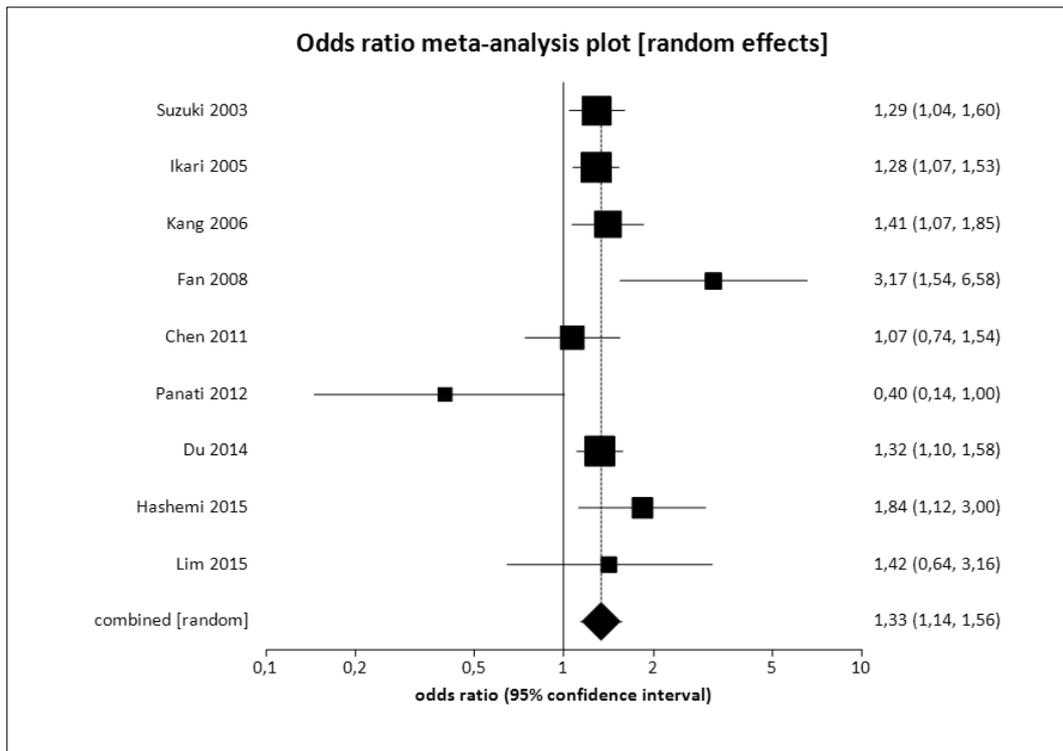


Abbildung 121: 6. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus PADI4_104

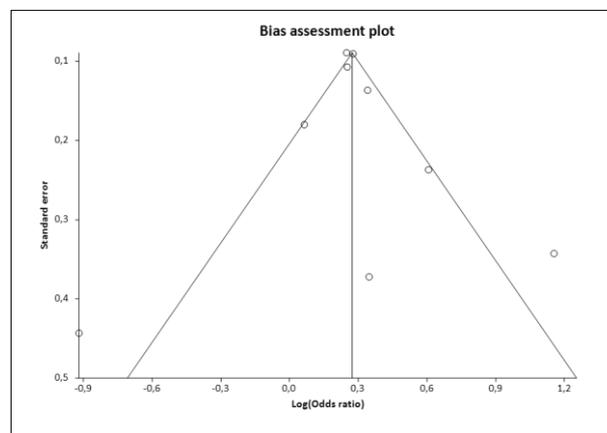


Abbildung 122: 6. Sensitivitätsanalyse PADI4_104 Funnel Plot dominantes Modell
Egger-Test $p = 0,8927$

8.1.5 Sensitivitätsanalysen Polymorphismus PADI4_94

8.1.5.1 1. Sensitivitätsanalyse

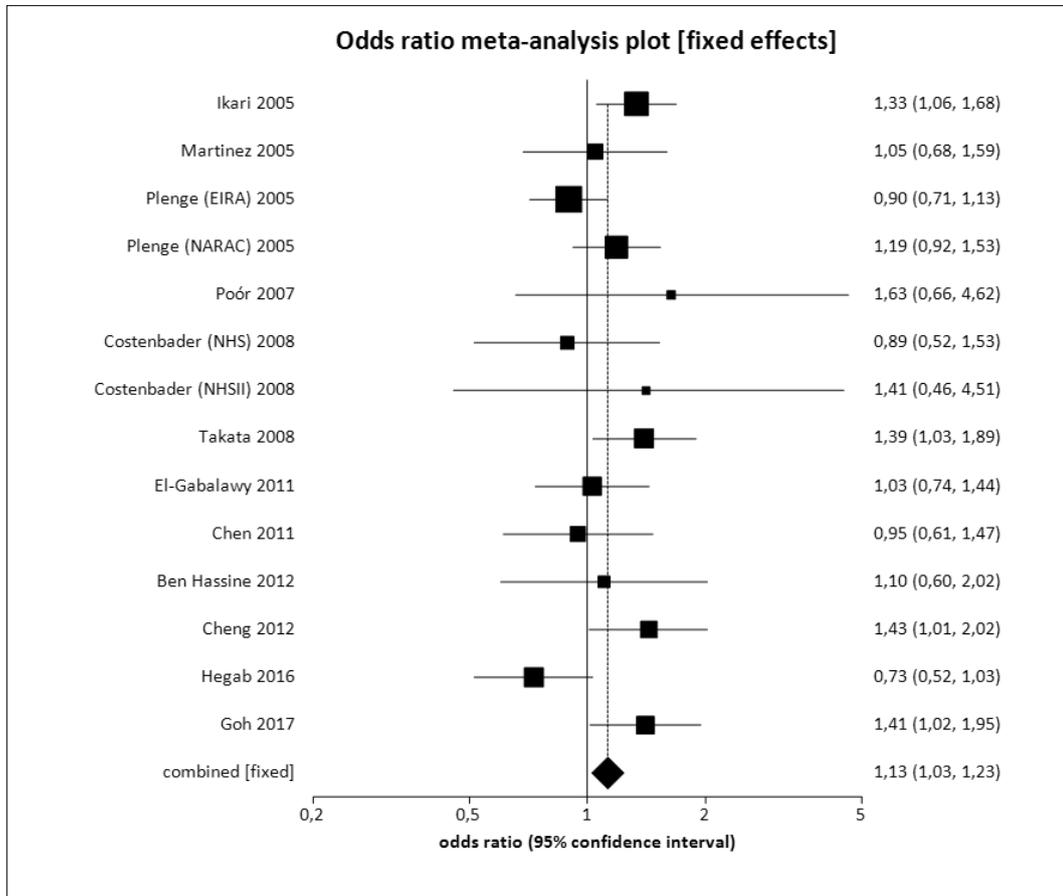


Abbildung 123: 1. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus PADI4_94

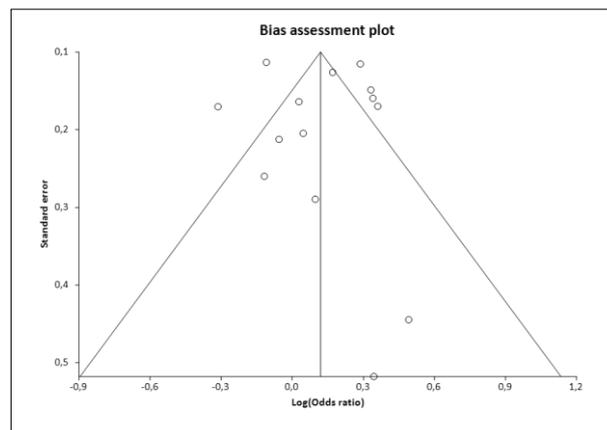


Abbildung 124: 1. Sensitivitätsanalyse PADI4_94 Funnel Plot rezessives Modell
Egger-Test $p = 0,9425$

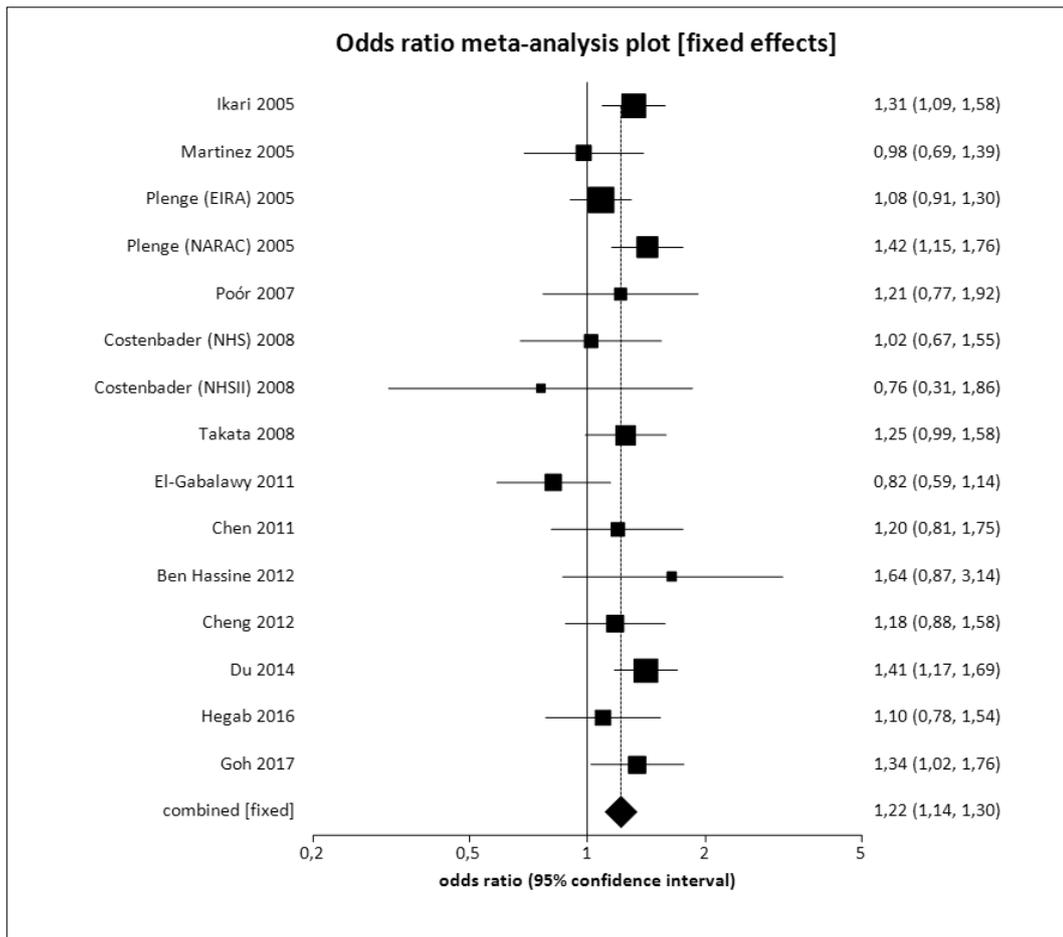


Abbildung 125:1. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus PADI4_94

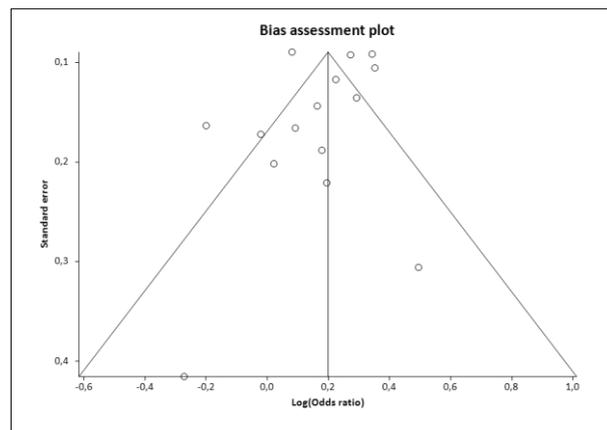


Abbildung 126: 1. Sensitivitätsanalyse PADI4_94 Funnel Plot dominantes Modell
Egger-Test $p = 0,1642$

8.1.5.2 2. Sensitivitätsanalyse

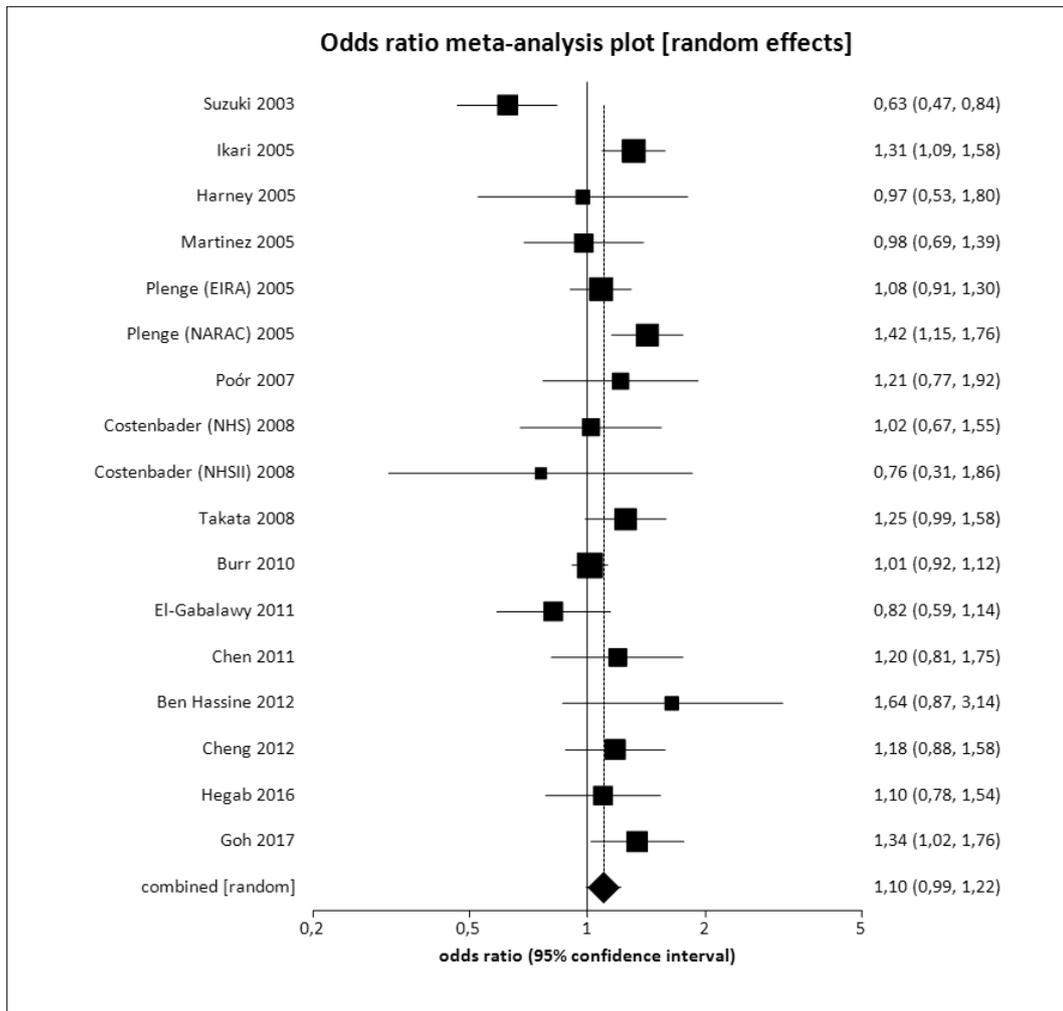


Abbildung 127: 2. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus PADI4_94

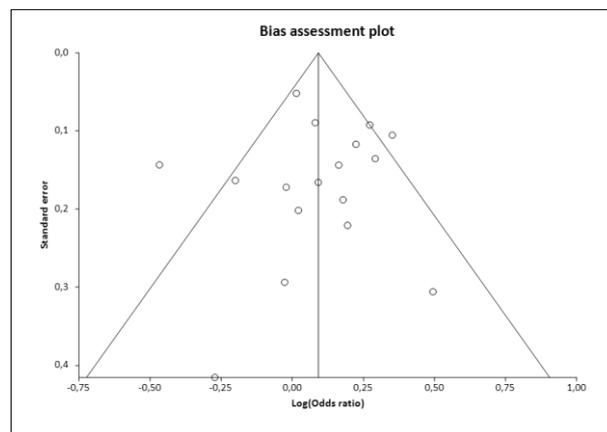


Abbildung 128: 2. Sensitivitätsanalyse PADI4_94 Funnel Plot dominantes Modell
Egger-Test $p = 0,9592$

8.1.5.3 3. Sensitivitätsanalyse

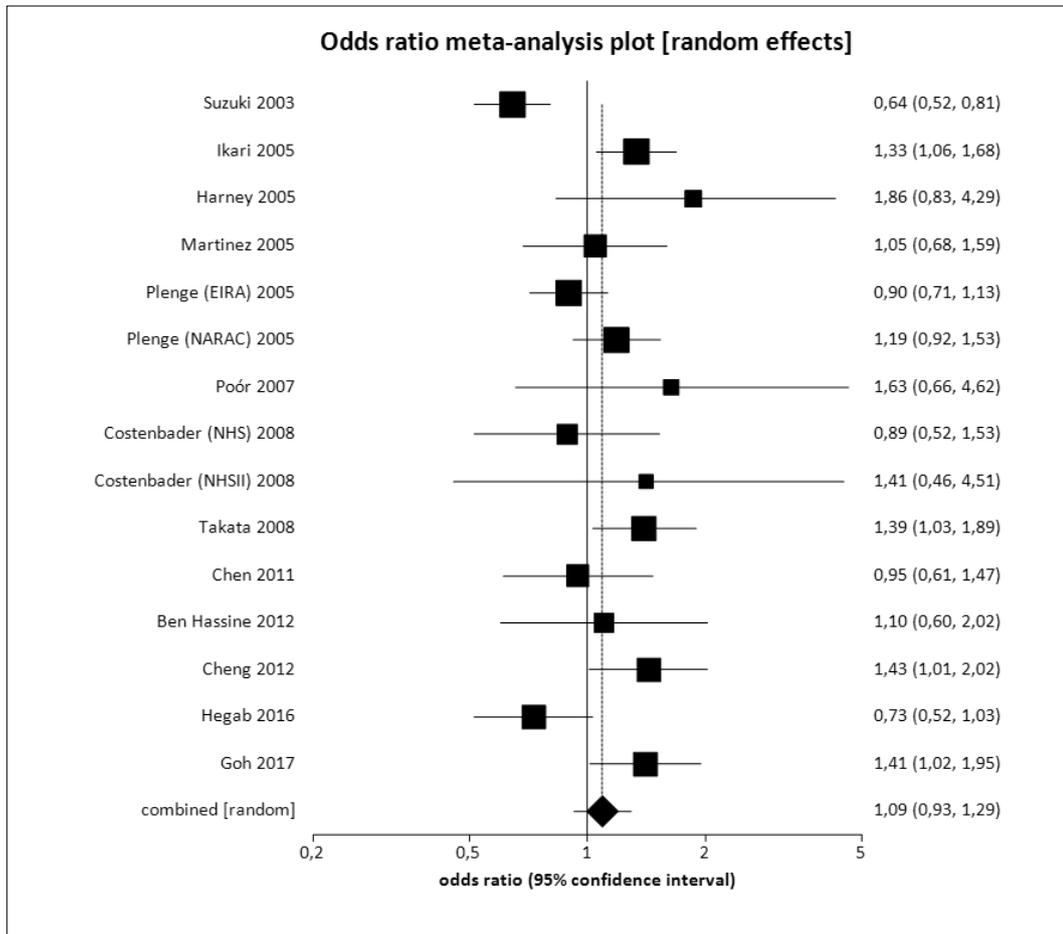


Abbildung 129: 3. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus PADI4_94

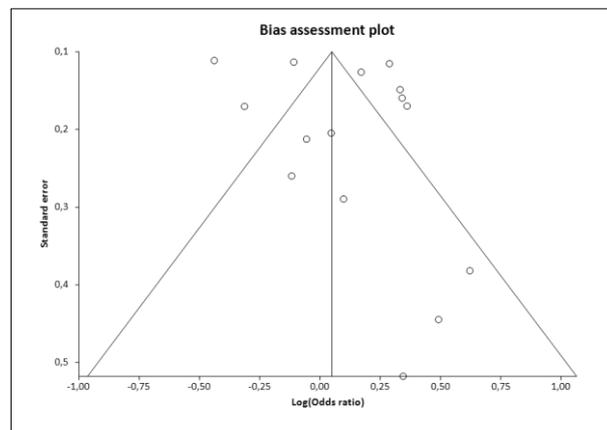


Abbildung 130: 3. Sensitivitätsanalyse PADI4_94 Funnel Plot rezessives Modell
Egger-Test $p = 0,3066$

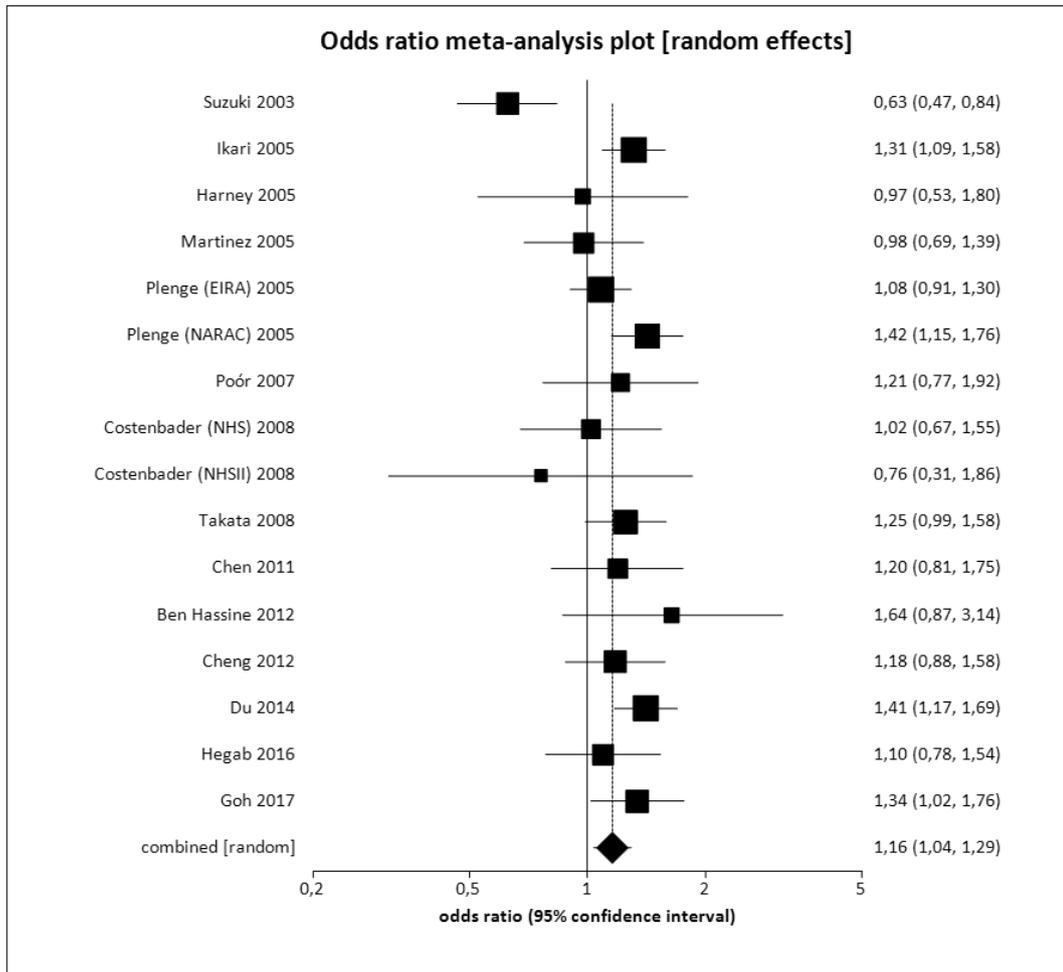


Abbildung 131: 3. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus PADI4_94

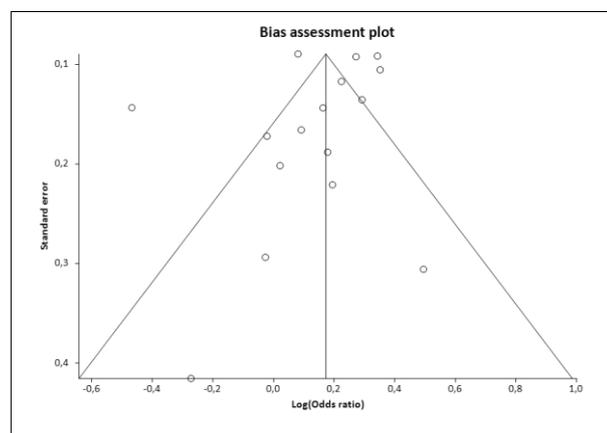


Abbildung 132: 3. Sensitivitätsanalyse PADI4_94 Funnel Plot dominantes Modell
Egger-Test $p = 0,2466$

8.1.5.4 4. Sensitivitätsanalyse

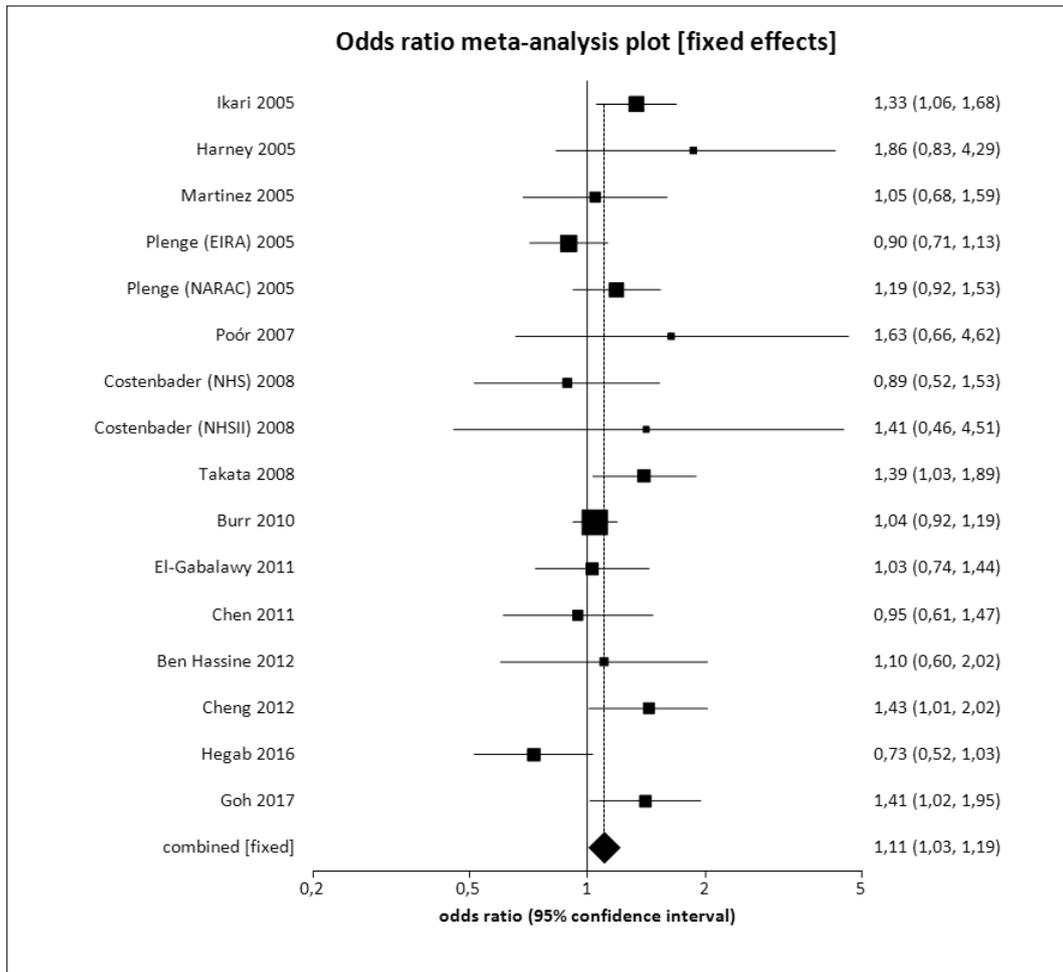


Abbildung 133: 4. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus PADI4_94

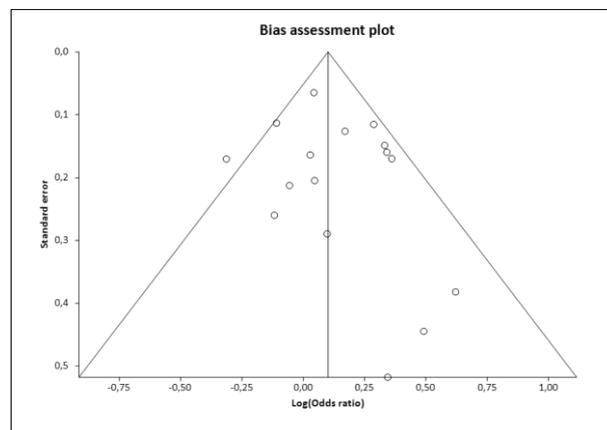


Abbildung 134: 4. Sensitivitätsanalyse PADI4_94 Funnel Plot rezessives Modell
Egger-Test $p = 0,3875$

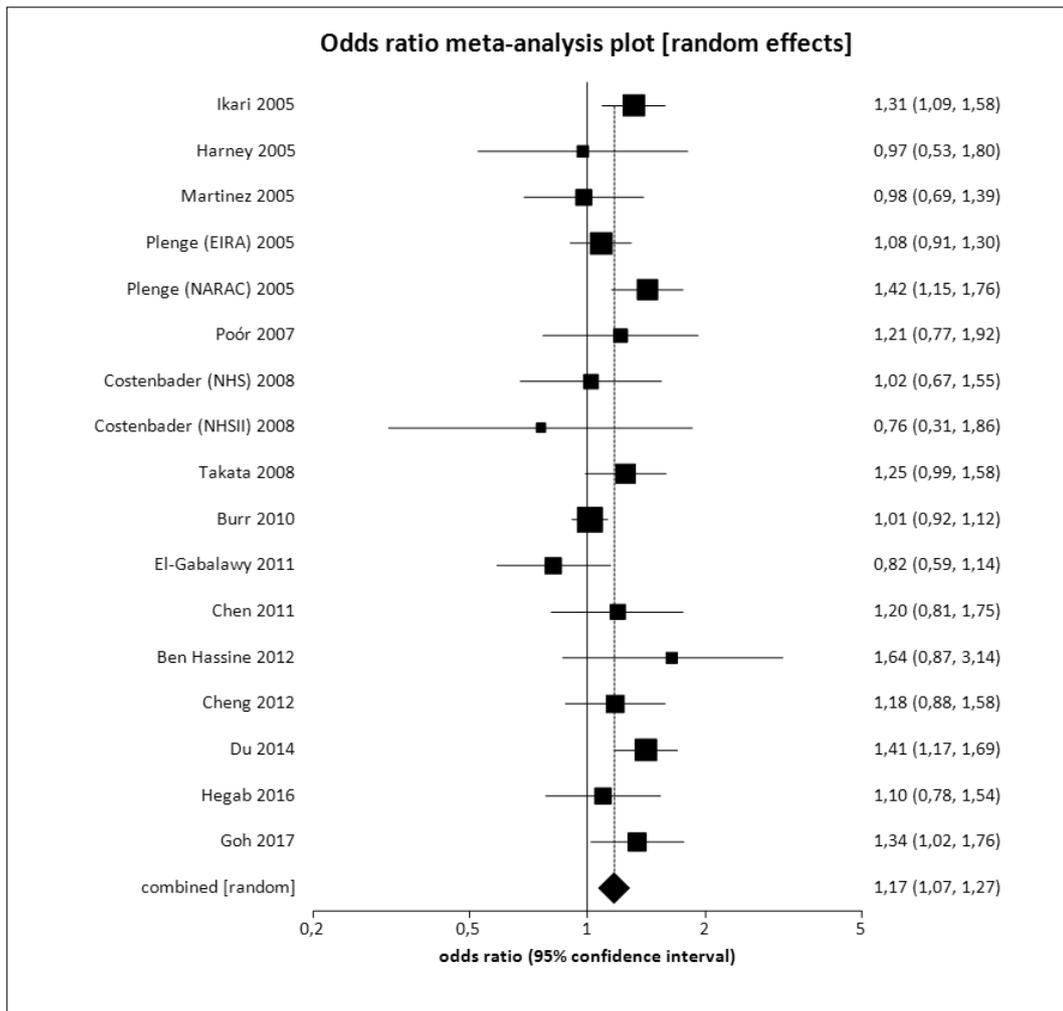


Abbildung 135: 4. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus PADI4_94

