

Aus dem Deutschen Rheuma-Forschungszentrum Berlin, einem Institut
der Leibniz-Gemeinschaft, und dem Sozialpädiatrischen Zentrum der
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Vitamin-D-Spiegel und Krankheitsaktivität von Patienten mit
juveniler idiopathischer Arthritis

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Julian David Zink

aus Berlin

Datum der Promotion: 17.09.2021

Vorwort zur Publikation von Teilergebnissen dieser Arbeit

Im Rahmen dieser Promotionsarbeit wurden 2015 Daten von 214 Patienten des Sozialpädiatrischen Zentrums der Charité Universitätsmedizin Berlin erhoben (klinische Kohorte). Zusätzlich wurden zwischen 2016 und 2018 Daten von 360 Patienten aus der bundesweiten JIA-Frühkohorte ICON des DRFZ aufbereitet, analysiert und kritisch diskutiert. Teilergebnisse dieser Promotionsarbeit gingen in eine Publikation ein, in welcher der Vitamin-D-Status und dessen Einfluss auf den Krankheitsverlauf bei 360 Patienten der Frühkohorte ICON untersucht wurden. Dieses Manuskript wurde in „Arthritis Research and Therapy“ veröffentlicht.

Publikation: *Zink J*, Sengler C*, Klotsche J, Niewerth M, Liedmann I, Horneff G, Kessel C, Ganser G, Thon A, Haas JP, Hospach A, Weller-Heinemann F, Heiligenhaus A, Foell D, Zink A, Minden K. Vitamin D deficiency is associated with higher disease activity and the risk for uveitis in juvenile idiopathic arthritis - data from a German inception cohort. Arthritis Research and Therapy, 2018;20(1):276. *shared first authorship*

Die in dieser Promotionsarbeit adressierten Fragestellungen, durchgeführten Analysen und dargestellten Ergebnisse sind umfangreicher und berücksichtigen ein größeres Patientenkollektiv als jene in der Publikation. Die Ergebnisse unterscheiden sich zudem partiell von jenen der Publikation, da für die Publikation andere, im internationalen Raum gebräuchlichere Grenzwerte für einen Vitamin-D-Mangel verwendet wurden, die allen für die Publikation separat vorgenommenen statistischen Berechnungen zugrunde lagen. Aus dieser Promotionsarbeit fanden folgende Ergebnisse Eingang in die Publikation: Beschreibung des Patientenkollektivs der Frühkohorte (Tab. 6 der Promotion in Tab. 1 der Publikation), Vitamin-D-Status (Tab. 8 der Promotion in Tab. 2 der Publikation), Risikofaktoren für die Entwicklung einer Uveitis (Tab. 19 der Promotion in Tab. 3 der Publikation), Zusammenhang zwischen Krankheitsaktivität und Vitamin-D-Spiegel (Abb. 15 der Promotion in Abb. 1 der Publikation). Da sich die Grundaussagen der Ergebnisse trotz einiger methodischer Unterschiede zwischen der Promotionsarbeit und der Publikation decken, wurden auch Befundinterpretationen mit entsprechenden Referenzen und Schlussfolgerungen dieser Arbeit in der Publikation berücksichtigt.

Des Weiteren fanden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit Eingang in zwei Kongressabstracts, die auf dem EULAR- und DGRh-Kongress 2018 vorgestellt worden sind (siehe Seite 79).

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	IV
	Tabellenverzeichnis	V
	Abbildungsverzeichnis	V
	Zusammenfassung	VI
	Abstract	VIII
1	Einführung	1
	1.1 Die juvenile idiopathische Arthritis	1
	1.1.1 Klinik und Klassifikation	1
	1.1.2 Ätiologie und Pathogenese	4
	1.1.3 Aktueller Forschungsstand zur Pathophysiologie der JIA	5
	1.1.4 Therapie	7
	1.2 Vitamin D	8
	1.2.1 Allgemeines und Synthese	8
	1.2.2 Wirkungen auf die Knochenmineralisation von Vitamin D	10
	1.2.3 Folgen eines Vitamin-D-Mangels	11
	1.2.4 Immunmodulatorische Wirkung von Vitamin D	12
	1.2.5 Vitamin-D-Versorgung in der Bevölkerung	13
	1.3 Die Rolle von Vitamin D bei JIA	14
2	Methoden	17
	2.1 Studiendesign und Studienteilnehmer	17
	2.1.1 SPZ-Kollektiv	17
	2.1.2 ICON-Kohorte	17
	2.2 Datenerhebung	19
	2.2.1 Erfassungsbogen	19
	2.3 Parameter der Krankheitsaktivität	20
	2.4 Vergleichsdaten durch KiGGS-Studie	21
	2.5 Laborbestimmungen	21
	2.6 Definition eines Vitamin-D-Mangels in Kinder- und Jugendpopulationen	22
	2.7 Statistische Auswertung	23
	2.8 Weitere verwendete Programme	25
3	Ergebnisse	27
	3.1 Soziodemographie und Patientenmerkmale der unterschiedlichen Kohorten	27
	3.1.1 SPZ-Kollektiv	27
	3.1.2 ICON-Kohorte	28

3.1.3	KiGGS	29
3.1.4	Vergleich der Kohorten bezüglich möglicher Einflussfaktoren auf den Vitamin-D-Spiegel	29
3.2	Vitamin-D-Status in den verschiedenen JIA-Kohorten und der allgemeinen Bevölkerung	31
3.2.1	Vitamin-D-Spiegel allgemein	31
3.2.2	Vitamin-D-Status in Abhängigkeit von Altersgruppen	32
3.2.3	Vitamin-D-Status in Abhängigkeit vom Migrationshintergrund	34
3.2.4	Einfluss des Abnahmezeitpunktes auf den Vitamin-D-Spiegel	36
3.2.5	Vergleich mit gematchter Kontrollgruppe	38
3.2.6	Vitamin-D-Versorgung in Abhängigkeit von den JIA-Kategorien	39
3.3	Krankheitsaktivität	41
3.3.1	SPZ-Kollektiv	41
3.3.2	ICON-Kohorte	41
3.3.3	Klinische Parameter im Verlauf (ICON-Kohorte)	42
3.4	Therapie	43
3.4.1	Übersicht	43
3.4.2	Therapie und Vitamin-D-Spiegel (ICON-Kohorte)	44
3.5	Vitamin-D-Spiegel im Verlauf und inzidente Uveitis	48
4	Diskussion	51
4.1	Hauptergebnisse dieser Arbeit	51
4.2	Einflussfaktoren auf die Versorgung mit Vitamin D	51
4.3	Der Einfluss von Glukokortikoiden auf Vitamin D	55
4.4	Versorgung in den Subgruppen der JIA	56
4.5	Alter und Vitamin-D-Versorgung	57
4.6	Krankheitsaktivität und Therapie	58
4.7	Inzidenz der Uveitis	60
4.8	Der mögliche pathophysiologische Link	61
4.9	Übersicht über bisherige Studien zu JIA und Vitamin-D-Versorgung	62
4.10	Geeigneter Grenzwert für einen Vitamin-D-Mangel	64
4.11	Limitierungen und Stärken dieser Arbeit	66
4.12	Resümee	66
5	Literaturverzeichnis	69
	Eidesstattliche Versicherung	79
	Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.
	Danksagung	82

Abkürzungsverzeichnis

1,25(OH) ₂ D	1,25-Dihydroxy-Vitamin D (Calcetriol)	Tab.	Tabelle
25(OH)D	25-Hydroxy-Vitamin D (Calcediol)	TGF-β1	Transforming-Growth-Factor beta 1
aA	andere Arthritiden	TH-Zellen	T-Helfer-Zellen
Abb.	Abbildung	TNF-α	Tumornekrosefaktor-alpha
ANA	Antinukleäre Antikörper	Treg	Regulatorische T-Helferzellen
bDMARD	biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug	UVB	Mittlere Ultraviolett(-Strahlung)
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit	Vit D ₃	Vitamin D ₃
CI	Konfidenzintervall	Vitamin D ₂	Ergocalciferol
cJADAS	clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score	Vitamin D ₃	Cholecalciferol
CRP	C-reaktives Protein	vs.	versus
csDMARD	conventional synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug	z.B.	zum Beispiel
DAS	Disease Activity Score		
DC	dendritische Zelle		
DMARD	Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug		
DRFZ	Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin		
EAA	Enthesitis-assoziierte Arthritis		
FGF-23	Fibroblast-Growth-Factor-23		
GK (sys)	(systemische) Glukokortikoide		
GM-CSF	Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor		
HLA-B27	Human Leukocyte Antigen-B27		
HR	Hazard ratio		
ICON	Inception Cohort of Newly Diagnosed Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis		
IFN-γ	Interferon-gamma		
IL	Interleukin		
ILAR	International League of Associations for Rheumatology		
IOM	Institute of Medicine		
JADAS	Juvenile Arthritis Disease Activity Score		
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis		
KI	Konfidenzintervall		
KIGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland		
MAS	Makrophagen-Aktivierungssyndrom		
MTX	Methotrexat		
MW	Mittelwert		
MZP	Messzeitpunkt		
n	Anzahl der untersuchten Fälle		
N	Gesamtfallzahl		
NRS	Numerische Ratingskala		
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika		
OA (ext)	Extended Oligoarthritis		
OA (pers)	Persistent Oligoarthritis		
PA	Polyarthritis		
PsA	Psoriasis-Arthritis		
RA	Rheumatoide Arthritis		
RF	Rheumafaktor		
RORγt	Retinoic-related Orphan Receptor gamma thymus		
SD	Standardabweichung (Standard deviation)		
SF	Synovialflüssigkeit		
sJIA	Systemische JIA		
SPZ	Sozial-Pädiatrisches-Zentrum		

Tabellenverzeichnis

1:	Definitionen und relative Häufigkeiten der JIA-Kategorien bei Erkrankungsbeginn	2
2:	Übersicht über die im SPZ-Kollektiv und in der ICON-Kohorte erhobenen Parameter	19
3:	Definition der Krankheitsaktivität durch cJADAS nach Consolaro et al.	20
4:	Unterschiedliche Grenzwerte für Vitamin-D-Mangel, -Insuffizienz und -Suffizienz	23
5:	Patientenmerkmale (SPZ-Kollektiv) zum Zeitpunkt der Vitamin-D-Messung	28
6:	Patientenmerkmale (ICON-Kohorte) zum Zeitpunkt der ersten Vitamin-D-Messung	29
7:	Verteilung verschiedener möglicher Einflussfaktoren in den drei Gruppen	30
8:	Vitamin-D-Versorgung, Übersicht der drei beobachteten Gruppen	31
9:	Vitamin-D-Spiegel des SPZ-Kollektivs in Abhängigkeit von der Herkunft	34
10:	Vitamin-D-Spiegel der ICON-Kohorte in Abhängigkeit von der Herkunft	35
11:	Vitamin-D-Spiegel der KiGGS-Kohorte	35
12:	Vergleich von gematchter Kontrollgruppe mit erstem Vitamin-D-Spiegel der ICON-Kohorte	38
13:	Vitamin-D-Versorgung der unterschiedlichen JIA-Kategorien im SPZ-Kollektiv	39
14:	Vitamin-D-Versorgung der unterschiedlichen JIA-Kategorien in der ICON-Kohorte	40
15:	SPZ-Kollektiv: Krankheitsaktivität und cJADAS-10 in Abhängigkeit vom Vitamin-D-Spiegel	41
16:	Therapie SPZ-Kollektiv	44
17:	Therapie ICON-Kohorte	44
18:	Anteile der Patienten mit unterschiedlichen Vitamin-D-Spiegeln	45
19:	Vitamin-D als Risikofaktor	49

Abbildungsverzeichnis

1:	Einflussfaktoren auf die Reifung von Th0-Zellen	6
2:	Synthese und Regulation von Vitamin D	9
3:	Flussdiagramm zur Patientenauswahl des Klinikkollektivs	27
5:	Verteilung der Vitamin-D-Spiegel in unterschiedlichen Altersgruppen,	33
4:	Altersverteilung in den verschiedenen Kohorten	31
6:	Altersverteilung der Vitamin-D-Versorgung der KiGGS-Kohorte	34
7:	Vitamin-D-Spiegel in Abhängigkeit vom Abnahmezeitpunkt im SPZ-Kollektiv	36
8:	Vitamin-D-Spiegel in Abhängigkeit vom Abnahmezeitpunkt in der ICON-Kohorte	37
9:	Vitamin-D-Spiegel in Abhängigkeit vom Abnahmezeitpunkt in der KiGGS-Population	38
10:	Vitamin-D-Spiegel der einzelnen Subgruppen	40
11:	Vitamin-D-Spiegel und Parameter der Krankheitsaktivität in der ICON-Kohorte	42
12:	ICON-Kohorte: Parameter der Krankheitsaktivität bei erstem und zweitem Messzeitpunkt	43
13:	ICON-Kohorte: Versorgung mit DMARD im Verlauf von zwei Jahren	46
14:	bDMARD-Verordnung bei Patienten (Anteile in %) im Verlauf nach initialem Vitamin-D-Wert	46
15:	DMARD-Verordnung (Anteile in %) bei OA im Verlauf	47
16:	Uveitis als Komorbidität	48
17:	Einflussfaktoren auf den Vitamin-D-Spiegel	52

Zusammenfassung

Einleitung: Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) ist mit einer Prävalenz von rund 1:1000 die häufigste chronische entzündlich-rheumatische Erkrankung des Kindes- und Jugendalters. Der Terminus JIA umfasst eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die sich in Klinik, Pathogenese und Therapie unterscheiden. Jede Form der JIA kann zu gravierenden funktionellen Einschränkungen und Folgeschäden führen. Es stehen moderne und wirksame, aber kostenintensive Therapiekonzepte zur Verfügung.

Während für einige Autoimmunerkrankungen des Erwachsenenalters belastbare Daten zum Einfluss des Vitamin-D-Spiegels auf Häufigkeit und Verlauf der Erkrankungen vorliegen, gibt es nur wenige Erkenntnisse zur JIA. In dieser Arbeit wurden die Häufigkeit eines Vitamin-D-Mangels bei JIA-Patienten sowie Zusammenhänge zwischen Vitamin-D-Serumspiegel und der Krankheitsaktivität, Therapie und dem Auftreten einer Uveitis im Verlauf der JIA untersucht.

Methoden: Zwei Patientenkollektive wurden analysiert: 1) Im Sozialpädiatrischen Zentrum der Charité – Universitätsmedizin Berlin (SPZ) wurden 2015 über 2000 Krankenakten durchgesehen. Für 214 Kinder und Jugendliche mit JIA und Vitamin-D-Spiegelbestimmung im Rahmen der klinischen Routine wurden Parameter zur Krankheitsaktivität und Therapie aus der Patientendokumentation standardisiert erfasst. 2) Aus der bundesweiten prospektiven ICON-Kohorte wurden Daten von 360 JIA-Patienten ausgewertet, für die Vitamin-D-Spiegel vorlagen.

Vitamin-D-Serumspiegel [25(OH)D] unter 20 ng/ml wurden in dieser Arbeit als Vitamin-D-Mangel definiert, Werte ≥ 28 ng/ml als ausreichende Versorgung, Werte dazwischen als Vitamin-D-Insuffizienz. Untersucht wurden i) die Häufigkeit eines Vitamin-D-Mangels bei Patienten beider JIA-Kollektive im Vergleich zu Kontrollen aus der Bevölkerung (KiGGS-Studie des Robert-Koch-Instituts), ii) Merkmale, die mit einem Vitamin-D-Mangel assoziiert sind, iii) Zusammenhänge zwischen den 25(OH)D-Spiegeln bei den ICON-Patienten und der Krankheitsaktivität sowie der Entwicklung einer Uveitis. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programmpaket SAS am Deutschen Rheuma-Forschungszentrum Berlin.

Ergebnisse: In beiden JIA-Patientenkollektiven wurde eine hohe Prävalenz von Vitamin-D-Mangel (44 % ICON, 61 % SPZ) ermittelt, diese bestand jedoch auch in der All-

gemeinbevölkerung (62 % KiGGS). Durchschnittlich lag der Vitamin-D-Spiegel bei 22,8 ng/ml (ICON); 19,0 ng/ml (SPZ) und 19,1 ng/ml (KiGGS). Ein Vitamin-D-Mangel war häufiger bei Jugendlichen (≥ 12 Jahre), bei Migrationshintergrund und in den Monaten von Oktober bis April.

Bei den ICON-Patienten bestand eine signifikante negative Korrelation zwischen Vitamin-D-Spiegel und der Krankheitsaktivität, sowie der Inzidenz einer Uveitis. Patienten mit Vitamin-D-Spiegeln ≥ 28 ng/ml erhielten seltener eine Therapie mit einem krankheitsmodifizierenden Medikament (DMARD, Disease modifying antirheumatic drug).

Zusammenfassung: JIA-Patienten haben häufig einen Vitamin-D-Mangel, wenngleich nicht häufiger als die Bevölkerung. Dieser scheint sich negativ auf den Krankheitsverlauf und das Auftreten einer Uveitis auszuwirken. In weiteren Untersuchungen sollte dieser Befund überprüft und ermittelt werden, welche Vitamin-D-Versorgung zur Senkung der Krankheitsaktivität und Reduktion extraartikulärer Manifestationen bei JIA beitragen kann.

Angesichts der Präventionsmöglichkeiten eines Vitamin-D-Mangels sind diese Ergebnisse von erheblicher klinischer Relevanz.

Abstract

Introduction: Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common chronic inflammatory rheumatic disease in childhood and adolescence with a prevalence of around 1:1000. The term JIA covers a heterogeneous group of diseases that differ in clinical presentation, pathogenesis and therapy. Any form of JIA can lead to serious functional limitations and consequential damage. Modern and effective, yet costly therapy-concepts are available.

While reliable data on the influence of vitamin D serum levels on the frequency and course of diseases exist for some adult autoimmune diseases, there is little information for JIA. This thesis investigates the relationship between vitamin D serum levels and disease activity, the occurrence of concomitant diseases and the course of JIA.

Methods: Two patient groups were analysed: 1) In 2015, >2000 medical records of children and adolescents treated in the Center for Chronically Sick Children of the Charité - Universitätsmedizin Berlin (CCSC) were reviewed. For 214 children with JIA and vitamin D measurements during clinical routine, clinical parameters were extracted from the patient records in a standardised manner. 2) 360 JIA patients from the nationwide prospective ICON cohort with data for vitamin D levels were analysed.

Vitamin-D-serum-levels [25(OH)D] below 20 ng/ml were defined as vitamin D deficiency, values \geq 28 ng/ml as sufficient supply, values in between as vitamin D insufficiency. This study examined i) the frequency of vitamin D deficiency in patients of both JIA-collectives compared to population controls (KiGGS study), ii) characteristics associated with vitamin D deficiency, and iii) in the ICON cohort associations between 25(OH)D levels, disease activity and the development of uveitis. The statistical evaluation was carried out with the SAS program-package.

Results: A high prevalence of vitamin D deficiency (44% ICON, 61% CCSC) was found in both JIA patient groups, but equally in the general population (62% KiGGS). The average vitamin D level was 22.8 ng/ml (ICON); 19.0 ng/ml (CCSC) and 19.1 ng/ml (KiGGS). Vitamin D deficiency was more common in adolescents (\geq 12 years), in migrants and between October and April.

In ICON patients there was a significant negative correlation between vitamin D levels and disease activity as well as incidence of uveitis. Patients with vitamin D levels ≥ 28 ng/ml received DMARD therapy less frequently.

Summary: Vitamin D deficiency is common in JIA-patients, although not more common than in the population. It seems to have an adverse effect on the course of the disease and the occurrence of uveitis. Further studies should identify which vitamin D supply can contribute to reducing disease activity and extra-articular manifestations in JIA.

In view of the available options to prevent vitamin D deficiency, these results are of considerable clinical relevance.

1 Einführung

1.1 Die juvenile idiopathische Arthritis

1.1.1 Klinik und Klassifikation

Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) umfasst eine heterogene Gruppe von Erkrankungen mit dem gemeinsamen Merkmal einer für mehr als sechs Wochen bestehenden Arthritis unklarer Genese mit Beginn vor dem 16. Lebensjahr.¹ Mit einer geschätzten Prävalenz von 100 je 100.000 Kindern in Europa und Nord-Amerika ist sie die häufigste chronische entzündlich-rheumatische Krankheit im Kindes- und Jugendalter.² Bei einer Anzahl von etwa 13.300.000 Kindern in Deutschland³ sind daher etwa 13.300 Kinder betroffen.⁴

Klinische Leitsymptome der JIA sind Gelenkschwellungen und/oder schmerzhafte Bewegungseinschränkungen der Gelenke. Mögliche Komplikationen sind Wachstumsretardierungen und Gelenkerosionen mit dauerhaften Funktionsverlusten.^{5, 6} Als extraartikuläre Manifestation kann eine Uveitis (eine Entzündung der mittleren Augenhaut) mit der Gefahr der Erblindung auftreten.⁷⁻¹⁰ Die chronischen Gelenkentzündungen und extraartikulären Manifestationen können zu schweren Einschränkungen der körperlichen und psychosozialen Entwicklung der Kinder und zu dauerhafter Behinderung im Erwachsenenalter führen.^{11, 12} Die hohen Behandlungskosten der Erkrankung und die häufig folgende eingeschränkte Erwerbsfähigkeit stellen auch erhebliche gesellschaftliche Konsequenzen dar.¹³

Die JIA umfasst eine Gruppe unterschiedlicher Krankheitsformen, die sich hinsichtlich ihrer Klinik unterscheiden. Übergreifend typisch sind eine Arthritis mit Schwellung und/oder Schmerzen und Funktionseinschränkung der Gelenke. Weitere Symptome umfassen Morgensteifigkeit, Müdigkeit, Appetitverlust und emotionale Labilität.¹⁴

Nach den aktuellen Kriterien der International League of Associations for Rheumatology (ILAR) wird die JIA in sechs definierte Kategorien und eine Gruppe andere Arthritis aufgeteilt (Tabelle 1).¹⁵ Diese verschiedenen Entitäten unterscheiden sich sowohl hinsichtlich der klinischen Präsentation als auch in Inzidenz und Pathophysiologie.

Tabelle 1: Definitionen und relative Häufigkeiten der JIA-Kategorien bei Erkrankungsbeginn^{2, 16-21}

JIA-Kategorien	Definition	Relative Häufigkeit in %	Uveitis-häufigkeit in %
Oligoarthritis (OA)	Arthritis von 1 bis 4 Gelenken innerhalb der ersten 6 Erkrankungsmonate	41-52	20
Rheumafaktor-negative Polyarthritis (RF- PA)	Arthritis in >4 Gelenken während der ersten 6 Erkrankungsmonate und negativer Test auf Rheumafaktoren (RF)	18-28	10-15
Rheumafaktor-positive Polyarthritis (RF+ PA)	Arthritis in > 4 Gelenken während der ersten 6 Erkrankungsmonate und positiver Test auf RF (mindestens 2mal im Abstand von 3 Monaten)	1-3	<1
Enthesitis-assoziierte Arthritis (EAA)	Arthritis und Enthesitis oder Arthritis und mindestens zwei der folgenden Kriterien: Druckschmerz über den Iliosakralgelenken und/oder entzündlicher Rückenschmerz lumbosakral; HLA-B27-Nachweis; Junge mit einem Erkrankungsbeginn >6 Jahre; akute (symptomatische) anteriore Uveitis; ankylosierende Spondylitis, enthesitis-assoziierte Arthritis, Sakroiliitis bei entzündlicher Darmerkrankung, Reiter-Syndrom oder akute anteriore Uveitis bei einem Angehörigen 1. Grades	7-11	10
Psoriasisarthritis (PsA)	Arthritis und Psoriasis, oder Arthritis und mindestens zwei der folgenden Kriterien: Daktylitis; Nagelveränderungen (Tüpfelung oder Onycholyse); Psoriasis bei einem Verwandten 1. Grades	3-8	5-10
Systemische Form (sJIA)	Arthritis und Fieber (intermittierend, Dauer mindestens 2 Wochen) und mindestens ein weiteres Kriterium: flüchtiger erythematöser Hautausschlag, generalisierte Lymphknoten-vergrößerung, Hepato- und/oder Splenomegalie, Serositis	4-8	<1
andere Arthritis	Arthritiden, die nicht eindeutig den definierten Subgruppen 1-6 zugeordnet werden können	4-15	5-10

Die häufigste Form der JIA ist die Oligoarthritis.¹⁶ Sie beginnt in der Regel im Kleinkindalter, betrifft vorrangig Mädchen und geht häufig mit dem Nachweis von antinukleären Antikörpern (ANA) einher. Typischerweise sind wenige große Gelenke, am häufigsten die Knie- und Sprunggelenke, betroffen. Werden im Verlauf, d.h. nach den ersten sechs Erkrankungsmonaten, mehr als vier Gelenke in den Entzündungsprozess einbezogen, spricht man von einer erweiterten (bzw. extended), ansonsten von einer persistierenden Oligoarthritis.¹⁷ Die häufigste extraartikuläre Manifestation bei der Oligoarthritis ist eine Uveitis. Die bei der OA auftretende Uveitis bleibt in der Regel auf die Iris und den Ziliarmuskel, die im vorderen Teil der Uvea gelegen sind, beschränkt (anteriore Uveitis). Die Uveitis manifestiert sich ohne Symptome, es treten weder Rötungen, Schmerzen noch Lichtscheu auf. Deshalb müssen sich diese Patienten regelmäßig einem augenärztlichen Uveitisscreening unterziehen (vergl. Interdisziplinäre S2k Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der JIA-assoziierten Uveitis, 2018).¹⁸ Bekannte Risikofaktoren für die Entwicklung einer Uveitis sind frühes Erkrankungsalter, weibliches Geschlecht, positive ANA-Antikörper und die Form der JIA.¹⁹ Am häufigsten sind Patienten mit erweiterter Oligoarthritis von einer Uveitis (20-30%) betroffen.^{18, 20}

Bei einer Polyarthritiden sind viele kleine und große Gelenke betroffen, der Befall ist meist symmetrisch. Man unterscheidet zwei Formen der Polyarthritiden in Abhängigkeit vom Nachweis von Rheumafaktoren. Die rheumafaktornegative Polyarthritiden ist die zweithäufigste Form der JIA. Die rheumafaktorpositive Polyarthritiden ist die seltenste Form der JIA und ähnelt in ihrer Symptomatik der adulten rheumatoiden Arthritis (RA).¹⁷ Bei beiden Formen kann es neben einem Gelenkbefall zu Gewichtsverlust und Anämie kommen. Auch eine Hepatomegalie und Wachstumsretardierungen sind beschrieben.¹⁷ Eine Uveitis beobachtet man nur bei der rheumafaktornegativen Polyarthritiden. Sie ist, wie bei der OA, asymptomatisch. Die Oligoarthritiden und beide Polyarthritidenformen werden den polygen vermittelten Autoimmunerkrankungen zugerechnet.²¹

Die Enthesitis-assoziierte Arthritis betrifft vorrangig HLA-B27-positive Jungen. Sie gehört in die Gruppe der Spondyloarthritiden. Typisch sind eine asymmetrische Oligoarthritiden, oft unter Einbeziehung der Knie- und Hüftgelenke. Eine axiale Manifestation, primär meist in Form einer Sakroiliitis, entwickelt sich nicht selten im Verlauf und äußert sich mit entzündlichen Rückenschmerzen. Weitere klinische Kennzeichen der Erkrankung sind Enthesitiden, häufig am Achillessehnenansatz²², Tarsitiden und eine anteriore Uveitis. Die Uveitis ist, im Gegensatz zu jener bei der Oligoarthritiden oder rheumafaktornegativen Polyarthritiden, symptomatisch.

Die Psoriasisarthritis präsentiert sich mit Arthritis und Psoriasis.²³ Anders als im Erwachsenenalter geht die Arthritis aber bei über 50 % der Patienten der Psoriasis voraus. Die Psoriasisarthritis ist keine homogene JIA-Kategorie. Bei Beginn im Kleinkind-/Vorschulalter betrifft sie bevorzugt Mädchen und präsentiert sich häufig mit einer Daktylitis, einem Befall kleiner Gelenke und einer asymptomatischen Uveitis. Tritt sie im späteren Schulalter auf, gehören Enthesitis und/oder ein axialer Gelenkbefall zu den klinischen Kennzeichen.

Die sJIA wird in jüngerer Zeit den autoinflammatorischen Krankheiten zugeordnet.¹ Sie tritt bei Mädchen und Jungen etwa gleich häufig auf und unterscheidet sich von den anderen JIA-Formen durch die Systemmanifestationen. Das herausragende klinische Zeichen ist das intermittierende Fieber. Es tritt über mehrere Wochen, vor allem am Morgen und Abend, auf und ist mit starkem Krankheitsgefühl verbunden. Zudem können neben der Arthritis ein Exanthem, eine Serositis sowie andere Organbeteiligungen, wie eine Hepatosplenomegalie und Lymphknotenschwellungen, auftreten.²⁴ Eine Uvei-

tis wird hingegen in der Regel nicht beobachtet. Eine gefürchtete Komplikation der sJIA stellt das Makrophagen-Aktivierungssyndrom dar. Hierbei kommt es durch eine überschießende Aktivierung des Immunsystems zu einem der Sepsis ähnelnden Krankheitsbild. Typischer Befund ist eine Hämophagozytose im Knochenmark.²⁵

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Wie auch bei anderen chronischen Autoimmunerkrankungen sind viele Aspekte der Ätiologie und Pathogenese der JIA noch ungeklärt. Zur Krankheitsentstehung tragen genetische Faktoren²⁶ bei, aber vermutlich auch Umwelteinflüsse wie Passivrauchen, Infektionen, psychische und soziale Belastungen.²⁷ Die genetische Komponente wurde in Zwillingsstudien bestätigt.^{28, 29} So konnte in verschiedenen Studien nachgewiesen werden, dass monozygote Zwillinge von JIA-Patienten deutlich häufiger betroffen waren als heterozygote Zwillinge. Bei monozygoten Zwillingen bestand eine Konkordanz von 25–40 %.²⁹ Im Durchschnitt erkrankte also etwa jeder dritte eineiige Zwilling eines JIA-Patienten auch an der Erkrankung. Bei einer Prävalenz von etwa 1 zu 1000 in der Normalbevölkerung entspräche dies einem 250- bis 400-fach erhöhten Risiko für monozygote Zwillinge von JIA-Patienten, auch an einer JIA zu erkranken.³⁰ Zudem glichen sich eineiige Zwillinge hinsichtlich Zeitpunkt des Auftretens der Erkrankung, JIA-Kategorie und Ausprägungsstärke.³¹ Eine 100%ige Konkordanz bei Zwillingen spräche für eine rein genetische Genese. Da sie jedoch bei der JIA deutlich niedriger ist, müssen zudem nicht-genetische Faktoren eine Rolle in der Krankheitsentstehung spielen. Bei der Untersuchung von Geschwistern, die keine Zwillinge sind, und bei Cousins und Cousinen ersten Grades konnte gezeigt werden, dass familiäre genetische Faktoren für etwa 13 % des Risikos an JIA zu erkranken ausschlaggebend waren.²⁸

Es werden unterschiedliche Hypothesen zum Zusammenhang von Umweltfaktoren und Genese der JIA diskutiert. Die saisonal unterschiedliche Verteilung der Erkrankung mit erhöhter Krankheitsaktivität und Inzidenz im Winter legte den Verdacht eines Zusammenhangs mit im Winter häufiger auftretenden Bagatellinfektionen nahe. Korrelationen mit Infektionen konnten jedoch nur teilweise belegt werden.³² Des Weiteren besteht die Hypothese, dass sehr hygienische Verhältnisse im frühen Kindesalter ein Risiko für die JIA darstellen könnten. So wurde in einer dänischen Kohortenstudie für ein Einzelkind in der Stadt mit wohlhabenden Eltern ein 8-fach erhöhtes Risiko beobachtet, an JIA zu

erkranken, im Vergleich zu einem Kind, das auf dem Land mit Geschwistern in ärmeren Verhältnissen aufwächst.³³ Eine geringere Exposition zu Keimen im Kindesalter könnte, ähnlich wie bei der Entwicklung von Allergien, zur Krankheitsauslösung beitragen. Auch Stress und psychosoziale Faktoren spielen möglicherweise eine Rolle. So lebten beispielsweise in einer Studie mit 88 JIA-Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe 28,6 % der JIA-Patienten in durch Trennung oder Tod unvollständigen Elternhäusern gegenüber 10,6 % der gesunden Kontrollen. Außerdem wiesen die JIA-Patienten eine dreimal so hohe Adoptionsrate im Vergleich zur Kontrollgruppe auf.³⁴ Weitere, jedoch kontrovers diskutierte Umweltfaktoren sind Luftverschmutzung (insbesondere Tabakrauch) und die Stilldauer.^{35, 36} Auch das Mikrobiom, also die Gesamtheit aller auf oder in einem Menschen lebenden Mikroorganismen, wurde in letzter Zeit mit der Pathogenese von Autoimmunkrankheiten allgemein und mit der JIA im Speziellen in Verbindung gebracht.³⁷

In den letzten Jahren wurde außerdem eine Assoziation von niedrigem Vitamin-D-Spiegel mit verschiedenen Autoimmunerkrankungen gefunden.³⁸⁻⁴⁰ Auch bei der JIA wird Vitamin-D-Mangel als Risikofaktor diskutiert, epidemiologisch ergeben sich Hinweise darauf durch ein Nord-Süd-Gefälle der Inzidenz der JIA in Europa.⁴¹

1.1.3 Aktueller Forschungsstand zur Pathophysiologie der JIA

Ein bedeutender Bestandteil der aktuellen Forschung über die Pathophysiologie der JIA beschäftigt sich mit T-Helferzellen (TH-Zellen) und deren Einfluss auf die Entstehung einer JIA. Die bisherige Aufteilung der TH-Zellen erfolgte in zwei Gruppen, welche sich beide aus den TH0-Vorläuferzellen differenzieren: TH1-Zellen, welche primär Interleukin-2 (IL-2), Interferon-gamma und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) freisetzen und TH2-Zellen, welche primär IL-4, -5, -6, -10 und -13 produzieren. Forschungen des letzten Jahrzehnts fanden weitere Untergruppen der TH-Zellen, unter anderem die TH17-Zellen (s. Abb. 1).

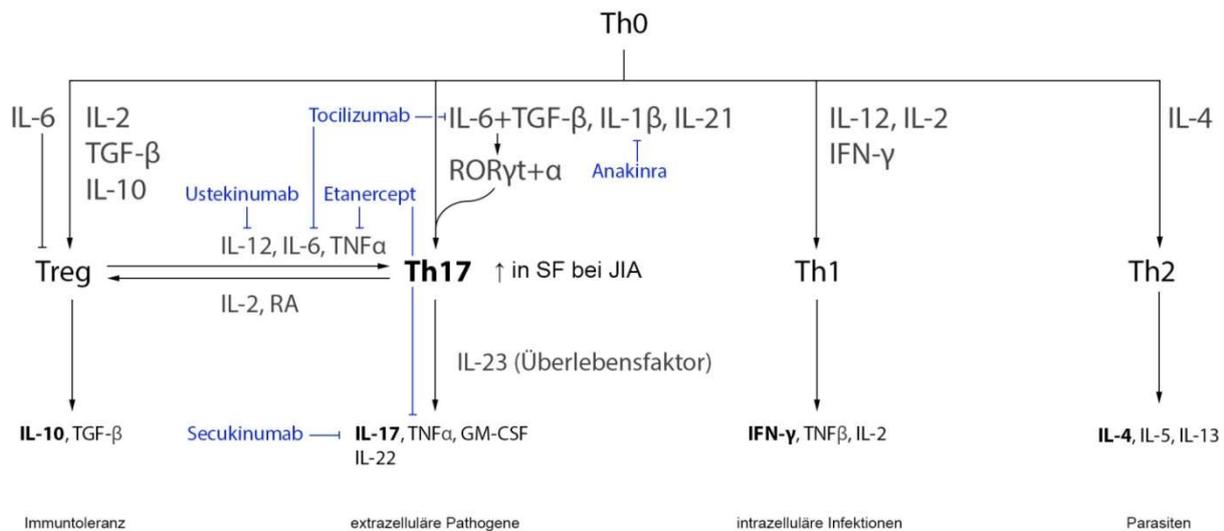


Abbildung 1: Einflussfaktoren auf die Reifung von Th0-Zellen. Eigenes Schaubild mit Informationen aus⁴²⁻⁴⁹

Einwirkung der verschiedenen Interleukine (IL) auf die Reifung der T-Helferzellen (Th). Interleukine nehmen maßgeblich an der Differenzierung von Th0-Zellen teil. Interleukine, die zur Differenzierung von proinflammatorisch wirksamen T-Helfer-Populationen wie Th17 und Th1 führen, werden spezifisch sowohl durch Vitamin D als auch durch Biologikatherapien der JIA gehemmt. TGF-β: Transforming-Growth-Factor β1; Treg: regulatorische T-Helferzelle; TNF-α: Tumornekrosefaktor-α; RORγt: Retinoic-related orphan receptor gamma thymus; SF: Synovialflüssigkeit; GM-CSF: Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; IFN-γ: Interferon-gamma

Sie lassen sich funktional weder TH1- noch TH2-Zellen zuordnen und bilden im Gegensatz zu TH1- und TH2-Zellen ein eigenes Zytokinprofil. Hierzu gehört das namensgebende IL-17 sowie TNF-α, der Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierende Faktor (GM-CSF) und IL-6. Medikamente, die spezifisch in diese der Differenzierung von Th0-Zellen dienenden Signalwege eingreifen, wie z.B. Etanercept, Adalimumab und Infliximab gegen TNF-α sowie Tocilizumab gegen IL-6, werden aktuell zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen eingesetzt. Über IL-6 und Transforming-Growth-Factor beta eins (TGF-β1) wird die Induktion von Retinoic-related Orphan Receptor gamma thymus (RORγt) eingeleitet. Dieser Rezeptor leitet die Differenzierung von Th0-Zellen zu TH17-Zellen ein.

Ein wichtiger Überlebensfaktor für TH17-Zellen ist das proinflammatorische IL-23.⁵⁰ Aufmerksam auf TH17-Zellen wurde man durch die deutliche erhöhte Konzentration von IL-17 in der Synovia von Patienten mit rheumatoider Arthritis.⁵¹ Inzwischen konnte auch eine erhöhte Konzentration von TH17-Zellen und IL-17 in der Synovialflüssigkeit bei der JIA festgestellt werden.⁵² In der gleichen Arbeit zeigte sich bei JIA-Patienten auch eine erhöhte Konzentration von so genannten regulatorischen T-Zellen (Treg). Die Autoren interpretierten dies als einen reaktiven Prozess auf die steigenden TH17-Spiegel, da Treg-Zellen den Gegenspieler zu TH17-Zellen darstellen. Ein erhöhter Anteil von TH17-

Zellen schützt vor bakteriellen Infekten, stellt aber einen Risikofaktor für die Entstehung von Autoimmunerkrankungen dar. Treg-Zellen hingegen wirken hemmend auf TH17- und TH1-Zellen und mindern den proinflammatorischen und damit auch möglichen autoaggressiven Einfluss dieser Zellen. IL-6 ist eine wichtige Regulatorstelle für die Balance zwischen TH17- und Treg-Zellen, da IL-6 die Differenzierung zu TH17-Zellen induziert und die Entwicklung zu Treg-Zellen hemmt. Dieses Ungleichgewicht zwischen proinflammatorischen Effektorzellen wie TH1- und TH17-Zellen und antiinflammatorischen Regulatorzellen konnte bei der OA und der rheumafaktornegativen PA nachgewiesen werden.⁵³ Bei diesen beiden Erkrankungen impliziert die starke Assoziation mit gleichen HLA-Klasse-II-Allelen bzw. Aminosäuren eine entscheidende Rolle des erworbenen Immunsystems in der Pathogenese.⁵⁴ TH1- und TH17-Zellen gelten hier als die Entzündung entscheidend vermittelnden Zellen. Deren Gegengewicht bilden regulatorische T-Zellen, die aber hier funktionell kompromittiert und nicht ausreichend in der Lage sind die Entzündung zu bremsen. Die Effektorzellen veranlassen u.a. die Bildung von Antikörpern durch B-Zellen sowie die Freisetzung von Zytokinen, wie des Tumor Nekrose-Faktors, von IL-6 und IL-1, die ein weiteres Einwandern von Immunzellen und eine Entzündungskaskade in Gang setzen.

Bei der sJIA wird eine andere Pathophysiologie vermutet, die auf einer Dysregulation der angeborenen Immunantwort mit Aktivierung von Phagozyten und Expression von bestimmten Zytokinen, vor allem Interleukin-1, -6 und -18, sowie den proinflammatorischen Kalzium bindenden S100-Eiweißen beruht.⁵⁵ Dies erklärt auch die therapeutische Wirksamkeit von spezifischen IL-1- und -6-Inhibitoren.

1.1.4 Therapie

Therapeutisch werden bei allen Formen der JIA zunächst nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) eingesetzt.⁵⁶ Je nach Schweregrad der Erkrankung und Anzahl der betroffenen Gelenke folgen intraartikuläre oder systemische Glukokortikoide sowie disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs, vergleiche hierzu die S2k Leitlinie zur Therapie der JIA aus dem Jahr 2019⁵⁷). Die DMARDs umfassen konventionelle synthetische Substanzen wie Methotrexat (MTX), Leflunomid, Hydroxychloroquin und Sulfasalazin. Einen therapeutischen Durchbruch bedeuteten die ab Anfang dieses Jahrtausends zugelassenen Biologika (biologische [b]DMARDs). Dabei handelt es sich um monoklonale

(Teil-)Antikörper gegen Zytokine, Zytokinrezeptoren oder Zelloberflächenproteine. Sie greifen spezifisch in den Entzündungsprozess ein, da sie die Wirkung von Zytokinen entweder direkt hemmen oder deren Wirkung an Zielzellen durch eine Rezeptorblockade reduzieren. Feste Bestandteile des Therapiekonzepts bei JIA sind TNF- α -Blocker, wie Etanercept, Golimumab und Adalimumab, sowie IL-1- (Canakinumab, Anakinra) und IL-6-Inhibitoren (Tocilizumab) (s. Abb. 1).⁵⁷ Abatacept hemmt spezifisch die T-Zell-Kostimulation.