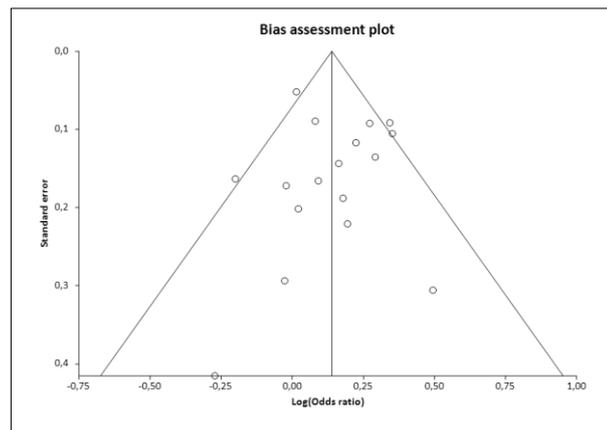


Abbildung 136: 4. Sensitivitätsanalyse PADI4_94 Funnel Plot dominantes Modell
Egger-Test $p = 0,7575$

8.1.5.5 5. Sensitivitätsanalyse

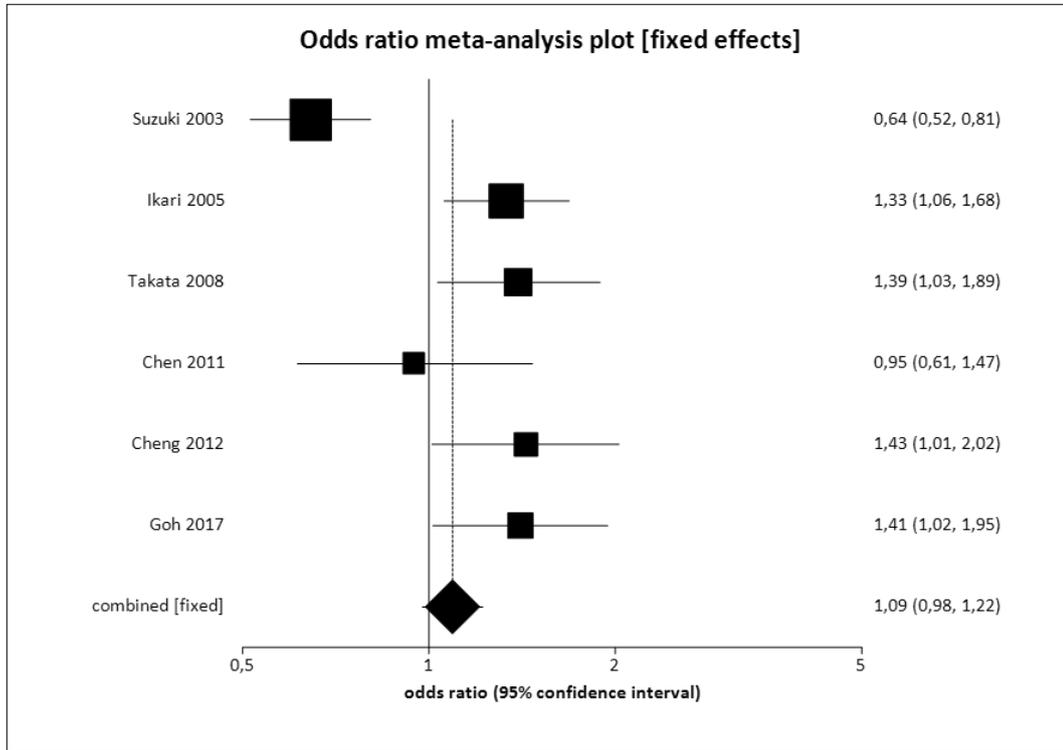


Abbildung 137: 5. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus PADI4_94.

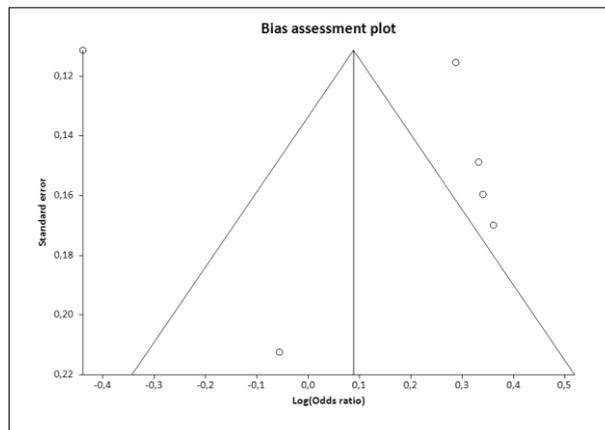


Abbildung 138: 5. Sensitivitätsanalyse PADI4_94 Funnel Plot rezessives Modell; Egger-Test $p = 0,4436$

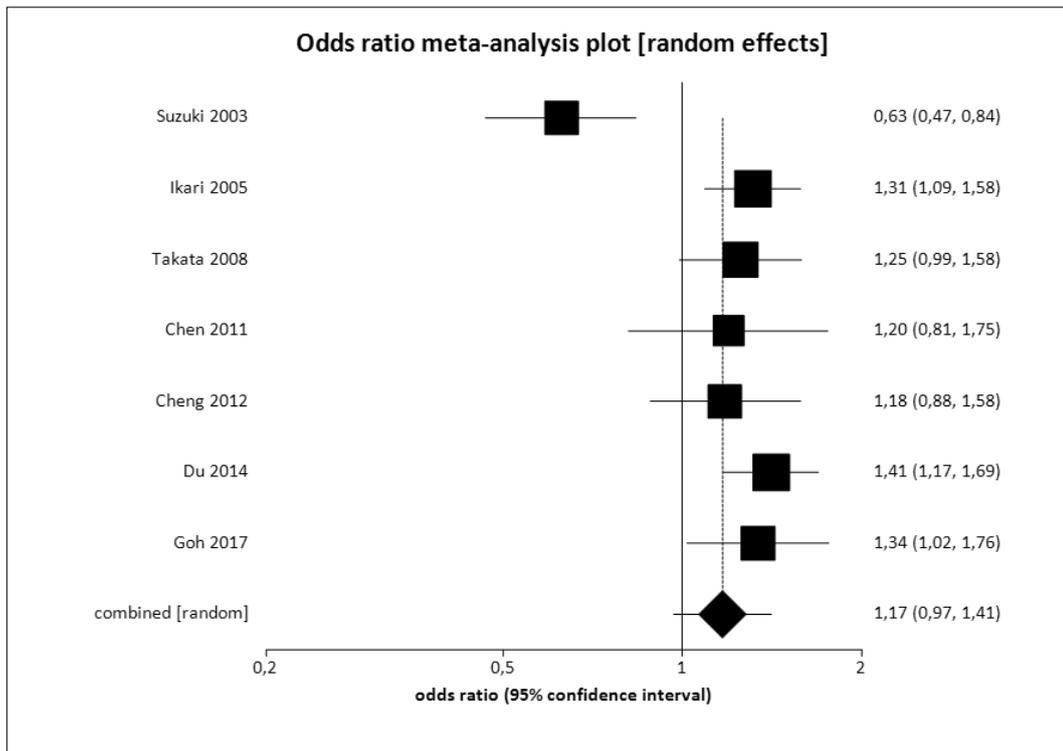


Abbildung 139: 5. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus PADI4_94

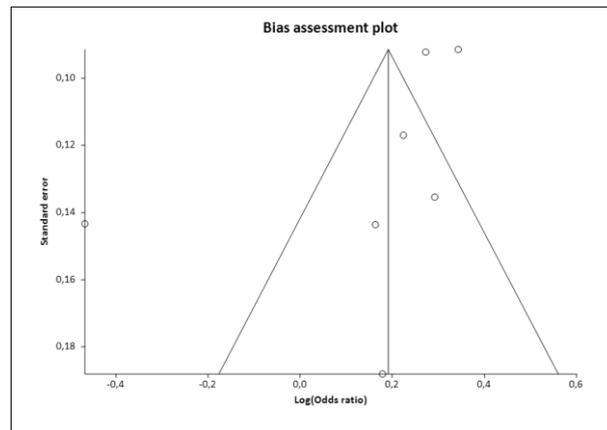


Abbildung 140: 5. Sensitivitätsanalyse PADI4_94 Funnel Plot dominantes Modell
Egger-Test $p = 0,2698$

8.1.5.6 6. Sensitivitätsanalyse

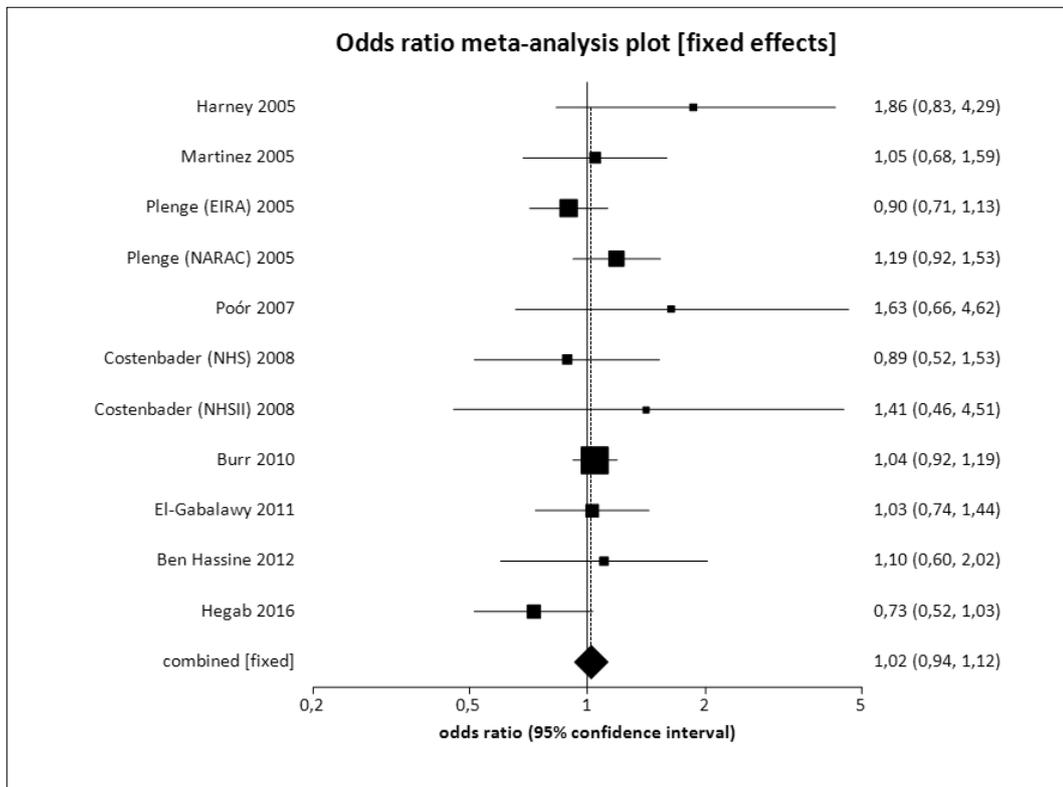


Abbildung 141: 6. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus PADI4_94

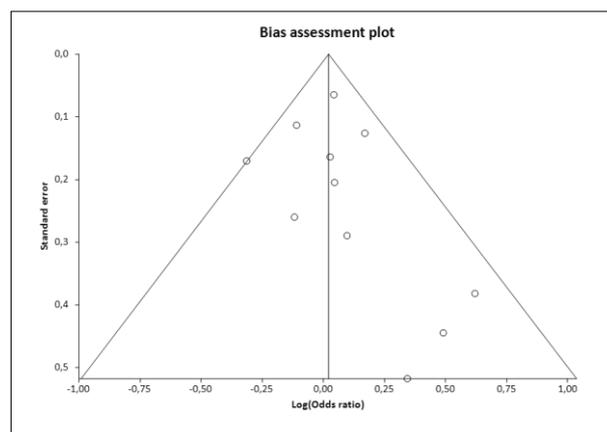


Abbildung 142: 6. Sensitivitätsanalyse PADI4_94 Funnel Plot rezessives Modell
Egger-Test $p = 0,4568$

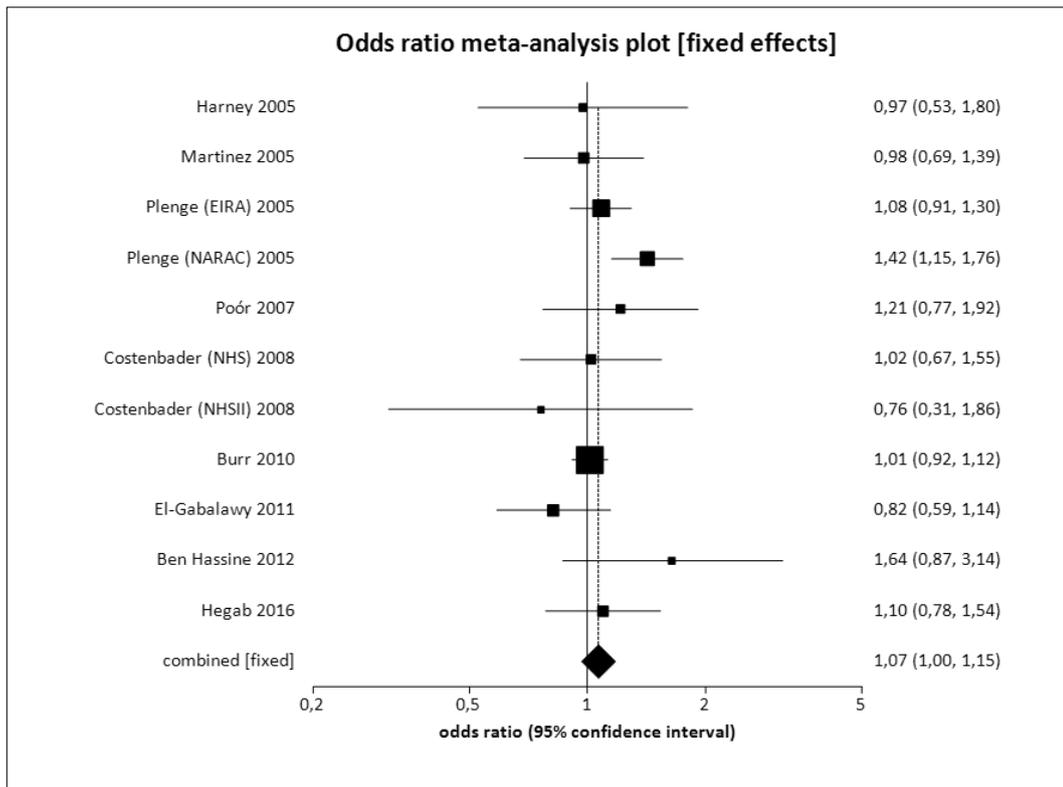


Abbildung 143: 6. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus PADI4_94

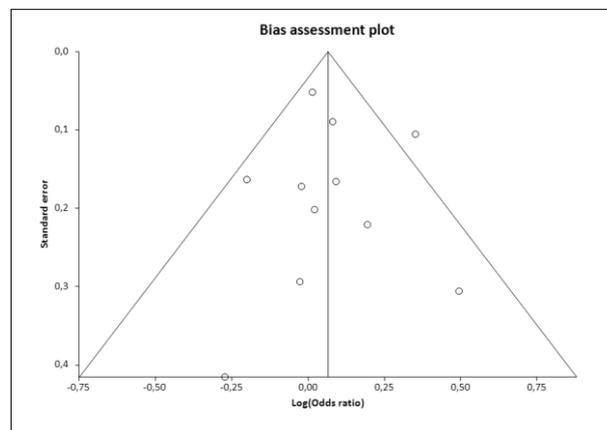


Abbildung 144: 6. Sensitivitätsanalyse PADI4_94 Funnel Plot dominantes Modell
Egger-Test $p = 0,8082$

8.1.5.7 7. Sensitivitätsanalyse

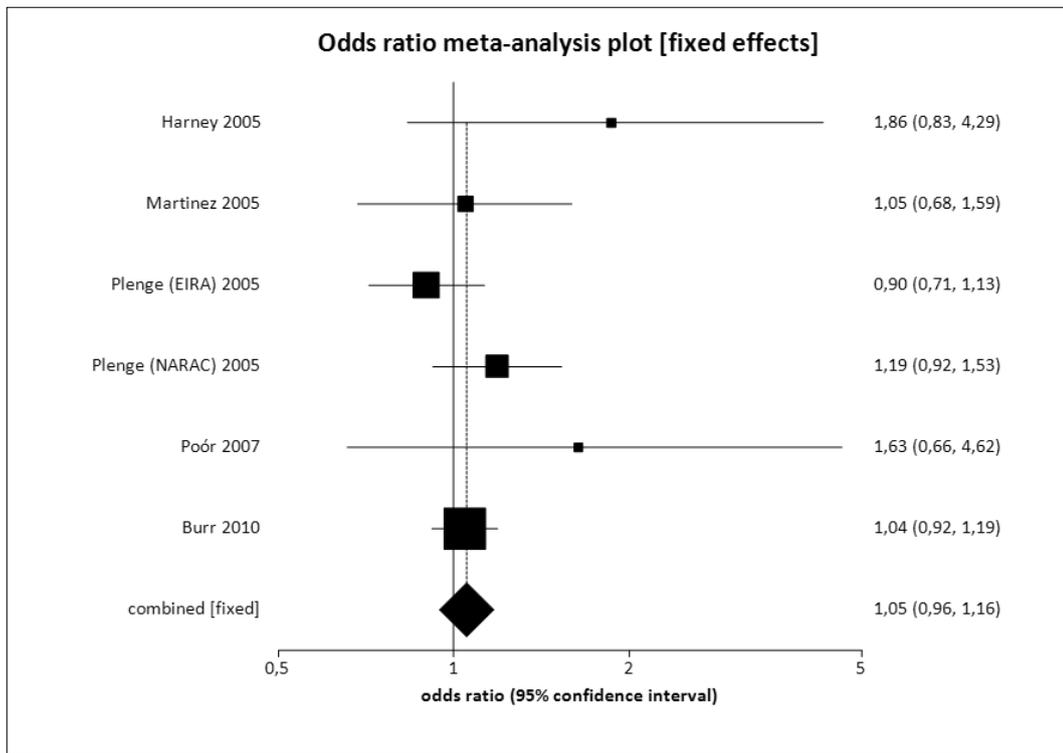


Abbildung 145: 7. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus PADI4_94

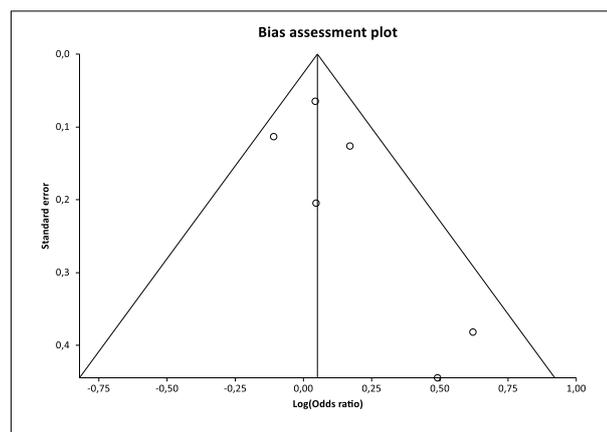


Abbildung 146: 7. Sensitivitätsanalyse PADI4_94 Funnel Plot rezessives Modell
Egger-Test $p = 0,2121$

8.1.6 Sensitivitätsanalysen Polymorphismus PTPN22 C1858T

8.1.6.1 1. Sensitivitätsanalyse

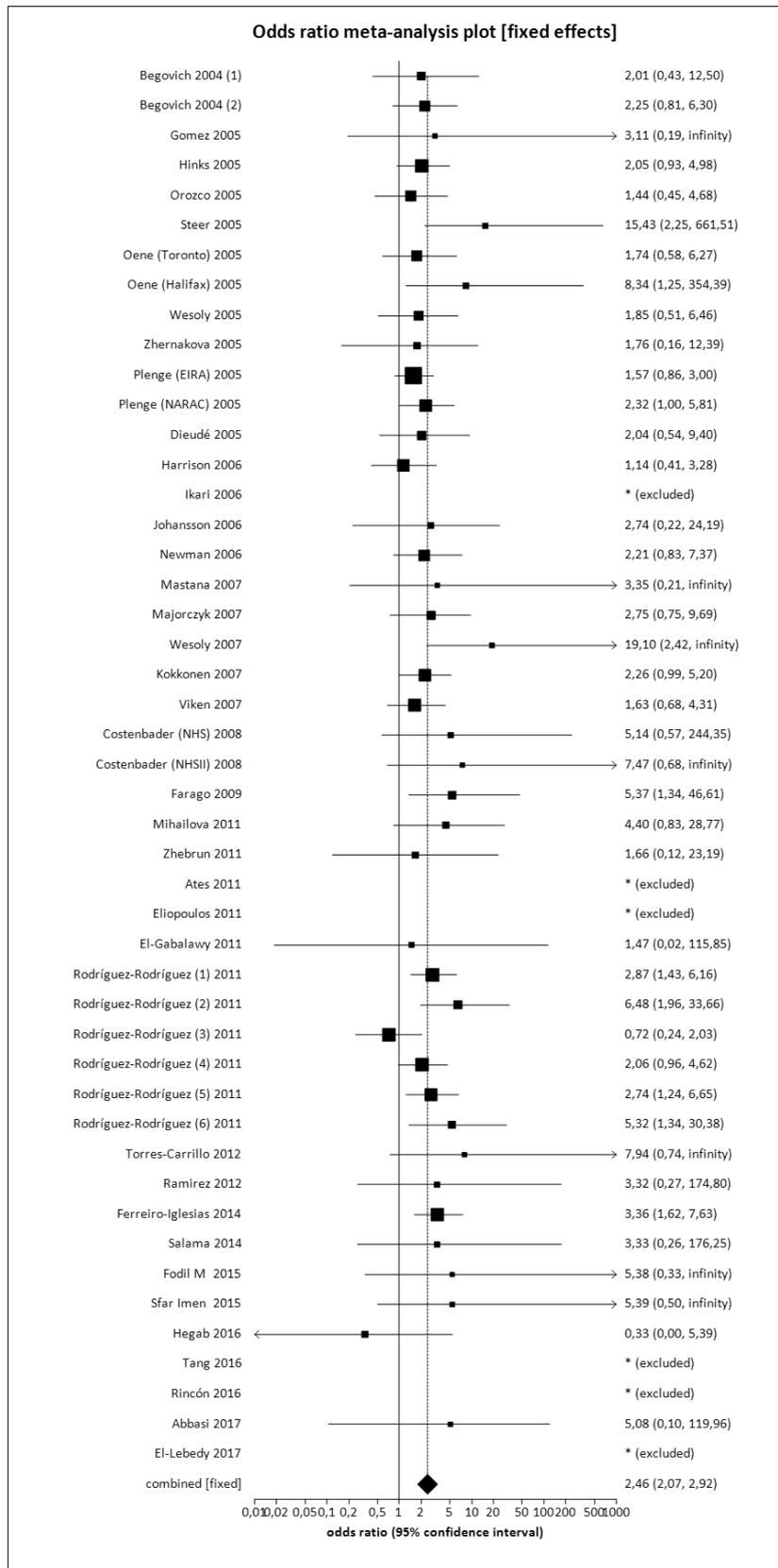


Abbildung 147: 1. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus PTPN22 C1858T



Abbildung 148: 1. Sensitivitätsanalyse PTPN22 C1858T Funnel Plot rezessives Modell
Egger-Test $p = 0,0142$

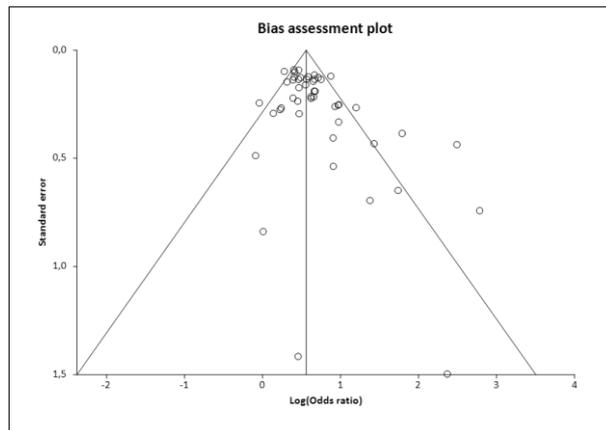


Abbildung 149: 1. Sensitivitätsanalyse PTPN22 C1858T Funnel Plot dominantes Modell
Egger-Test $p = 0,0021$

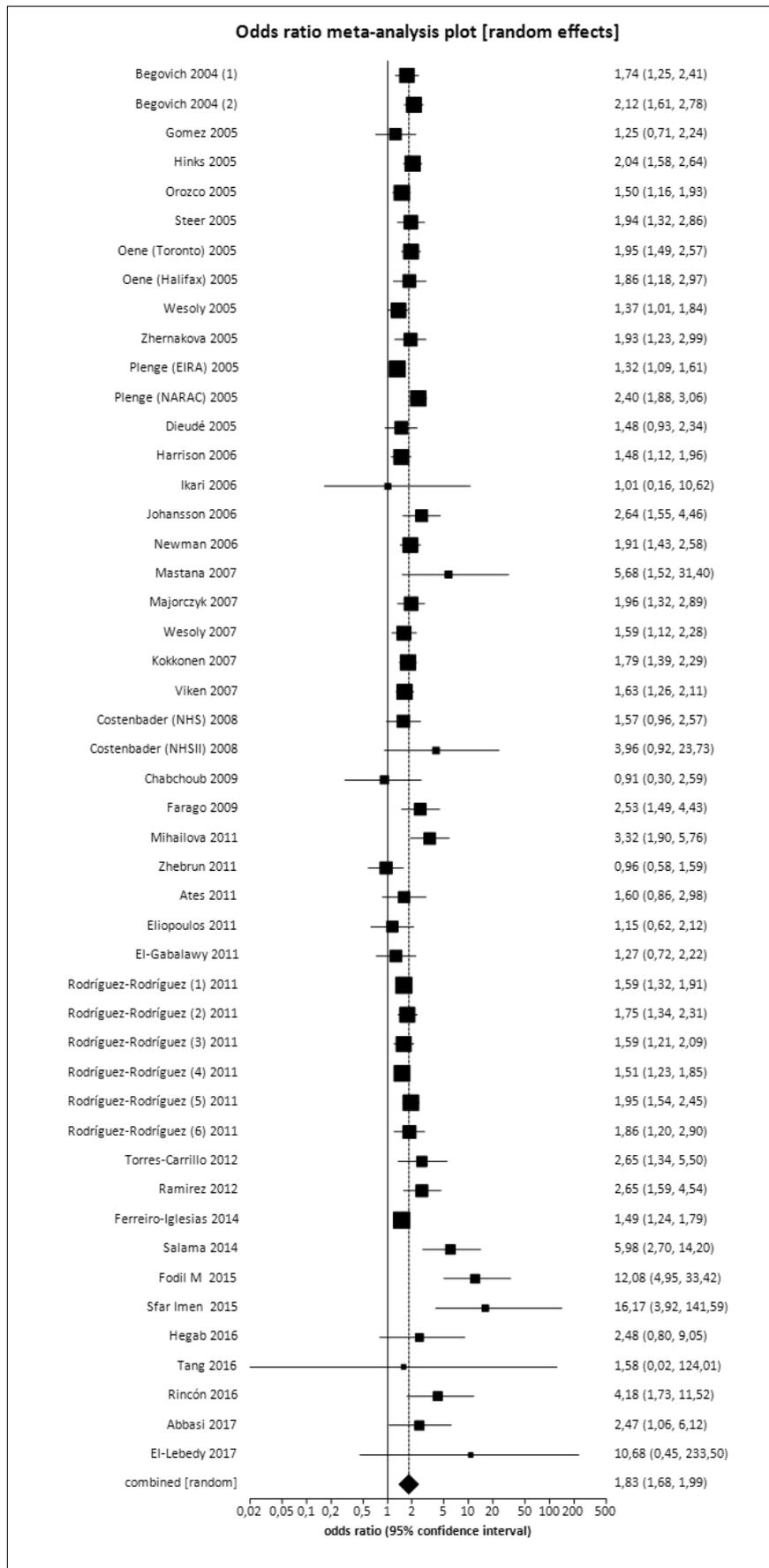


Abbildung 150: 1. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus PTPN22 C1858T

8.1.6.2 2. Sensitivitätsanalyse

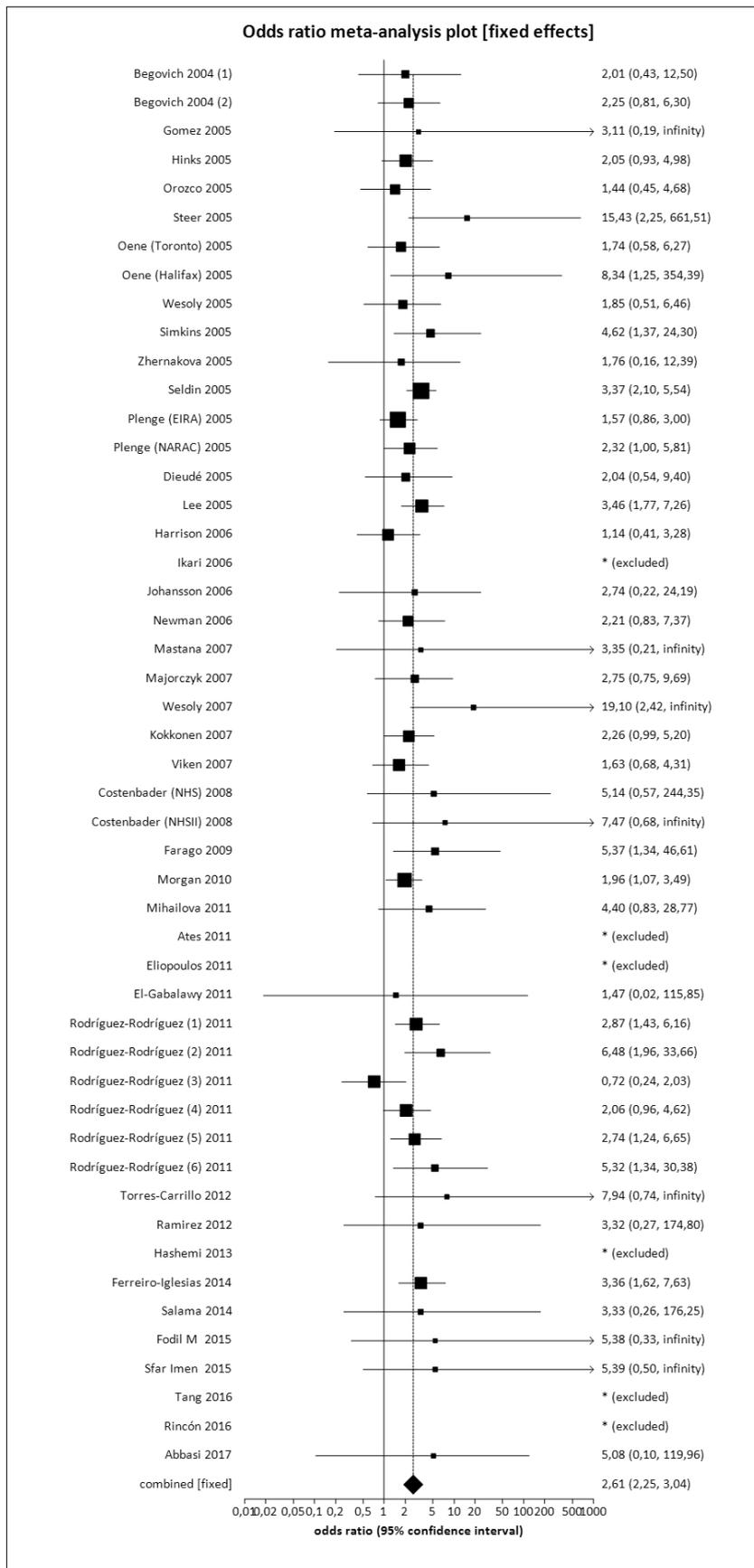


Abbildung 151: 2. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus PTPN22 C1858T

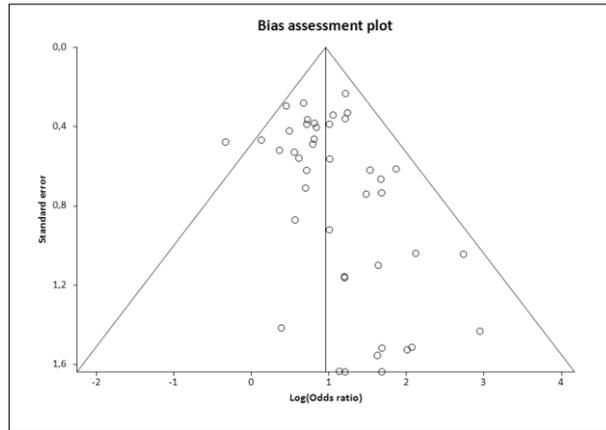


Abbildung 152: 2. Sensitivitätsanalyse PTPN22 C1858T Funnel Plot rezessives Modell
Egger-Test $p = 0,0351$

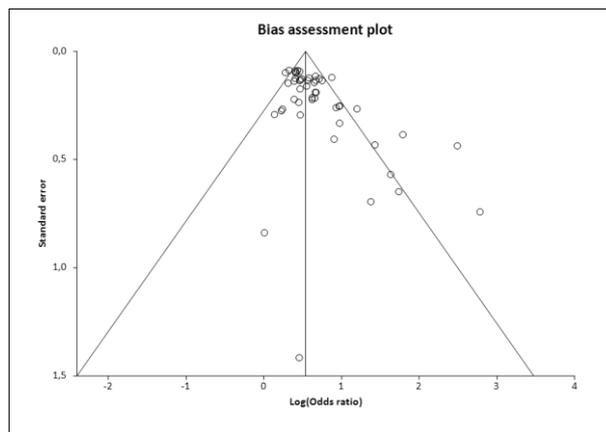


Abbildung 153: 2. Sensitivitätsanalyse PTPN22 C1858T Funnel Plot dominantes Modell
Egger-Test $p < 0,0001$

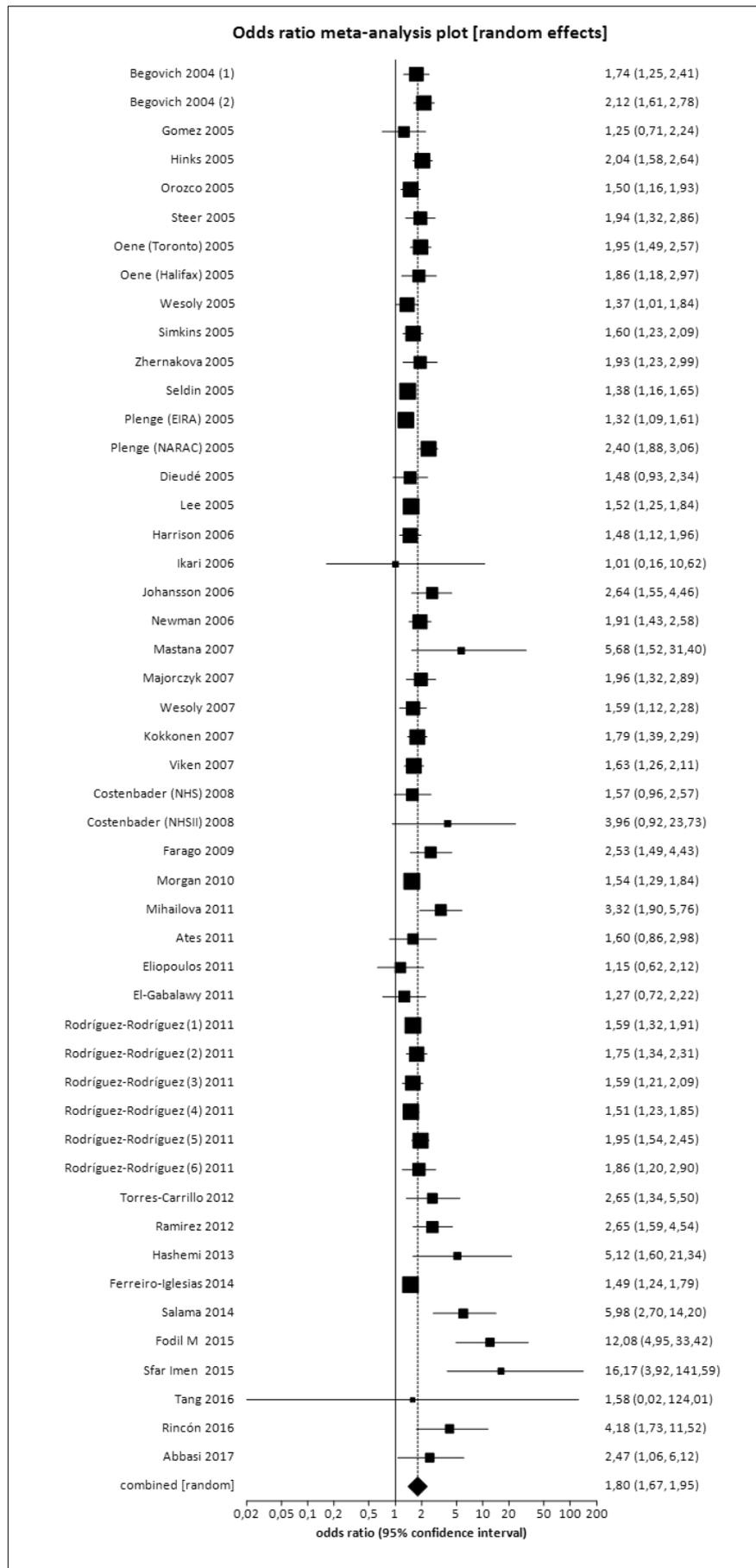


Abbildung 154: 2. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus PTPN22 C1858T

8.1.6.3 3. Sensitivitätsanalyse

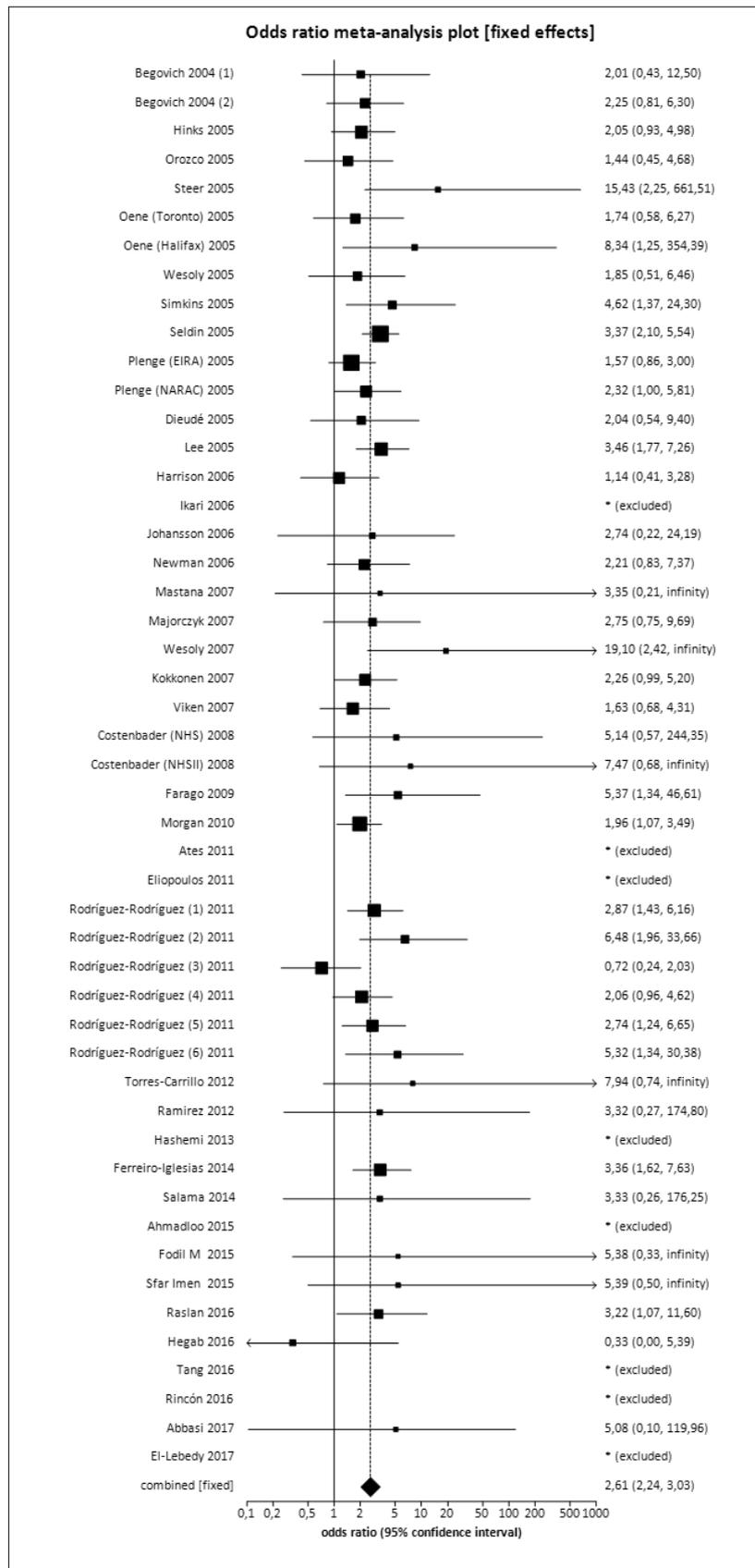


Abbildung 155: 3. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus PTPN22 C1858T

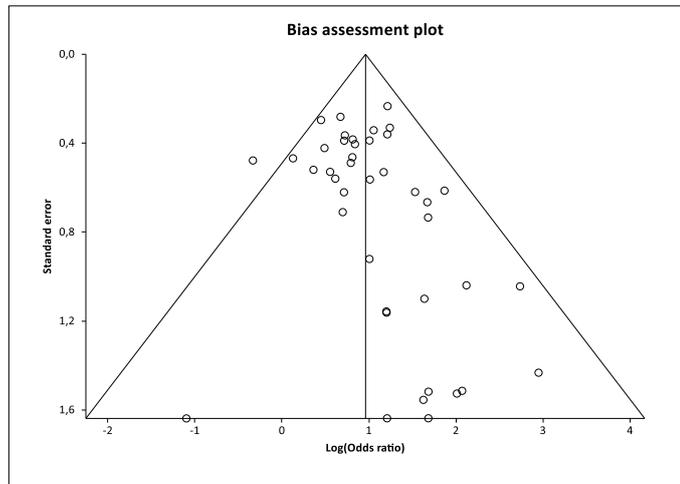


Abbildung 156: 3. Sensitivitätsanalyse PTPN22 C1858T Funnel Plot rezessives Modell
Egger-Test $p = 0,0665$

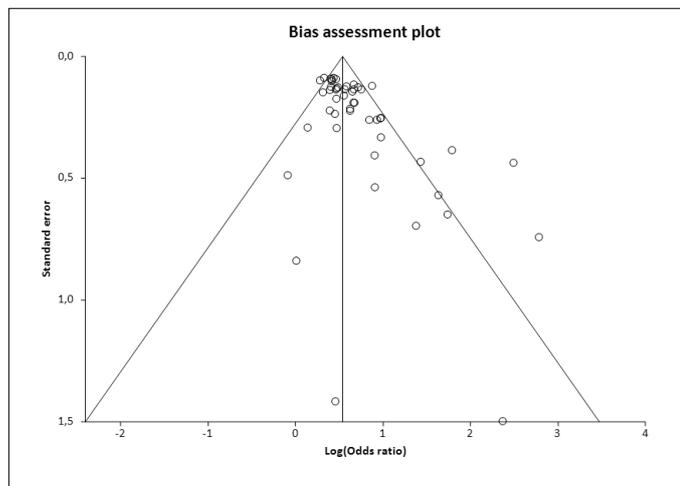


Abbildung 157: 3. Sensitivitätsanalyse PTPN22 C1858T Funnel Plot dominantes Modell
Egger-Test $p < 0,0001$

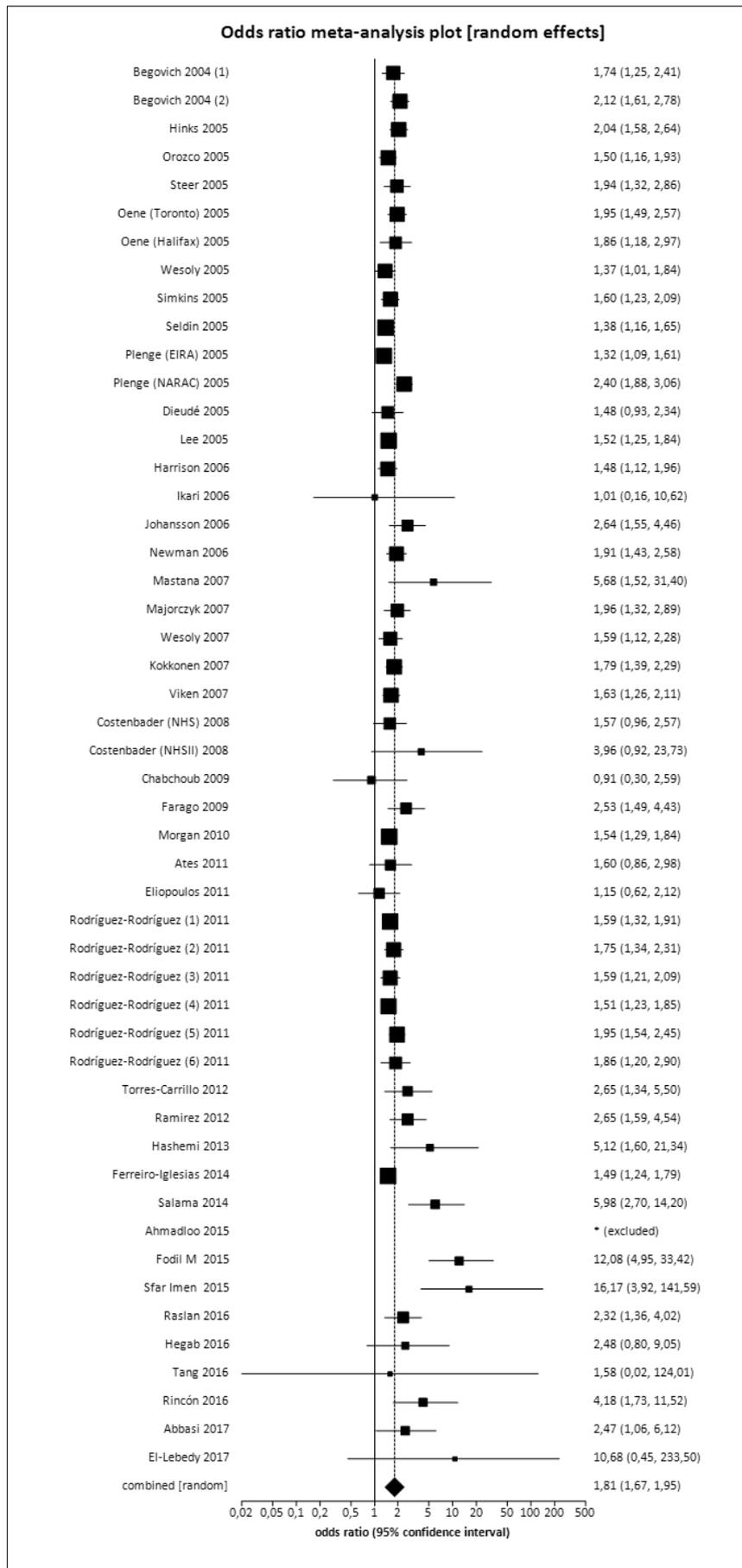


Abbildung 158: 3. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus PTPN22 C1858T

8.1.6.4 4. Sensitivitätsanalyse

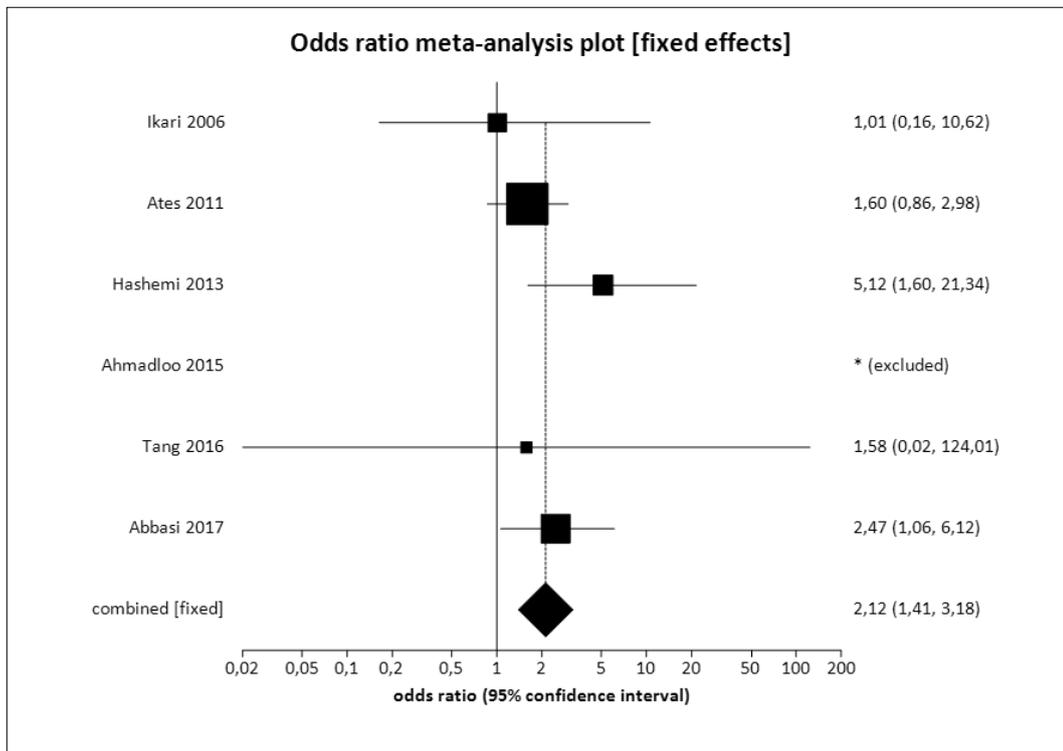


Abbildung 159: 4. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus PTPN22 C1858T

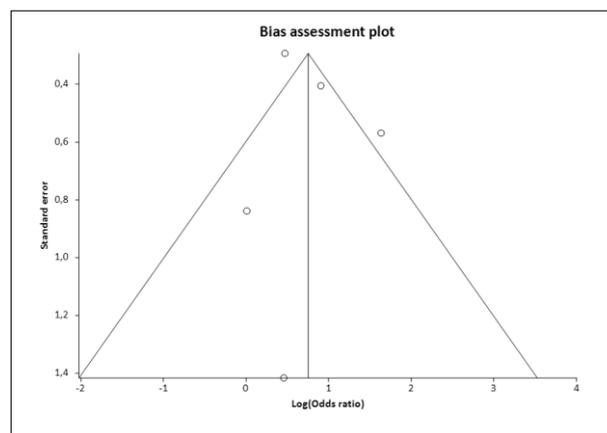


Abbildung 160: 4. Sensitivitätsanalyse PTPN22 C1858T Funnel Plot dominantes Modell Egger-Test $p = 0,8671$

8.1.6.5 5. Sensitivitätsanalyse

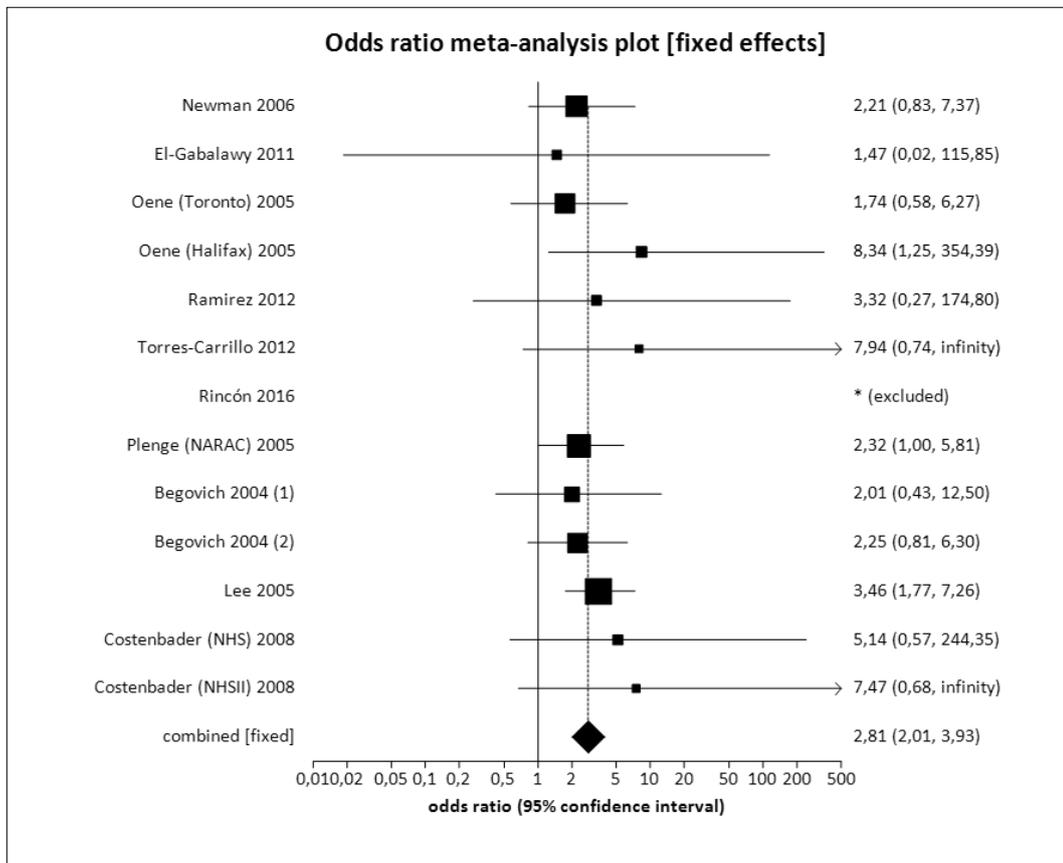


Abbildung 161: 5. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus PTPN22 C1858T

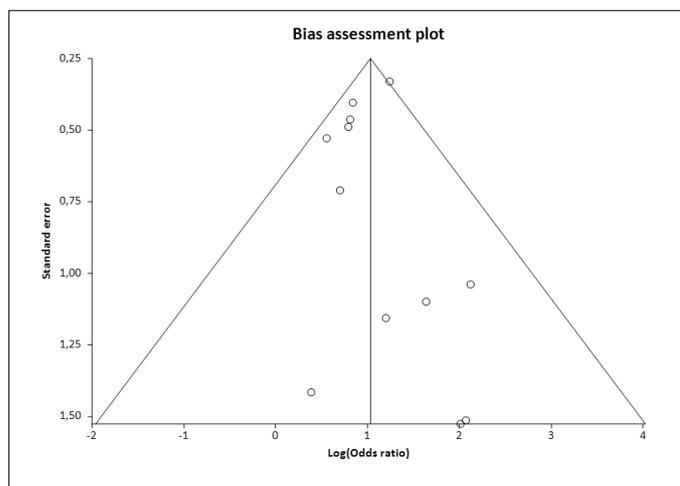


Abbildung 162: 5. Sensitivitätsanalyse PTPN22 C1858T Funnel Plot rezessives Modell Egger-Test $p = 0,5736$

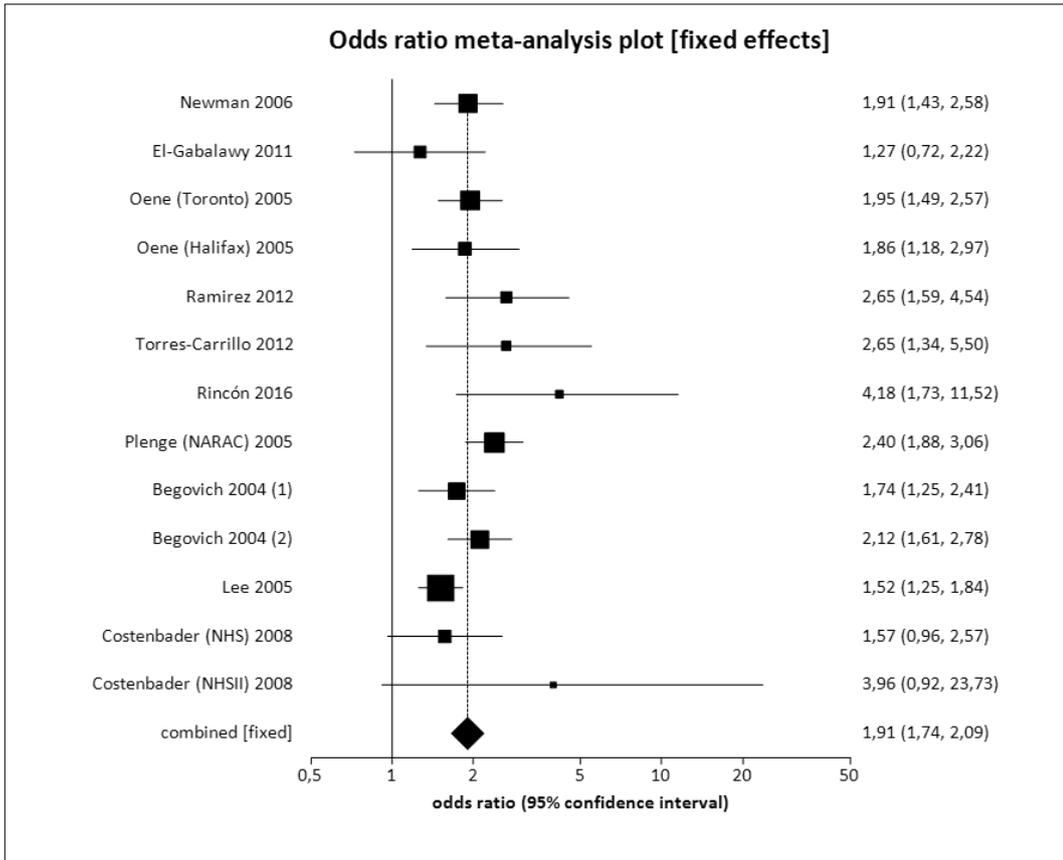


Abbildung 163: 5. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus PTPN22 C1858T

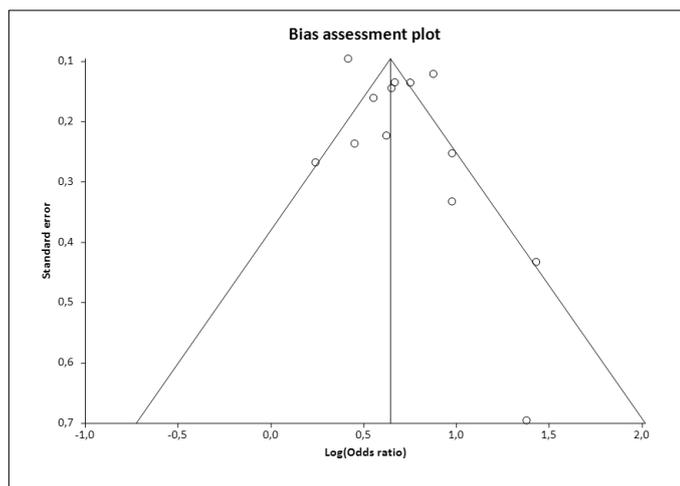


Abbildung 164: 5. Sensitivitätsanalyse PTPN22 C1858T Funnel Plot dominantes Modell
Egger-Test $p = 0,1624$