Weitere DMARDs werden aktuell auf ihre Wirksamkeit und Sicherheit geprüft. Dazu gehören z.B. der IL-17-Blocker Secukinumab, der bei Kindern und Jugendlichen mit Psoriasisarthritis und Enthesitis-assoziiierter Arthritis geprüft wird⁵⁸ und die Januskinase-Inhibitoren, die als neue zielgerichtete synthetische DMARDs in klinischen Studien u.a. bei Patienten mit polyartikulärer JIA eingesetzt werden.

1.2 Vitamin D

1.2.1 Allgemeines und Synthese

Vitamin D ist ein fettlösliches Vitamin, das für den Knochenerhalt und die Regulation des Mineralhaushalts entscheidend verantwortlich ist, aber auch Immunreaktionen moduliert.⁵⁹ Es bindet an nukleäre Vitamin-D-Rezeptoren in Immunzellen⁶⁰ und wirkt hier als Transkriptionsfaktor auf die Expression einer Vielzahl unterschiedlicher Gene.⁶¹ Unter anderen werden T-Lymphozyten, B-Lymphozyten und dendritische Zellen in ihrer Differenzierung durch dieses Hormon beeinflusst.⁶² Vitamin D induziert außerdem die Reifung von dendritischen Zellen zu Antigen-präsentierenden-Zellen und regelt die Expression von Zytokinen herunter.⁶³

Die Biosynthese erfolgt in vier Schritten und findet dabei in drei verschiedenen Organen statt (s. Abb. 2). Sie beginnt in der Leber durch Reduktion von Cholesterin zu 7-Dehydro-Cholesterin. Dieses Molekül unterscheidet sich nur durch eine neue Doppelbindung von gewöhnlichem Cholesterin. Nach dem Transport über das Blutsystem in die Haut wird unter der Wirkung von UVB-Strahlung der B-Ring des 7-Dehydro-Cholesterin gespalten und es entsteht Cholecalciferol, auch bekannt als Vitamin D₃.

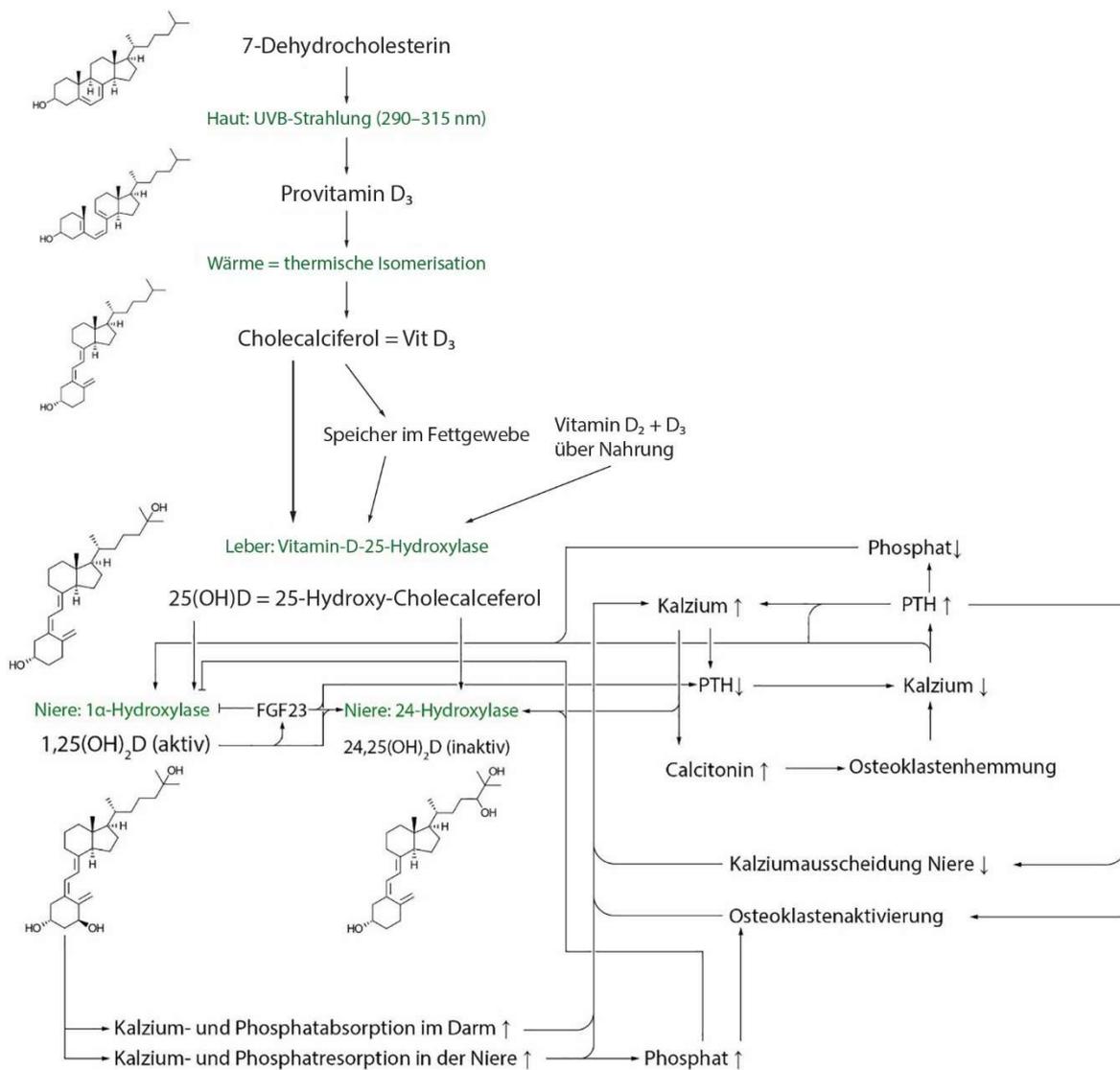


Abbildung 2: Synthese und Regulation von Vitamin D. Eigene Darstellung mit Informationen aus ^{59, 64}

PTH: Parathormon, FGF23: Fibroblast-growth-factor-23

In dieser Form ist das Molekül jedoch kaum aktiv. Es erfolgt ein Rücktransport in die Leber, welche das Ende des Alkylrests hydroxyliert. Das dadurch entstandene 25-Hydroxy-Cholecalciferol oder 25(OH)D wird in der Niere, unter dem Einfluss von Parathormon, erneut hydroxyliert. Durch diese finale Hydroxylierung entsteht das aktive 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol oder 1,25(OH)₂D.

Die Halbwertszeiten der unterschiedlichen Synthesestufen unterscheiden sich stark. So hat 25(OH)D eine Halbwertszeit von etwa 15 Tagen, die aktive Form, das 1,25(OH)₂D, jedoch nur eine Halbwertszeit von wenigen Stunden.⁶⁵ Da ein „Vitamin“ definitionsgemäß nicht vom Körper selbst produziert werden kann, ist der Name „Vitamin D“ prinzipiell

falsch und nur historisch bedingt, da es ursprünglich aus Fischöl extrahiert wurde und die endogene Produktion noch unbekannt war.

Die Bezeichnungen Vitamin D₂ und Vitamin D₃ benennen zwei unterschiedliche Formen von Calciferol. So gibt es Ergocalciferol = Vitamin D₂ und Cholecalciferol = Vitamin D₃. Vitamin D₂ kann nicht vom Körper produziert werden, sondern nur über pflanzliche Nahrung oder Vitaminpräparate aufgenommen werden. Vitamin D₃ hingegen kann sowohl über tierische Nahrung oder Vitaminpräparate aufgenommen als auch endogen produziert werden. Vitamin D₂ und D₃ unterscheiden sich strukturell einzig durch eine zusätzliche Doppelbindung im Alkylrest des Vitamins D₂. Beide Formen werden nach enteraler Aufnahme oder Synthese in der Haut auf identische Weise in der Leber und Niere hydroxyliert. Das 25(OH)D im menschlichen Körper besteht somit sowohl aus Vitamin D₂ als auch aus Vitamin D₃. Zwar besteht in den Vereinigten Staaten von Amerika ein Großteil der verwendeten Vitamin-D-Präparate aus Vitamin D₂, aber neuere Studien haben gezeigt, dass Vitamin-D₃-Präparate eine höhere biologische Wirksamkeit besitzen.⁶⁶ In Deutschland wird vorrangig mit Vitamin D₃ supplementiert.

1.2.2 Wirkungen auf die Knochenmineralisation von Vitamin D

Vitamin D entfaltet seine Hauptwirkung über intrazelluläre Steroidrezeptoren. Vorrangig wirkt es im Darm, in den Knochen und den Nieren. An den Schleimhautzellen des Darms bewirkt es die vermehrte Produktion eines Kalzium-bindenden Proteins, wodurch die enterale Kalziumresorption erhöht wird. Die dadurch erhöhte Aktivität von Ca²⁺-ATPasen bewirkt einen effektiveren Transport des Kalziums ins Blut. In den Knochen führt Vitamin D zur Aktivierung der Osteoblasten und durch die Kalziumaufnahme zu einer besseren Knochenmineralisation. In der Niere wird, im Zusammenspiel mit dem Parathormon (PTH), die Rückresorption von Kalzium und Phosphat vermehrt und somit deren Ausscheidung gemindert. Auf den Knochenhaushalt bezogen bewirkt Vitamin D daher eine Steigerung des Kalziumspiegels mit gleichzeitig besserer Mineralisation des Knochengewebes.

1.2.3 Folgen eines Vitamin-D-Mangels

Ein Vitamin-D-Mangel kann aus sehr unterschiedlichen Gründen entstehen. Prinzipiell kann jeder Schritt in der Produktionskette gehemmt oder funktionsgemindert sein. Die Effektivität der Aktivierung in der Haut ist stark vom Breitengrad, der exponierten Körperoberfläche, der Hautfarbe, Sonnencremenutzung und der Bewölkung abhängig. In höheren Breitengraden, bei geringer Hautexposition oder starker Bewölkung ist dieser Prozess eingeschränkt. Dunkelhäutige Menschen haben durch einen höheren Melanin-gehalt in der Haut einerseits einen natürlichen Schutz vor UV-Strahlen, andererseits dadurch auch eine geringere endogene Vitamin-D-Produktion. Da modernes Fenster-glas in der Regel UVB-Strahlung filtert, ist auch in Räumen dieser Prozess nicht mög-lich. Weiterhin können Leberschäden, wie Leberzirrhose oder Nierenschäden im Rah-men einer chronischen Niereninsuffizienz, zu einer reduzierten Vitamin-D-Produktion führen. Beide stellen jedoch typischerweise Erkrankungen des Erwachsenenalters dar.

Bei einem Vitamin-D-Mangel treten typische Knochenveränderungen auf, zum Beispiel Rachitis und Osteomalazie. Bei sinkendem Kalziumspiegel steigt PTH reaktiv an und aktiviert die 1α -Hydroxylase, wodurch mehr aktiviertes Vitamin D zur Verfügung steht. So kann bei gutem Vitamin-D-Spiegel über vermehrte Absorption aus dem Darm und Reabsorption aus der Niere ein gleichmäßiger Kalziumspiegel erhalten bleiben. Ohne ausreichendes Vitamin D überwiegt jedoch die akute Wirkung von PTH: Kalzium wird aus den Knochen mobilisiert, es kommt zu einer Demineralisation. Haben Kinder bereits durch unzureichende Sonnenexposition oder Mangelernährung einen klinisch relevan-ten Vitamin-D-Mangel, kann das zum Krankheitsbild der Rachitis führen. Sie kann ein-hergehen mit Muskelschwäche, Obstipation, Knochenschädelerweichung, Wirbelsäu-lendeformitäten und Wachstumsretardierung.⁶⁷ Typisch sind des Weiteren Genua vara (sog. O-Beine) als Folge einer Deformation unter Druckinstabilität der langen Röhren-knochen. Tritt der Vitamin-D-Mangel erst bei Erwachsenen ein, kommt es zur Osteo-malazie. Diese äußert sich vor allem in Knochenschmerzen, Muskelschwäche und einer erhöhten Frakturanfälligkeit.

Neben seinem Einfluss auf den Knochenerhalt spielt Vitamin D eine wichtige Rolle in der Hämatopoese und im Immunsystem. Verschiedene Studien zeigten einen epidemio-logischen Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Mangel und Anämie.^{68, 69} Auch wenn es noch keine kausale Erklärung für diesen Zusammenhang gibt, gehen aktuelle Studien

von einem Zusammenspiel verschiedener Faktoren aus. So hemmt Vitamin D die Expression von Hepcidin. Diese Wirkung entfaltet es über die Hemmung von IL-6, welches im Rahmen von Infektionen zu einer erhöhten Expression von Hepcidin führt.

1.2.4 Immunmodulatorische Wirkung von Vitamin D

Die immunmodulatorische Wirkung von Vitamin D hat verschiedene Angriffspunkte. Zum einen verändert es die Genexpression und beeinflusst so die angeborene Immunantwort durch eine Steigerung der antimikrobiellen Aktivität von Makrophagen und Monozyten. Bakterielle Infekte können so unter gutem Vitamin-D-Spiegel effektiver bekämpft werden.

Zum anderen hat Vitamin D eine Wirkung auf die zelluläre Immunität durch Einfluss auf die dendritischen Zellen (DC). Bei den DC unterscheidet man grob zwei Arten: 1) Die reifen DC verbinden angeborene und erworbene Immunantwort. Im Falle einer Infektion oder eines Zellschadens binden sie an das Pathogen oder die beschädigte Zelle und präsentieren sie den T-Lymphozyten als Antigene. Diese T-Effektorzellen übernehmen nun die Eliminierung der Infektionsquelle oder des Zellschadens. 2) Die unreifen DC hingegen bewirken eine Steigerung der Immuntoleranz. Dies bedeutet eine Reduktion der Reaktion auf Autoantigene. Eine gesteigerte Immuntoleranz bewirkt gleichsam eine Minderung der autoaggressiven Wirkung des Immunsystems. Dieser Effekt wird durch eine Präsentation von Antigenen auf Lymphozyten in Lymphknoten erreicht, die an das Entzündungsgebiet angrenzen. Hierdurch kommt es zu einer klonalen Deletion der hier im Reifungsprozess befindlichen T-Zellen und einer Proliferation von T-Helfer- und Regulatorzellen, was zu einer Minderung der Immunantwort führt. Diesen Prozess unterstützt Vitamin D durch die Proliferation von unreifen DC und die Produktion von Zytokinen, die zu Treg-Zellproliferation führen.⁷⁰ Zusammengefasst verstärkt Vitamin D die angeborene und hemmt die erworbene Immunantwort.

Eine weitere spezifische Funktion von Vitamin D besteht in der Hemmung von TH17-Zellen. In Mausmodellen und Interventionsstudien mit Vitamin-D-Supplementierung konnte gezeigt werden, dass die Hemmung der TH17-Zellen durch drei verschiedene Mechanismen durch aktives Vitamin D erreicht wird:⁷¹ Erstens wird die Expression von IL-6⁷², IL-12⁷³ und IL-23⁷⁴ durch aktives Vitamin D⁷² gehemmt. So werden durch die verminderte Expression von IL-6, und IL-12, die Differenzierung von TH0-Zellen zu

TH17-, sowie die Umwandlung von Treg-Zellen zu TH17-Zellen gehemmt. Durch die Hemmung von IL-23, einem wichtigen Überlebensfaktor für TH17-Zellen, wird die Aufrechterhaltung von dauerhaft hohen Spiegeln, wie beispielsweise bei chronischen Entzündungen, unterdrückt. Zweitens verringert Vitamin D die Aktivität von ROR γ t⁷⁵, einem Transkriptionsfaktor für die Differenzierung zu TH17-Zellen. Auch hier, jedoch auf Transkriptionsebene, wird die Entwicklung von TH0-Zellen zu TH17-Zellen und damit ihre Quantität reduziert (s. Abb. 1). Drittens wird durch Vitamin D die Bioaktivität von TH17-Zellen und insbesondere die Produktion von IL-17 gehemmt.⁴⁸ Diesem Interleukin werden maßgeblich die proinflammatorischen Eigenschaften von TH17-Zellen zugeschrieben. Aktives Vitamin D hemmt TH17-Zellen somit nicht nur in ihrer Quantität, sondern auch in ihrer Aktivität.

Interessanterweise wird die durch Vitamin D induzierte Hemmung der oben genannten Interleukine auch durch aktuell verwendete DMARDs bewirkt: So blockiert Tocilizumab das proinflammatorische Zytokin IL-6, das für die Differenzierung von TH17-Zellen benötigt wird. Ustekinumab bindet an die p40-Protein-Untereinheit von IL-12 und IL-23 und verhindert die Bindung an den Zielrezeptor, was die Differenzierung zu TH17-Zellen reduziert. Sekukinumab neutralisiert das Interleukin-17A und blockiert die Interaktion mit dem IL-17-Rezeptor.

1.2.5 Vitamin-D-Versorgung in der Bevölkerung

Generell ist die Prävalenz eines Vitamin-D-Mangels in der Bevölkerung hoch. Sie nimmt mit der Entfernung zum Äquator zu. In einer epidemiologischen Studie aus dem Jahr 2014 wurde die Vitamin-D-Versorgung der Allgemeinbevölkerung in Norddeutschland in den Jahren 2008–2010 untersucht.⁷⁶ Hierbei konnte in allen Altersgruppen ein Vitamin-D-Mangel festgestellt werden. Besonders ausgeprägt zeigte sich dieser in den Wintermonaten von Januar bis April. Mehr als 30 % der untersuchten Personen hatten einen schweren Vitamin-D-Mangel von < 11 ng/ml. Die Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) zeigte, dass auch Kinder und Jugendliche häufig unter Vitamin-D-Mangel leiden. Eine besonders hohe Prävalenz haben weibliche Jugendliche mit arabischem oder afrikanischem Migrationshintergrund, vermutlich aufgrund der kulturbedingten Verhüllung von Frauen. Auch unabhängig vom Geschlecht zeigte sich eine Herkunft aus Asien oder Afrika als Risikofaktor für Vitamin-D-Mangel.

Dies wurde auf dunklere Hauttypen zurückgeführt. Weitere Risikomerkmale für Vitamin-D-Mangel sind nach der KiGGS-Studie Pubertät, seltener Aufenthalt im Freien sowie eine häufige Nutzung von Computern.⁷⁷

1.3 Die Rolle von Vitamin D bei JIA

Bei einer Reihe von Autoimmunerkrankungen konnte bereits ein epidemiologischer Zusammenhang mit einem Vitamin-D-Mangel gefunden werden, darunter multiple Sklerose⁷⁸, systemischer Lupus erythematodes⁷⁹ und Diabetes mellitus Typ 1⁸⁰. Bei diesen Erkrankungen zeigte sich eine deutliche negative Korrelation zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und der Krankheitsinzidenz. Bei der RA konnte zusätzlich zu einem niedrigeren Vitamin-D-Spiegel bei Erkrankten⁸¹ im Vergleich zu Gesunden auch eine negative Korrelation von Vitamin-D-Spiegel und Krankheitsaktivität gefunden werden.⁸²⁻⁸⁵

Bisherige epidemiologische Studien sowie bestehende pathophysiologische Konzepte bieten erste Hinweise darauf, dass auch bei der JIA eine Korrelation zwischen Vitamin-D-Spiegel und Krankheitsausprägung bestehen könnte.^{86, 87}

Bei der Entzündungsvermittlung der JIA spielen unter anderem die immunmodulatorischen Interleukine IL-6, IL-17 und IL-23 eine entscheidende Rolle, deren Produktion Vitamin D hemmt und so immunmodulatorisch hemmend in entzündliche Prozesse eingreift. Zusammen mit der Einwirkung auf das Gleichgewicht zwischen TH17- und Treg-Zellen könnten diese Effekte von Vitamin D das pathophysiologische Bindeglied zu Autoimmunerkrankungen darstellen. Durch einen Vitamin-D-Mangel werden womöglich mehr proinflammatorische Zytokine sowie mehr TH17-Zellen produziert und autoinflammatorische Prozesse können so eingeleitet oder verstärkt werden.

Auch wenn sich häufig mangelhafte Vitamin-D-Spiegel bei JIA-Patienten zeigten, stellte sich der Vergleich zu gesunden Kontrollen in den bisherigen Studien unterschiedlich dar. So hatten in einigen Studien JIA-Patienten niedrigere Spiegel als gesunde Kontrollen⁸⁸⁻⁹⁰, während sich in anderen keine Unterschiede feststellen ließen.⁹¹⁻⁹³ Häufig wird eingeräumt, dass es nicht immer eindeutig zu entscheiden sei, ob der Vitamin-D-Spiegel Ursache oder Folge der Krankheit ist.

Bislang wurde der Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Spiegel und Krankheitsaktivität nur in einigen Querschnittsstudien untersucht. Es gab dort erste Hinweise auf eine mögliche Assoziation von niedrigen Vitamin-D-Spiegeln und erhöhter Krankheitsaktivität. Der Querschnittscharakter der Studien, kleine Populationen und teilweise sehr unterschiedliche Studiendesigns machen eine eindeutige Aussage zum Einfluss von Vitamin D bei der JIA jedoch derzeit unmöglich.

Die vorliegende Arbeit hatte deshalb das Ziel, an zwei großen epidemiologischen Gruppen mit JIA

- den 25(OH)D-Spiegel bei JIA-Patienten im Vergleich zu gematchten Kontrollen aus der Bevölkerung zu bestimmen, sowie
- den Einfluss von Vitamin D auf Krankheitsaktivität, Gesundheitsbefinden, Therapie und Begleiterkrankungen, wie eine Uveitis, der JIA zu untersuchen.

2 Methoden

2.1 Studiendesign und Studienteilnehmer

In dieser Arbeit wurden Daten aus zwei großen separaten Patientenkollektiven analysiert:

2.1.1 SPZ-Kollektiv

Das erste Kollektiv bestand aus Patienten mit JIA, die im Sozial-Pädiatrischen Zentrum (SPZ) der Charité Campus Virchow ambulant betreut wurden und mindestens eine Vitamin-D-Spiegel-Bestimmung aufwiesen. Daten dieser Patienten wurden standardisiert anhand der Krankheitsakten erfasst. Dieses Kollektiv wird im Weiteren „SPZ-Kollektiv“ genannt.

Die rheumatologische Abteilung des SPZ der Charité befasst sich ambulant mit der Diagnose und Therapie des gesamten Spektrums rheumatischer Erkrankungen in der Pädiatrie. Die Patienten stellen sich je nach Krankheitsaktivität zwischen zweimal monatlich und zweimal jährlich vor. 2015 wurden die Krankenakten von 2.094 Patienten mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen durchgesehen, die sich in den Jahren 2012 bis 2015 vorgestellt hatten. Darunter waren neben Patienten mit JIA solche mit systemischem Lupus erythematoses, Dermatomyositis, Sklerodermie und Vaskulitiden. Einschlusskriterien für die Aufnahme in die Studie waren: Diagnose einer JIA nach ILAR-Kriterien¹⁵ und Vorliegen mindestens einer Vitamin-D-Spiegel-Bestimmung zeitgleich mit einer Vorstellung im SPZ. Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen Angaben zur Krankheitsaktivität oder Medikation nicht dokumentiert waren, bei denen Vitamin D nicht bestimmt worden war oder eine andere rheumatologische Erkrankung vorlag. Auch wenn für einige Patienten Daten zu mehreren Abnahmezeitpunkten erhoben worden waren, wurden für die Analysen nur Daten der jeweils ersten Vitamin-D-Bestimmung berücksichtigt.

2.1.2 ICON-Kohorte

Bei der zweiten Gruppe handelte es sich um eine Teilauswahl der prospektiven multizentrischen standardisierten Frühkohorte ICON (Inception Cohort of Newly Diagnosed

Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis). In diese Inzeptionskohorte wurden Kinder und Jugendliche aufgenommen, bei denen innerhalb der zurückliegenden zwölf Monate eine JIA diagnostiziert worden war.

ICON wird in der Arbeitsgruppe Kinder- und Jugendrheumatologie des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums Berlin (DRFZ) unter der Leitung von Frau Prof. Dr. Kirsten Minden durchgeführt.⁹⁴ Diese prospektive standardisierte nicht-interventionelle Beobachtungsstudie von neu diagnostizierten JIA-Patienten begann im Jahr 2009 und umfasste im August 2017 insgesamt 975 JIA-Patienten und 489 Kontrollen. Kinder mit JIA entsprechend den ILAR-Kriterien¹⁵ werden zu festgelegten Zeitpunkten (im ersten Jahr alle drei Monate und danach alle sechs Monate) bis zu einer Dauer von 10 Jahren beobachtet. Es werden rheumatologisch-ärztliche Untersuchungen durchgeführt und krankheitsrelevante Parameter standardisiert festgehalten sowie augenärztliche Untersuchungen durchgeführt. Des Weiteren werden standardisiert umfangreiche von Patienten oder Eltern berichtete Parameter erfasst und Laboruntersuchungen durchgeführt. Die ICON-Studie wird bundesweit an elf kinderrheumatologischen Zentren durchgeführt und vom Bundesministerium für Bildung und Forschung im Rahmen des Förderprogramms für Langzeitstudien für insgesamt 12 Jahre gefördert. Die Studie untersucht Prädiktoren des Krankheitsverlaufs und der Langzeitprognose unter Einschluss von Biomarkern (S100-Proteine und Zytokinprofile), den Einfluss neuer therapeutischer Möglichkeiten (Biologika) auf die Prognose der Erkrankung, die Bedeutung des Auftretens einer Uveitis für die Lebensqualität der betroffenen Kinder sowie ökonomische^{95, 96} und soziale Folgen der Erkrankung für die Betroffenen, ihre Familien und die Gesellschaft. Außerdem dient sie dazu, mögliche Versorgungsdefizite mit prognostischer Relevanz aufzudecken.^{94, 97} Diese Gruppe wird im Weiteren als „ICON-Kohorte“ benannt. Insgesamt wurden 5 Patienten sowohl in der SPZ-Kohorte (=2,2%) als auch in der ICON-Kohorte (=1,4%) erfasst. Die Vitamin-D-Bestimmungen dieser Patienten fanden in den zwei Kohorten zu unterschiedlichen Zeitpunkten statt.

2.2 Datenerhebung

2.2.1 Erfassungsbogen

Bei den routinemäßigen Untersuchungen der JIA-Patienten im SPZ erfolgte eine standardisierte Erfassung klinisch wichtiger Verlaufsparemeter der JIA, wie allgemeine Krankheitsaktivität, Schmerzen, Gelenkmanifestationen, Morgensteifigkeit und die aktuelle Therapie. Angelehnt an den Visitenbogen und an international angewendete Standardparameter wurden für die vorliegende Arbeit Erfassungsbögen entwickelt. Tabelle 2 zeigt die im SPZ-Kollektiv und in der ICON-Kohorte erhobenen Parameter.

Tabelle 2: Übersicht über die im SPZ-Kollektiv und in der ICON-Kohorte erhobenen Parameter.

	SPZ-Kollektiv	ICON-Kohorte
Demographische Daten:		
Alter in Jahren	x	x
Geschlecht	x	x
Größe in cm	x	x
Gewicht in kg	x	x
Herkunftsland der Eltern	x	x
Therapie (jeweils für den aktuellen Zeitpunkt und innerhalb der letzten 6 Monate):		
NSAR	x	x
Glukokortikoide	x	x
DMARD, csDMARD, bDMARD	x	x
Krankheitsevaluation		
Arzturteil global, Krankheitsaktivität (NRS: 0 \triangleq "keine" bis 10 \triangleq "höchste KA")	x	x
Patienten/Elternurteil allgemeine Gesundheit (NRS: 0 \triangleq "beste" bis 10 \triangleq "schlechteste Gesundheit")	x	x
Patienten-/Elternurteil: Schmerzen (NRS: 0 \triangleq "keine" bis 10 \triangleq "maximale Schmerzen")	x	x
71 Gelenke beurteilt nach Schmerzen, Funktionseinschränkung und Schwellung	x	x
Morgensteifigkeit in Minuten	x	x
Laborparameter		
25(OH)D	x	x
BSG	x	x
CRP	x	x
ANA und HLA-B27		x
Krankheitsparameter		
Uveitis		x
Erkrankungsbeginn	x	x
Zeitpunkt der Diagnosestellung	x	x
Datum der Erfassung	x	x
Sonstiges		
Vitamin-D-Substitution	x	
ILAR-Kategorie	x	x

NSAR: Nichtsteroidales Antirheumatikum; DMARD: Disease-modifying anti-rheumatic drug; cs: conventional synthetic; b: biologic; GK: Glukokortikoid; NRS: numerische Rating-Skala; KA: Krankheitsaktivität; BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; CRP: c-reaktives Protein; ANA: antinukleärer Antikörper; HLA-B27: Human Leukocyte Antigen-B27; ILAR: International League of Associations for Rheumatology

2.3 Parameter der Krankheitsaktivität

Anhand des Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) kann die Krankheitsaktivität standardisiert bewertet werden. Der JADAS basiert auf den pädiatrischen Response-Kriterien des American College of Rheumatology⁹⁸ und umfasst folgende Parameter: 1) Entzündungsparameter (BSG oder CRP) normalisiert auf einer Skala von 0–10; 2) das Globalurteil des behandelnden Arztes hinsichtlich der Krankheitsaktivität auf einer numerischen Ratingskala (NRS) von 0 \triangleq "keine Krankheitsaktivität" bis 10 \triangleq "maximale Krankheitsaktivität"; 3) den vom Patienten oder einem Elternteil bewerteten Gesundheitszustand des Patienten auf einer NRS von 0 \triangleq "bester Gesundheitszustand" bis 10 \triangleq "schlechtester Gesundheitszustand" und 4) die Anzahl der aktiven (mit Arthritis befallenen) Gelenke, entweder mit 71, 27 oder 10 evaluierten Gelenken. Ein Gelenk wird als aktives Gelenk definiert, wenn es entweder geschwollen oder schmerzhaft und funktionseingeschränkt ist. Die Summe dieser unterschiedlichen Parameter entspricht dem JADAS. Der klinische JADAS (cJADAS) beinhaltet keine Laborparameter und ist im klinischen Alltag wegen seiner besseren Verfügbarkeit bei dennoch guter Validität gebräuchlicher. Je nachdem, wie viele Gelenke berücksichtigt werden, können beim cJADAS-71, cJADAS-27 und cJADAS-10 jeweils 0–91, 0–47 und 0–30 Punkte erzielt werden.

Der ermittelte cJADAS wird vier unterschiedlichen Krankheitszuständen zugeordnet: 1) Krankheit inaktiv, 2) milde Krankheitsaktivität, 3) moderate Krankheitsaktivität und 4) hohe Krankheitsaktivität. Die Grenzwerte für diese Kategorien des cJADAS-10 finden sich in Tab. 3.

Tabelle 3: Definition der Krankheitsaktivität durch cJADAS nach Consolaro et al.⁹⁹

	cJADAS-10
Oligoarthritis	
inaktive Erkrankung	$\leq 1,0$
niedrige Krankheitsaktivität	$> 1,0-1,5$
moderate Krankheitsaktivität	$> 1,5-4,0$
hohe Krankheitsaktivität	$> 4,0$
Polyarthritis	
inaktive Erkrankung	$\leq 1,0$
niedrige Krankheitsaktivität	$> 1,0-2,5$
moderate Krankheitsaktivität	$> 2,5-8,5$
hohe Krankheitsaktivität	$> 8,5$

cJADAS-10: clinical Juvenile Arthritis Disease activity score

Da nur für die Oligo- und Polyarthritiden Referenzwerte zur kategoriellen Einteilung des cJADAS festgelegt sind, sind Patienten für diese Arbeit in zwei Gruppen eingeteilt worden. Bei Patienten, bei denen im Verlauf nicht mehr als vier unterschiedliche Gelenke befallen waren, wurden die JADAS-Grenzwerte für die Oligoarthritiden verwendet. Für Patienten mit mehr als vier befallenen Gelenken im Verlauf wurden die JADAS-Grenzwerte für die Polyarthritiden berücksichtigt.

2.4 Vergleichsdaten durch KiGGS-Studie

Um die Vitamin-D-Versorgung der Patienten der SPZ-Kohorte und ICON-Kohorte mit jener in der Bevölkerung in den Kontext stellen zu können, wurden Daten der bundesweiten KiGGS-Studie (Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland, KiGGS-Kohorte) des Robert-Koch Instituts herangezogen.¹⁰⁰ Ziel des KiGGS ist es, eine repräsentative Beurteilung des Gesundheitszustandes der in Deutschland lebenden Kinder vorzunehmen. Dies schließt Umwelteinflüsse, Lebensstile, Präventionsmaßnahmen sowie Erkrankungen ein. Um aussagekräftige Daten zu schaffen, finden in dieser Studie sowohl eine Befragung der Kinder und Eltern als auch von Ärzten durchgeführte medizinische Untersuchungen statt.

Die Studie besteht aus mehreren Querschnittserhebungen und einer Längsschnittkohorte. Die hier verwendeten Daten entstammen der Basiserhebung, die zwischen 2003 und 2006 in 167 deutschen Städten durchgeführt wurde und zufällig ausgewählte Kinder und Jugendliche zwischen 0 und 17 Jahren umfasst. Hierbei wurden initial 17.641 Teilnehmer in die Studie aufgenommen und pro Fall bis zu 1400 Items erhoben. Die Gesamtheit dieser Daten stand als Public Use File zur statistischen Evaluation für diese Arbeit zur Verfügung.

2.5 Laborbestimmungen

Laborchemische Analysen der Serumproben von Patienten des SPZ-Kollektivs wurden im Rahmen der Routinediagnostik vom Labor Berlin, einer gemeinsamen Einrichtung der Charité und Vivantes, durchgeführt. Der Serumspiegel von 25(OH)D wurde durch

einen Elektrochemilumineszenz-Immunoassay in nmol/l bestimmt und für die vergleichenden Analysen in dieser Arbeit in ng/ml umgerechnet (Divisor = 2,496).

Die 25(OH)D-Bestimmungen der ICON-Kohorte erfolgten aus Serumproben, die im Rahmen von Studienvisiten abgenommen und in der Serum-Biobank der ICON-Kohorte in Münster gesammelt und gefroren gelagert worden waren. Sie wurden einheitlich im Labor28 mittels des DiaSorin LIAISON 25(OH)Vitamin D TOTAL Assay (Chemilumineszenz-Immunoassay) bestimmt. Hierfür wurden Studienteilnehmer ausgewählt, für die eine ausreichende Menge an Serum zu zwei Zeitpunkten, einem zu Beginn der Studie und zu einem zweiten innerhalb der ersten beiden Studienjahre, zur Verfügung stand.

Die bereits vorliegenden Vergleichsdaten aus der KiGGS-Studie waren ebenfalls mit dem DiaSorin LIAISON 25(OH)Vitamin D TOTAL Assay bestimmt worden und sind daher gut vergleichbar. Beim SPZ-Kollektiv wurde im Gegensatz zu den beiden anderen Kollektiven ein primär auf Vitamin D₃ ausgelegter Test verwendet, der jedoch eine nahezu 100-prozentige Kreuzreaktivität mit Vitamin D₂ besitzt,¹⁰¹ sodass auch bei dieser Gruppe eine gute Vergleichbarkeit mit dem Rest der Daten besteht.

2.6 Definition eines Vitamin-D-Mangels in Kinder- und Jugendpopulationen

Eine klare Definition, ab welchem Grenzwert von einem Vitamin-D-Mangel auszugehen ist, ist für den Vergleich von Ergebnissen unabdingbar. Da jedoch sowohl unterschiedliche Messmethoden als auch unterschiedliche Vorstellungen über einen adäquaten Vitamin-D-Spiegel bestehen, ist die Diskussion zum Grenzwert, ab dem von einer unzureichenden Vitamin-D-Versorgung ausgegangen werden kann, noch nicht abgeschlossen. Es wird angenommen, dass eine unzureichende Vitamin-D-Versorgung bei einem Spiegel unterhalb von 20 ng/ml und eine ausreichende Versorgung oberhalb von 30 ng/ml bestehen (siehe Tab. 4).¹⁰²

Da die Arbeit von Bergmann et al.⁷⁷ explizit auf die Versorgung der pädiatrischen Population in Deutschland eingeht, sind die dort vorgeschlagenen Grenzen für Vitamin-D-Mangel, Insuffizienz und gute Versorgung für die Analysen dieser Arbeit übernommen worden. Im Weiteren wird daher, an ihre Arbeit angelehnt, ein Vitamin-D-Mangel als Werte von 25(OH)D < 20 ng/ml, eine Insuffizienz bei Werten zwischen 20 und unterhalb

28 ng/ml und eine gute Versorgung bei 25(OH)D-Werten ≥ 28 ng/ml definiert. Im Weiteren wird daher auch der Begriff „Vitamin-D-Spiegel“ synonym mit dem Begriff „25(OH)D-Spiegel“ verwendet.

Tabelle 4: Unterschiedliche Grenzwerte für Vitamin-D-Mangel, -Insuffizienz und -Suffizienz

Autor	Jahr	Mangel	Insuffizienz	Suffizienz	Speziell
Bergmann ⁷⁷	2015	< 20 ng/ml	20 bis < 28 ng/ml	≥ 28 ng/ml	Empfehlung: Auf Grund von Dosis-Wirkungs-Analysen sollten 28 ng/ml nicht unterschritten werden.
Endocrine Society ¹⁰²	2011	< 20 ng/ml	20–29 ng/ml	30–100 ng/ml	Toxisch ab 100 ng/ml
Haroon ¹⁰³	2012	< 30 ng/ml		≥ 30 ng/ml	
Holick	2004 ⁶⁷ , 2007 ¹⁰⁴ , 2009, 2011 ¹⁰⁵	≤ 20 ng/ml	21–29 ng/ml	≥ 30 ng/ml	Toxisch ab 150 ng/ml
Institute of Medicine ¹⁰⁶	2010	< 12 ng/ml	12–20 ng/ml	> 20 ng/ml	
Mahon ¹⁰⁷	2010	< 10 ng/ml	10–20 ng/ml	> 28 ng/ml	Grauzone: 20–28 ng/ml
Nowson ¹⁰⁸	2012	< 10 ng/ml	10–20 ng/ml	> 20 ng/ml	
Robert-Koch-Institut	2014	5–10 ng/ml	10–20 ng/ml	> 20 ng/ml	< 5 ng/ml = schwerer Mangel Bei älteren Erwachsenen Suffizienz ab > 30 ng/ml

2.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit SAS (Version 9.4, Copyright © 2012 SAS Institute Inc.). Deskriptive Statistiken wurden genutzt, um die Verteilung der betrachteten Parameter zu beschreiben. Kategoriale Daten wurden durch absolute und relative Häufigkeiten dargestellt, kontinuierlich verteilte Parameter mittels Mittelwert und Standardabweichung. Der Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Mangel und DMARD-Therapie, Alterskategorien und Ethnizität wurde durch logistische Regressionsanalysen untersucht. Allgemeine lineare Modelle kamen zum Einsatz bei der Analyse des Zusammenhanges zwischen den kontinuierlich verteilten Vitamin-D-Spiegeln und klinischen Parametern wie Krankheitsaktivität (cJADAS10), der JIA Kategorie und dem DMARD-Gebrauch. Die Assoziation zwischen der Krankheitsaktivität und Vitamin D wurde zusätzlich durch Streudiagramme dargestellt. Ein Cox Proportional Hazard Modell wurde genutzt, um das Risiko für die Entwicklung einer Uveitis im Krankheitsverlauf zu untersuchen. In einer weiteren Analyse wurde geprüft, ob dieser Zusammenhang auch unter Einbeziehung der klassischen Uveitis-Risikofaktoren (JIA-Erkrankungsalter, JIA-Kategorie, ANA-Positivität) und einer frühen MTX-Therapie bestehen bleibt.

Jahreszeiten

Jahreszeiten wurden anhand der meteorologischen Jahreszeiten definiert, da zum einen für die KiGGS-Population nur Daten bezüglich des Monats der Abnahme vorlagen, zum anderen die meteorologischen Jahreszeiten die Monate mit geringster und größter Sonnenexposition besser widerspiegeln. Die Meteorologie definiert den Winter vom 1. Dezember bis Ende Februar und betrachtet darauffolgend für jede Jahreszeit drei Monate.

Definition „stabil-niedriger“ und „stabil-ausreichender“ Vitamin-D-Spiegel

Um Patienten, die dauerhaft niedrige Vitamin-D-Spiegel hatten, von Patienten mit dauerhaft ausreichenden Vitamin-D-Spiegeln zu unterscheiden, wurden zwei Gruppen innerhalb der ICON-Kohorte gebildet: Die erste Gruppe bestand aus Patienten, die zu beiden Messzeitpunkten einen Vitamin-D-Mangel (< 20 ng/ml) aufwiesen, die zweite Gruppe aus Patienten, die bei beiden Messzeitpunkten suffiziente Vitamin-D-Spiegel hatten (≥ 28 ng/ml). Die dritte Gruppe bildeten Fälle, deren Vitamin-D-Spiegel bei beiden Messungen zwischen 20 und 28 ng/ml lagen oder die nur bei einer Messung Werte unter 20 ng/ml oder über 28 ng/ml zeigten.

Definition von Migrationshintergrund

Um den Einfluss eines eventuellen Migrationshintergrundes analysieren zu können, wurde eine Unterscheidung vorgenommen zwischen Kindern von Eltern mit Herkunft aus Deutschland und Kindern von Eltern, deren Herkunftsland nicht Deutschland war. Die erste Gruppe umfasste Kinder, bei denen beide Eltern auf die Frage nach dem Herkunftsland „Deutschland“ angaben oder bei denen nur ein Elternteil dies angab und die Angabe für den anderen Elternteil fehlte. Die zweite Gruppe umfasste Kinder, bei denen mindestens ein Elternteil eine nichtdeutsche Herkunft angab. Innerhalb dieser zweiten Gruppe wurden Kinder getrennt untersucht, bei denen ein Elternteil als Herkunftsland die Türkei angab.