8.1.6.6 6. Sensitivitätsanalyse

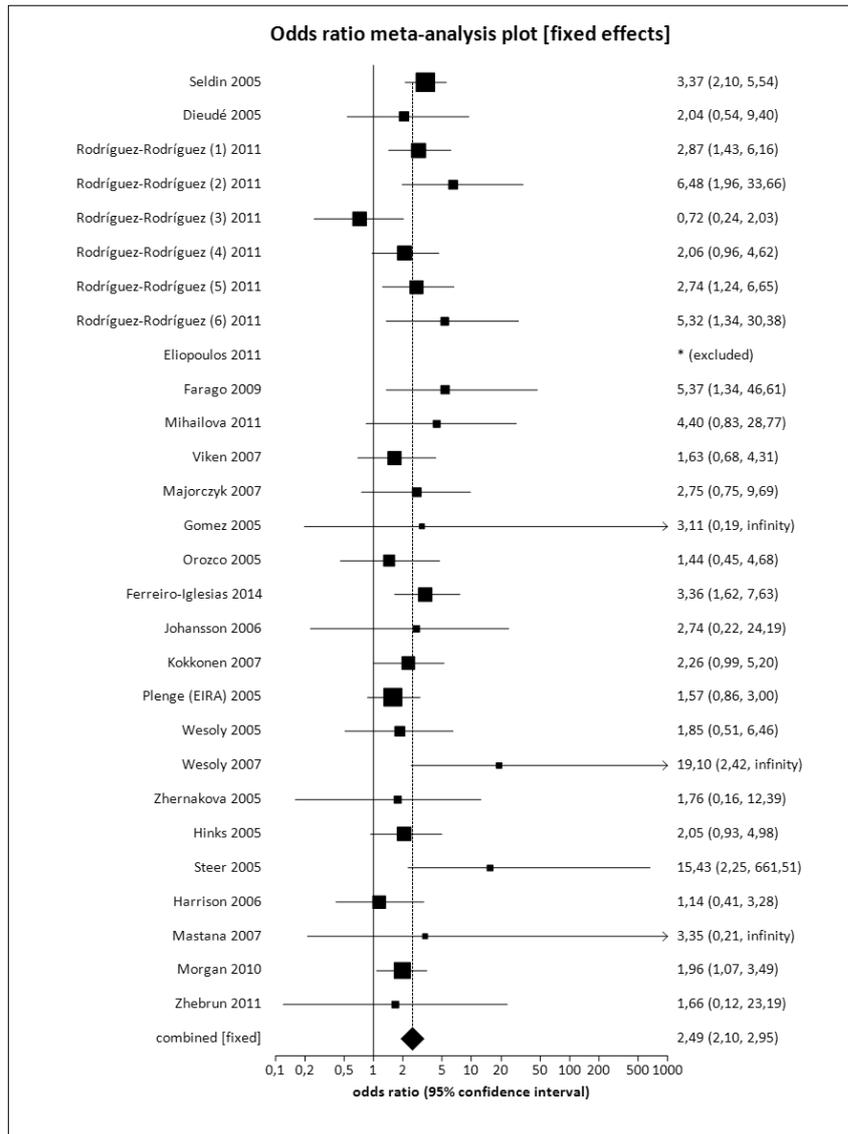


Abbildung 165: 6. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus PTPN22 C1858T

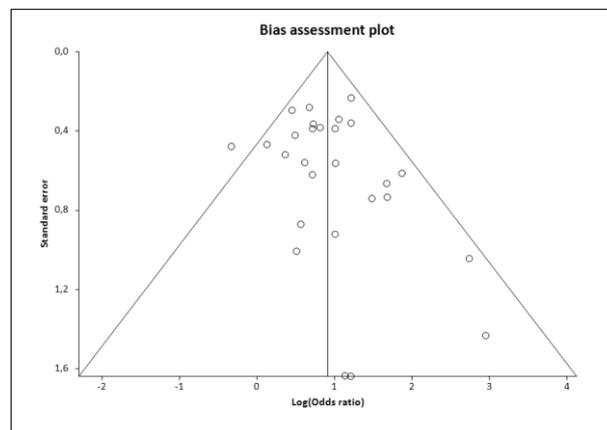


Abbildung 166: 6. Sensitivitätsanalyse PTPN22 C1858T Funnel Plot rezessives Modell Egger-Test p = 0,2761

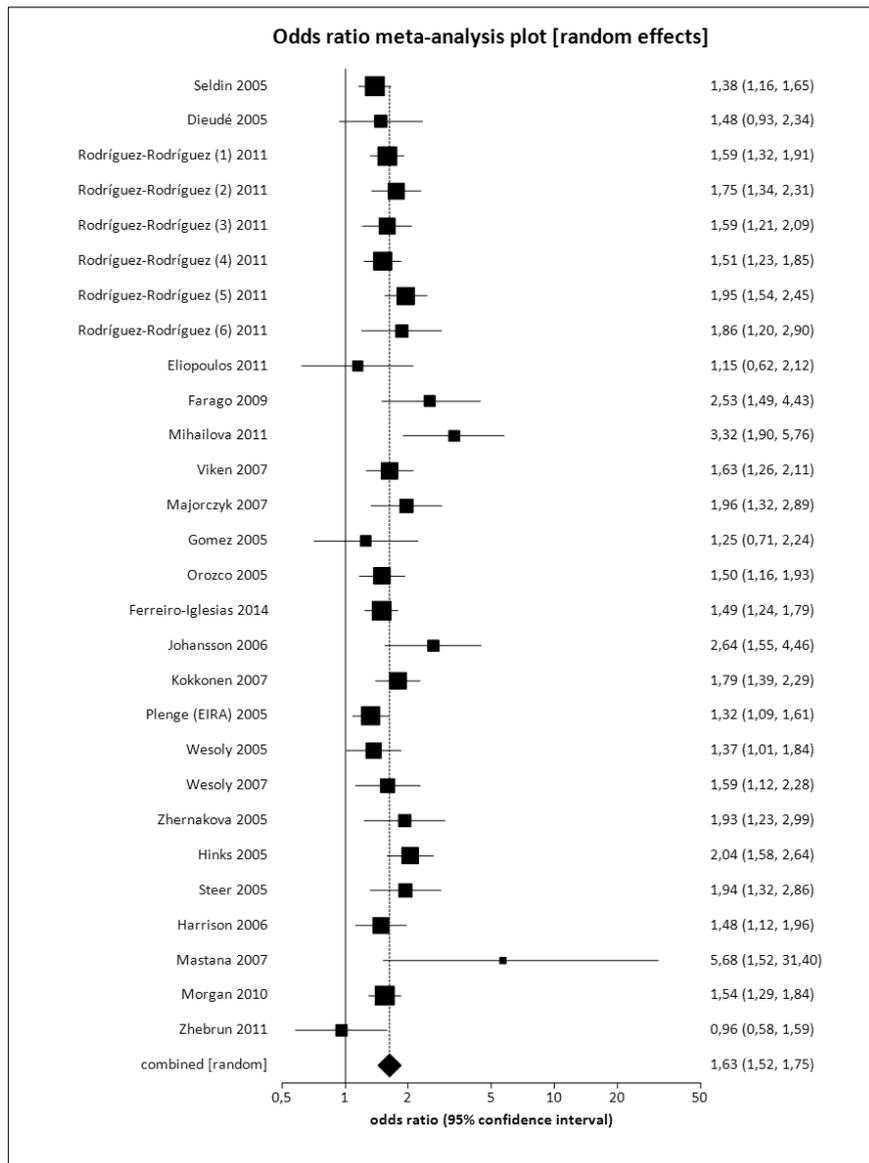


Abbildung 167: 6. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus PTPN22 C1858T.

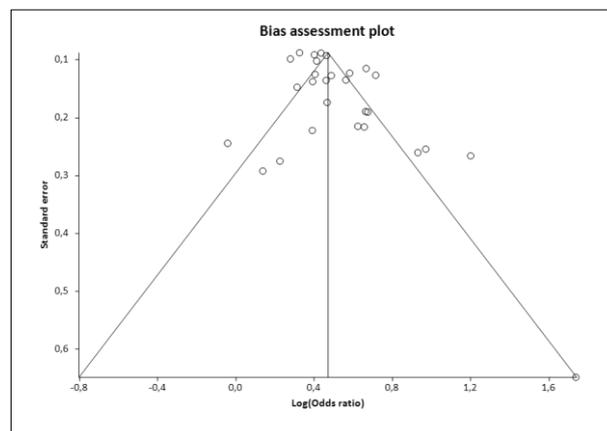


Abbildung 168: 6. Sensitivitätsanalyse PTPN22 C1858T Funnel Plot dominantes Modell Egger-Test $p = 0,0296$

8.1.6.7 7. Sensitivitätsanalyse

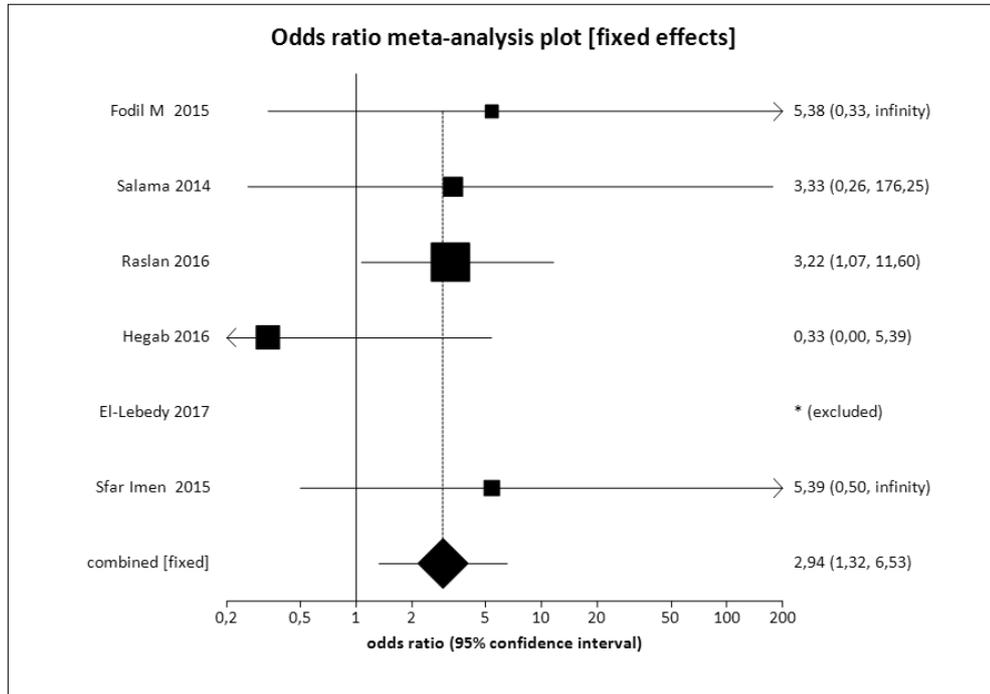


Abbildung 169: 7. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus PTPN22 C1858

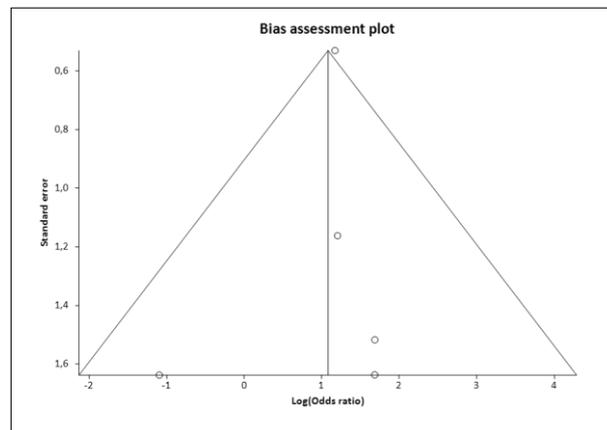


Abbildung 170: 7. Sensitivitätsanalyse PTPN22 C1858T Funnel Plot rezessives Modell
Egger-Test $p = 0,6998$

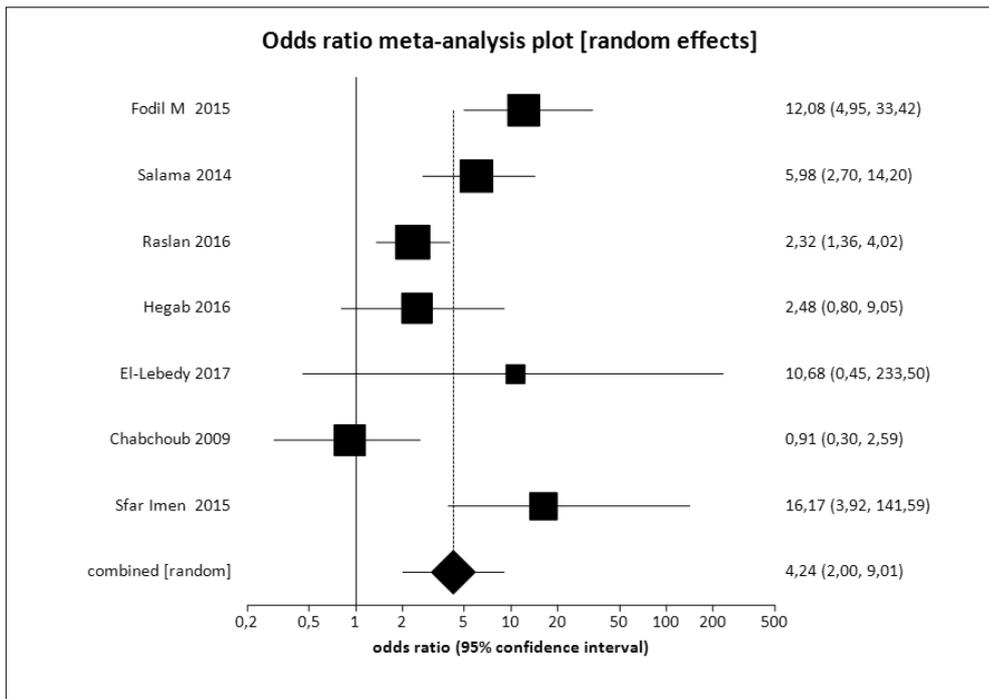


Abbildung 171: 7. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus PTPN22 C1858T



Abbildung 172: 7. Sensitivitätsanalyse PTPN22 C1858T Funnel Plot dominantes Modell
Egger-Test $p = 0,4458$

8.1.7 Sensitivitätsanalysen Polymorphismus RUNX1 G24658C

8.1.7.1 1. Sensitivitätsanalyse

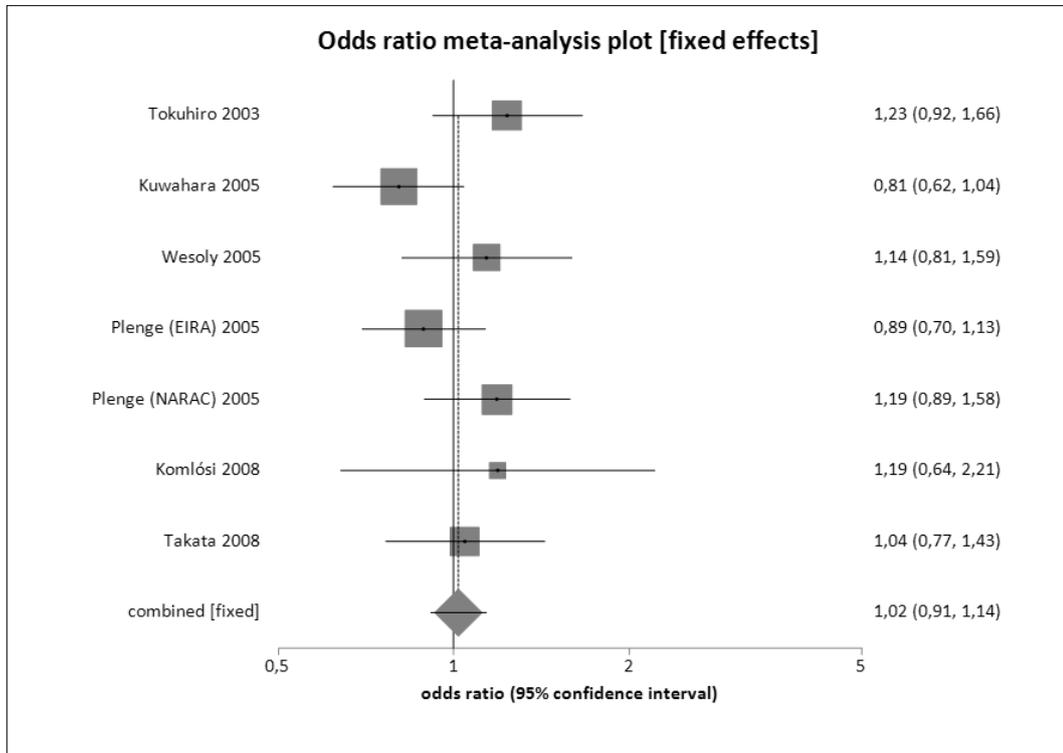


Abbildung 173: 1. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus RUNX1 G24658C

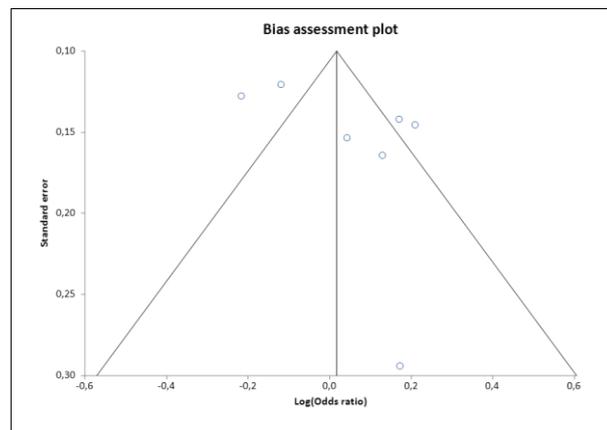


Abbildung 174: 1. Sensitivitätsanalyse RUNX1 G24658C Funnel Plot rezessives Modell
Egger-Test $p = 0,2642$

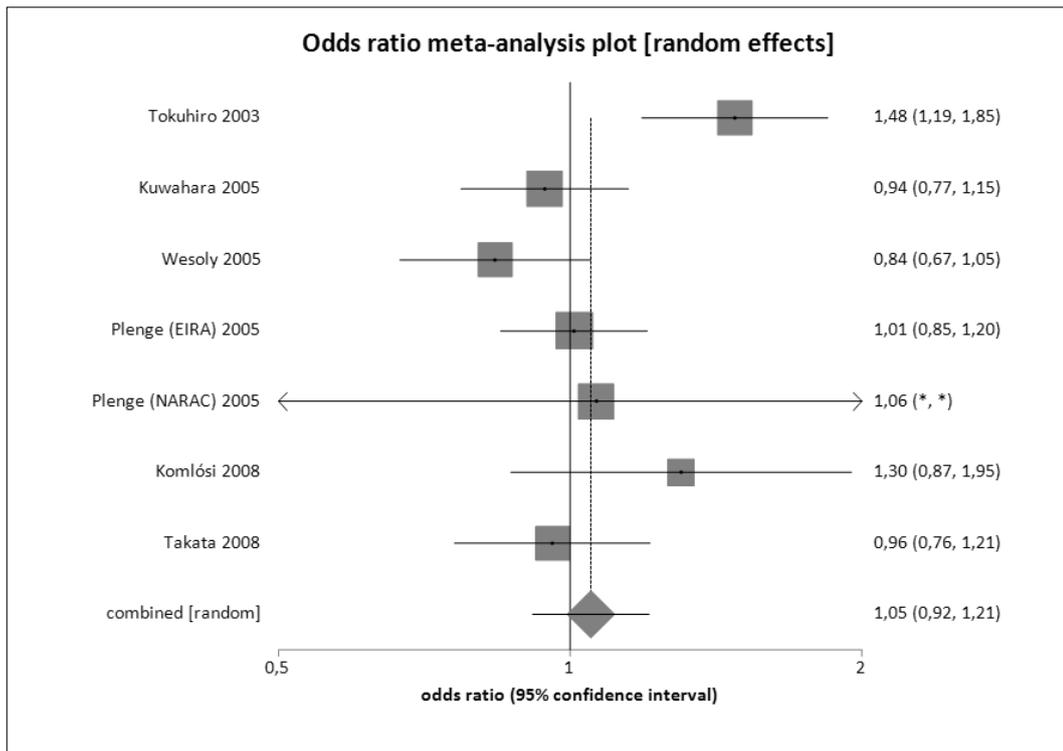


Abbildung 175: 1. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus RUNX1 G24658C

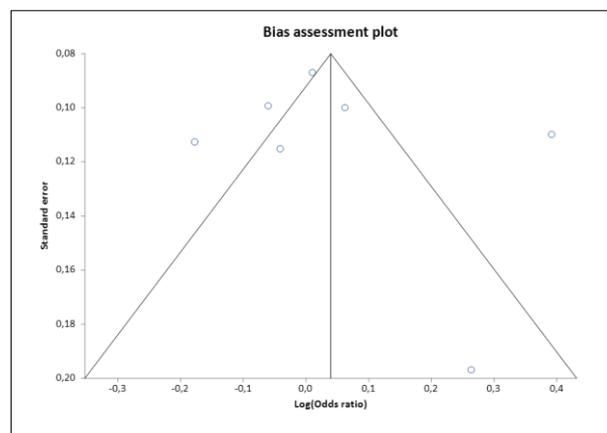


Abbildung 176: 1. Sensitivitätsanalyse RUNX1 G24658C Funnel Plot dominantes Modell Egger-Test p = 0,553

8.1.7.2 2. Sensitivitätsanalyse

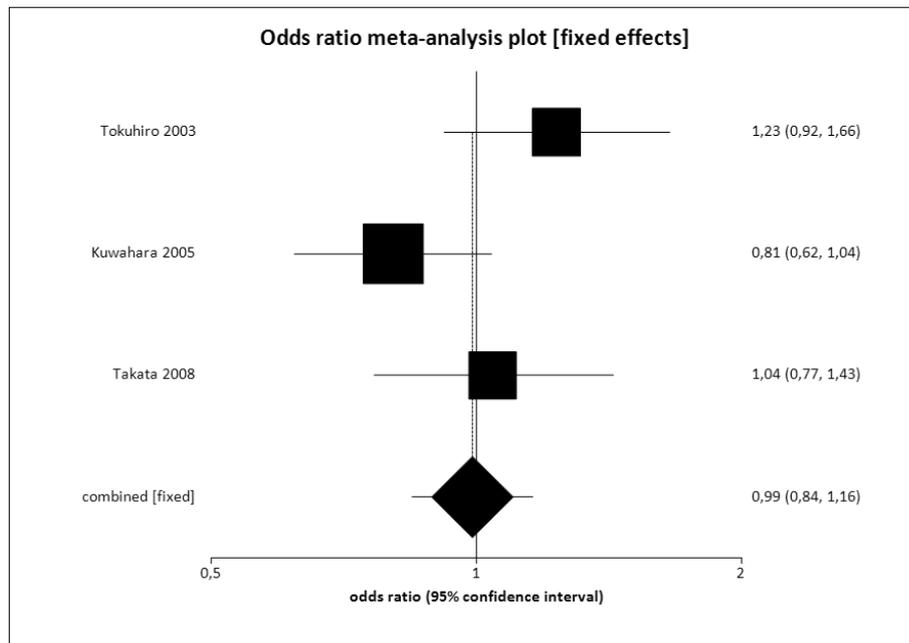


Abbildung 177: 2. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus RUNX1 G24658C

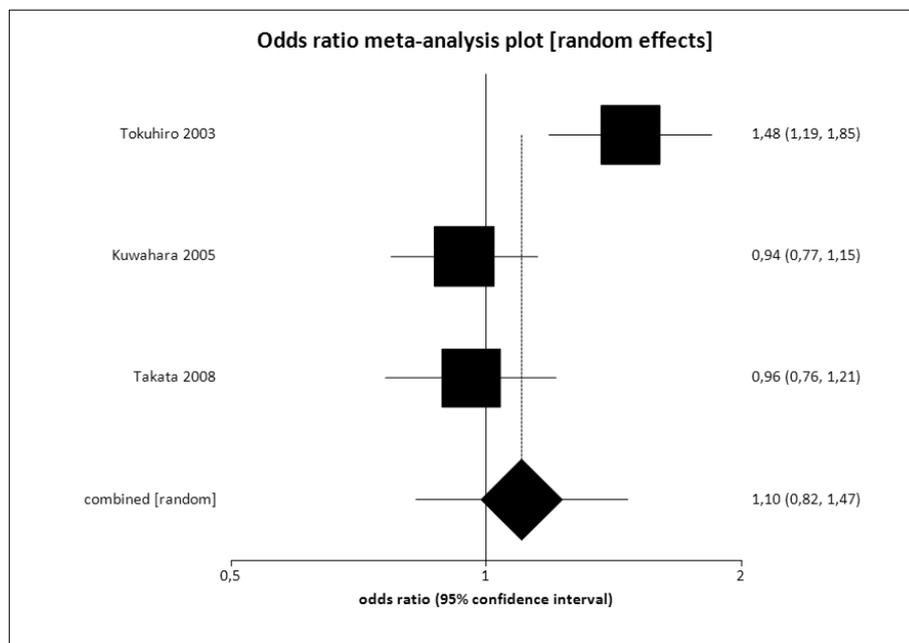


Abbildung 178: 2. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus RUNX1 G24658C

8.1.7.3 3. Sensitivitätsanalyse

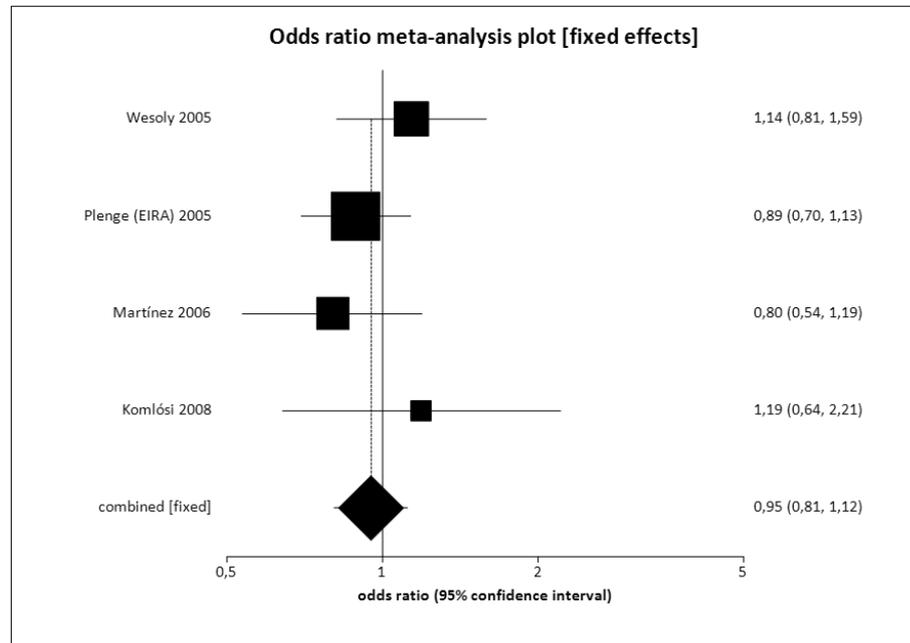


Abbildung 179: 3. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus RUNX1 G24658C

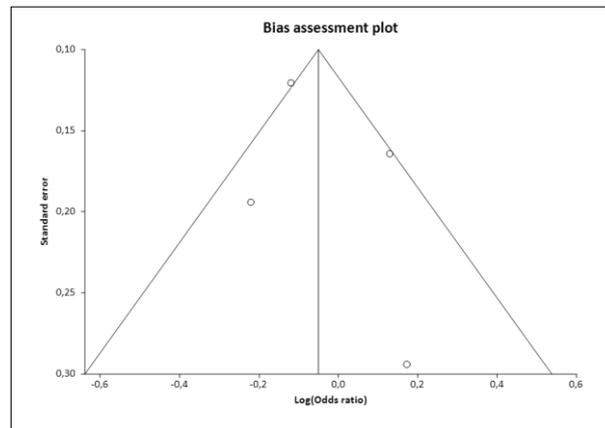


Abbildung 180: 3. Sensitivitätsanalyse RUNX1 G24658C Funnel Plot rezessives Modell Egger-Test $p = 0,5919$

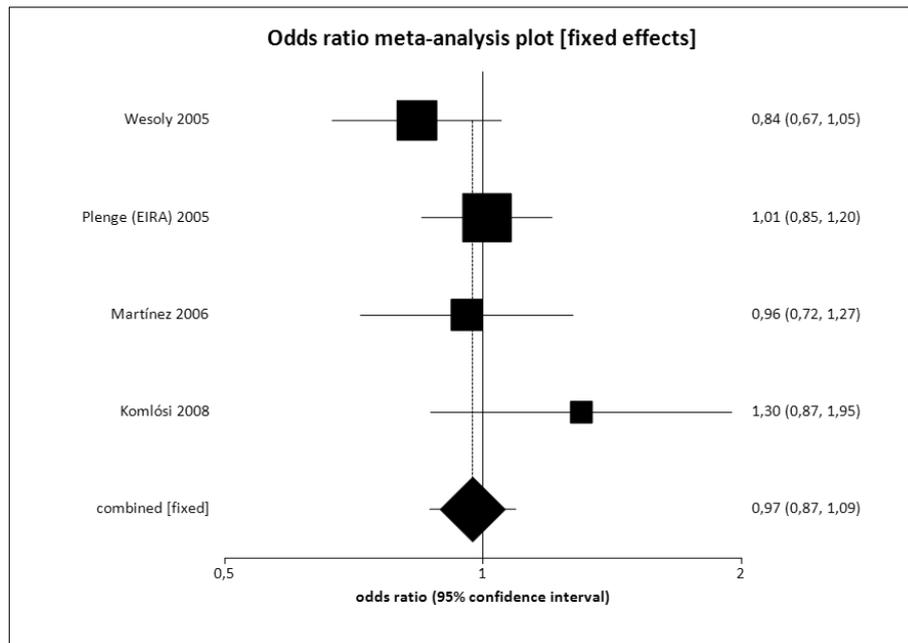


Abbildung 181: 3. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus RUNX1 G24658C

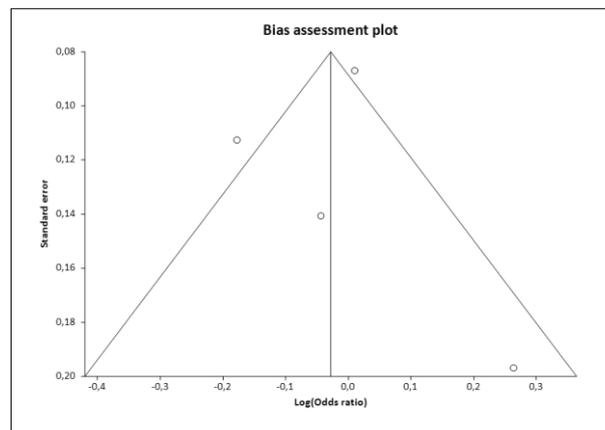


Abbildung 182: 3. Sensitivitätsanalyse RUNX1 G24658C Funnel Plot dominantes Modell Egger-Test $p = 0,5759$

8.1.8 Sensitivitätsanalysen Polymorphismus rs7574865 des STAT4-Gens

8.1.8.1 1. Sensitivitätsanalyse

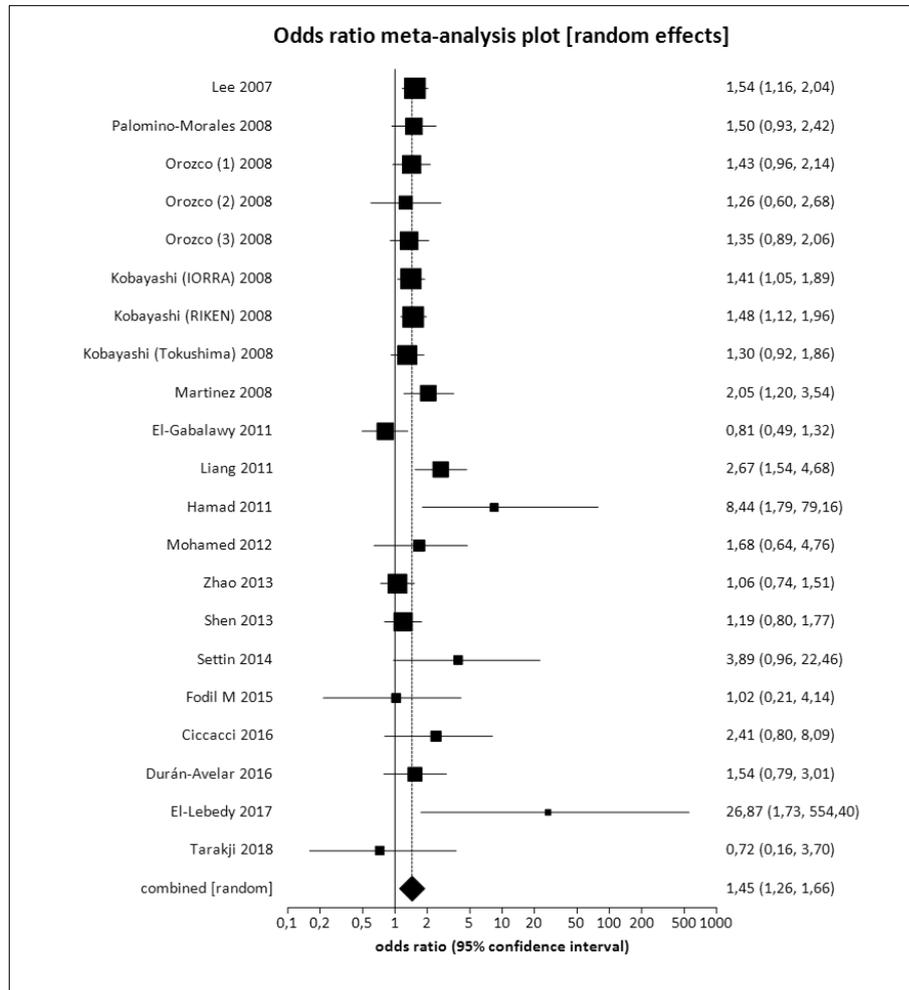


Abbildung 183: 1. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus rs7574865.