Hierarchische Analysen

Um die gegenseitige Einwirkung zweier Merkmale auf den Vitamin-D-Status zu evaluieren, wurden hierarchische Analysen durchgeführt. Hierbei wurde in einer ersten Analyse der Einfluss einer kategorialen Variable auf Vitamin D unabhängig von anderen Einflussfaktoren untersucht. Im Anschluss wurde der Einfluss dieser Variable auf Vitamin D innerhalb einer anderen kategorialen Variable untersucht. So konnte unterschieden

werden, ob die Assoziation einer untersuchten Variable womöglich durch den Einfluss einer anderen Variable bedingt war.

Berechnung der Vitamin-D-Spiegel für JIA-Formen

In der ICON-Kohorte wurden die durchschnittlichen Vitamin-D-Spiegel der einzelnen JIA-Kategorien miteinander verglichen. Um zu verhindern, dass eine unterschiedliche Verteilung der Abnahmezeitpunkte in den verschiedenen JIA-Kategorien die Ergebnisse beeinflussen könnte, wurden die JIA-Kategorien getrennt für Sommer- und Winterhalbjahr analysiert. Es wurden beide Messzeitpunkte bei dieser Untersuchung berücksichtigt. War in Bezug auf einen Patienten ein Messzeitpunkt im Sommerhalbjahr und der andere im Winterhalbjahr wurden beide Werte in die Analyse einbezogen. Waren beide Abnahmezeitpunkte im Sommerhalbjahr oder beide im Winterhalbjahr wurde nur der erste Messzeitpunkt dieses Patienten berücksichtigt.

Vergleich der 25(OH)D-Spiegel bei JIA-Patienten und der allgemeinen Bevölkerung

Die KiGGS-Kohorte diente zum Vergleich des Vitamin-D-Status der JIA-Patienten mit jenem der allgemeinen Bevölkerung. Für die KiGGS-Kohorte wurden die soziodemographischen Merkmale ermittelt und denen der Patienten aus der SPZ-Kohorte und ICON-Kohorte gegenübergestellt. Die Unterschiede zwischen den drei Kohorten werden beschrieben. Aufgrund der a priori unterschiedlichen Kollektive erfolgte keine statistische Signifikanztestung auf Unterschiede zwischen den Kohorten.

Für den direkten Vergleich der 25(OH)D-Spiegel bei JIA-Patienten mit denen der Bevölkerung erfolgte ein 1:1 Matching von Patienten aus der ICON- und KiGGS-Kohorte unter Berücksichtigung der den Vitamin-D-Spiegel beeinflussenden Variablen. Das Matching wurde in SAS durchgeführt.

2.8 Weitere verwendete Programme

Für die Erstellung von Strukturformeln wurde ChemDoodle 7 verwendet. Abbildungen wurden mit Adobe Photoshop CC 2017 und Adobe Illustrator CC 2017 erstellt. Die Literaturverwaltung wurde mit EndNote X8 durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Soziodemographie und Patientenmerkmale der unterschiedlichen Kohorten

3.1.1 SPZ-Kollektiv

Insgesamt wurden im Sommer 2015 die Akten von 2094 ambulant behandelten rheumatologischen Patienten aus dem SPZ der Charité systematisch durchgesehen. Ausgeschlossen wurden Patienten ohne JIA, Patienten ohne Vitamin-D-Bestimmung und Patienten mit lückenhafter Dokumentation oder ohne Angabe der JIA-Form. Je nachdem, ob für die jeweilige Analyse die JIA-Gruppe von Bedeutung war, wurden daher 214 oder 221 Patienten in die Analysen eingeschlossen (s. Abb. 3).

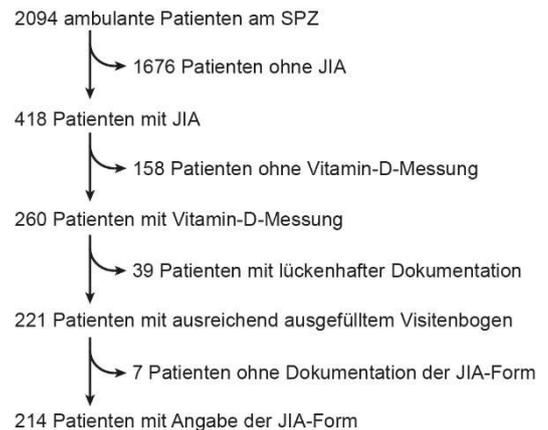


Abbildung 3: Flussdiagramm zur Patientenauswahl des Klinikkollektivs

Dieses Kollektiv umfasste alle Formen der JIA (s. Tab. 5). Den größten Anteil machte die rheumafaktornegative Polyarthrit (31,8 %) aus, gefolgt von der persistierenden Oligoarthrit (21,0 %) und der extended OA (19,6 %). 6,5 % der Patienten litten an einer sJIA. Da es sich um Vitamin-D-Messungen im Rahmen einer Routinediagnostik handelte, fand der Großteil der Messungen im Herbst (33 %) und Winter (35 %) statt und ein vergleichsweise kleiner Teil in Frühling (23 %) und Sommer (9 %).

Der Altersdurchschnitt des Kollektivs zum Zeitpunkt der 25(OH)D-Bestimmung betrug 11,6 Jahre. Das durchschnittliche Alter beim ersten Auftreten von JIA-Symptomen lag bei 6,5 Jahren. Im Mittel waren die Kinder also seit rund 5 Jahren erkrankt.

Die Krankheitsaktivität mittels cJADAS-10 betrug im Mittel 4,7. Die durchschnittliche Krankheitsaktivität war mit cJADAS-10-Werten von 6,4 und 6,2 bei Patienten mit EAA und RF-PA am höchsten und mit cJADAS-10-Werten von 3 und 1,9 bei Patienten mit OA (pers) und sJIA am niedrigsten.

Die Anzahl der aktiven Gelenke belief sich beim ersten Messzeitpunkt auf durchschnittlich 1,8. Im Durchschnitt waren 1,6 Gelenke schmerzhaft, 1,2 Gelenke geschwollen und

bei 1,7 Gelenken lag eine Bewegungseinschränkung vor (für die einzelnen JIA-Kategorien nicht dargestellt).

Tabelle 5: Patientenmerkmale (SPZ-Kollektiv) zum Zeitpunkt der Vitamin-D-Messung

JIA-Kategorie	sJIA	OA (ext)	OA (pers)	PsA	EAA	RF+ PA	RF- PA	aA	gesamt	gültige Werte
n (Zeilen-%)	14 (6,5)	42 (19,6)	45 (21)	16 (7,5)	21 (9,8)	4 (1,9)	68 (31,8)	4 (1,9)	214 (100)	214
Anteil Mädchen, n (%)	5 (38,5)	32 (78,1)	34 (79,1)	14 (87,5)	7 (33,3)	4 (100)	49 (72,1)	3 (75)	148 (70,5)	210
Alter in Jahren, MW (SD)	10,3 (5,0)	10,5 (4,2)	9,3 (4,5)	14,5 (4,8)	15,3 (3,0)	16,2 (2,4)	11,9 (4,9)	12,5 (0,8)	11,6 (4,8)	214
Alter bei Diagnose, in Jahren, MW (SD)	6,0 (4,5)	4,1 (3,6)	5,8 (4,1)	9,6 (4,7)	12,8 (4,0)	13,5 (2,3)	7,7 (5,0)	6,9 (5,3)	7,3 (5,0)	189
Symptombdauer, in Jahren, MW (SD)	5,0 (4,7)	6,6 (4,0)	3,7 (3,7)	5,4 (4,8)	2,9 (2,8)	3,0 (2,2)	4,8 (4,1)	6,2 (4,5)	4,8 (4,1)	195
BSG in mm/h, MW (SD)	21,8(25,5)	12,1(11,1)	13,4(12,7)	17,1 (33,5)	10,4 (7,1)	9,3 (3,9)	15,6(19,9)	12,3 (7,5)	14,2(17,5)	201
CRP in mg/l, MW (SD)	7,6(14,0)	1,9 (4,7)	1,9 (4,0)	1,2 (1,7)	4,2 (7,8)	1,2 (1,4)	6,5(16,7)	1,1 (0,9)	3,9(10,9)	207
Arzturteil global NRS (0–10), MW (SD)	1,5 (2,4)	1,5 (1,5)	1,2 (1,4)	1,4 (0,7)	2,3 (1,4)	0,8 (1,5)	1,7 (1,7)	2,4 (1,1)	1,6 (1,6)	210
cJADAS-10, MW (SD)	1,9 (3,6)	4,4 (3,5)	3,3 (2,9)	3,4 (2,9)	6,4 (4,7)	4,8 (8,8)	6,2 (5,8)	5,0 (3,1)	4,7 (4,7)	121
Anzahl aktiver Gelenke, MW (SD)	0,5 (1,4)	1,0 (1,5)	1,1 (1,3)	0,9 (1,2)	1,0 (1,1)	4,5 (9,0)	3,1 (5,3)	1,0 (0,8)	1,8 (3,6)	206

sJIA: systemische Juvenile idiopathische Arthritis; OA: Oligoarthritis; ext: extended; pers: persistierend; PsA: Psoriasis-Arthritis; EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis; RF+ PA: rheumafaktorpositive Polyarthritis; RF- PA: rheumafaktornegative Polyarthritis; aA: andere Arthritiden; MW: Mittelwert; SD: standard deviation; BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; CRP: C-reaktives Peptid; NRS: Numerische Ratingskala; cJADAS: clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score

3.1.2 ICON-Kohorte

Aus der Gesamtkohorte der ICON-Studie wurden für 360 Patienten Vitamin-D-Spiegel aus jeweils zwei Serumproben pro Patient bestimmt. Diese bildeten die ICON-Kohorte dieser Arbeit. Bei den meisten Patienten (n = 284) wurden die Spiegel zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Beobachtungsstudie erhoben. Da es sich um eine Frühkohorte handelt, hatten die Patienten zum Zeitpunkt der ersten Vitamin-D-Messung im Durchschnitt erst seit 8,5 Monaten rheumatische Symptome, die Diagnose war vor durchschnittlich 2,7 Monaten gestellt worden. Von allen 360 Patienten lagen auch vollständige Daten für einen zweiten Abnahmezeitpunkt vor, der im Schnitt sieben Monate nach dem ersten Messzeitpunkt lag. Eine Übersicht zu den Merkmalsausprägungen innerhalb der verschiedenen JIA-Formen findet sich in Tabelle 6. Beim Vergleich der hier untersuchten Stichprobe mit der ICON-Gesamtkohorte zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Alter, JIA-Subgruppe, Dauer der Erkrankung, Morgensteifigkeit, CRP und Krankheitsaktivität (nicht dargestellt).

Tabelle 6: Patientenmerkmale (ICON-Kohorte) zum Zeitpunkt der ersten Vitamin-D-Messung

JIA-Kategorie	sJIA	OA (ext)	OA (pers)	PsA	EAA	RF+ PA	RF- PA	aA	gesamt	gültige Werte
n (Zeilen-%)	15 (4,2)	42 (11,7)	129 (35,9)	22 (6,1)	30 (8,4)	5 (1,4)	96 (26,7)	20 (5,6)	359 (100)	359
Anteil Mädchen, n (%)	4 (26,7)	30 (71,4)	98 (76,0)	13 (59,1)	11 (36,7)	4 (80,0)	69 (71,9)	13 (65,0)	242 (67,4)	359
Alter in Jahren, MW (SD)	9,1 (4,7)	8,0 (4,7)	6,0 (4,1)	9,3 (5,5)	11,4 (4,2)	12,2 (2,2)	8,0 (4,7)	11,0 (4,4)	7,9 (4,8)	359
Symptombdauer, in Monaten, MW (SD)	4,4 (3,0)	10,5 (9,0)	6,9 (5,3)	6,4 (4,6)	9,3 (6,0)	13,6 (16,3)	10,8 (19,5)	8,2 (5,4)	8,5 (11,1)	273
Dauer seit Diagnose in Monaten, MW (SD)	2,5 (2,7)	4,5 (3,6)	2,7 (3,0)	1,8 (1,9)	2,5 (3,3)	3,6 (2,3)	2,3 (3,1)	1,9 (2,6)	2,7 (3,1)	282
CRP in mg/l, MW (SD)	26,7 (30,6)	8,7 (14,8)	6,9 (14,5)	6,9 (11,7)	5,8 (8,2)	0,5 (0,5)	8,7 (18,9)	11,2 (14,2)	8,5 (16,5)	359
Pos. ANA, n (%)	2 (15,4)	29 (70,7)	101 (79,5)	8 (40,0)	14 (50,0)	3 (60,0)	61 (65,6)	10 (50,0)	228 (65,7)	347
Uveitis, n (%)	0 (0)	8 (19,1)	33 (25,6)	2 (9,1)	2 (6,7)	0 (0)	13 (13,5)	3 (15,0)	61 (17,0)	359
HLA-B27, n(%)	0 (0)	5 (16,7)	8 (8,4)	3 (14,3)	24 (82,8)	0 (0)	6 (8,3)	6 (40,0)	52 (18,8)	276
Arzturteil global NRS (0–10), MW (SD)	3,5 (3,9)	3,0 (2,2)	3,0 (2,5)	4,7 (2,4)	2,7 (2,2)	2,4 (2,2)	4,2 (2,6)	3,4 (2,6)	3,4 (2,6)	359
cJADAS-10, MW (SD)	8,8 (7,8)	8,0 (4,8)	6,7 (4,3)	12,6 (5,6)	7,8 (5,1)	8,2 (3,9)	11,7 (7,1)	8,9 (5,3)	8,9 (5,9)	356
Anzahl aktiver Gelenke, MW (SD)	3,1 (5,6)	2,5 (2,7)	1,3 (1,0)	6,5 (7,3)	2,1 (2,1)	2,8 (1,3)	6,9 (9,2)	4,9 (7,4)	3,6 (6,1)	359

sJIA: systemische Juvenile idiopathische Arthritis; OA: Oligoarthritis; ext: extended; pers: persistierend; PsA: Psoriasis-Arthritis; EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis; RF+ PA: rheumafaktorpositive Polyarthritis; RF- PA: rheumafaktornegative Polyarthritis; aA: andere Arthritiden; MW: Mittelwert; SD: standard deviation; CRP: C-reaktives Peptid; ANA: antinukleäre Antikörper; HLA-B27: Human Leukocyte Antigen-B27; NRS: Numerische Ratingskala; cJADAS: clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score

3.1.3 KiGGS

Von den 17.641 Teilnehmern der KiGGS-Studie wurden für 10.016 Laboruntersuchen inklusive eines 25(OH)D-Spiegels durchgeführt. Die Teilnehmer mit 25(OH)D-Spiegel-Bestimmung wurden für den Vergleich herangezogen, sie werden nachfolgend als KiGGS-Kohorte bezeichnet. Das durchschnittliche Alter der KiGGS-Kohorte lag bei genau neun Jahren (SD 5,1).

3.1.4 Vergleich der Kohorten bezüglich möglicher Einflussfaktoren auf den Vitamin-D-Spiegel

In den Verteilungen einiger möglicher Einflussfaktoren zeigten sich Unterschiede zwischen den drei untersuchten Gruppen (s. Tab. 7). So war der Anteil an Mädchen in beiden Patientengruppen deutlich höher als in der Allgemeinbevölkerung. Des Weiteren bestanden Unterschiede in der Verteilung der Patienten und Kontrollen über die verschiedenen Altersgruppen (s. Abb. 4). So machten im SPZ-Kollektiv Jugendliche über

12 Jahren einen großen Teil der Patienten aus, in der ICON-Kohorte befanden sich dagegen anteilig deutlich mehr Kleinkinder. In der ICON-Kohorte finden sich zwei Häufigkeitspeaks im Kleinkind- und Jugendalter: ein erster bei 2–4 Jahren und ein zweiter um das 12. Lebensjahr (s. Abb. 4B). In den KiGGS-Daten liegt, über alle Teilnehmer gemittelt, eine gleichmäßige Verteilung aller Altersgruppen vor (nicht dargestellt). Da bei Kindern unter einem Jahr jedoch keine Blutproben entnommen worden sind, ist die Verteilung der KiGGS-Teilnehmer mit gemessenem Vitamin-D-Spiegel in den verschiedenen Altersgruppen nicht gleichmäßig.

Tabelle 7: Verteilung verschiedener möglicher Einflussfaktoren in den drei Gruppen

JIA-Kategorie	SPZ-Kollektiv	ICON-Kohorte bei erstem Messzeitpunkt	KiGGS-Kohorte
n	221	360	10.016
Anteil Mädchen, n (%)	148 (70,5)	242 (67,4)	4908 (49,0)
Altersgruppenverteilung	221 gültige Werte	360 gültige Werte	10.016 gültige Werte
Alter: < 6 Jahre, n (%)	40 (18,1)	146 (40,6)	2314 (23,1)
Alter: 6 bis < 12 Jahre, n (%)	63 (28,5)	109 (30,3)	3904 (39,0)
Alter: ≥ 12 Jahre, n (%)	118 (53,4)	105 (29,2)	3798 (37,9)
Migrationshintergrund	211 gültige Werte	360 gültige Werte	9698 gültige Werte
mit Migrationshintergrund	67 (31,8)	102 (28,3)	2014 (20,7)
davon aus der Türkei	24 (11,4)	18 (5,0)	365 (3,8)
Herkunft aus Deutschland	144 (68,3)	258 (71,7)	7684 (79,2)
Abnahmezeitpunkt	221 gültige Werte	360 gültige Werte	10.012 gültige Werte
Frühling	50 (22,6)	74 20,6	2194 (21,9)
Sommer	20 (9,1)	109 30,3	2434 (24,3)
Herbst	74 (33,5)	105 29,2	2937 (29,3)
Winter	77 (34,8)	72 20,0	2447 (24,4)

Bei der Analyse des Migrationshintergrundes zeigten sich höhere Anteile von Migranten in den Patientenkollektiven als in der Normalbevölkerung (32 % im SPZ, 28 % bei ICON und 21 % in KiGGS, s. Tab. 9–11). Im SPZ-Kollektiv zeigte sich insbesondere ein hoher Anteil von Patienten mit Herkunft aus der Türkei (11 % im SPZ zu 5 % in ICON und 3,8 % in KiGGS). Da das SPZ primär Patienten aus Berlin behandelt, mag die im Vergleich zum Rest Deutschlands unterschiedliche Bevölkerungsstruktur Berlins diese Unterschiede zu den beiden anderen bundesweiten Kohorten erklären.

Die Analyse der Abnahmezeitpunkte ergab, dass im SPZ mehr Abnahmen in Herbst und Winter und in der ICON-Kohorte in Sommer und Herbst durchgeführt wurden. Die Verteilung in der KiGGS-Studie war annähernd gleichmäßig (s. Tab. 7).

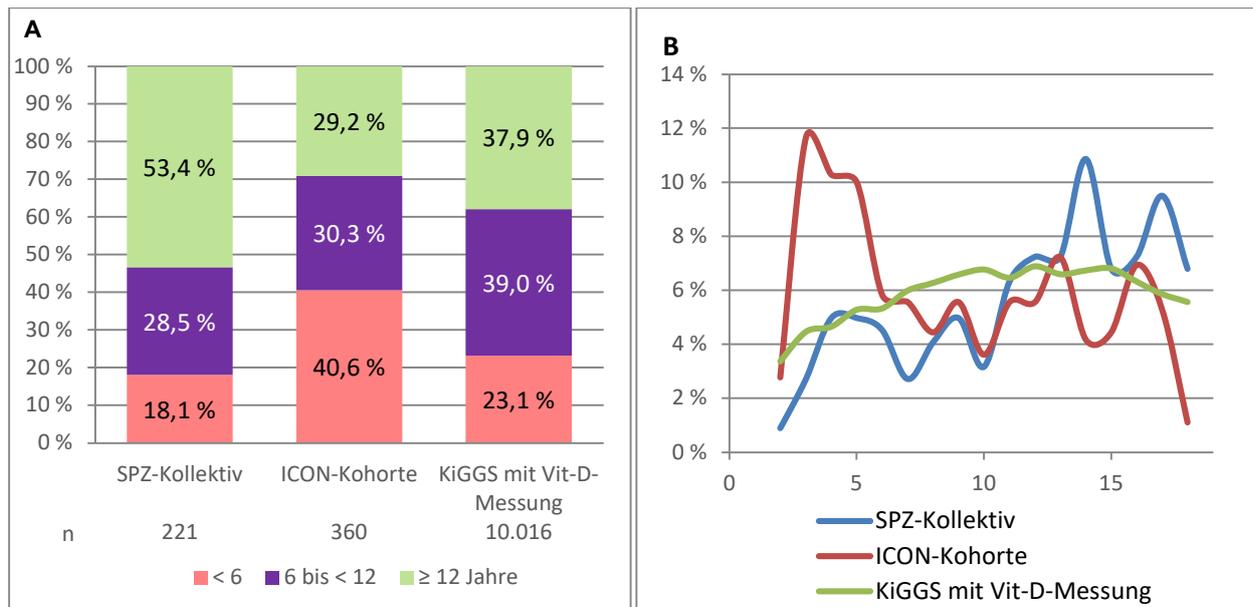


Abbildung 4: Altersverteilung in den verschiedenen Kohorten; A: in 6-Jahres-Gruppen aufgeteilt; B: in Jahresabschnitten zur genaueren Verdeutlichung der unterschiedlichen Verteilung.

3.2 Vitamin-D-Status in den verschiedenen JIA-Kohorten und der allgemeinen Bevölkerung

3.2.1 Vitamin-D-Spiegel allgemein

Der Vitamin-D-Spiegel für die beobachteten Gruppen SPZ-Kollektiv, ICON-Kohorte und KIGGS-Kohorte ist in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8: Vitamin-D-Versorgung, Übersicht der drei beobachteten Gruppen

	SPZ-Kollektiv		ICON-Kohorte				KiGGS-Kohorte	
	n	%	1. Messzeitpunkt		2. Messzeitpunkt		n	%
			n	%	n	%		
Vitamin-D-Mangel (< 20 ng/ml)	135	61,2	159	44,2	178	49,4	6216	62,1
Insuffizienz (20 ng/ml bis < 28 ng/ml)	52	23,3	98	27,2	94	26,1	1999	20,0
Suffizienz (≥ 28 ng/ml)	34	15,4	103	28,6	88	24,4	1800	18,0
Mittelwerte in ng/ml (SD)	19,0 (9,1)		22,8 (10,3)		21,5 (9,1)		19,1 (11,0)	

SD: Standard deviation

3.2.1.1 SPZ-Kollektiv

Über das Jahr verteilt waren 15 % der Kinder des SPZ-Kollektivs mit 25(OH)D-Werten über 28 ng/ml ausreichend versorgt, 23 % zeigten Werte, die einer Insuffizienz entsprechen, und 61 % zeigten einen Vitamin-D-Mangel (s. Tab. 8). Die untersuchten Kinder

zeigten damit insgesamt ähnliche Vitamin-D-Werte wie die bundesweite Vergleichsgruppe der KiGGS-Kohorte.

3.2.1.2 ICON-Kohorte

Zum ersten Messzeitpunkt hatten in der ICON-Kohorte 28,7 % eine gute Vitamin-D-Versorgung, 27,3 % eine Insuffizienz und 44 % einen Vitamin-D-Mangel (s. Tab. 8). Der Durchschnitt lag bei 22,8 ng/ml. Zum zweiten Messzeitpunkt hatten jeweils 24,4 % eine Vitamin-D-Suffizienz, 26,1 % eine Insuffizienz und 49,4 % einen Vitamin-D-Mangel. Im Vergleich mit dem SPZ-Kollektiv und der KiGGS-Studie zeigten sich bei der ICON-Kohorte somit bessere durchschnittliche Vitamin-D-Spiegel.

3.2.1.3 KiGGS

In der KiGGS-Kohorte hatten 18% ausreichende Vitamin-D-Spiegel, 20 % eine Insuffizienz und 61,1 % einen Vitamin-D-Mangel (s. Tab. 8). Die Vitamin-D-Versorgung zeigt sich somit in der Kontrollgruppe ähnlich zu der Versorgung im SPZ-Kollektiv und schlechter als in der ICON-Kohorte.

3.2.2 Vitamin-D-Status in Abhängigkeit von Altersgruppen

3.2.2.1 SPZ-Kollektiv

Nimmt man eine Gruppierung in drei Altersgruppen vor (bis < 6 Jahre, 6 bis < 12 Jahre, ≥ 12 Jahre), so hatten die jüngsten Kinder numerisch die beste Versorgung mit Vitamin D (s. Abb. 5). Die Gruppe von Kindern zwischen 6 und 12 Jahren hatten den geringsten Anteil an Patienten mit einem Spiegel über 28 ng/ml 25(OH)D (12,7 %). In der Gruppe der Kleinkinder (0–6 Jahre) fand sich der geringste Anteil an Patienten mit Vitamin-D-Mangel (55 %). Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des Geschlechts (nicht dargestellt).

3.2.2.2 ICON-Kohorte

Noch deutlicher als beim SPZ-Kollektiv zeigten sich Unterschiede der Vitamin-D-Versorgung in verschiedenen Altersgruppen in der ICON-Kohorte. Hier zeigte sich die beste Versorgung bei Patienten unter 6 Jahren und die schlechteste Versorgung bei Patienten über 12 Jahren. Dies deckt sich mit Ergebnissen aus der KiGGS Studie (s.

Abb. 5). Eine Analyse der Vitamin-D-Werte im metrischen Format zeigte einen hochsignifikanten Unterschied zwischen den Altersgruppen mit $p < 0,0001$ über alle ICON-Patienten gemittelt. Eine hierarchische Analyse zeigte des Weiteren signifikante Unterschiede der Altersgruppen innerhalb der JIA-Subgruppen ($p = 0,015$) und zeigte somit, dass der Alterseffekt unabhängig von der Subgruppe bestehen bleibt.

3.2.2.3 KiGGS

Die KiGGS-Daten zeigten eine bessere Vitamin-D-Versorgung jüngerer Studienteilnehmer (s. Abb. 5). Auch in dieser Kohorte zeigte sich in logistischen Regressionsanalysen ein hochsignifikanter Unterschied der Vitamin-D-Spiegel ($p < 0,0001$) im Vergleich der unterschiedlichen Altersgruppen. Durch die hohe Fallzahl in der KiGGS-Kohorte war auch eine jährweise Darstellung der Daten möglich. Hier zeigte sich, wie in Abb. 6 dargestellt, dass die empfohlene Substitution von Säuglingen bis zum Beginn des zweiten Lebensjahres eine bessere Vitamin-D-Versorgung im Vergleich zu älteren Kindern ermöglicht.

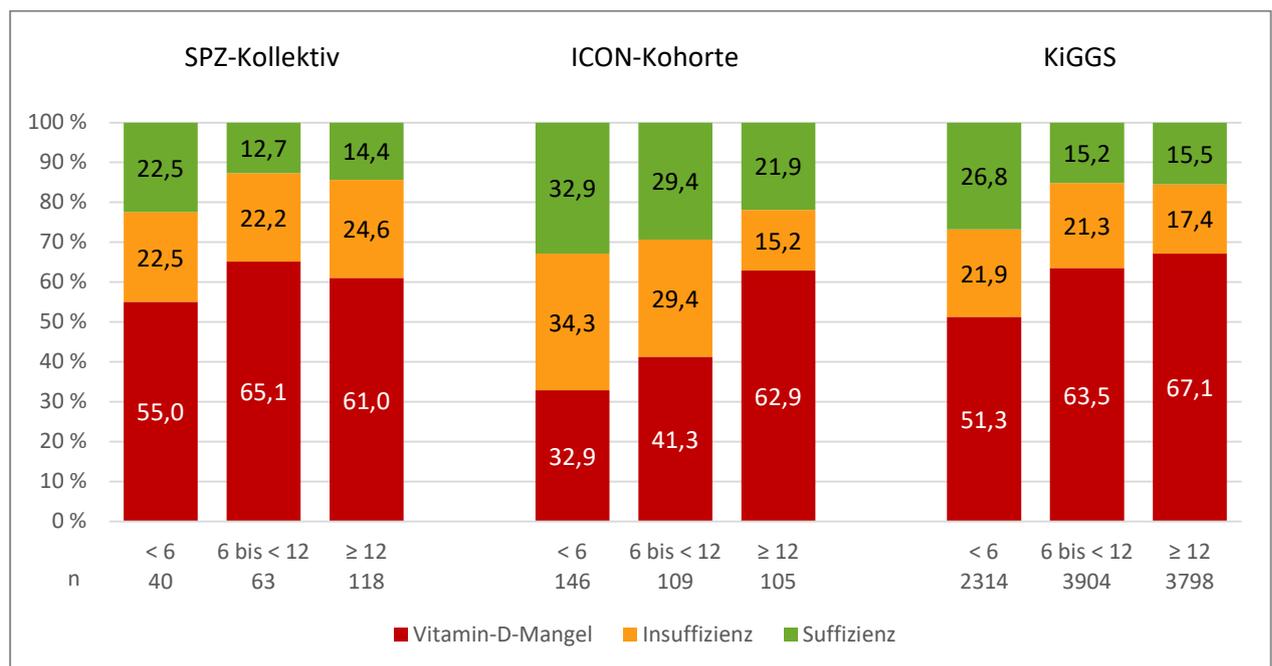


Abbildung 5: Verteilung der Vitamin-D-Spiegel in unterschiedlichen Altersgruppen, SPZ-Kollektiv links vs. ICON-Kohorte Mitte vs. KiGGS rechts. Dargestellt sind Altersgruppen von 0 bis einschließlich 5 Jahren, von 6 bis einschließlich 11 Jahren und Jugendliche ab 12 Jahren. Dargestellt sind jeweils erstgemessenen Vitamin-D-Spiegel.

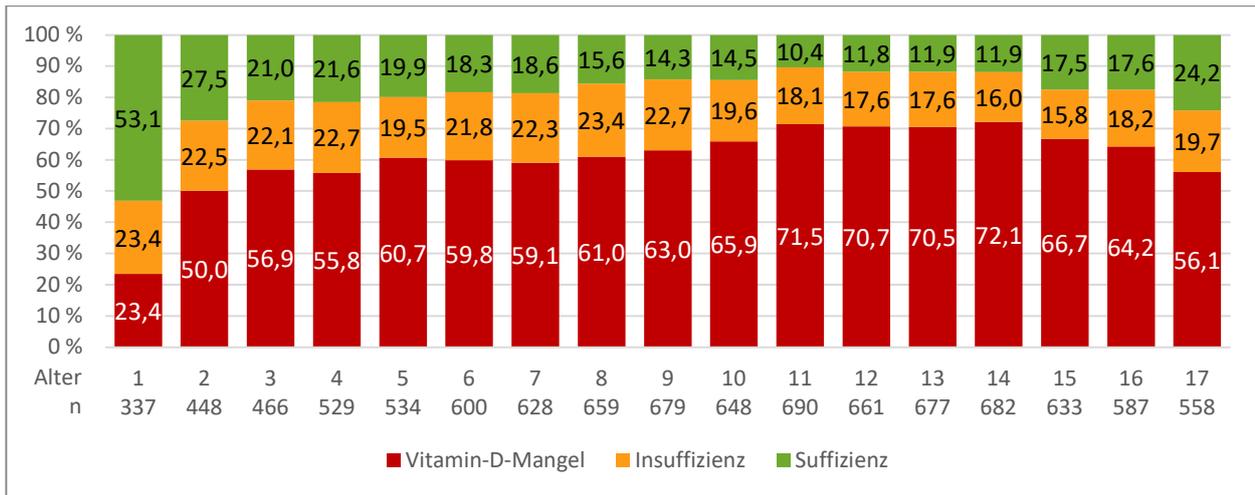


Abbildung 6: Altersverteilung der Vitamin-D-Versorgung der KiGGS-Kohorte

3.2.3 Vitamin-D-Status in Abhängigkeit vom Migrationshintergrund

3.2.3.1 SPZ-Kollektiv

Bei der nach Herkunft der Eltern stratifizierten Vitamin-D-Versorgung zeigten sich deutliche Unterschiede. Patienten mit Migrationshintergrund hatten durchschnittlich niedrigere Vitamin-D-Spiegel als Patienten mit Herkunft aus Deutschland.

Tabelle 9: Vitamin-D-Spiegel des SPZ-Kollektivs in Abhängigkeit von der Herkunft der Eltern

SPZ-Kollektiv	Deutschland (beide Elternteile oder einer unbekannt)	mit Migrationshintergrund	
		(mindestens ein Elternteil)	davon aus der Türkei (mindestens ein Elternteil)
n (%)	144 (68,3)	67 (31,8)	24 (11,4)
Vitamin-D-Spiegel in ng/ml (MW)	20,6	16,6	14,4
Vitamin-D-Mangel (%)	54,1	73,1	83,3
Vitamin-D-Insuffizienz (%)	27,8	14,9	4,2
Vitamin-D-Suffizienz (%)	18,1	11,9	12,5

Bei 10 Patienten fehlten Angaben zur Herkunft der Eltern, die Prozentangaben beziehen sich daher auf eine Gesamtgruppe von n = 211 statt N = 221. MW: Mittelwert

So war der durchschnittliche Vitamin-D-Spiegel von Patienten deutscher Herkunft um 24 % höher als der Spiegel von Kindern mit Migrationshintergrund und um 43 % höher als der mittlere 25(OH)D-Spiegel von Kindern mit Herkunft aus der Türkei (genaue Werte s. Tab. 9). Betrachtet man die Häufigkeit eines Vitamin-D-Mangels ist der Unterschied zwischen türkischstämmigen und deutschstämmigen Patienten mittels logistischer Regression statistisch signifikant mit $p = 0,015$ (KI: 1,3–11,4) und zwischen Patienten mit Migrationshintergrund und ohne Migrationshintergrund mit $p = 0,013$ (KI: 1,2–4,1).

3.2.3.2 ICON-Kohorte

Der durchschnittliche Vitamin-D-Spiegel der Patienten ohne Migrationshintergrund war um etwa 6,5 % höher als der von Kindern mit Migrationshintergrund und um 23 % höher als von Kindern mit Herkunft aus der Türkei (s. Tab. 10). Der durchschnittliche Vitamin-D-Spiegel sowie die Anteile der Patienten mit Vitamin-D-Suffizienz unterschieden sich in Bezug auf Patienten ohne versus mit Migrationshintergrund in der ICON-Kohorte jedoch nicht signifikant.

Tabelle 10: Vitamin-D-Spiegel der ICON-Kohorte in Abhängigkeit von der Herkunft

ICON-Kohorte	Deutschstämmig (beide Elternteile oder einer unbekannt)	mit Migrationshintergrund	
		(mindestens ein Elternteil)	davon türkischstämmig (mindestens ein Elternteil)
n (%)	258 (71,7)	102 (28,3)	18 (5,0)
Vitamin-D-Spiegel in ng/ml (MW)	23,3	21,9	19,0
Vitamin-D-Mangel (%)	42,6	47,5	55,6
Vitamin-D-Insuffizienz (%)	29,8	20,8	22,2
Vitamin-D-Suffizienz (%)	27,5	31,7	22,2

MW: Mittelwert

3.2.3.3 KiGGS

Auch bei den KiGGS-Daten hatten Kinder mit Migrationshintergrund durchschnittlich niedrigere Vitamin-D-Spiegel: Kinder, bei denen beide Elternteile deutsche Herkunft angaben, zeigten die beste Vitamin-D-Versorgung.

Tabelle 11: Vitamin-D-Spiegel der KiGGS-Kohorte in Abhängigkeit von der Herkunft

KiGGS	Deutschstämmig (beide Elternteile oder einer unbekannt)	mit Migrationshintergrund	
		(mindestens ein Elternteil)	davon türkischstämmig (mindestens ein Elternteil)
n (%)	7684 (79,2)	2014 (20,7)	365 (3,8)
Vitamin-D-Spiegel in ng/ml (MW)	19,9	16,2	13,5
Vitamin-D-Mangel (%)	59,0	73,4	84,4
Vitamin-D-Insuffizienz (%)	21,2	15,0	7,7
Vitamin-D-Suffizienz (%)	19,7	11,7	8,0

MW: Mittelwert

So war der durchschnittliche Vitamin-D-Spiegel der Patienten ohne Migrationshintergrund um etwa 23 % höher als der von Kindern mit Migrationshintergrund und um 47 % höher als der mittlere Vitamin-D-Spiegel von Kindern mit Herkunft aus der Türkei (s. Tab. 11). Gegenüber Kindern mit Migrationshintergrund hatten deutschstämmige Kinder mit doppelt so hoher Wahrscheinlichkeit einen ausreichenden Vitamin-D-Spiegel (Odds-Ratio [OR] von 1.9 [KI 1,6–2,2; $p < 0,0001$]) und eine 2,6-fach höhere Wahrscheinlich-

keit einer Vitamin-D-Suffizienz gegenüber Patienten mit Herkunft aus der Türkei (OR von 2,6 [KI: 1,8–3,8; $p < 0,0001$]).

3.2.4 Einfluss des Abnahmezeitpunktes auf den Vitamin-D-Spiegel

3.2.4.1 SPZ-Kollektiv

Große Unterschiede zeigten die 25(OH)D-Werte in Abhängigkeit vom Abnahmezeitpunkt. So bestanden in den Sommermonaten von Juni bis August suffiziente Spiegel bei etwa drei Viertel der Patienten, im Winter hingegen nur bei 3,9 %. Einen Vitamin-D-Mangel hatten im Winter dafür ca. 73 % der Patienten gegenüber 10 % im Sommer. Vergleicht man isoliert August mit Februar, ist dieser Unterschied noch deutlicher ausgeprägt (s. Abb. 7A). Da es sich bei diesen Daten um Ergebnisse von Routinediagnostik in der ambulanten Versorgung handelt, sind die Abnahmezeitpunkte nicht über das Jahr hinweg gleich verteilt. In Abb. 7B ist zu sehen, dass im SPZ-Kollektiv der Großteil der Abnahmen (knapp 70 %) im Herbst oder Winter erfolgten. Etwa die Hälfte aller Messungen über 28 ng/ml wurden im Sommer durchgeführt.

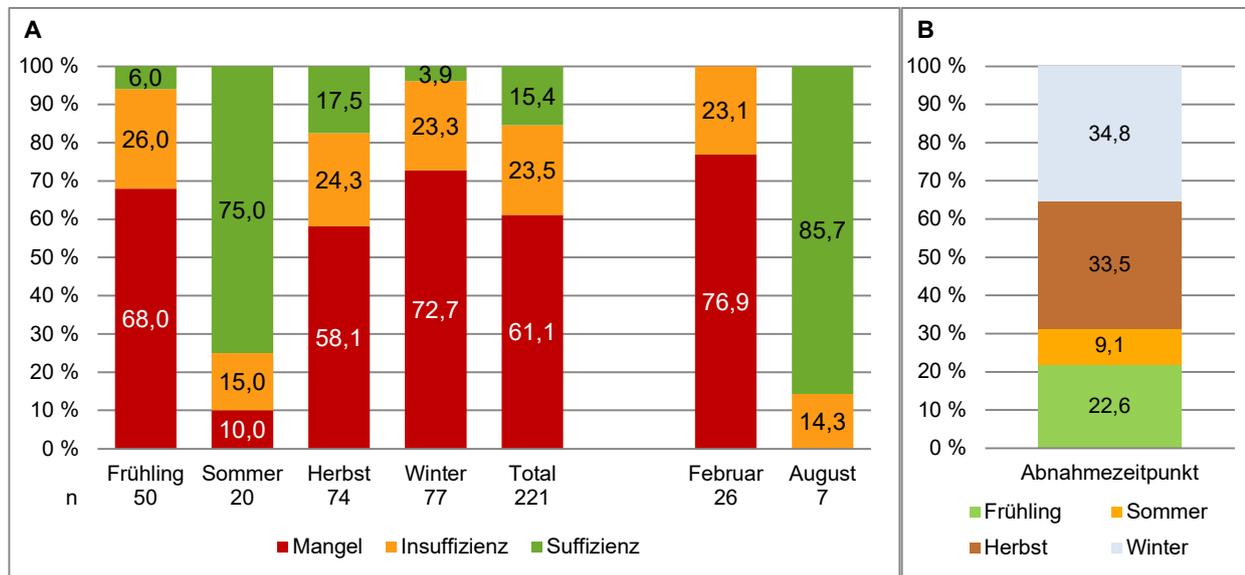


Abbildung 7: Vitamin-D-Spiegel in Abhängigkeit vom Abnahmezeitpunkt im SPZ-Kollektiv. A: Vitamin-D-Spiegel nach Jahreszeit der Abnahme; B: Verteilung der Abnahmezeitpunkte.

3.2.4.2 ICON-Kohorte

Insgesamt zeigte sich über das Jahr hinweg eine Vitamin-D-Suffizienz bei 29 % der Patienten. Einen Wert über 20 ng/ml erreichten 56 % der Patienten. Dementsprechend lag

bei 27 % eine Insuffizienz und bei 44 % ein Vitamin-D-Mangel vor (s. Abb. 8). Bei der Vergleichsgruppe aus den KiGGS-Daten zeigten 18 % einen suffizienten Spiegel mit ≥ 28 ng/ml, 20 % eine Insuffizienz bei einem Spiegel zwischen 20 und 28 ng/ml und 62,1 % einen Vitamin-D-Mangel mit einem Spiegel unter 20 ng/ml (nicht dargestellt). Die ICON-Kohorte hatte damit durchschnittlich eine bessere Versorgung als die Kontrollgruppe. Jedoch unterscheidet sich auch die Verteilung der Abnahmezeitpunkte über das Jahr. So wurden etwa 60 % der Vitamin-D-Proben der Studienpopulation in Sommer und Herbst bestimmt. Diese Monate zeigen durchschnittlich die beste Vitamin-D-Versorgung. In den KiGGS-Daten findet sich eine gleichmäßigere Verteilung. Die jahreszeitliche Verteilung zeigte keine Unterschiede zwischen Mädchen und Jungen.