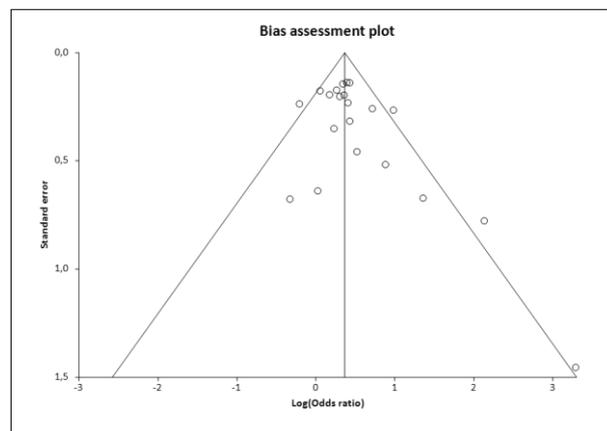


Abbildung 184: 1. Sensitivitätsanalyse rs7574865 Funnel Plot rezessives Modell Egger-Test p = 0,0745

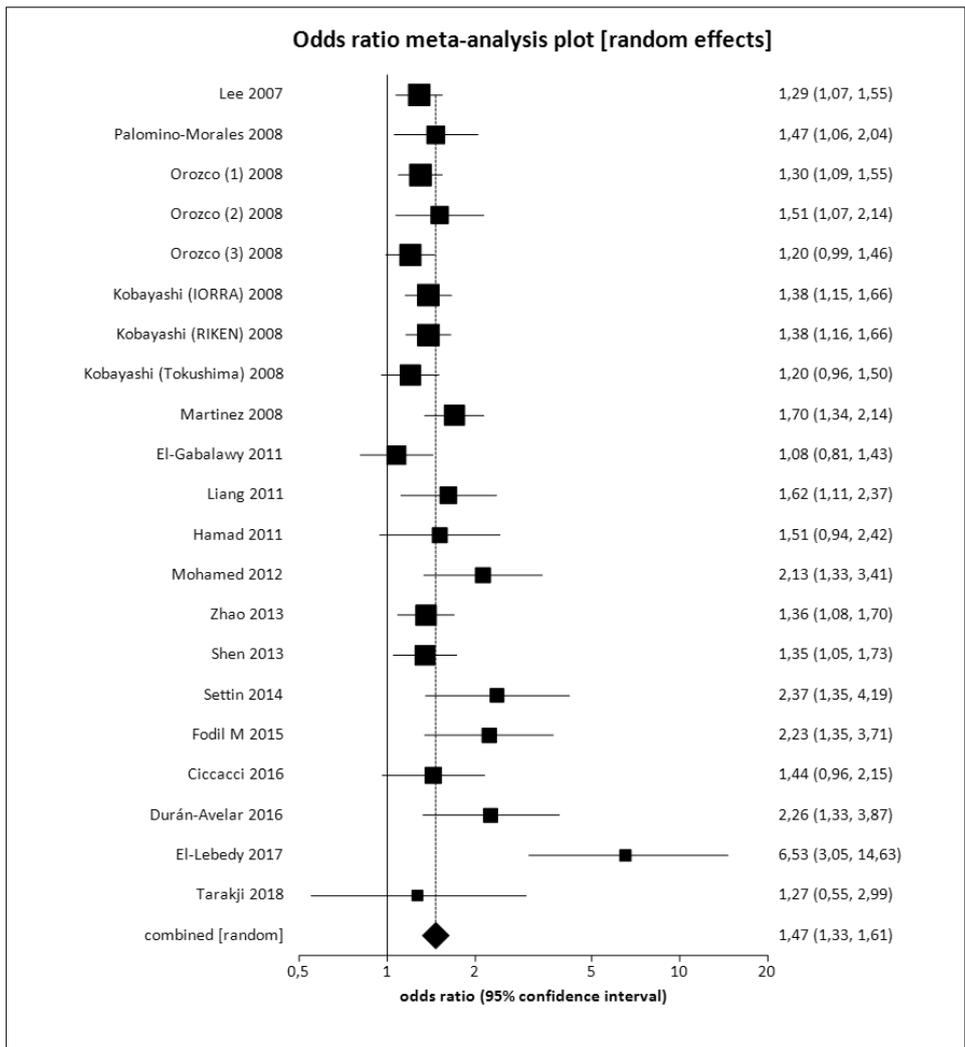


Abbildung 185: 1. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus rs7574865

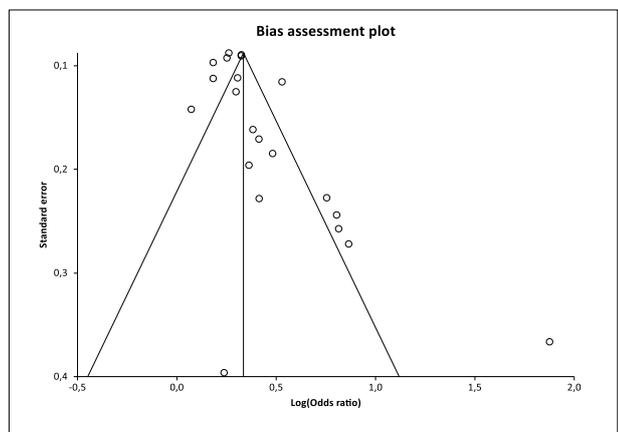


Abbildung 186: 1. Sensitivitätsanalyse rs7574865 Funnel Plot dominantes Modell
Egger-Test $p = 0,0009$

8.1.8.2 2. Sensitivitätsanalyse

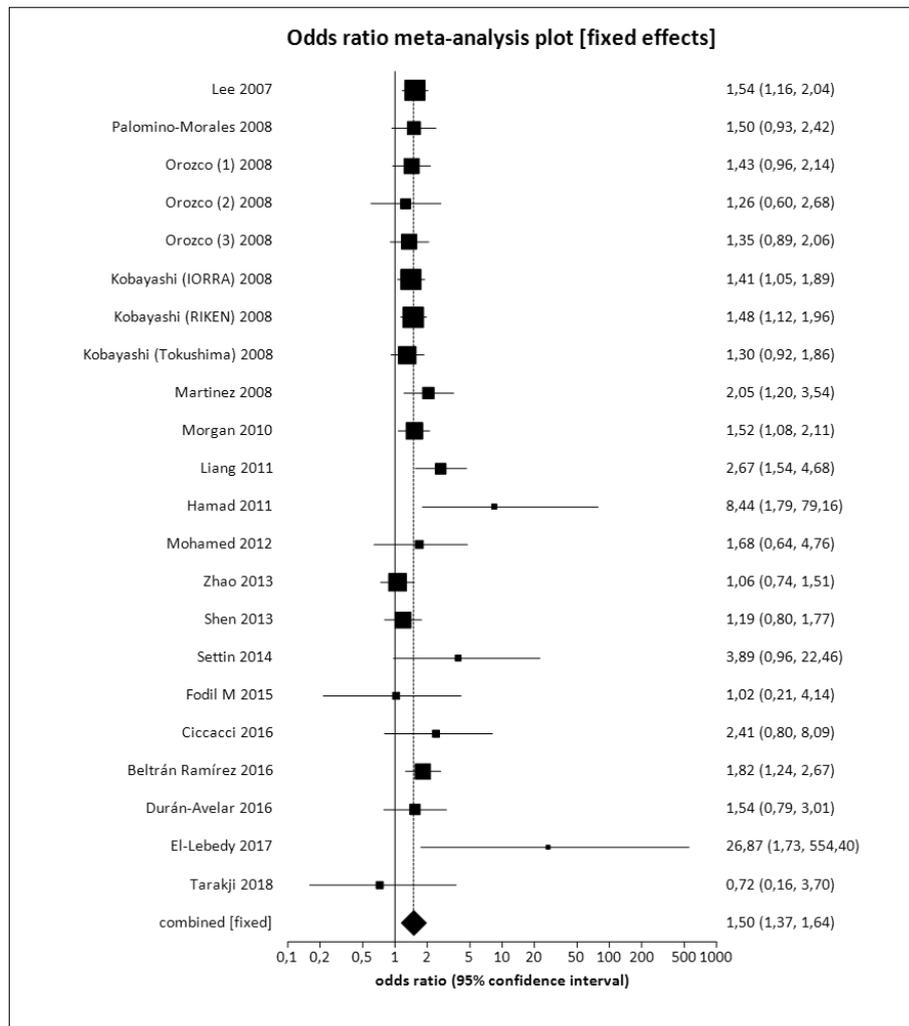


Abbildung 187: 2. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus rs7574865

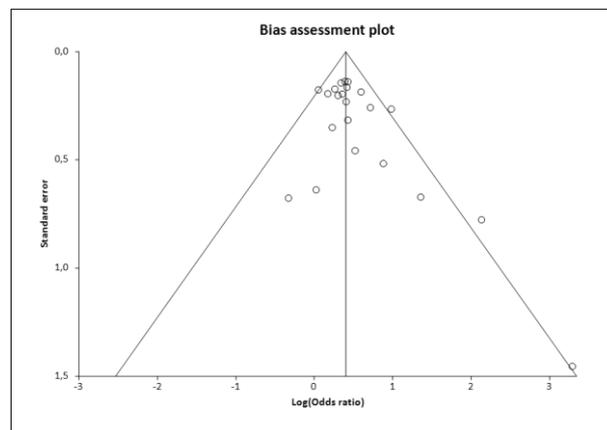


Abbildung 188: 2. Sensitivitätsanalyse rs7574865 Funnel Plot rezessives Modell Egger-Test $p = 0,0371$

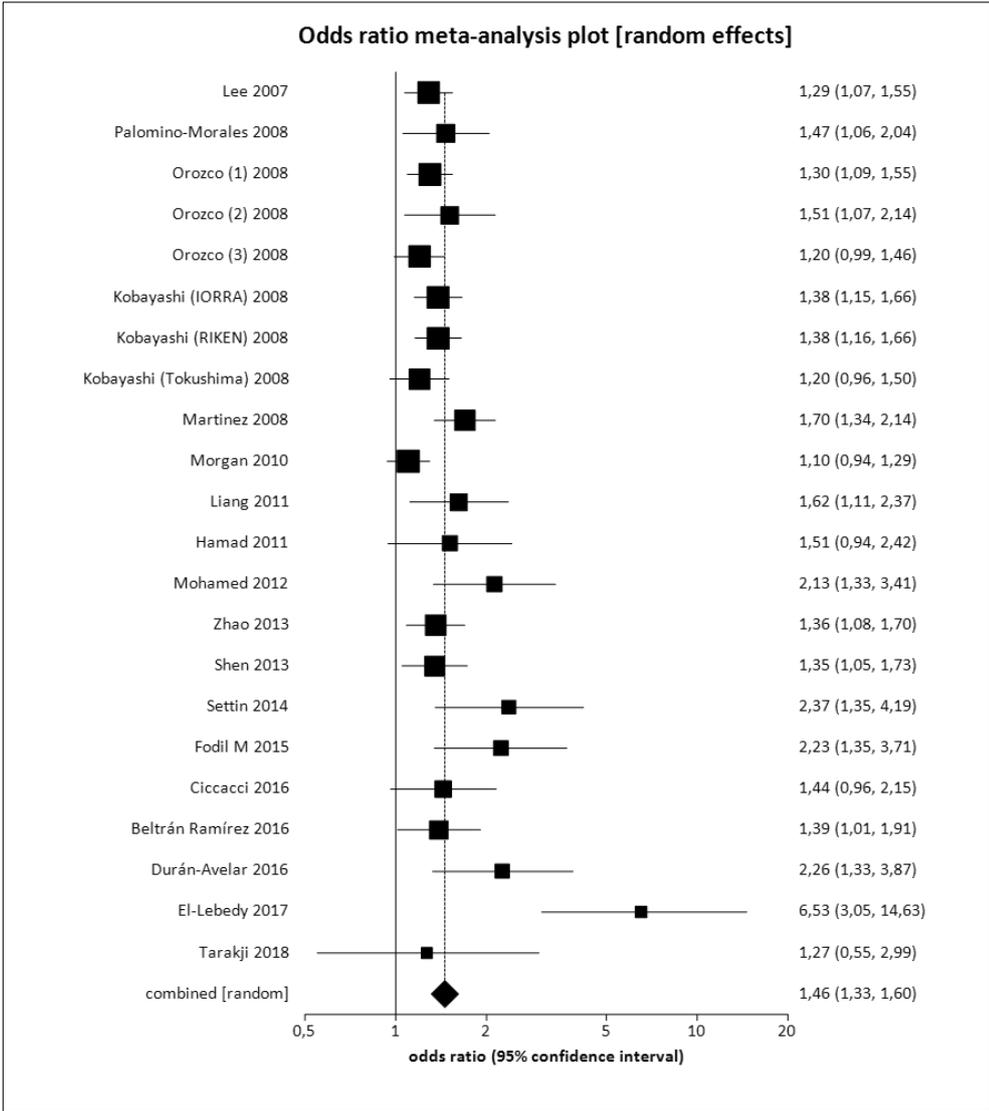


Abbildung 189: 2. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus rs7574865

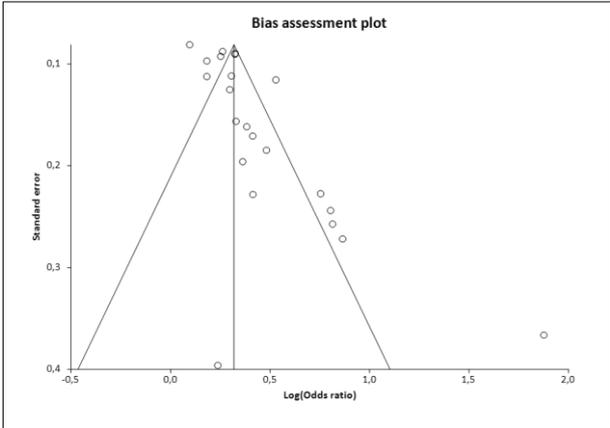


Abbildung 190: 2. Sensitivitätsanalyse rs7574865 Funnel Plot dominantes Modell
Egger-Test $p < 0,0001$

8.1.8.3 3. Sensitivitätsanalyse

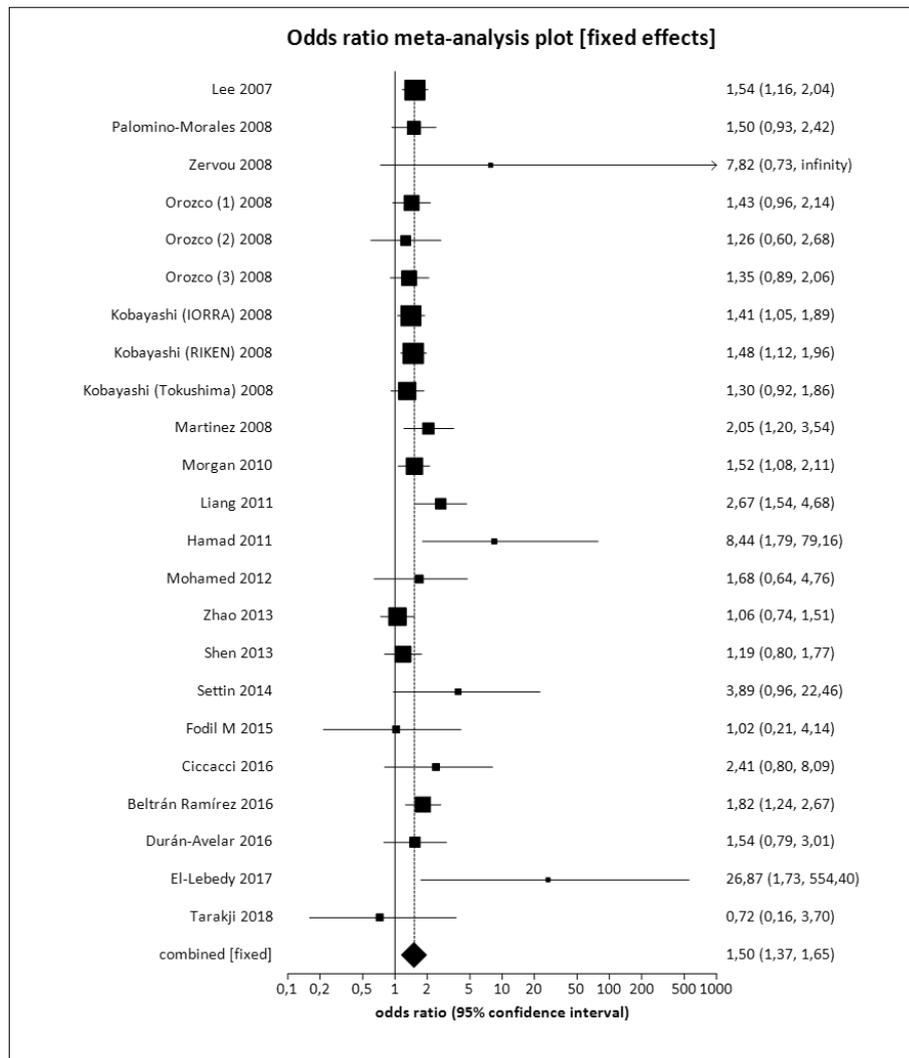


Abbildung 191: 3. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus rs7574865

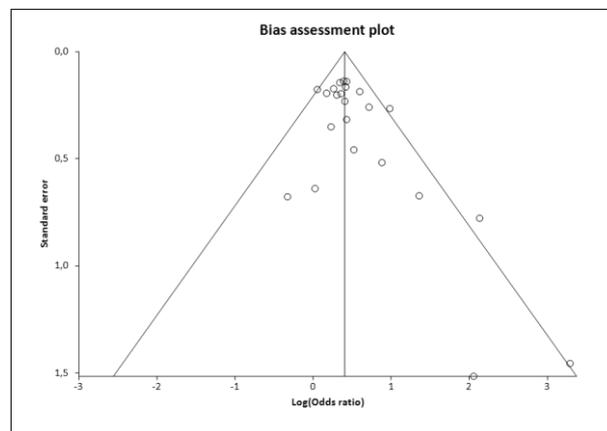


Abbildung 192: 3. Sensitivitätsanalyse rs7574865 Funnel Plot rezessives Modell Egger-Test $p = 0,0198$.

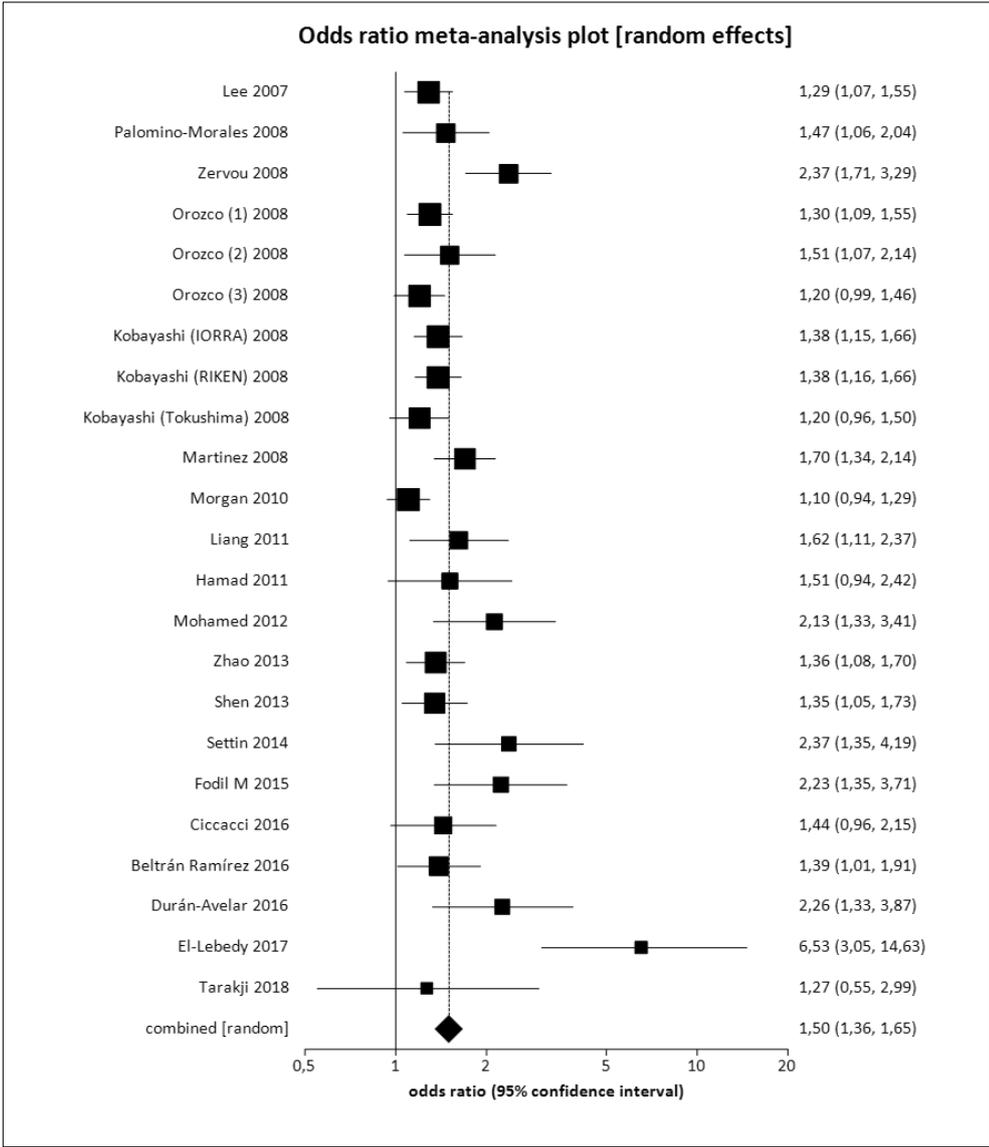


Abbildung 193: 3. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus rs7574865

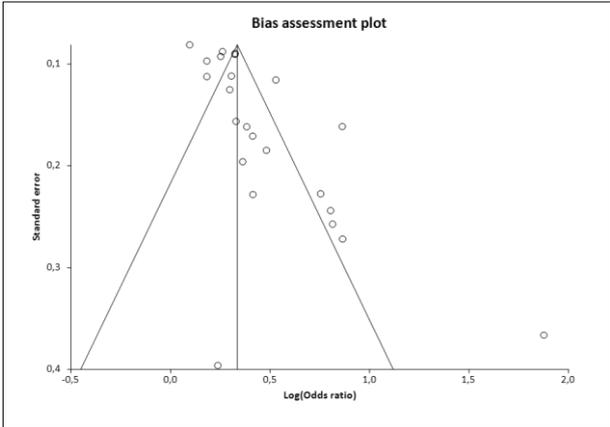


Abbildung 194: 3. Sensitivitätsanalyse rs7574865 Funnel Plot dominantes Modell
Egger-Test $p = 0,0001$

8.1.8.4 4. Sensitivitätsanalyse

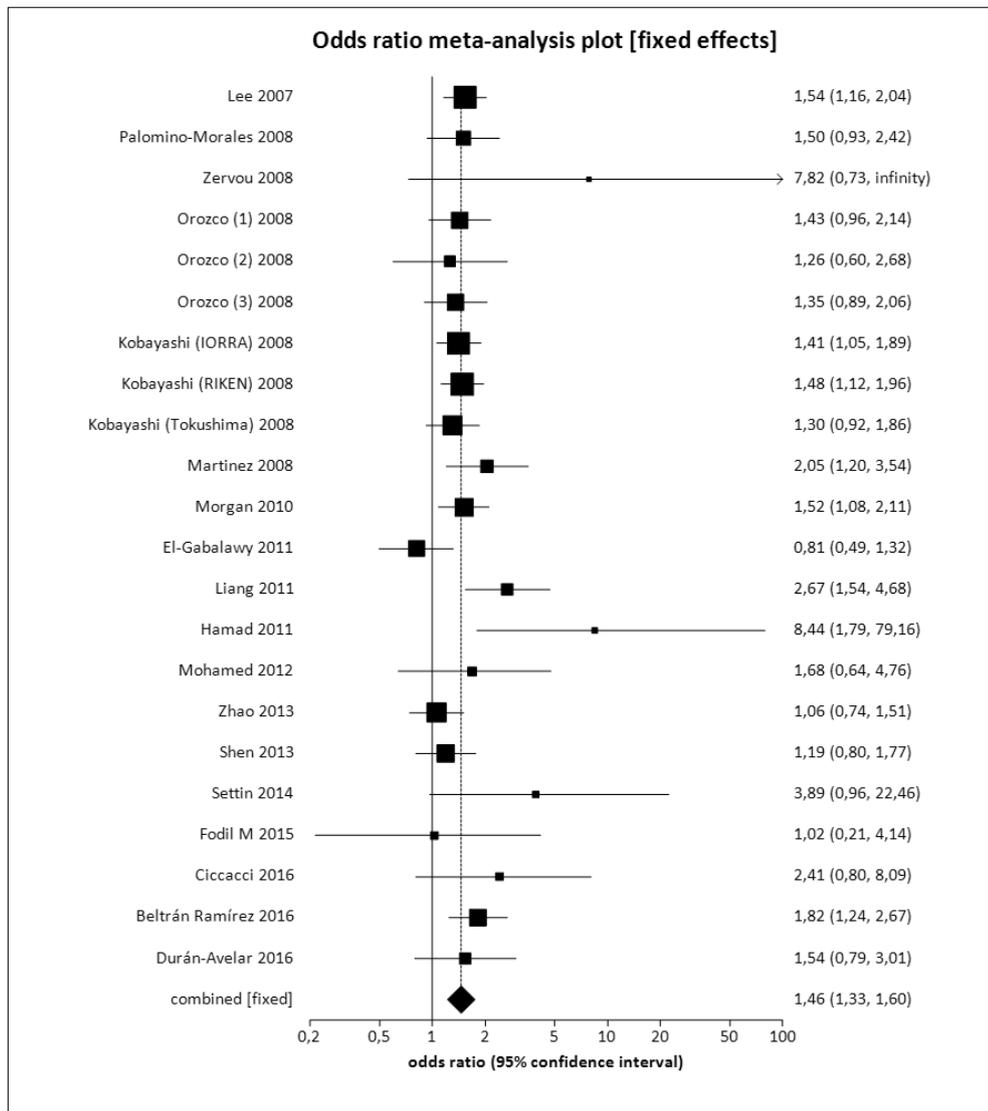


Abbildung 195: 4. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus rs7574865

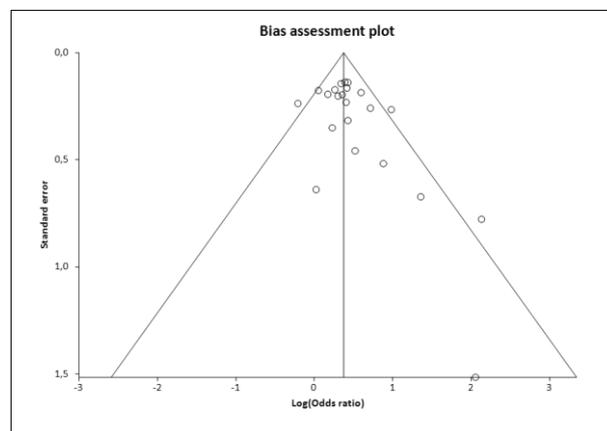


Abbildung 196: 4. Sensitivitätsanalyse rs7574865 Funnel Plot rezessives Modell
Egger-Test p = 0,0561

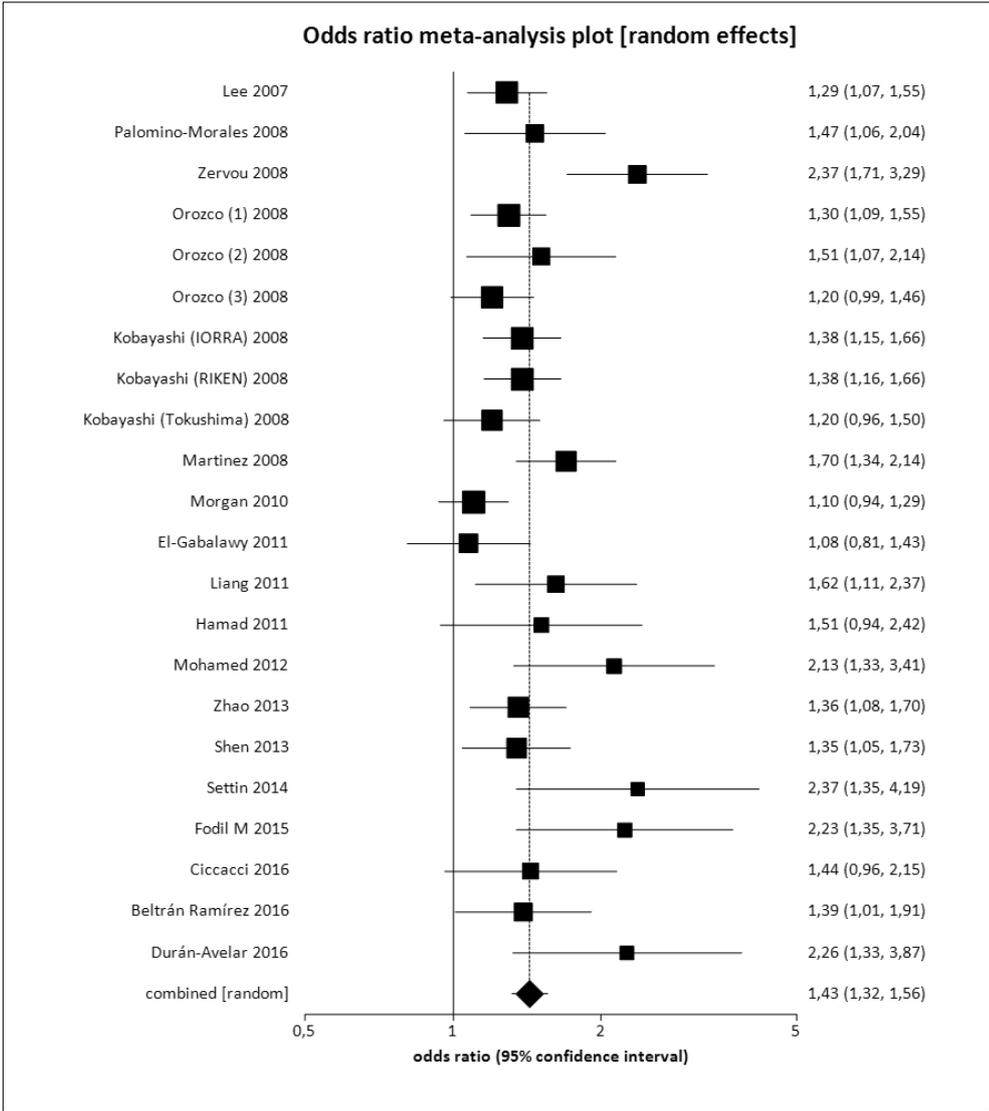


Abbildung 197: 4. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus rs7574865

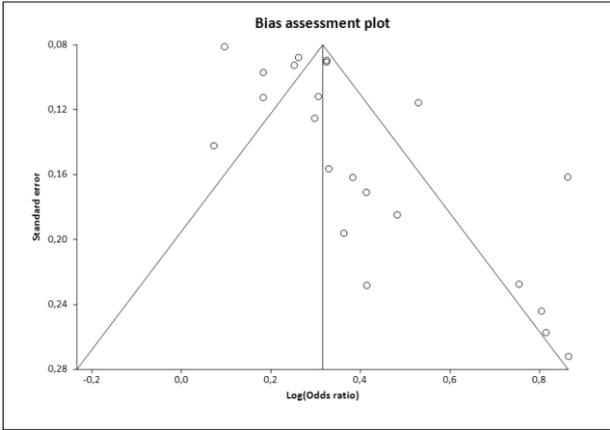


Abbildung 198: 4. Sensitivitätsanalyse rs7574865 Funnel Plot dominantes Modell
Egger-Test p = P = 0,0004

8.1.8.5 5. Sensitivitätsanalyse

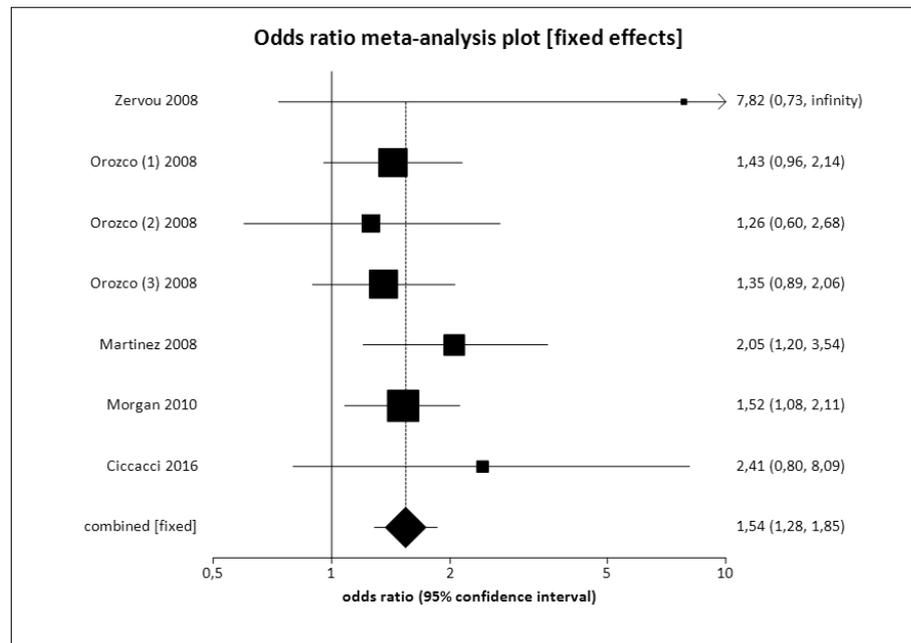


Abbildung 199: 5. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus rs7574865

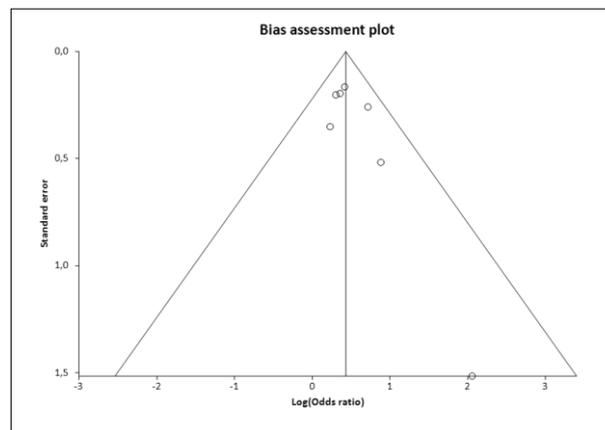


Abbildung 200: 5. Sensitivitätsanalyse rs7574865 Funnel Plot rezessives Modell
Egger-Test $p = 0,1186$

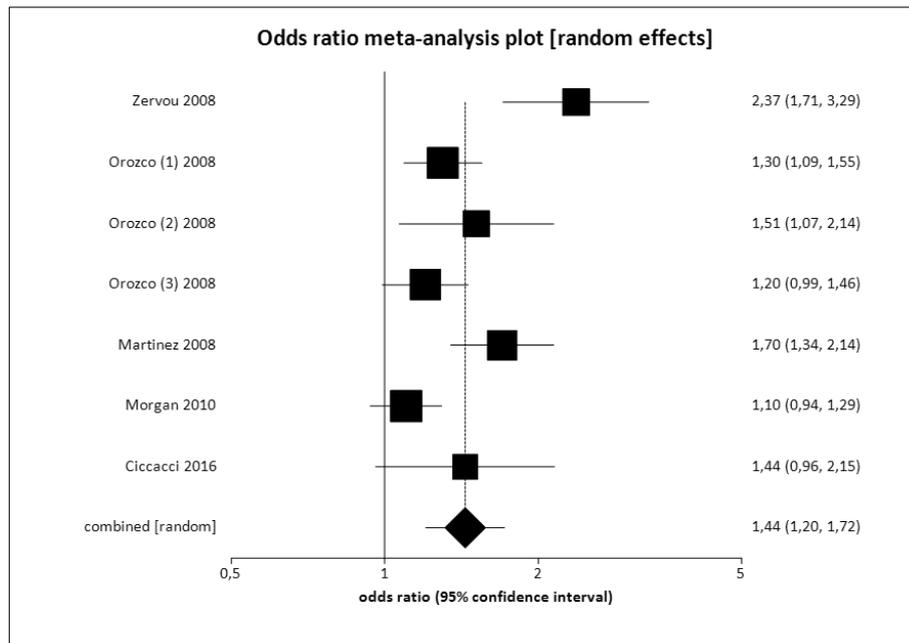


Abbildung 201: 5. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus rs7574865

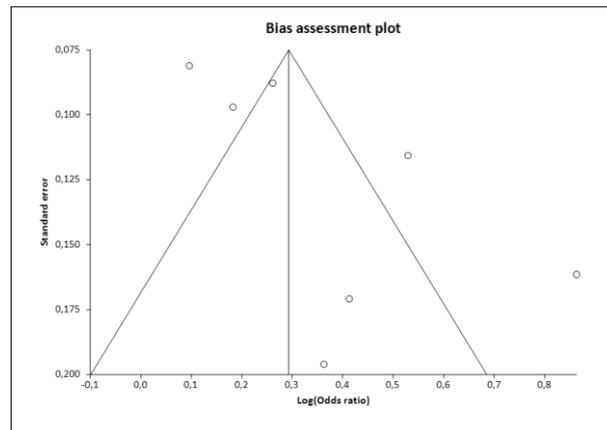


Abbildung 202: 5. Sensitivitätsanalyse rs7574865 Funnel Plot dominantes Modell
Egger-Test $p = 0,081$

8.1.8.6 6. Sensitivitätsanalyse

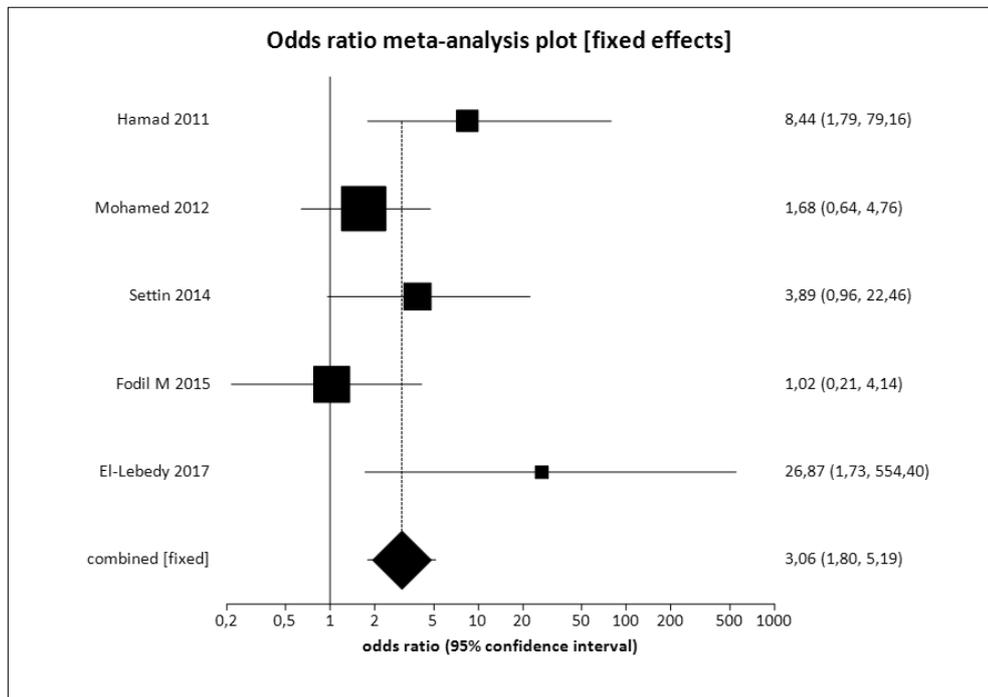


Abbildung 203: 6. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus rs7574865

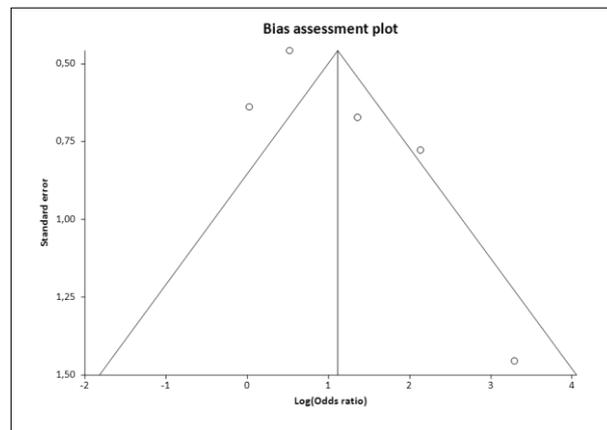


Abbildung 204: 6. Sensitivitätsanalyse rs7574865 Funnel Plot rezessives Modell
Egger-Test $p = 0,1269$

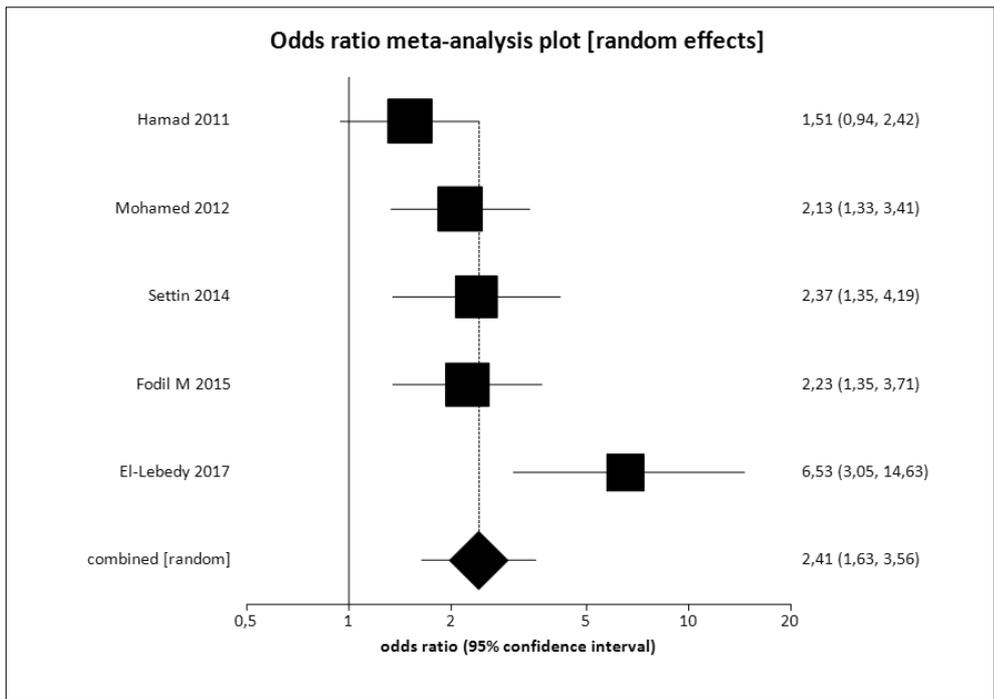


Abbildung 205: 6. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus rs7574865

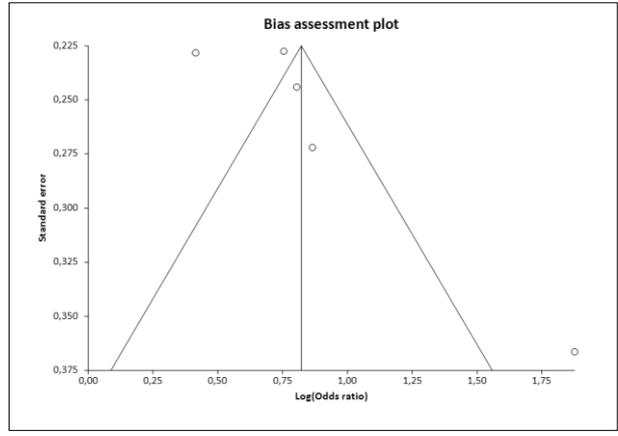


Abbildung 206: 6. Sensitivitätsanalyse rs7574865 Funnel Plot rezessives Modell
Egger-Test $p = 0,0196$

8.1.8.7 7. Sensitivitätsanalyse

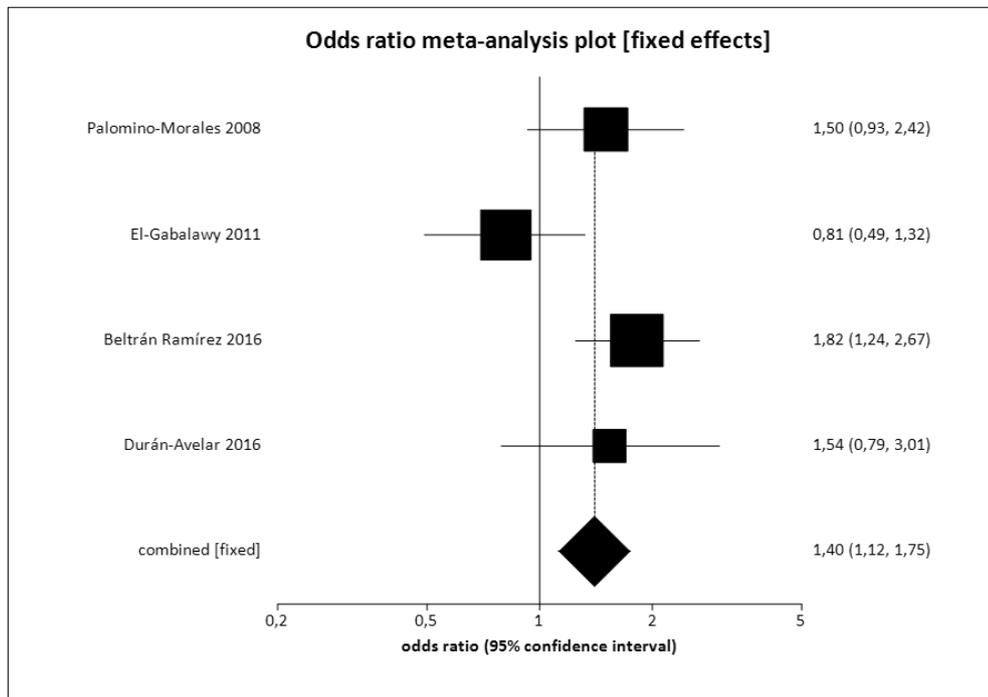


Abbildung 207: 7. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus rs7574865

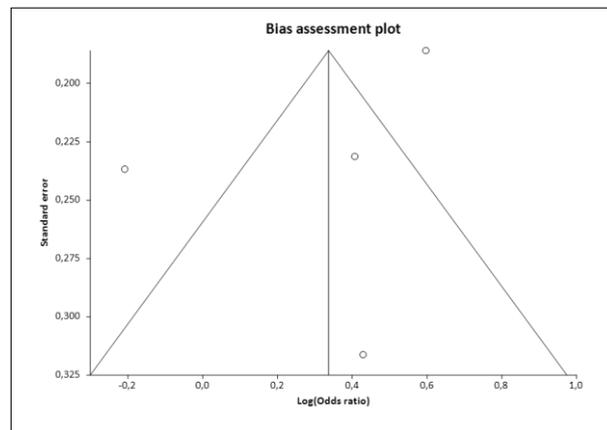


Abbildung 208: 7. Sensitivitätsanalyse rs7574865 Funnel Plot rezessives Modell
Egger-Test $p = 0,6791$

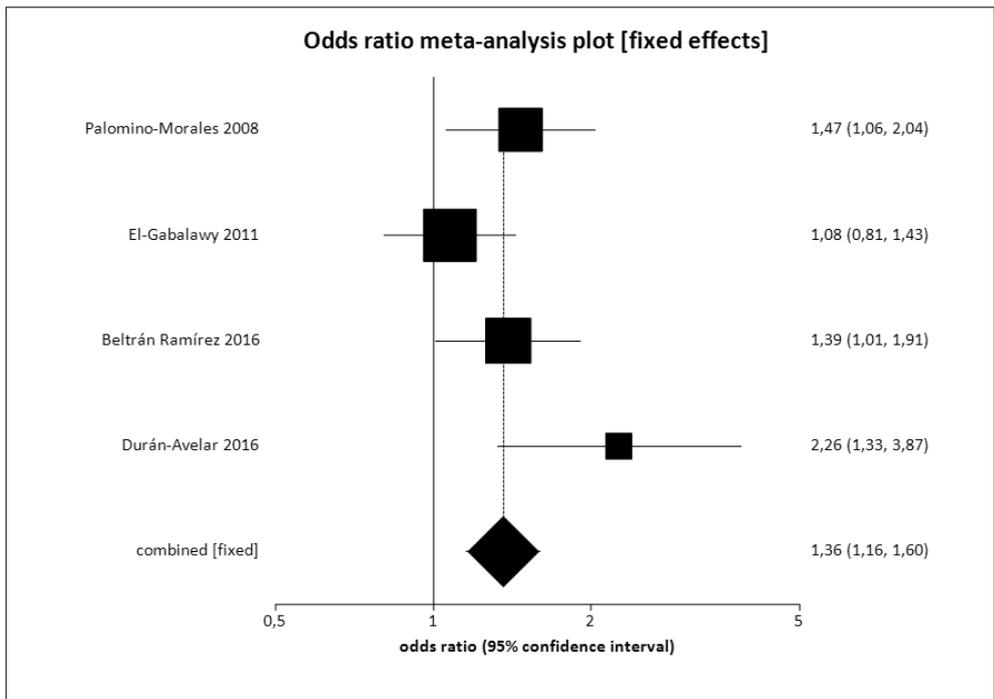


Abbildung 209: 7. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus rs7574865

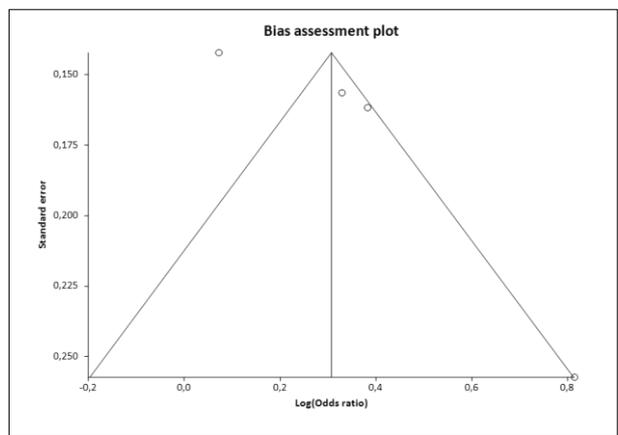


Abbildung 210: 7. Sensitivitätsanalyse rs7574865 Funnel Plot rezessives Modell
Egger-Test $p = 0,0812$

8.1.8.8 8. Sensitivitätsanalyse

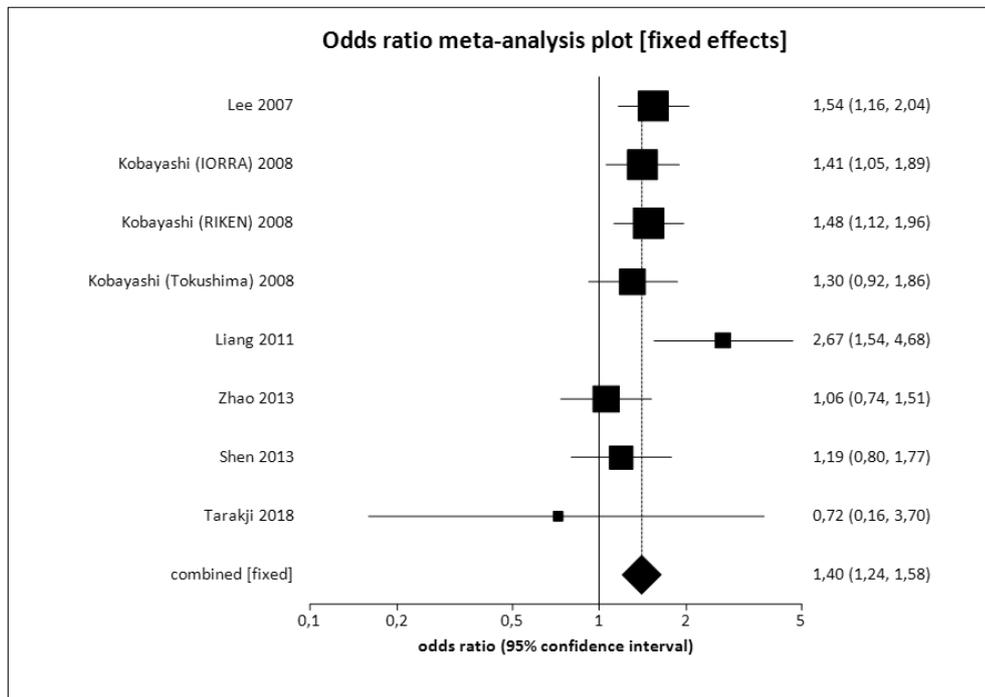


Abbildung 211: 8. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus rs7574865

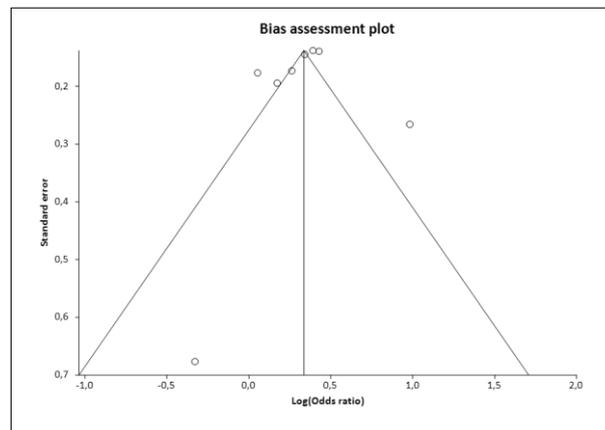


Abbildung 212: 8. Sensitivitätsanalyse rs7574865 Funnel Plot rezessives Modell
Egger-Test $p = 0,828$

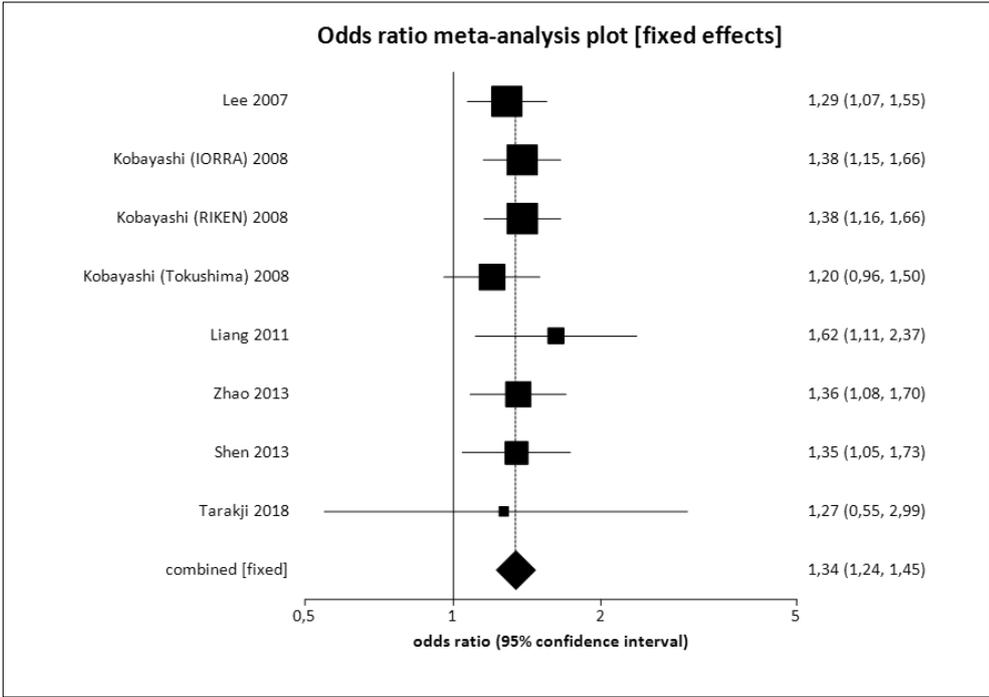


Abbildung 213: 8. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus rs7574865

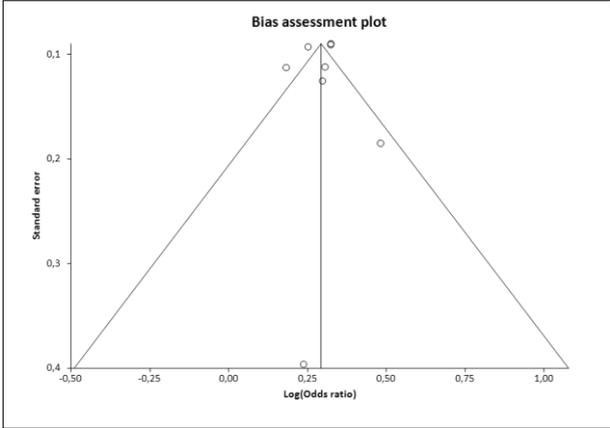


Abbildung 214: 8. Sensitivitätsanalyse rs7574865 Funnel Plot rezessives Modell
 Egger-Test p = 0,705

8.1.9 Sensitivitätsanalysen Polymorphismus TNFRSF1B T676G

8.1.9.1 1. Sensitivitätsanalyse

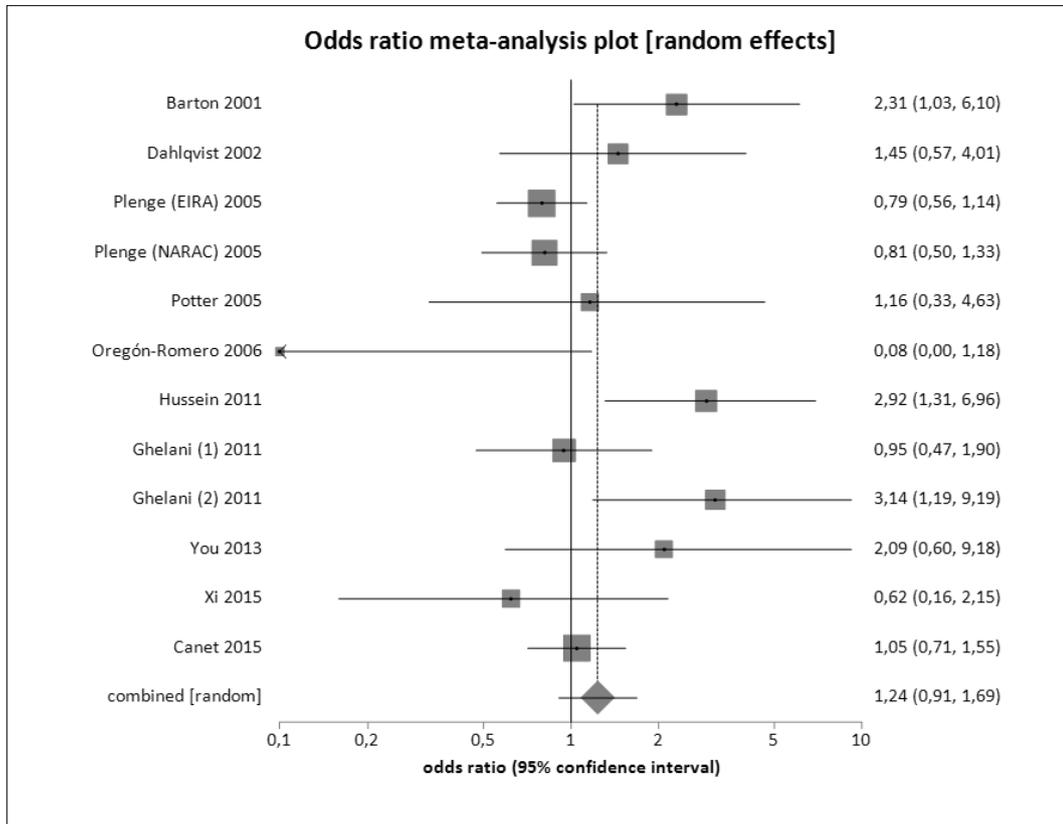


Abbildung 215: 1. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus TNFR2 T676G

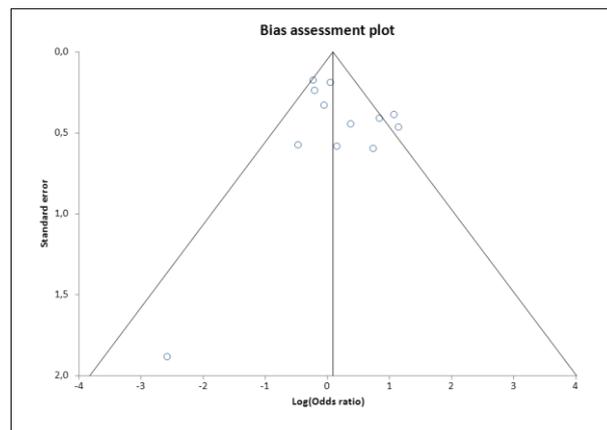


Abbildung 216: 1. Sensitivitätsanalyse TNFR2 T676G Funnel Plot rezessives Modell
Egger-Test $p = 0,2868$