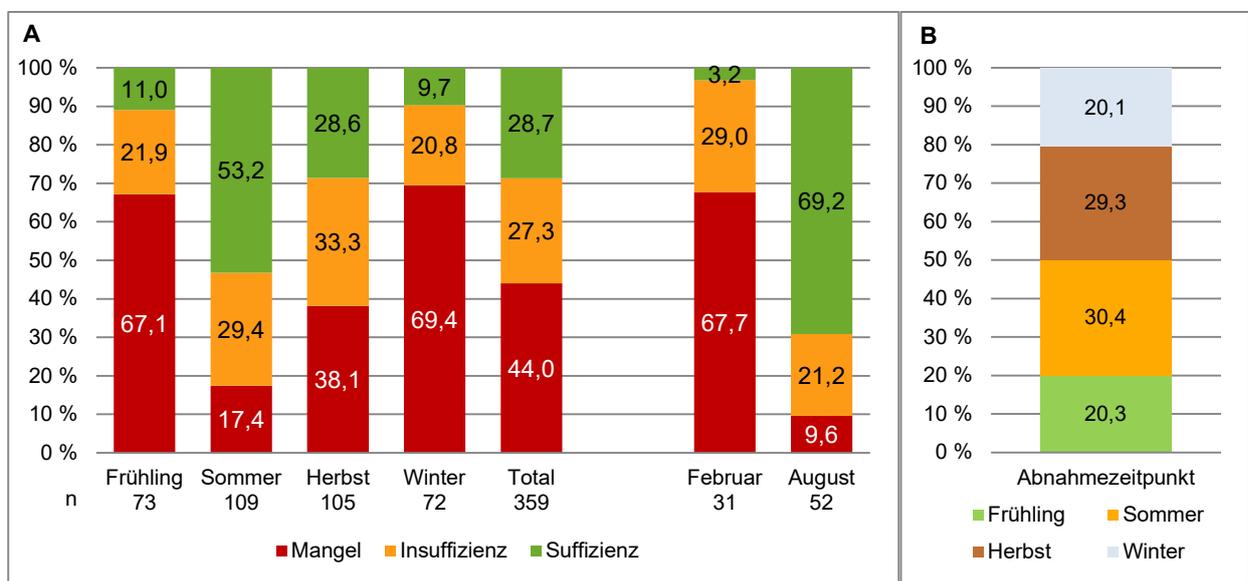


Abbildung 8: Vitamin-D-Spiegel in Abhängigkeit vom Abnahmezeitpunkt in der ICON-Kohorte. A: Vitamin-D-Spiegel nach Jahreszeit der Abnahme; B: Verteilung der Abnahmezeitpunkte.

3.2.4.3 KiGGS-Vergleichskollektiv

Aufgrund der hohen Fallzahlen ist für die KiGGS-Daten eine Darstellung der einzelnen Monate möglich. Es zeigte sich eine deutlich bessere Versorgung im Sommer und Herbst im Vergleich zu Frühling und Winter (s. Abb. 9).

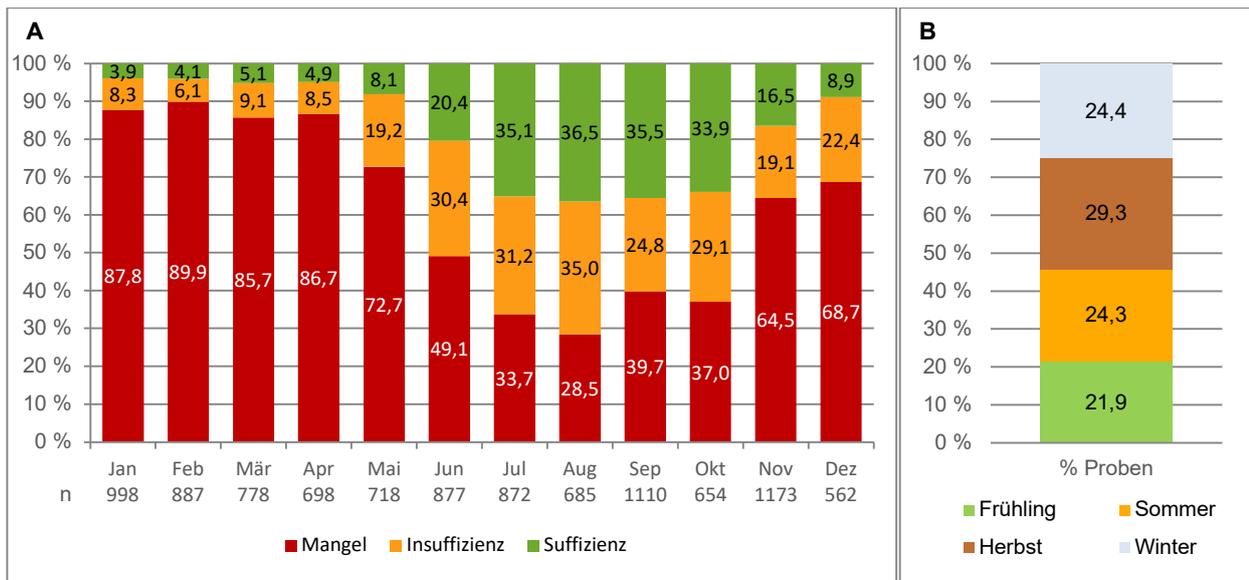


Abbildung 9: A: Vitamin-D-Spiegel in Abhängigkeit vom Abnahmezeitpunkt in der KiGGS-Population; B: Verteilung der Abnahmezeitpunkte auf die meteorologischen Jahreszeiten.

3.2.5 Vergleich mit gemachter Kontrollgruppe

In den Analysen zeigten sich Alter, Herkunft und Abnahmezeitpunkt als wichtige Einflussfaktoren auf den Vitamin-D-Spiegel, während das Geschlecht keine Assoziationen zum 25(OH)D-Spiegel zeigte. Um zu untersuchen, ob unterschiedliche Verteilungen dieser Faktoren in den verschiedenen Gruppen ausschlaggebend für die besseren Vitamin-D-Werte der ICON-Patienten gegenüber der KiGGS-Population waren, wurde ein Matching nach Alter, Herkunft und Abnahmemonat durchgeführt. Dabei konnte 356 ICON-Patienten zufällig ein in allen drei Variablen übereinstimmender KiGGS-Teilnehmer zugeordnet werden. Auch wenn die gemachte KiGGS-Gruppe gegenüber der Gesamt-KiGGS-Kohorte hinsichtlich der Vitamin-D-Versorgung etwas bessere Werte aufwies, blieb der Unterschied zur Studienpopulation bestehen (s. Tab. 12).

Tabelle 12: Vergleich von gemachter Kontrollgruppe mit erstem Vitamin-D-Spiegel der ICON-Kohorte

	ICON		KiGGS		p-Wert
	n	%	n	%	
Vitamin-D-Mangel (< 20 ng/ml)	158	44,4	208	58,4	0,001
Insuffizienz (20 ng/ml – < 28 ng/ml)	98	27,5	73	20,5	
Suffizienz (≥ 28 ng/ml)	100	28,1	75	21,7	
Mittelwerte in ng/ml (SD)	22,8 (10,3)		20,0 (11,0)		0,004

SD: Standard deviation

3.2.6 Vitamin-D-Versorgung in Abhängigkeit von den JIA-Kategorien

3.2.6.1 SPZ-Kollektiv

Die Vitamin-D-Spiegel von Patienten mit JIA zeigten keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit von der jeweiligen JIA-Form (s. Tab. 13). Tendenziell hatten Patienten mit PsA, OA (ext) und RF- PA eine schlechtere, diejenigen mit OA (pers) eine etwas bessere Versorgung. Bei RF+ PA und aA lagen sehr wenige Fälle zur Evaluierung vor.

Tabelle 13: Vitamin-D-Versorgung der unterschiedlichen JIA-Kategorien im SPZ-Kollektiv

JIA-Kategorie	sJIA	OA (ext)	OA (pers)	PsA	EAA	RF+ PA	RF- PA	aA	gesamt	gültige Werte
n (Zeilen-%)	14 (6,5)	42 (19,6)	45 (21)	16 (7,5)	21 (9,8)	4 (1,9)	68 (31,8)	4 (1,9)	214 (100)	214
Vit D ng/ml, MW (SD)	20,6 (8,8)	17,1 (7,5)	20,6(11,0)	19,0 (11,1)	19,1 (8,1)	22,3(12,4)	18,8 (8,6)	21,0 (6,4)	19,1 (9,1)	214
Vit-D-Mangel n (%)	8 (57,1)	28 (66,7)	25 (55,6)	11 (68,8)	12 (57,1)	1 (25,0)	44 (64,7)	1 (25,0)	130 (60,8)	214
Vit-D-Insuffizienz n (%)	4 (28,6)	9 (21,4)	10 (22,2)	2 (12,5)	7 (33,3)	2 (50,0)	14 (20,6)	2 (50,0)	50 (23,4)	214
Vit-D-Suffizienz n (%)	2 (14,3)	5 (11,9)	10 (22,2)	3 (18,8)	2 (9,5)	1 (25,0)	10 (14,7)	1 (25,0)	34 (15,9)	214

sJIA: systemische Juvenile idiopathische Arthritis; **OA:** Oligoarthritis; **ext:** extended; **pers:** persistierend; **PsA:** Psoriasis-Arthritis; **EAA:** Enthesitis-assoziierte Arthritis; **RF+ PA:** rheumafaktorpositive Polyarthritis; **RF- PA:** rheumafaktornegative Polyarthritis; **aA:** andere Arthritiden; **MW:** Mittelwert; **SD:** standard deviation

3.2.6.2 ICON-Kohorte

Bei der Ersterhebung zeigte sich in der ICON-Kohorte eine deutlich unterschiedliche Verteilung der Vitamin-D-Versorgung innerhalb der einzelnen Formen der JIA (s. Tab. 14). Um den Einfluss des Abnahmezeitpunkts zu minimieren, wurde für die ICON-Kohorte die Subgruppenversorgung getrennt nach Sommer- und Winterhalbjahr (s. Abb. 10) berechnet. Hierzu wurden beide Messzeitpunkte gemäß Kapitel 2.8 verwendet.

In der univariaten Analyse bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Spiegel und JIA-Form ($p = 0,037$). Eine hierarchische Analyse ergab allerdings, dass innerhalb der drei zuvor definierten Altersgruppen keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen JIA-Formen vorlagen ($p = 0,33$).

Tabelle 14: Vitamin-D-Versorgung der unterschiedlichen JIA-Kategorien in der ICON-Kohorte

JIA-Kategorie	sJIA	OA (ext)	OA (pers)	PsA	EAA	RF+ PA	RF- PA	aA	gesamt	gültige Werte
n (Zeilen-%)	15 (4,2)	42 (11,7)	129 (35,9)	22 (6,1)	30 (8,4)	5 (1,4)	96 (26,7)	20 (5,6)	359 (100)	359
Vit D ng/ml, MW (SD)	19,9 (14,7)	23,1 (9,6)	25,0 (10,3)	23,7 (9,4)	19,7 (9,0)	23,7 (14,5)	21,5 (9,8)	19,1 (8,1)	22,8 (10,2)	359
Vit-D-Mangel n (%)	10 (66,7)	16 (38,1)	43 (33,3)	9 (40,9)	19 (63,3)	3 (60,0)	48 (50,0)	11 (55,0)	159 (44,3)	159
Vit-D-Insuffizienz n (%)	2 (13,3)	15 (35,7)	37 (28,7)	7 (31,8)	6 (20,0)	0 (0)	25 (26,0)	6 (30,0)	98 (27,3)	98
Vit-D-Suffizienz n (%)	3 (20,0)	11 (26,2)	49 (38,0)	6 (27,3)	5 (16,7)	2 (40,0)	23 (24,0)	3 (15,0)	102 (28,4)	102
VitD-Mangel bei beiden MZP, n (%)	5 (33,3)	8 (19,1)	21 (16,3)	6 (27,3)	8 (26,7)	1 (20,0)	32 (33,3)	8 (40,0)	89 (24,8)	359
VitD-Suffizienz bei beiden MZP, n (%)	2 (13,3)	1 (2,4)	18 (14,0)	3 (13,6)	1 (3,3)	1 (20,0)	5 (5,2)	1 (5,0)	32 (8,9)	359

sJIA: systemische Juvenile idiopathische Arthritis; OA: Oligoarthritis; ext: extended; pers: persistierend; PsA: Psoriasis-Arthritis; EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis; RF+ PA: rheumafaktorpositive Polyarthritis; RF- PA: rheumafaktornegative Polyarthritis; aA: andere Arthritiden; MW: Mittelwert; SD: standard deviation; MZP: Messzeitpunkt

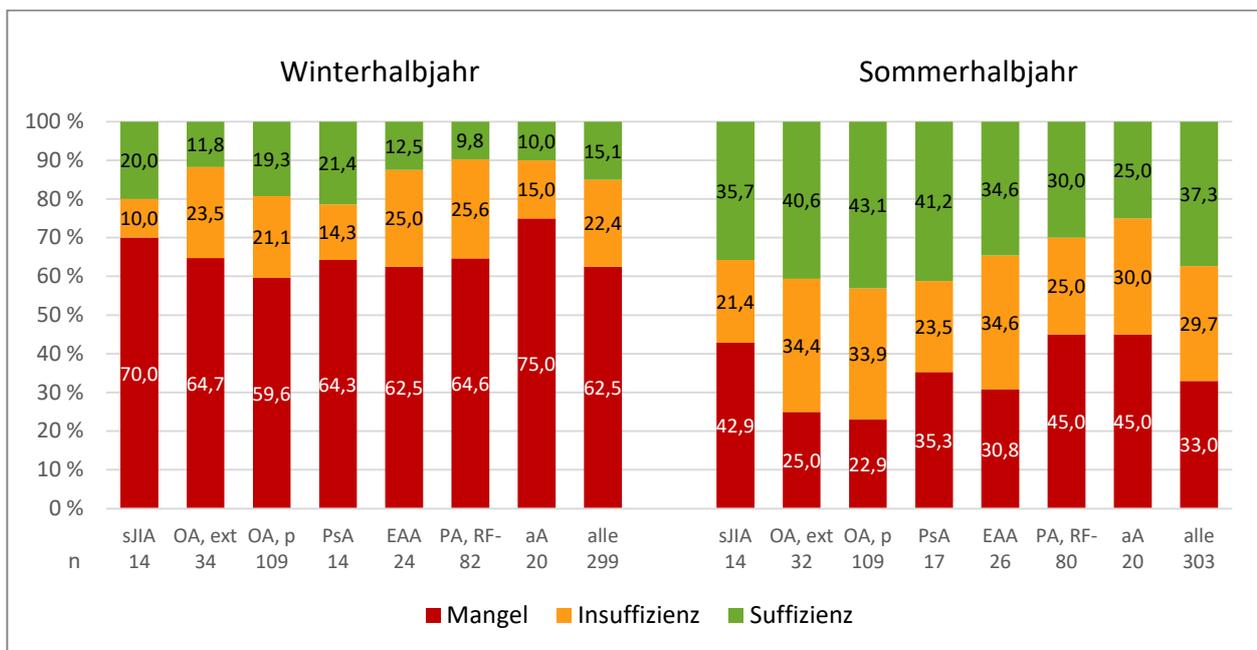


Abbildung 10: Vitamin-D-Spiegel der einzelnen Subgruppen aufgeteilt nach Winter- und Sommerhalbjahr (die rheumafaktorpositive Polyarthritis wurde aufgrund der geringen Fallzahl nicht berücksichtigt). In diese Berechnung wurden sowohl Messungen des ersten als auch des zweiten Messzeitpunkts aufgenommen. Waren beide Messungen im gleichen Halbjahr, wurde nur der Wert des ersten Messzeitpunkts benutzt. sJIA: systemische JIA; OA: Oligoarthritis; ext: extended; p: persistierend; PsA: Psoriasis-Arthritis; EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis; RF- PA: rheumafaktornegative Polyarthritis; aA: andere Arthritiden

3.3 Krankheitsaktivität

3.3.1 SPZ-Kollektiv

Es zeigte sich keine Korrelation von Krankheitsaktivität und Vitamin-D-Spiegel (s. Tab. 15). Bei Betrachtung des cJADAS-10 zeigten sich numerisch schlechtere Werte bei Kindern mit ausreichendem Vitamin-D-Spiegel. Jedoch waren diese Unterschiede mittels allgemeinen linearen Modellen nicht signifikant ($p = 0,11$).

Tabelle 15: SPZ-Kollektiv: Krankheitsaktivität und cJADAS-10 in Abhängigkeit vom Vitamin-D-Spiegel

	Vitamin-D-Mangel	Insuffizienz	Suffizienz
Krankheitsaktivität, Globalurteil Arzt auf NRS von 0–10 MW (SD)	1,5 (1,7), n = 132	1,7 (1,4), n = 52	1,6 (1,4), n = 33
cJADAS-10 (0–30), MW (SD)	4,1 (4,2), n = 85	4,9 (4,9), n = 29	6,3 (6,2), n = 14
Krankheit inaktiv (cJADAS-10 bei OA/PA ≤ 1)	32,9 %, n = 28	31,0 %, n = 9	21,4 %, n = 3
Geringe Krankheitsaktivität (cJADAS-10 bei OA: 1,1–1,5 bei PA: 1,1–2,5)	5,9 %, n = 5	3,5 %, n = 1	0 %, n = 0
Moderate Krankheitsaktivität (cJADAS-10 bei OA: 1,51–4 bei PA: 2,51–8,5)	28,2 %, n = 24	20,7 %, n = 6	42,9 %, n = 6
Hohe Krankheitsaktivität (cJADAS-10 bei OA: > 4 bei PA: > 8,5)	32,9 %, n = 28	44,8 %, n = 13	35,7 %, n = 5

cJADAS: clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score, NRS: Numerische Ratingskala, SD: Standardabweichung, OA: Oligoarthritis, PA: Polyarthritis

3.3.2 ICON-Kohorte

Bei Betrachtung der nach Vitamin-D-Versorgung eingeteilten Gruppen zeigten sich Unterschiede: So betrug bei Patienten, die zum ersten Messzeitpunkt einen Vitamin-D-Spiegel von unter 20 ng/ml aufwiesen, die mittlere Krankheitsaktivität nach ärztlichem Urteil im Mittel 3,5 auf einer Skala von 0 bis 10, während sie bei Spiegeln über 28 ng/ml im Mittel mit 3,0 angegeben wurde. Ein ähnlicher Unterschied zeigt sich beim cJadas-10 mit einem durchschnittlichen Wert von 9,7 bei den Patienten mit Vitamin-D-Mangel und einem mittleren Wert von 7,0 bei denjenigen mit suffizienten Vitamin-D-Spiegeln (s. Abb. 11). Mittels linearen Modellen zeigte sich eine signifikante negative Korrelation von Vitamin-D-Spiegel und Krankheitsaktivität ($B = -0,086$, $r = -0,16$, $p = 0,0029$). Bei einem Vitamin-D-Spiegel ≥ 28 ng/ml hatten 21,8 % der Patienten eine Krankheitsaktivität unter 1, bei einem Vitamin-D-Wert < 28 ng/ml 12,8 % der Patienten (nicht dargestellt).

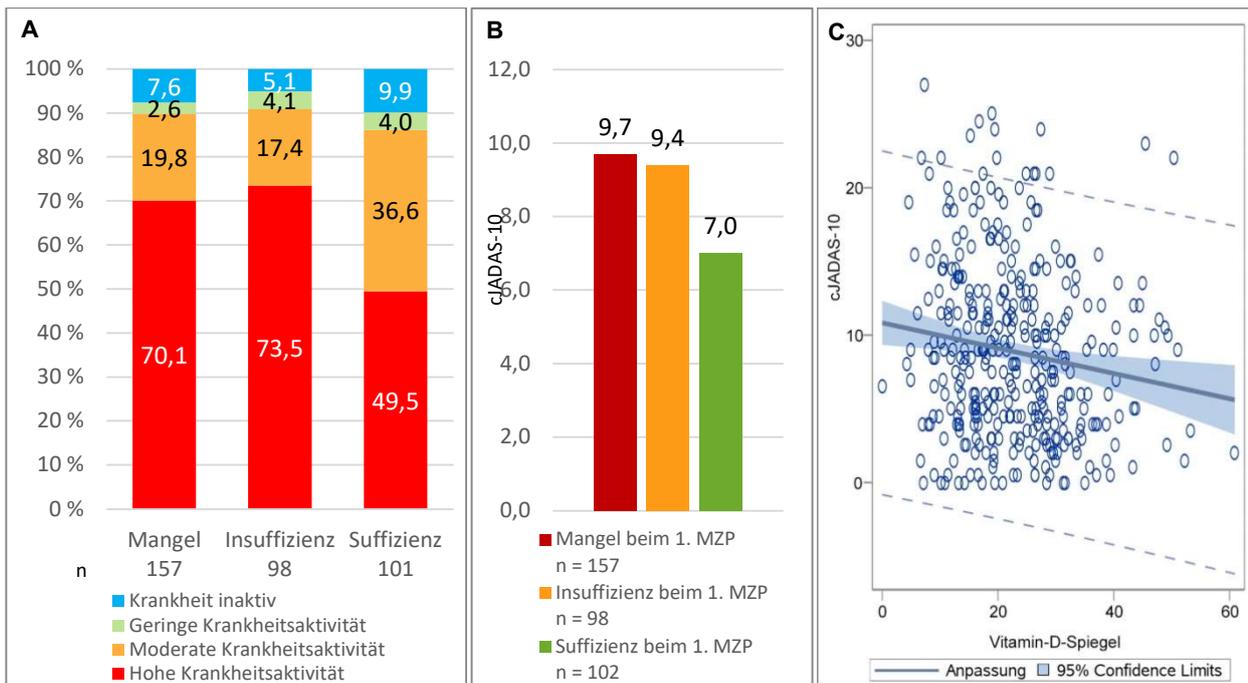


Abbildung 11: Vitamin-D-Spiegel und Parameter der Krankheitsaktivität in der ICON-Kohorte zum ersten Messzeitpunkt (MZP); A: Vitamin-D-Spiegel und Korrelation zum kategorialen c-JADAS-10 (Grenzen: s. Tab. 3, S. 20); B: Vitamin-D-Spiegel und Korrelation mit dem mittleren cJADAS-10; C: Lineares Modell von Vitamin-D-Spiegel und cJADAS-10 mit Darstellung aller Messwerte (Grafik mit SAS 9.4 entworfen)

3.3.3 Klinische Parameter im Verlauf (ICON-Kohorte)

Der Vitamin-D-Spiegel zum ersten Messzeitpunkt wurde als möglicher prognostischer Faktor für verschiedene Outcomes (d.h. globale Arzteinschätzung der Krankheitsaktivität, Zahl der geschwollenen, schmerzhaften und bewegungseingeschränkten Gelenke, cJADAS-10) evaluiert. Die im Verlauf von drei Jahren gemessenen klinischen Parameter wurden in Bezug zum anfangs gemessenen Vitamin-D-Wert gesetzt. Zwar zeigten sowohl der cJADAS als auch die ärztlich eingeschätzte Krankheitsaktivität eine negative Korrelation mit dem Vitamin-D-Spiegel zum ersten Abnahmezeitpunkt (s. Abb. 12), jedoch blieb diese Korrelation nicht über den Verlauf von drei Jahren erhalten (nicht graphisch dargestellt). Auch bei geschwollenen ($p = 0,04$), schmerzhaften ($p < 0,001$) oder funktionseingeschränkten ($p = 0,025$) Gelenken zeigte sich nur zum ersten Messzeitpunkt diese Korrelation (mittels logistischer Regression).