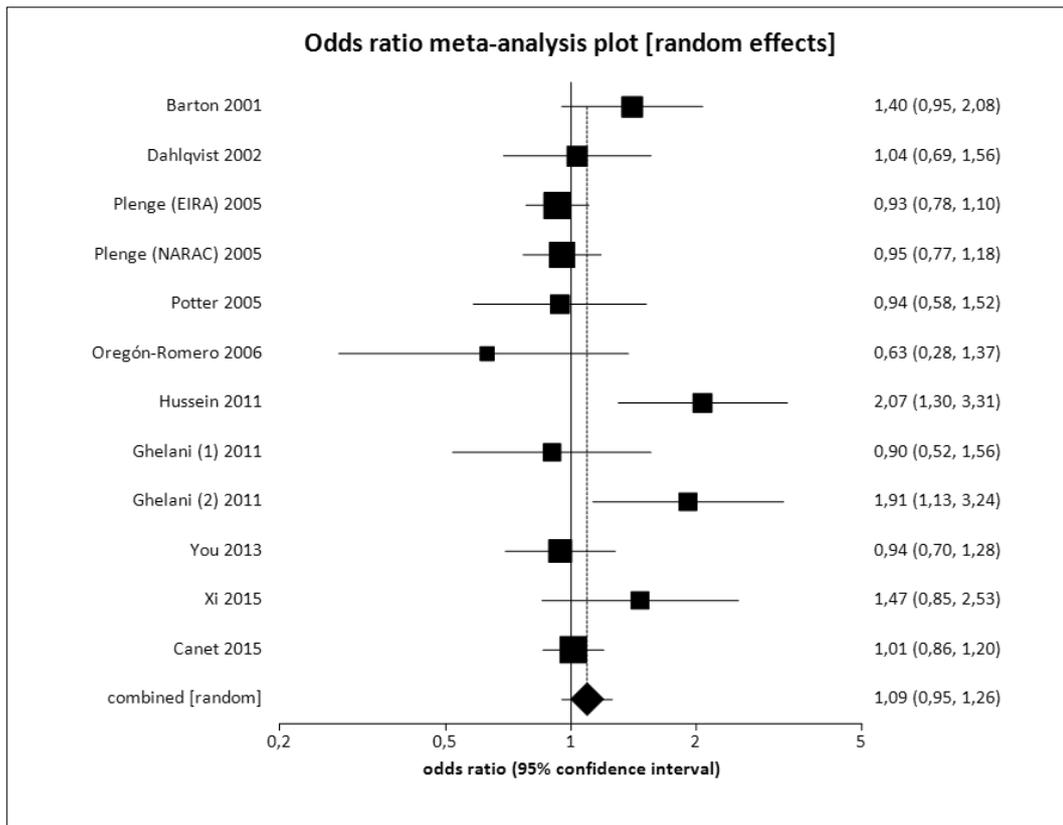


Abbildung 217: 1. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus TNFR2 T676G

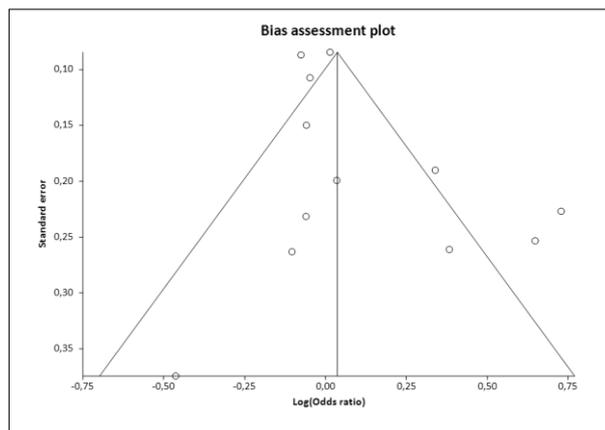


Abbildung 218: 1. Sensitivitätsanalyse TNFR2 T676G Funnel Plot dominantes Modell
Egger-Test $p = 0,1742$

8.1.9.2 2. Sensitivitätsanalyse

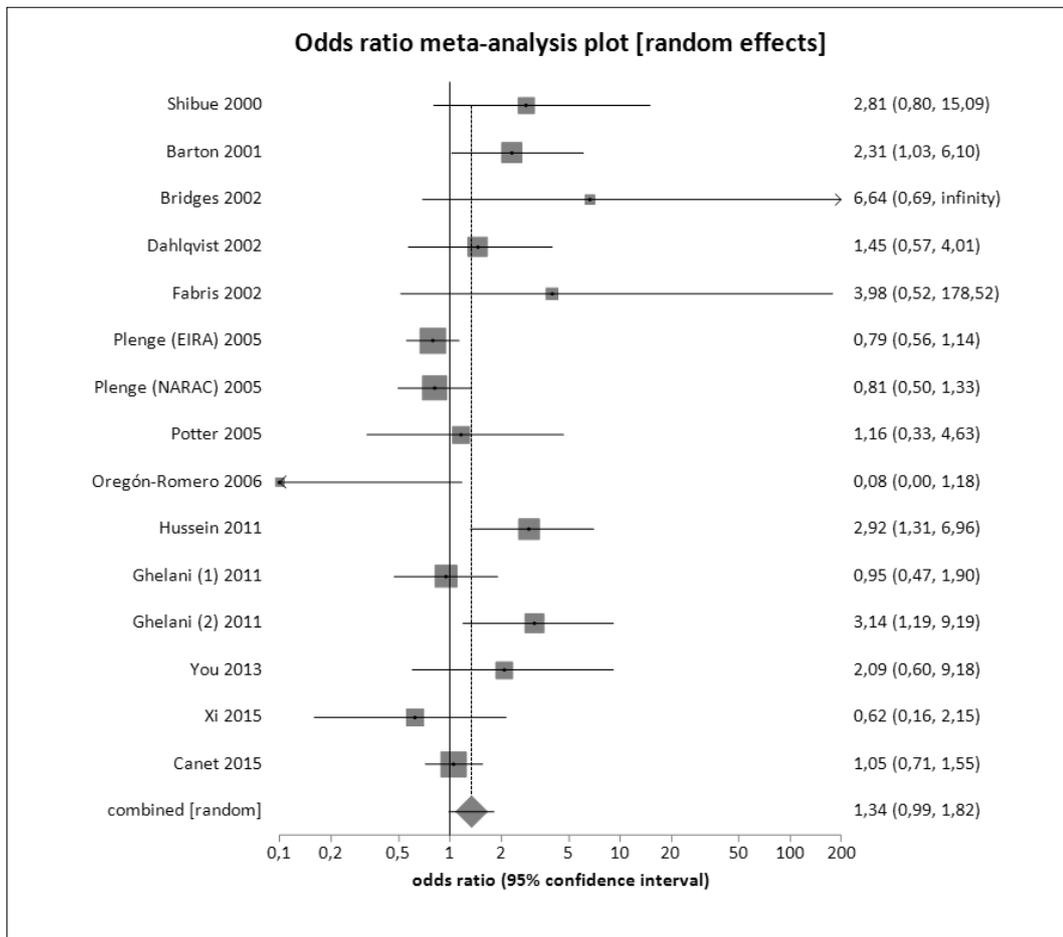


Abbildung 219: 2. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus TNFR2 T676G

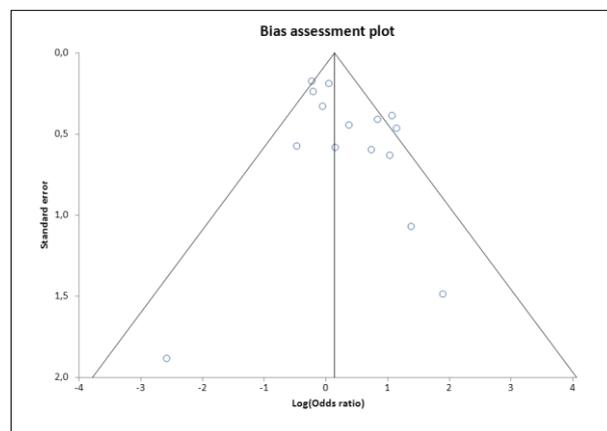


Abbildung 220: 2. Sensitivitätsanalyse TNFR2 T676G Funnel Plot rezessives Modell
Egger-Test $p = 0,0674$

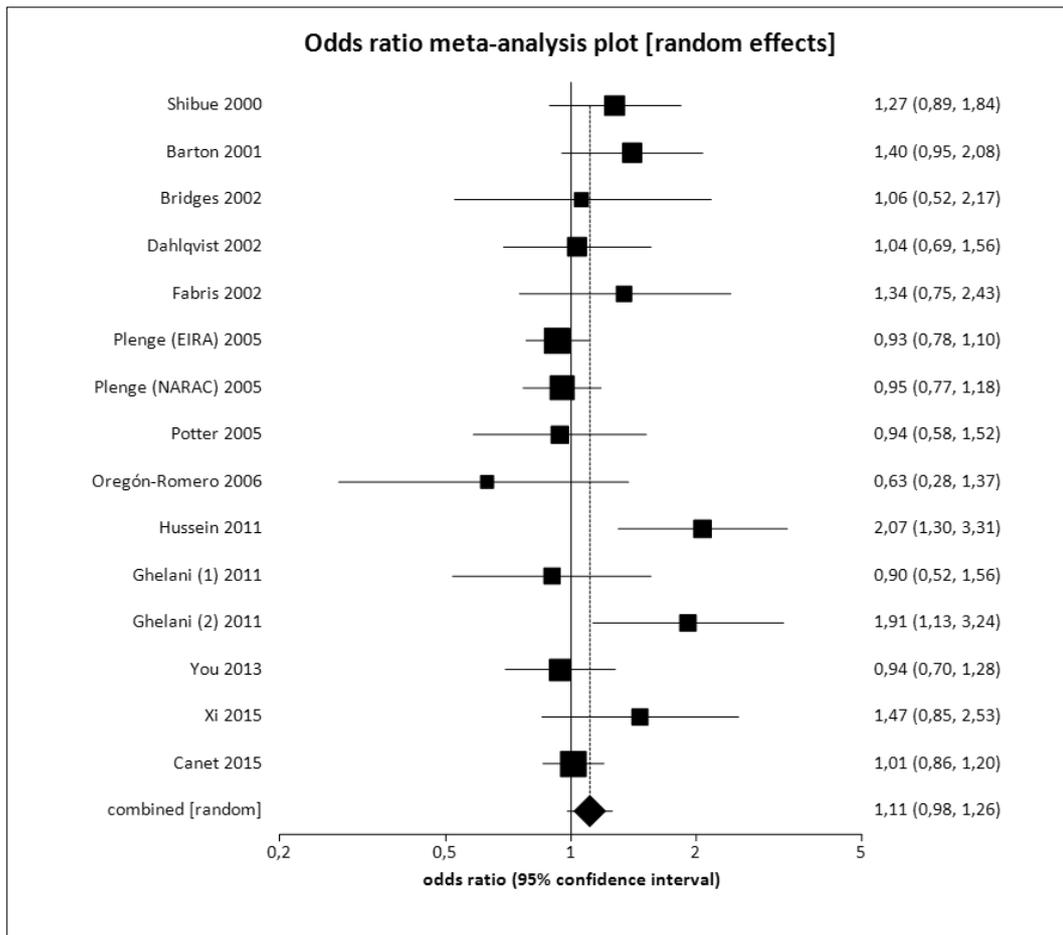


Abbildung 221: 2. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus TNFR2 T676G

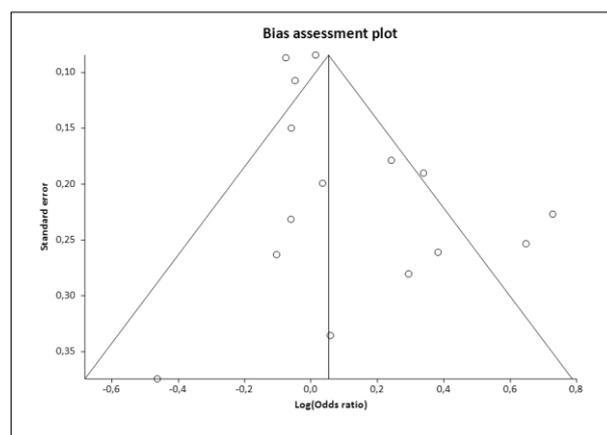


Abbildung 222: 2. Sensitivitätsanalyse TNFR2 T676G Funnel Plot dominantes Modell
Egger-Test $p = 0,1016$

8.1.9.3 3. Sensitivitätsanalyse

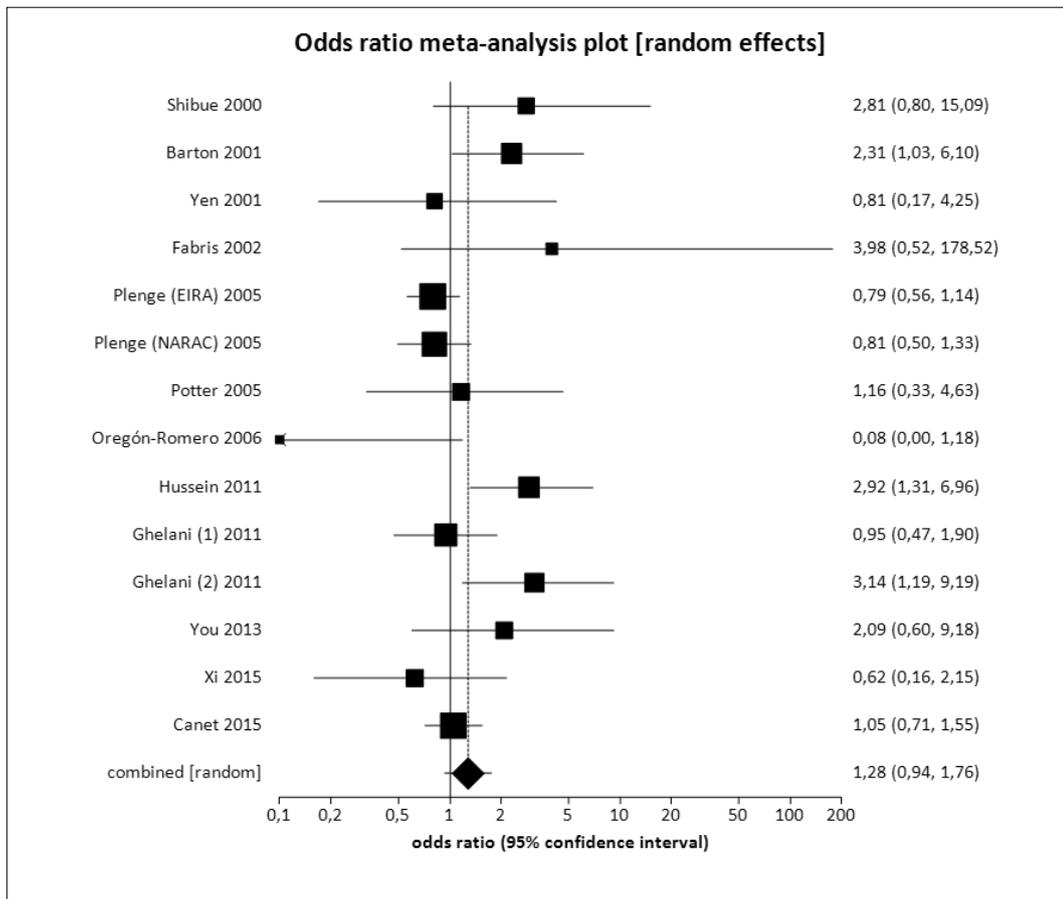


Abbildung 223: 3. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus TNFR2 T676G

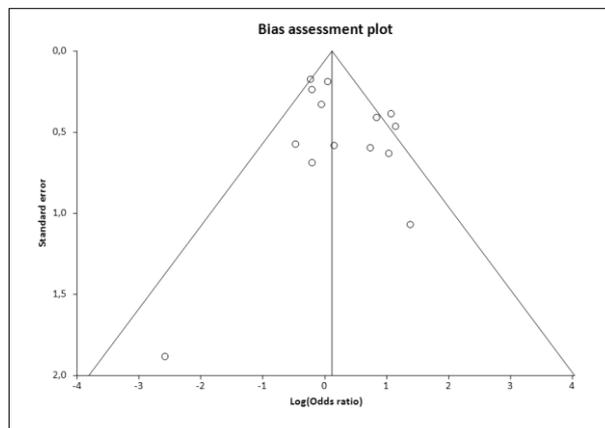


Abbildung 224: 3. Sensitivitätsanalyse TNFR2 T676G Funnel Plot rezessives Modell
Egger-Test $p = 0,1723$

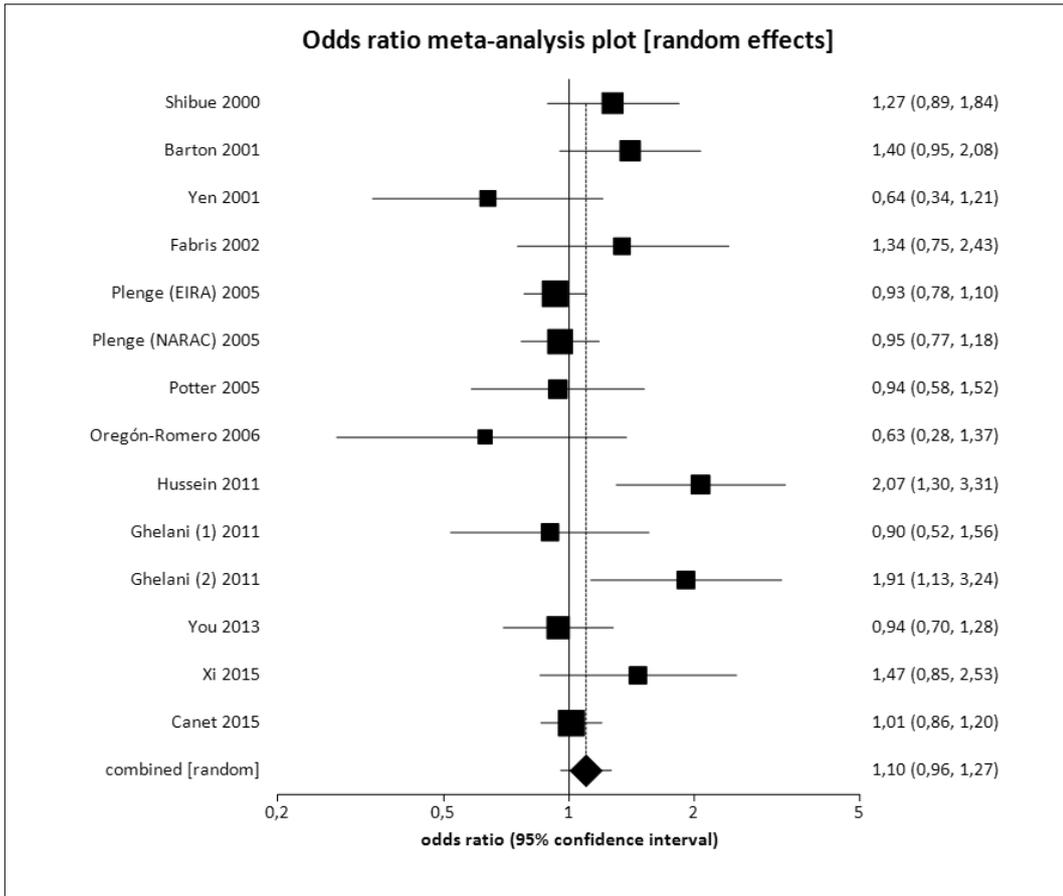


Abbildung 225: 3. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus TNFR2 T676G

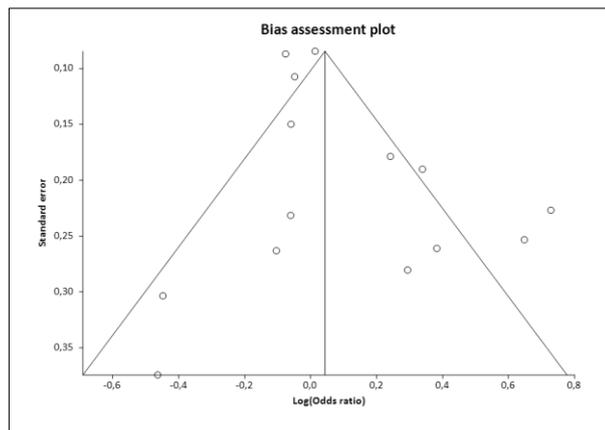


Abbildung 226: 3. Sensitivitätsanalyse TNFR2 T676G Funnel Plot dominantes Modell
Egger-Test $p = 0,2452$

8.1.9.4 4. Sensitivitätsanalyse

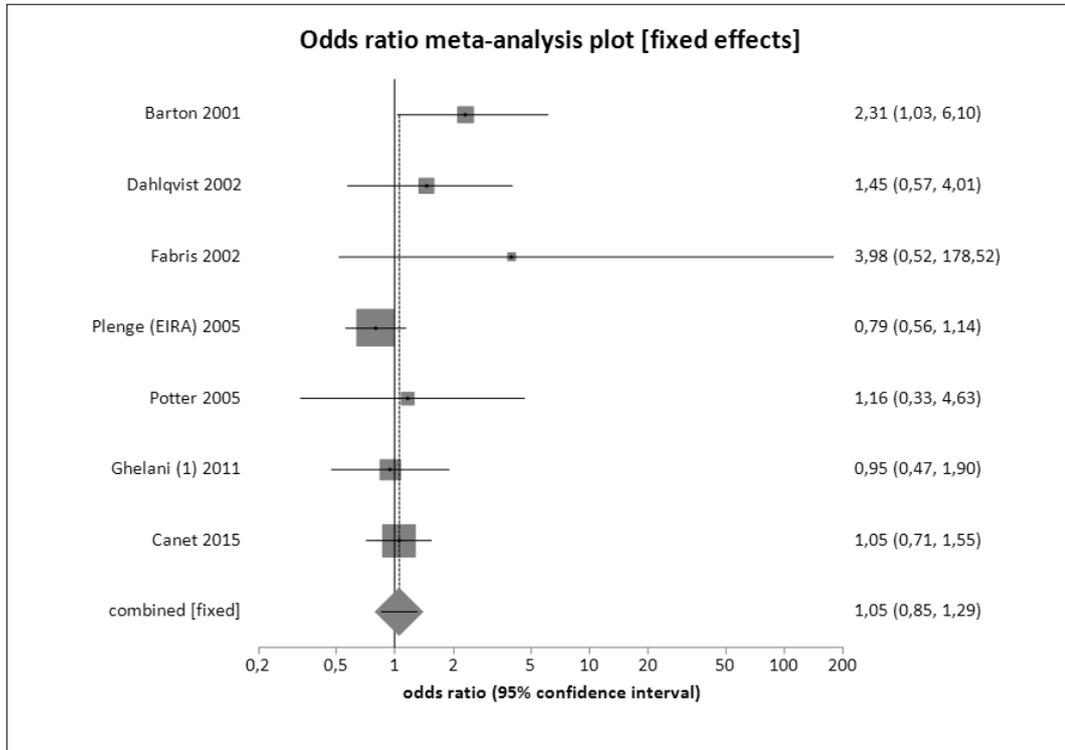


Abbildung 227: 4. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus TNFR2 T676G

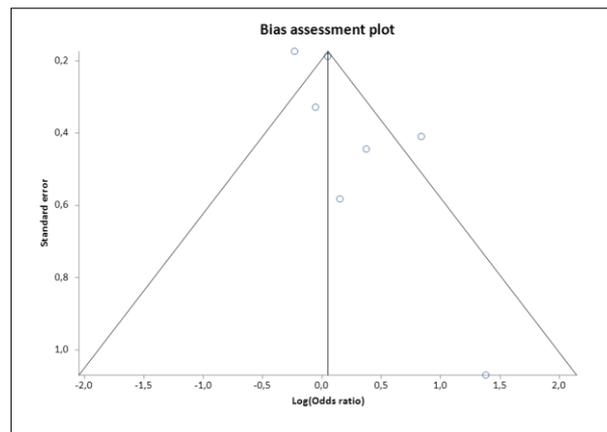


Abbildung 228: 4. Sensitivitätsanalyse TNFR2 T676G Funnel Plot rezessives Modell Egger-Test $p = 0,0535$

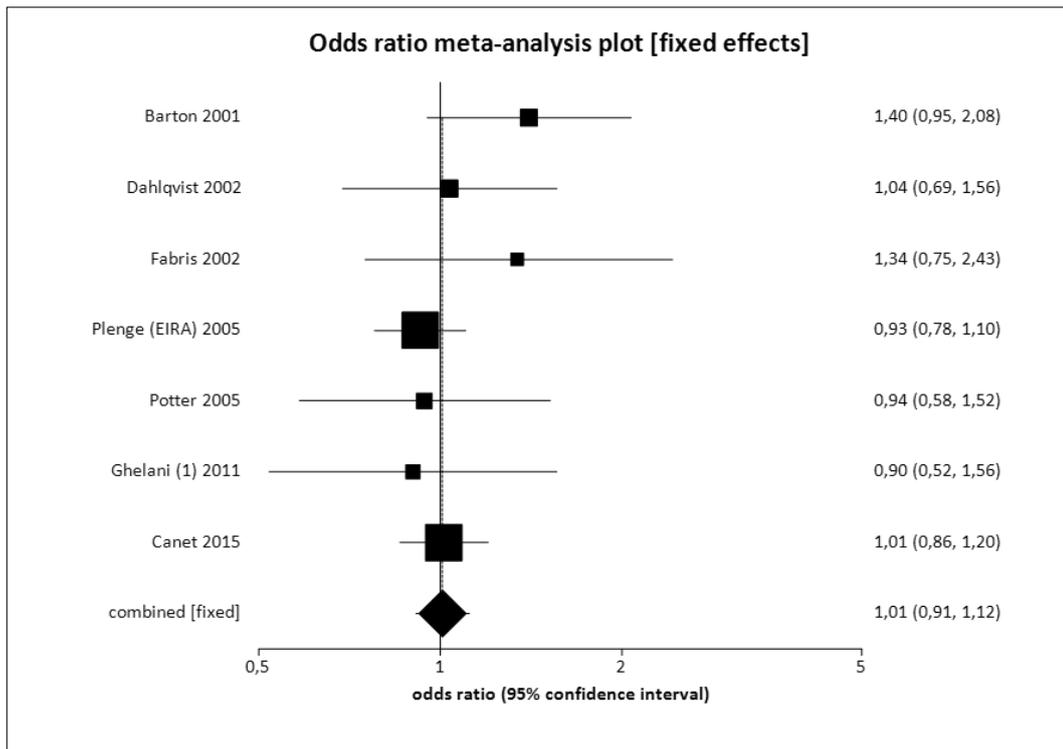


Abbildung 229: 4. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus TNFR2 T676G

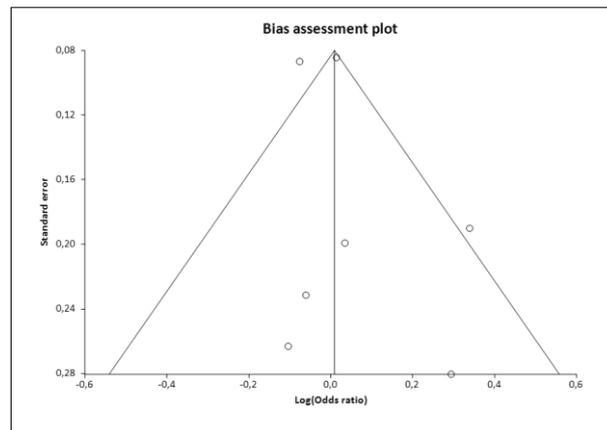


Abbildung 230: 4. Sensitivitätsanalyse TNFR2 T676G Funnel Plot dominantes Modell
Egger-Test $p = 0,3161$

8.1.9.5 5. Sensitivitätsanalyse

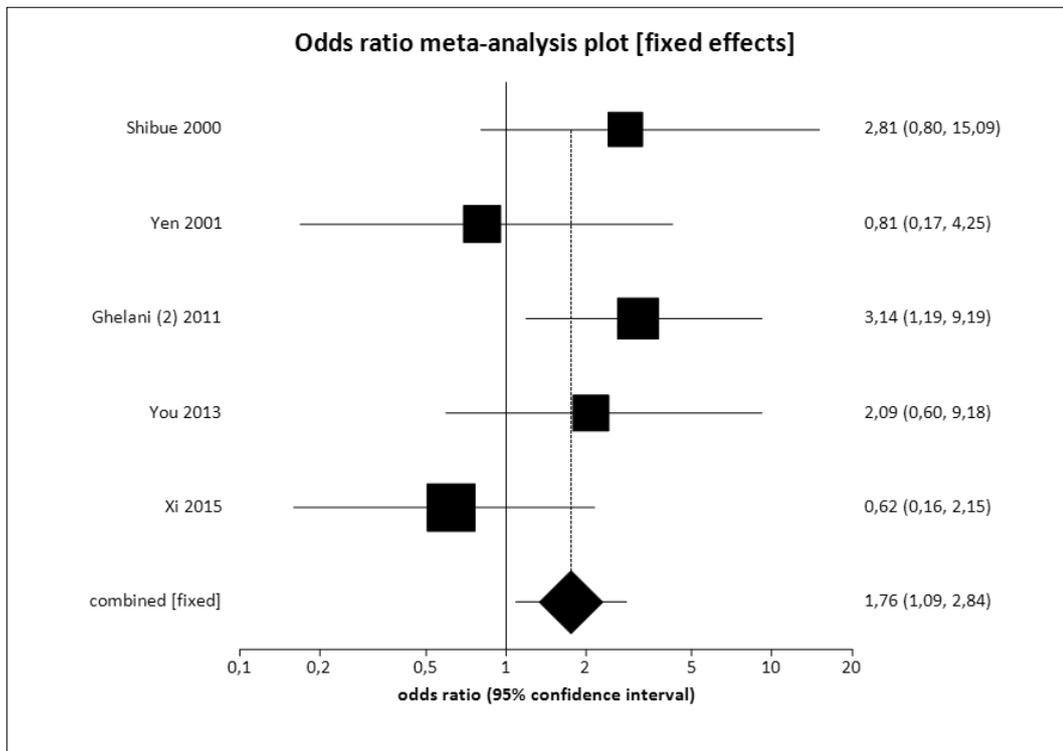


Abbildung 231: 5. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus TNFR2 T676G

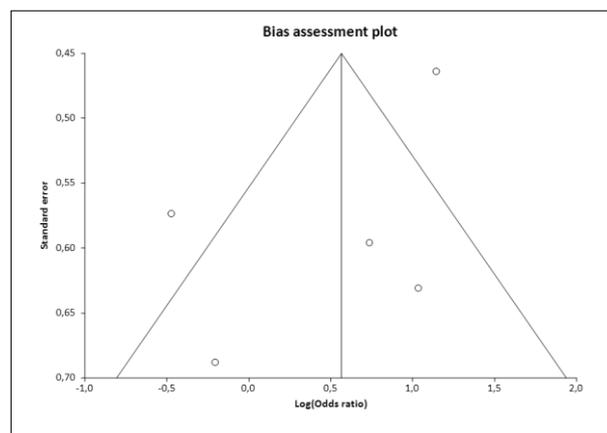


Abbildung 232: 5. Sensitivitätsanalyse TNFR2 T676G Funnel Plot rezessives Modell
Egger-Test $p = 0,377$

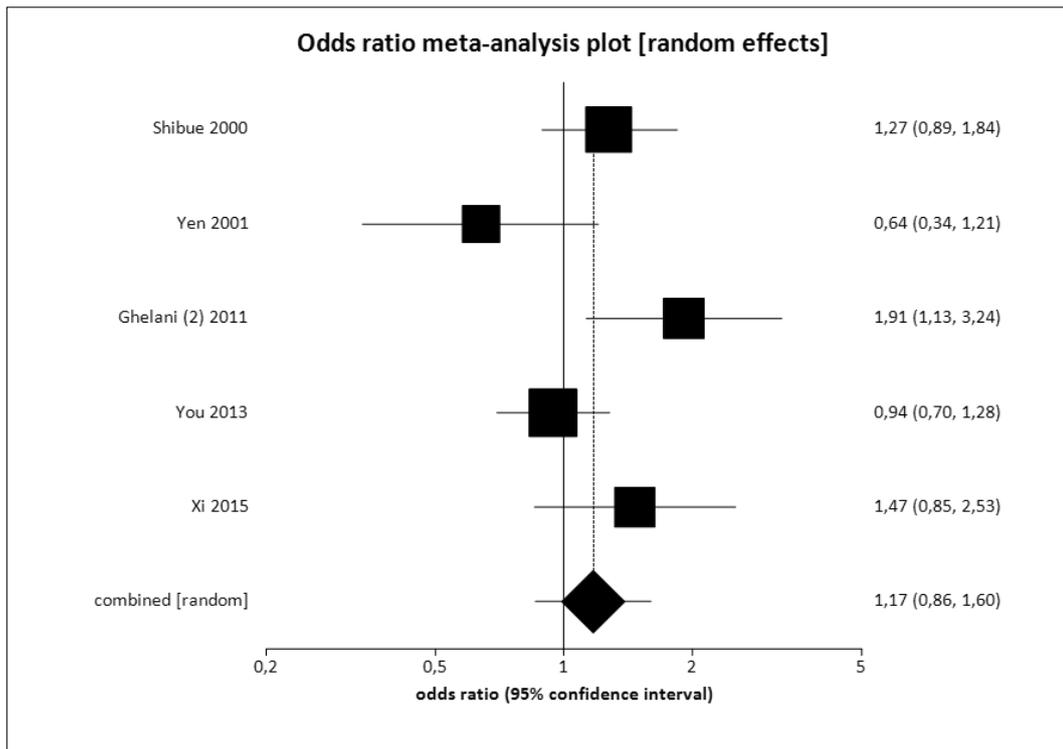


Abbildung 233: 5. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus TNFR2 T676G

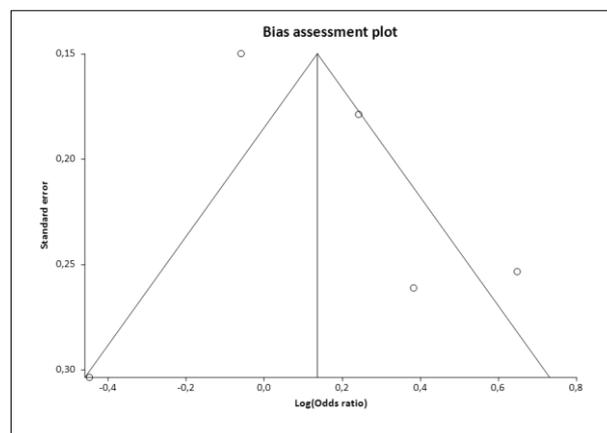


Abbildung 234: 5. Sensitivitätsanalyse TNFR2 T676G Funnel Plot dominantes Modell
Egger-Test $p = 0,7646$

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ARA/ACR-Klassifikation 1987 [10].....	22
Tabelle 2: ACRL/EULAR-Klassifikation 2010 [8]	23
Tabelle 3: Überblick über Synonyme und Suchbegriffe der Polymorphismen und Gene	28
Tabelle 4: Genotypen im dominanten und rezessiven Modell mit Berücksichtigung synonymmer Bezeichnungen	33
Tabelle 5: Vergleich zwischen den Angaben und der Errechnung des Hardy-Weinberg-Equilibriums (HWE), FCRL3-169T/C.....	36
Tabelle 6: Übersicht zur Charakteristik der Studien des Polymorphismus rs7528684	37
Tabelle 7: Übersicht über die Genotyp-Verteilung des Polymorphismus rs7528684	38
Tabelle 8: Übersicht zur Charakteristik der Studien des Polymorphismus MHC2TA -168A/G	45
Tabelle 9: Vergleich zwischen den Angaben und der Errechnung des Hardy-Weinberg-Equilibriums (HWE), MHC2TA -168A/G	45
Tabelle 10: Ergebnisse der Genotyp-Analysen des Polymorphismus MHC2TA -168A/G	46
Tabelle 11: Übersicht zur Charakteristik der Studien des Polymorphismus rs2910164	53
Tabelle 12: Vergleich zwischen den Angaben und der Errechnung des Hardy-Weinberg-Equilibriums (HWE); SNP rs2910164.....	53
Tabelle 13: Übersicht über die Genotyp-Verteilung des Polymorphismus rs2910164	54
Tabelle 14: Vergleich zwischen den Angaben und der Errechnung des Hardy-Weinberg-Equilibriums (HWE); PADI4_104.....	59
Tabelle 15: Übersicht zur Charakteristik der Studien des Polymorphismus PADI4_104.....	60
Tabelle 16: Übersicht über die Genotyp-Verteilung des Polymorphismus PADI4_104.....	61
Tabelle 17: Vergleich zwischen den Angaben und der Errechnung des Hardy-Weinberg-Equilibriums (HWE) PADI4_94.....	69
Tabelle 18: Übersicht zur Charakteristik der Studien des Polymorphismus PADI4_94.....	70
Tabelle 19: Übersicht über die Genotyp-Verteilung des Polymorphismus PADI4_94.....	71
Tabelle 20: Übersicht zur Charakteristik der Studien des Polymorphismus PTPN22-1858C/T.....	80
Tabelle 21: Ergänzung Übersicht zur Charakteristik der Studien des Polymorphismus PTPN22 C1858T.....	82
Tabelle 22: Vergleich zwischen den Angaben und der Errechnung des Hardy-Weinberg-Equilibriums (HWE) PTPN22 C1858T	82
Tabelle 23: Übersicht über die Genotyp-Verteilung des Polymorphismus PTPN22 C1858T	85
Tabelle 24: Übersicht zur Charakteristik der Studien des Polymorphismus RUNX1 G24658C	91
Tabelle 25: Vergleich zwischen den Angaben und der Errechnung des Hardy-Weinberg-Equilibriums (HWE) RUNX1 G24658C	91
Tabelle 26: Übersicht über die Genotyp-Verteilung des Polymorphismus RUNX1 G24658C	92
Tabelle 27: Vergleich zwischen den Angaben und der Errechnung des Hardy-Weinberg-Equilibriums (HWE) rs7574865	97
Tabelle 28: Übersicht zur Charakteristik der Studien des Polymorphismus rs7574865	98
Tabelle 29: Übersicht über die Genotyp-Verteilung des Polymorphismus rs7574865	99
Tabelle 30: Übersicht zur Charakteristik der Studien des Polymorphismus TNFRSF1B T676G	105
Tabelle 31: Vergleich zwischen den Angaben und der Errechnung des Hardy-Weinberg-Equilibriums (HWE) TNFRSF1B T676G	106
Tabelle 32: Übersicht über die Genotyp-Verteilung des Polymorphismus TNFRSF1B T676G	107

8.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Standardisiertes Flow-Chart zur Literaturrecherche eines Polymorphismus	31
Abbildung 2: Flow-Chart zur Literaturrecherche Polymorphismus rs7528684 des FCRL3-Gens	36
Abbildung 3: Forest Plot zur Analyse des rezessiven Modells des Polymorphismus rs7528684	39
Abbildung 4: Forest Plot zur Analyse des dominanten Modells des Polymorphismus rs7528684	39
Abbildung 5: Funnel Plot des rezessiven Modells des Polymorphismus rs7528684	41
Abbildung 6: Funnel Plot des dominanten Modells des Polymorphismus rs7528684	41
Abbildung 7: Flow-Chart zur Literaturrecherche Polymorphismus MHC2TA -168A/G	42
Abbildung 8: Forest Plot zum rezessiven Modell des Polymorphismus MHC2TA -168A/G.....	48
Abbildung 9: Forest Plot des dominanten Modells des Polymorphismus MHC2TA -168A/G.....	48
Abbildung 10: Funnel Plot des rezessiven Modells des Polymorphismus MHC2TA -168A/G.....	49
Abbildung 11: Funnel Plot des dominanten Modells des Polymorphismus MHC2TA -168A/G	49
Abbildung 12: Flow-Chart zur Literaturrecherche Polymorphismus rs2910164	50
Abbildung 13: Forest Plot zum rezessiven Modell des Polymorphismus rs2910164	56
Abbildung 14: Forest Plot zum dominanten Modell des Polymorphismus rs2910164	56
Abbildung 15: Funnel Plot des rezessiven Modells des Polymorphismus rs2910164	56
Abbildung 16: Funnel Plot des dominanten Modells des Polymorphismus rs2910164	56
Abbildung 17: Flow-Chart zur Literaturrecherche Polymorphismus PADI4_104; n=Anzahl an Publikationen .	57
Abbildung 18: Forest Plot zum rezessiven Modell des Polymorphismus PADI4_104	64
Abbildung 19: Forest Plot zum dominanten Modell des Polymorphismus PADI4_104	64
Abbildung 20: Funnel Plot des rezessiven Modells des Polymorphismus PADI4_104	65
Abbildung 21: Funnel Plot des dominanten Modells des Polymorphismus PADI4_104.....	65
Abbildung 22: Flow-Chart zur Literaturrecherche Polymorphismus PADI4_94.....	69
Abbildung 23: Forest Plot zum rezessiven Modell des Polymorphismus PADI4_94	74
Abbildung 24: Forest Plot zum dominanten Modell des Polymorphismus PADI4_94.....	74
Abbildung 25: Funnel Plot des rezessiven Modells des Polymorphismus PADI4_94.....	75
Abbildung 26: Funnel Plot des dominanten Modells des Polymorphismus PADI4_94.....	75
Abbildung 27: Flow-Chart zur Literaturrecherche Polymorphismus PTPN22 C1858T	76
Abbildung 28: Forest Plot zum rezessiven Modell des Polymorphismus PTPN22 C1858T	86
Abbildung 29: Forest Plot zum dominanten Modell des Polymorphismus PTPN22 C1858T	87
Abbildung 30: Funnel Plot des rezessiven Modells des Polymorphismus PTPN22 C1858T	88
Abbildung 31: Funnel Plot des rezessiven Modells des Polymorphismus PTPN22 C1858T	88
Abbildung 32: Flow-Chart zur Literaturrecherche Polymorphismus RUNX1 G24658C	89
Abbildung 33: Forest Plot zum rezessiven Modell des Polymorphismus RUNX1 G24658C	94
Abbildung 34: Forest Plot zum dominanten Modell des Polymorphismus RUNX1 G24658C	94
Abbildung 35: Funnel Plot des rezessiven Modells des Polymorphismus RUNX1 G24658C	94
Abbildung 36: Funnel Plot des dominanten Modells des Polymorphismus RUNX1 G24658C	94
Abbildung 37: Flow-Chart zur Literaturrecherche Polymorphismus rs7574865	95
Abbildung 38: Funnel Plot des rezessiven Modells des Polymorphismus rs7574865	101
Abbildung 39: Funnel Plot des dominanten Modells des Polymorphismus rs7574865	101
Abbildung 40: Forest Plot zum rezessiven Modell des Polymorphismus rs7574865	102
Abbildung 41: Forest Plot zum dominanten Modell des Polymorphismus rs7574865	102
Abbildung 42: Flow-Chart zur Literaturrecherche Polymorphismus TNFRSF1B T676G	103
Abbildung 43: Forest Plot zum rezessiven Modell des Polymorphismus TNFRSF1B T676G.....	108
Abbildung 44: Forest Plot zum dominanten Modell des Polymorphismus TNFRSF1B T676G	108
Abbildung 45: Funnel Plot des rezessiven Modells des Polymorphismus TNFRSF1B T676G.....	108
Abbildung 46: Funnel Plot des dominanten Modells des Polymorphismus TNFRSF1B T676G	108
Abbildung 47: 1. Sensitivitätsanalyse rezessives Modell des Polymorphismus rs7528684.....	154
Abbildung 48: 1. Sensitivitätsanalyse rs7528684 Funnel Plot rezessives Modell	154
Abbildung 49: 1. Sensitivitätsanalyse dominantes Modell des Polymorphismus rs7528684	155
Abbildung 50: 1. Sensitivitätsanalyse rs7528684 Funnel Plot dominantes Modell	155
Abbildung 51: 2. Sensitivitätsanalyse rezessives Modell des Polymorphismus rs7528684.....	156
Abbildung 52: 2. Sensitivitätsanalyse rs7528684 Funnel Plot rezessives Modell	156
Abbildung 53: 2. Sensitivitätsanalyse dominantes Modell des Polymorphismus rs7528684	157
Abbildung 54: 2. Sensitivitätsanalyse rs7528684 Funnel Plot dominantes Modell	157

Abbildung 55: 3. Sensitivitätsanalyse rezessives Modell des Polymorphismus rs7528684.....	158
Abbildung 56: 3. Sensitivitätsanalyse rs7528684 Funnel Plot rezessives Modell	158
Abbildung 57: 3. Sensitivitätsanalyse dominantes Modell des Polymorphismus rs7528684	159
Abbildung 58: 3. Sensitivitätsanalyse rs7528684 Funnel Plot dominantes Modell	159
Abbildung 59: 4. Sensitivitätsanalyse rezessives Modell des Polymorphismus rs7528684.....	160
Abbildung 60: 4. Sensitivitätsanalyse rs7528684 Funnel Plot rezessives Modell	160
Abbildung 61: 4. Sensitivitätsanalyse dominantes Modell des Polymorphismus rs7528684	161
Abbildung 62: 4. Sensitivitätsanalyse rs7528684 Funnel Plot dominantes Modell	161
Abbildung 63: 5. Sensitivitätsanalyse rezessives Modell des Polymorphismus rs7528684.....	162
Abbildung 64: 5. Sensitivitätsanalyse rs7528684 Funnel Plot rezessives Modell	162
Abbildung 65: 5. Sensitivitätsanalyse dominantes Modell des Polymorphismus rs7528684	163
Abbildung 66: 5. Sensitivitätsanalyse rs7528684 Funnel Plot dominantes Modell	163
Abbildung 67: 1. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus MHC2TA-168A/G	164
Abbildung 68: 1. Sensitivitätsanalyse MHC2TA -168A/G Funnel Plot rezessives Modell;.....	164
Abbildung 69: 1. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus MHC2TA-168A/G	165
Abbildung 70: 1. Sensitivitätsanalyse MHC2TA -168A/G Funnel Plot dominantes Modell.....	165
Abbildung 71: 2. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus MHC2TA-168A/G	166
Abbildung 72: 2. Sensitivitätsanalyse MHC2TA-168A/G Funnel Plot rezessives Modell.....	166
Abbildung 73: 2. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus MHC2TA-168A/G	167
Abbildung 74: 2. Sensitivitätsanalyse MHC2TA-168A/G Funnel Plot dominantes Modell.....	167
Abbildung 75: 3. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus MHC2TA-168A/G	168
Abbildung 76: 3. Sensitivitätsanalyse MHC2TA-168A/G Funnel Plot rezessives Modell.....	168
Abbildung 77: 3. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus MHC2TA-168A/G	169
Abbildung 78: 3. Sensitivitätsanalyse MHC2TA-168A/G Funnel Plot dominantes Modell.....	169
Abbildung 79: 4. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus MHC2TA-168A/G	170
Abbildung 80: 4. Sensitivitätsanalyse MHC2TA-168A/G Funnel Plot rezessives Modell.....	170
Abbildung 81: 4. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus MHC2TA-168A/G	171
Abbildung 82: 4. Sensitivitätsanalyse MHC2TA -168A/G Funnel Plot dominantes Modell.....	171
Abbildung 83: 5. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus MHC2TA-168A/G	172
Abbildung 84: 5. Sensitivitätsanalyse MHC2TA -168A/G Funnel Plot rezessives Modell.....	172
Abbildung 85: 5. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus MHC2TA-168A/G	173
Abbildung 86: 5. Sensitivitätsanalyse MHC2TA-168A/G Funnel Plot dominantes Modell.....	173
Abbildung 87: 1. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus rs2910164	174
Abbildung 88: 1. Sensitivitätsanalyse rs2910164 Funnel Plot rezessives Modell	174
Abbildung 89: 1. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus rs2910164	175
Abbildung 90: 1. Sensitivitätsanalyse rs2910164 Funnel Plot dominantes Modell	175
Abbildung 91: 2. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus rs2910164.	176
Abbildung 92: 2. Sensitivitätsanalyse rs2910164 Funnel Plot rezessives Modell	176
Abbildung 93: 2. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus rs2910164.....	177
Abbildung 94: 2. Sensitivitätsanalyse rs2910164 Funnel Plot dominantes Modell	177
Abbildung 95: 3. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus rs2910164	178
Abbildung 96: 3. Sensitivitätsanalyse rs2910164 Funnel Plot rezessives Modell	178
Abbildung 97: 3. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus rs2910164.....	179
Abbildung 98: 3. Sensitivitätsanalyse rs2910164 Funnel Plot dominantes Modell	179
Abbildung 99: 1. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus PADI4_104.....	180
Abbildung 100: 1. Sensitivitätsanalyse PADI4_104 Funnel Plot rezessives Modell	180
Abbildung 101: 1. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus PADI4_104. ...	181

Abbildung 102: 1. Sensitivitätsanalyse PADI4_104 Funnel Plot dominantes Modell.....	181
Abbildung 103: 2. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus PADI4_104.....	182
Abbildung 104: 2. Sensitivitätsanalyse PADI4_104 Funnel Plot rezessives Modell	182
Abbildung 105: 2. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus PADI4_104	183
Abbildung 106: 2. Sensitivitätsanalyse PADI4_104 Funnel Plot dominantes Modell.....	183
Abbildung 107: 3. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus PADI4_104.....	184
Abbildung 108: 3. Sensitivitätsanalyse PADI4_104 Funnel Plot rezessives Modell	184
Abbildung 109: 3. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus PADI4_104	185
Abbildung 110: 3. Sensitivitätsanalyse PADI4_104 Funnel Plot dominantes Modell.....	185
Abbildung 111: 4. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus PADI4_104.....	186
Abbildung 112: 4. Sensitivitätsanalyse PADI4_104 Funnel Plot rezessives Modell	186
Abbildung 113: 4. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus PADI4_104	187
Abbildung 114: 4. Sensitivitätsanalyse PADI4_104 Funnel Plot dominantes Modell.....	187
Abbildung 115: 5. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus PADI4_104.....	188
Abbildung 116: 5. Sensitivitätsanalyse PADI4_104 Funnel Plot rezessives Modell	188
Abbildung 117: 5. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus PADI4_104	189
Abbildung 118: 5. Sensitivitätsanalyse PADI4_104 Funnel Plot dominantes Modell.....	189
Abbildung 119: 6. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus PADI4_104.....	190
Abbildung 120: 6. Sensitivitätsanalyse PADI4_104 Funnel Plot rezessives Modell	190
Abbildung 121: 6. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus PADI4_104	191
Abbildung 122: 6. Sensitivitätsanalyse PADI4_104 Funnel Plot dominantes Modell.....	191
Abbildung 123: 1. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus PADI4_94.....	192
Abbildung 124: 1. Sensitivitätsanalyse PADI4_94 Funnel Plot rezessives Modell	192
Abbildung 125: 1. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus PADI4_94	193
Abbildung 126: 1. Sensitivitätsanalyse PADI4_94 Funnel Plot dominantes Modell.....	193
Abbildung 127: 2. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus PADI4_94	194
Abbildung 128: 2. Sensitivitätsanalyse PADI4_94 Funnel Plot dominantes Modell.....	194
Abbildung 129: 3. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus PADI4_94.....	195
Abbildung 130: 3. Sensitivitätsanalyse PADI4_94 Funnel Plot rezessives Modell	195
Abbildung 131: 3. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus PADI4_94	196
Abbildung 132: 3. Sensitivitätsanalyse PADI4_94 Funnel Plot dominantes Modell.....	196
Abbildung 133: 4. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus PADI4_94.....	197
Abbildung 134: 4. Sensitivitätsanalyse PADI4_94 Funnel Plot rezessives Modell	197
Abbildung 135: 4. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus PADI4_94	198
Abbildung 136: 4. Sensitivitätsanalyse PADI4_94 Funnel Plot dominantes Modell.....	198
Abbildung 137: 5. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus PADI4_94.....	199
Abbildung 138: 5. Sensitivitätsanalyse PADI4_94 Funnel Plot rezessives Modell; Egger-Test $p = 0,4436$	199
Abbildung 139: 5. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus PADI4_94	200
Abbildung 140: 5. Sensitivitätsanalyse PADI4_94 Funnel Plot dominantes Modell.....	200
Abbildung 141: 6. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus PADI4_94.....	201
Abbildung 142: 6. Sensitivitätsanalyse PADI4_94 Funnel Plot rezessives Modell	201
Abbildung 143: 6. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus PADI4_94	202
Abbildung 144: 6. Sensitivitätsanalyse PADI4_94 Funnel Plot dominantes Modell.....	202
Abbildung 145: 7. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus PADI4_94	203
Abbildung 146: 7. Sensitivitätsanalyse PADI4_94 Funnel Plot rezessives Modell	203
Abbildung 147: 1. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus PTPN22 C1858T	204
Abbildung 148: 1. Sensitivitätsanalyse PTPN22 C1858T Funnel Plot rezessives Modell.....	205
Abbildung 149: 1. Sensitivitätsanalyse PTPN22 C1858T Funnel Plot dominantes Modell	205
Abbildung 150: 1. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus PTPN22 C1858T	206
Abbildung 151: 2. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus PTPN22 C1858T	207
Abbildung 152: 2. Sensitivitätsanalyse PTPN22 C1858T Funnel Plot rezessives Modell.....	208
Abbildung 153: 2. Sensitivitätsanalyse PTPN22 C1858T Funnel Plot dominantes Modell	208
Abbildung 154: 2. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus PTPN22 C1858T	209

Abbildung 155: 3. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus PTPN22 C1858T	210
Abbildung 156: 3. Sensitivitätsanalyse PTPN22 C1858T Funnel Plot rezessives Modell	211
Abbildung 157: 3. Sensitivitätsanalyse PTPN22 C1858T Funnel Plot dominantes Modell	211
Abbildung 158: 3. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus PTPN22 C1858T	212
Abbildung 159: 4. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus PTPN22 C1858T	213
Abbildung 160: 4. Sensitivitätsanalyse PTPN22 C1858T Funnel Plot dominantes Modell	213
Abbildung 161: 5. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus PTPN22 C1858T	214
Abbildung 162: 5. Sensitivitätsanalyse PTPN22 C1858T Funnel Plot rezessives Modell	214
Abbildung 163: 5. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus PTPN22 C1858T	215
Abbildung 164: 5. Sensitivitätsanalyse PTPN22 C1858T Funnel Plot dominantes Modell	215
Abbildung 165: 6. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus PTPN22 C1858T	216
Abbildung 166: 6. Sensitivitätsanalyse PTPN22 C1858T Funnel Plot rezessives Modell	216
Abbildung 167: 6. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus PTPN22 C1858T	217
Abbildung 168: 6. Sensitivitätsanalyse PTPN22 C1858T Funnel Plot dominantes Modell	217
Abbildung 169: 7. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus PTPN22 C1858	218
Abbildung 170: 7. Sensitivitätsanalyse PTPN22 C1858T Funnel Plot rezessives Modell	218
Abbildung 171: 7. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus PTPN22 C1858T	219
Abbildung 172: 7. Sensitivitätsanalyse PTPN22 C1858T Funnel Plot dominantes Modell	219
Abbildung 173: 1. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus RUNX1 G24658C	220
Abbildung 174: 1. Sensitivitätsanalyse RUNX1 G24658C Funnel Plot rezessives Modell	220
Abbildung 175: 1. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus RUNX1 G24658C	221
Abbildung 176: 1. Sensitivitätsanalyse RUNX1 G24658C Funnel Plot dominantes Modell	221
Abbildung 177: 2. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus RUNX1 G24658C	222
Abbildung 178: 2. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus RUNX1 G24658C	222
Abbildung 179: 3. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus RUNX1 G24658C	223
Abbildung 180: 3. Sensitivitätsanalyse RUNX1 G24658C Funnel Plot rezessives Modell	223
Abbildung 181: 3. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus RUNX1 G24658C	224
Abbildung 182: 3. Sensitivitätsanalyse RUNX1 G24658C Funnel Plot dominantes Modell	224
Abbildung 183: 1. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus rs7574865	225
Abbildung 184: 1. Sensitivitätsanalyse rs7574865 Funnel Plot rezessives Modell	225
Abbildung 185: 1. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus rs7574865	226
Abbildung 186: 1. Sensitivitätsanalyse rs7574865 Funnel Plot dominantes Modell	226
Abbildung 187: 2. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus rs7574865	227
Abbildung 188: 2. Sensitivitätsanalyse rs7574865 Funnel Plot rezessives Modell	227
Abbildung 189: 2. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus rs7574865	228
Abbildung 190: 2. Sensitivitätsanalyse rs7574865 Funnel Plot dominantes Modell	228
Abbildung 191: 3. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus rs7574865	229
Abbildung 192: 3. Sensitivitätsanalyse rs7574865 Funnel Plot rezessives Modell	229
Abbildung 193: 3. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus rs7574865	230
Abbildung 194: 3. Sensitivitätsanalyse rs7574865 Funnel Plot dominantes Modell	230
Abbildung 195: 4. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus rs7574865	231
Abbildung 196: 4. Sensitivitätsanalyse rs7574865 Funnel Plot rezessives Modell	231
Abbildung 197: 4. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus rs7574865	232

Abbildung 198:	4. Sensitivitätsanalyse rs7574865 Funnel Plot dominantes Modell	232
Abbildung 199:	5. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus rs7574865	233
Abbildung 200:	5. Sensitivitätsanalyse rs7574865 Funnel Plot rezessives Modell	233
Abbildung 201:	5. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus rs7574865	234
Abbildung 202:	5. Sensitivitätsanalyse rs7574865 Funnel Plot dominantes Modell	234
Abbildung 203:	6. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus rs7574865	235
Abbildung 204:	6. Sensitivitätsanalyse rs7574865 Funnel Plot rezessives Modell	235
Abbildung 205:	6. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus rs7574865	236
Abbildung 206:	6. Sensitivitätsanalyse rs7574865 Funnel Plot rezessives Modell	236
Abbildung 207:	7. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus rs7574865	237
Abbildung 208:	7. Sensitivitätsanalyse rs7574865 Funnel Plot rezessives Modell	237
Abbildung 209:	7. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus rs7574865	238
Abbildung 210:	7. Sensitivitätsanalyse rs7574865 Funnel Plot rezessives Modell	238
Abbildung 211:	8. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus rs7574865	239
Abbildung 212:	8. Sensitivitätsanalyse rs7574865 Funnel Plot rezessives Modell	239
Abbildung 213:	8. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus rs7574865	240
Abbildung 214:	8. Sensitivitätsanalyse rs7574865 Funnel Plot rezessives Modell	240
Abbildung 215:	1. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus TNFR2 T676G .	241
Abbildung 216:	1. Sensitivitätsanalyse TNFR2 T676G Funnel Plot rezessives Modell	241
Abbildung 217:	1. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus TNFR2 T676G	242
Abbildung 218:	1. Sensitivitätsanalyse TNFR2 T676G Funnel Plot dominantes Modell	242
Abbildung 219:	2. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus TNFR2 T676G .	243
Abbildung 220:	2. Sensitivitätsanalyse TNFR2 T676G Funnel Plot rezessives Modell	243
Abbildung 221:	2. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus TNFR2 T676G	244
Abbildung 222:	2. Sensitivitätsanalyse TNFR2 T676G Funnel Plot dominantes Modell	244
Abbildung 223:	3. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus TNFR2 T676G .	245
Abbildung 224:	3. Sensitivitätsanalyse TNFR2 T676G Funnel Plot rezessives Modell	245
Abbildung 225:	3. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus TNFR2 T676G	246
Abbildung 226:	3. Sensitivitätsanalyse TNFR2 T676G Funnel Plot dominantes Modell	246
Abbildung 227:	4. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus TNFR2 T676G .	247
Abbildung 228:	4. Sensitivitätsanalyse TNFR2 T676G Funnel Plot rezessives Modell	247
Abbildung 229:	4. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus TNFR2 T676G	248
Abbildung 230:	4. Sensitivitätsanalyse TNFR2 T676G Funnel Plot dominantes Modell	248
Abbildung 231:	5. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot rezessives Modell des Polymorphismus TNFR2 T676G .	249
Abbildung 232:	5. Sensitivitätsanalyse TNFR2 T676G Funnel Plot rezessives Modell	249
Abbildung 233:	5. Sensitivitätsanalyse Forrest Plot dominantes Modell des Polymorphismus TNFR2 T676G	250
Abbildung 234:	5. Sensitivitätsanalyse TNFR2 T676G Funnel Plot dominantes Modell	250

9. Danksagung

Abschließend möchte ich mich noch bei allen bedanken, ohne die diese Dissertation nicht möglich gewesen wäre. Mein größter Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Univ.-Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil, Direktor der Abteilung für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Bioinformatik der Universität des Saarlandes, der diese Dissertation zunächst überhaupt ermöglichte und mir dieses interessante Thema vorschlug. Er stand mir auch während der Jahre immer als Ansprechpartner zur Seite, hatte immer ein offenes Ohr für Fragen und unterstützte mich stets mit konstruktiven Ratschlägen. So gelang es ihm, mich immer wieder neu zu motivieren und mein Fachinteresse an Medizinischer Statistik zu verwirklichen.

Zudem möchte ich mich bei meinen Freunden, insbesondere bei Kristin Brückerhoff, Julia Egger und Verena Draeger sowie bei meinem Mann Fabian Girke bedanken. Ihr habt mir über kleinere und größere Schwierigkeiten hinweggeholfen, mir immer mit praktischen Tipps zur Seite gestanden und auch in stressigen Zeiten motivierend zugesprochen.

Ich danke von Herzen auch meinen Eltern, die mich während meines gesamten Bildungswegs sowohl finanziell als auch emotional unterstützt und gefördert haben. Ohne Euch wäre ein Studium und diese Promotion nicht denkbar gewesen. Vielen Dank, dass Ihr immer an mich glaubt und hinter mir steht! Zuletzt ziehe ich vor meiner Schwester Julia Kienzler den Hut. Auch sie stand mir jederzeit mit Tipps zum wissenschaftlichen Arbeiten zur Seite und hat mir bei jedem Problem eine Lösung vorgeschlagen. Herzlichsten Dank auch Dir für Deine allumfassende Unterstützung.

10. Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