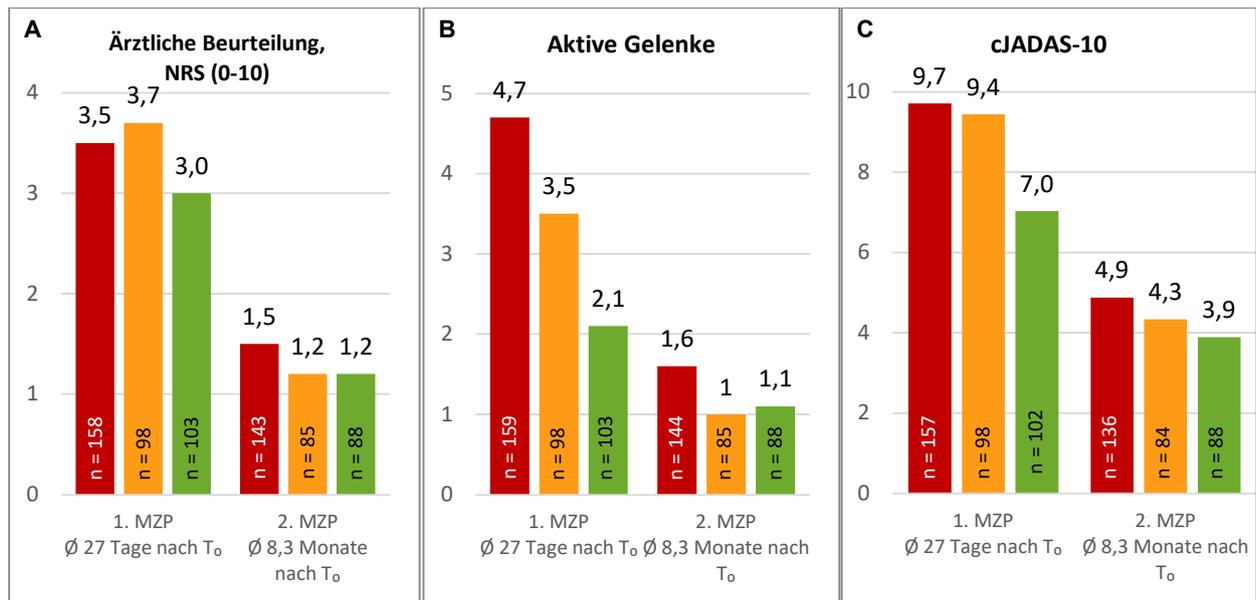


Abbildung 12: ICON-Kohorte: Parameter der Krankheitsaktivität bei erstem und zweitem Messzeitpunkt (MZP) aufgeteilt in Gruppen nach Vitamin-D-Spiegel beim ersten MZP; A: Bezug zur Krankheitsaktivität nach globalem Arzturteil auf numerischer Ratingskala (NRS); B: Bezug zur mittleren Anzahl aktiver Gelenke; C: Bezug zum mittleren cJADAS-10; T₀ = Einschlussdatum in Studie; rot = Mangel bei erstem Messzeitpunkt; gelb = Insuffizienz bei erstem Messzeitpunkt; grün = Suffizienz bei erstem Messzeitpunkt

3.4 Therapie

3.4.1 Übersicht

Unterschiede in der Therapieform beider Patienten-Kollektive zeigten sich vor allem in der Häufigkeit der Verordnung von Biologika und NSAR. Während von den bereits länger in Therapie befindlichen Patienten des SPZ-Kollektivs zum Zeitpunkt der Vitamin-D-Bestimmung 34 % eine Biologikatherapie erhielten, waren dies beim ersten Messzeitpunkt der ICON-Kohorte 5,1 %. Hingegen wurden 83 % der ICON-Kohorte mit NSAR behandelt und nur 41 % des SPZ-Kollektivs erhielten diese Form der Therapie zum Zeitpunkt der Vitamin-D-Bestimmung (s. Tab. 16 und 17).

Tabelle 16: Therapie SPZ-Kollektiv

	sJIA	OA (ext)	OA (pers)	PsA	EAA	RF+ PA	RF- PA	aA	gesamt	gültige Werte
n, (Zeilen-%)	14 (6,5)	42 (19,6)	45 (21,0)	16 (7,5)	21 (9,8)	4 (1,9)	68 (31,8)	4 (1,9)	214 (100)	214
DMARD gesamt, n (Sp.-%)	6 (42,9)	34 (82,9)	29 (65,9)	11 (73,3)	12 (60)	4 (100)	58 (85,3)	3 (75)	157 (74,8)	210
csDMARD, n (Sp.-%)	5 (35,7)	26 (63,4)	28 (63,6)	8 (53,3)	4 (20)	3 (75)	47 (69,1)	0 (0)	118 (56,2)	210
bDMARD, n (Sp.-%)	1 (7,1)	15 (36,6)	8 (18,2)	3 (20,0)	8 (40)	2 (50)	32 (47,1)	3 (75)	72 (34,3)	210
NSAR, n (Sp.-%)	7 (53,9)	14 (34,2)	18 (40)	7 (43,8)	12 (60)	2 (50)	25 (37,3)	1 (25)	86 (41,0)	210
GK sys., n (Sp.-%)	2 (15,4)	3 (7,3)	0 (0)	0 (0)	3 (15)	1 (25)	9 (13,4)	0 (0)	18 (8,6)	210

sJIA: systemische Juvenile idiopathische Arthritis; OA: Oligoarthritis; ext: extended; pers: persistierend; PsA: Psoriasis-Arthritis; EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis; RF+ PA: rheumafaktorpositive Polyarthritis; RF- PA: rheumafaktornegative Polyarthritis; aA: andere Arthritiden; DMARD: Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug; Sp.-%: Spaltenprozent; csDMARD: conventional synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug; bDMARD: biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug; NSAR: nicht-steroidale Antirheumatika; GK sys: systemische Glukokortikoide

Tabelle 17: Therapie ICON-Kohorte

erster Messzeitpunkt

	sJIA	OA (ext)	OA (pers)	PsA	EAA	RF+ PA	RF- PA	aA	gesamt	gültige Werte
n, (Zeilen-%)	15 (4,2)	42 (11,7)	129 (35,9)	22 (6,1)	30 (8,4)	5 (1,4)	96 (26,7)	20 (5,6)	359 (100)	359
DMARD gesamt, n (Sp.-%)	10 (66,7)	30 (71,4)	43 (33,3)	12 (54,6)	17 (56,7)	4 (80,0)	80 (83,3)	15 (75,0)	211 (58,7)	359
csDMARD, n (Sp.-%)	10 (66,7)	30 (71,4)	43 (33,3)	12 (54,6)	15 (50,0)	4 (80,0)	79 (82,3)	14 (70,0)	207 (57,6)	359
bDMARD, n (Sp.-%)	4 (26,7)	1 (2,4)	1 (0,8)	0 (0)	4 (13,3)	0 (0)	6 (6,3)	2 (10,0)	18 (5,0)	359
NSAR, n (Sp.-%)	6 (40,0)	33 (78,6)	109 (84,5)	17 (77,3)	27 (90,0)	4 (80,0)	84 (87,5)	18 (90,0)	298 (83,0)	359
GK sys., n (Sp.-%)	14 (93,3)	13 (31,0)	12 (9,3)	11 (50,0)	5 (16,7)	1 (20,0)	42 (43,7)	8 (40,0)	106 (29,5)	359

sJIA: systemische Juvenile idiopathische Arthritis; OA: Oligoarthritis; ext: extended; pers: persistierend; PsA: Psoriasis-Arthritis; EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis; RF+ PA: rheumafaktorpositive Polyarthritis; RF- PA: rheumafaktornegative Polyarthritis; aA: andere Arthritiden; DMARD: Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug; Sp.-%: Spaltenprozent; csDMARD: conventional synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug; bDMARD: biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug; NSAR: nicht-steroidale Antirheumatika; GK sys: systemische Glukokortikoide

3.4.2 Therapie und Vitamin-D-Spiegel (ICON-Kohorte)

NSAR

Die überwiegende Mehrheit der Kinder (83%) in der ICON-Kohorte erhielt zum ersten Vitamin-D-Abnahmezeitpunkt eine Therapie mit NSAR. Im Hinblick auf die geringe Fallzahl an Patienten ohne NSAR-Therapie (n=61) und die häufige NSAR-Gabe bei Bedarf wurden die Vitamin-D-Spiegel bei Patienten mit versus ohne NSAR-Therapie nicht untersucht.

Glukokortikoide

Tabelle 18 stellt die Anteile der Patienten mit mangelhafter, insuffizienter bzw. suffizienter Vitamin-D-Versorgung (entsprechen der Vitamin-D-Serumspiegel) in Abhängigkeit von einer systemischen Glukokortikoidtherapie für beide Messzeitpunkte dar. Signifi-

kante Unterschiede in den Anteilen der Patienten mit Vitamin-D-Mangel bzw. -Suffizienz bestanden zwischen den Patienten mit und ohne Glukokortikoidtherapie zu den Messzeitpunkten nicht.

Tabelle 18: Anteile der Patienten mit unterschiedlichen Vitamin-D-Spiegeln (Mangel, Insuffizienz, Suffizienz) in Abhängigkeit von einer Glukokortikoidtherapie zu beiden Vitamin-D-Abnahmezeitpunkten

	VitD < 20	20 ≤ VitD ≤ 28	VitD > 28	p-Wert
1. Vitamin-D-Messzeitpunkt				
Keine GK sys n(%)	119 (43,3%)	74 (26,9%)	82 (29,8%)	0,655
GK sys n(%)	40 (47,1%)	24 (28,2%)	21 (24,7%)	
2. Vitamin-D-Messzeitpunkt				
Keine GK sys n(%)	145 (49,7%)	73 (25,0%)	74 (25,3%)	0,534
GK sys n(%)	33 (48,5%)	21 (30,9%)	14 (20,6%)	

GK sys: systemische Glukokortikoide

DMARDs

Um die Assoziationen von Vitamin-D-Spiegel und Therapieform genauer zu evaluieren, wurde die längerfristige Vitamin-D-Versorgung der Patienten, mittels beider Vitamin-D-Bestimmungen wie in Kapitel 2.7 beschrieben, herangezogen. Anteilig hatten 25 % der Patienten zweimalig Werte unter 20 ng/ml, 9 % hatten zweimalig Werte ≥ 28 ng/ml und 66% zeigten Werte, die entweder dazwischen lagen oder die nur bei einer Messung einem Mangel oder einer guten Versorgung entsprachen.

Sowohl im Gebrauch von DMARD allgemein (s. Abb. 13), als auch besonders bei den eher in schweren Verläufen eingesetzten bDMARD (nicht dargestellt) zeigte sich eine deutliche Assoziation: Patienten mit zweimalig mangelhaftem Vitamin-D-Spiegel erhielten von Beginn an häufiger eine DMARD- und bDMARD-Therapie. Gleichzeitig wurde bei Patienten mit zweimalig als ausreichend befundenen Vitamin-D-Spiegeln seltener eine bDMARD-Therapie eskaliert.

3.4.2.1 Erster Messwert als Prädiktor des Verlaufs

Betrachtet man nur den ersten Messwert, so erhielten Patienten, die beim ersten Messzeitpunkt suffiziente Vitamin-D-Spiegel aufwiesen, seltener eine bDMARD-Therapie im Verlauf von zwei Jahren, als Patienten mit einmaligem Vitamin-D-Mangel oder Insuffizienz. Signifikante Unterschiede zeigten sich nach dem ersten Jahr und sind in Abb. 14 vermerkt.

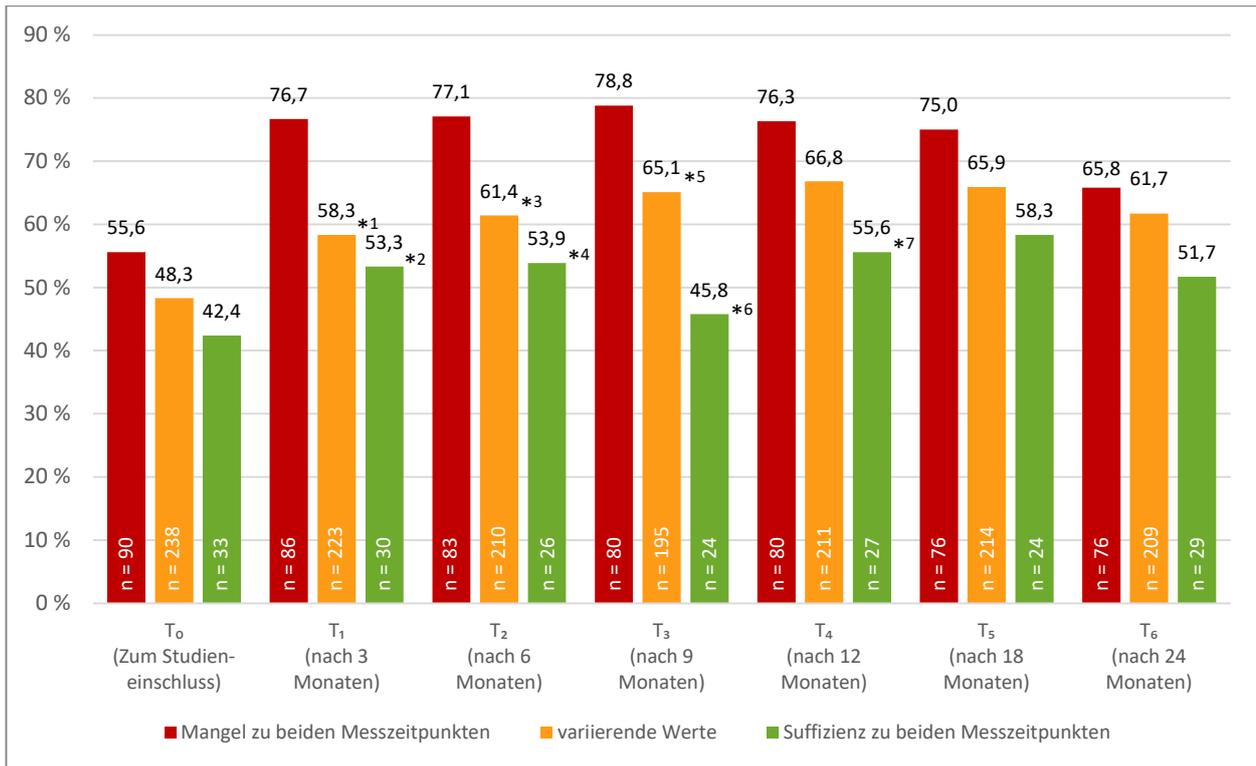


Abbildung 13: ICON-Kohorte: Versorgung mit DMARD im Verlauf von zwei Jahren bei Patienten (Anteile in %), die bei beiden Messungen 25(OH)D-Spiegel von unter 20 ng/ml oder über 28 ng/ml aufwiesen oder deren Werte variierten bzw. dazwischen lagen (Rest). Signifikante Unterschiede zur Gruppe mit zweimaligem Vitamin-D-Mangel sind durch * dargestellt: *1: p = 0,004; *2: p = 0,019; *3: p = 0,008; *4: p = 0,019; *5: p = 0,034; *6: p = 0,003; *7: p = 0,043

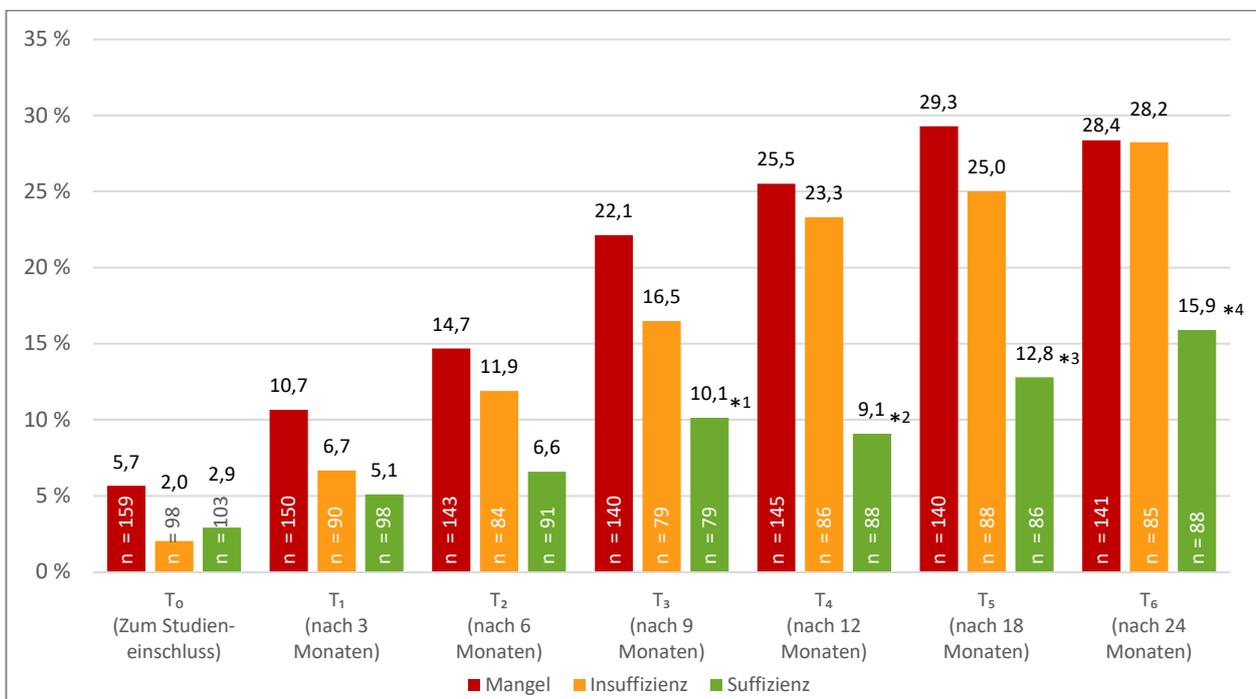


Abbildung 14: bDMARD-Verordnung bei Patienten (Anteile in %) im Verlauf nach initialem Vitamin-D-Wert. Signifikante Unterschiede zur Gruppe mit initialem Vitamin-D-Mangel durch * dargestellt: *1: p = 0,03; *2: p = 0,003; *3: p = 0,005; *4: p = 0,03

3.4.2.2 Sensitivitätsanalyse von Oligo- und Polyarthrit

Wie bereits dargestellt, wiesen Patienten mit Polyarthrit häufiger einen Vitamin-D-Mangel auf und benötigten auch häufiger eine DMARD-Therapie. Um zu untersuchen, ob dem in Abb. 13 dargestellten Unterschied ein Confounding-Problem zu Grunde liegt, wurde diese Berechnung für die beiden größten Gruppen, die Oligoarthrit und die Polyarthrit, separat wiederholt.

Im Vergleich zwischen Polyarthrit und Oligoarthrit zeigten sich bei der Therapie ähnliche Ergebnisse wie bei der Gesamtkohorte, jedoch fielen die Unterschiede geringer aus. Patienten mit Oligoarthrit und suffizienten 25(OH)D-Spiegeln bei beiden Messungen erhielten im Verlauf seltener DMARDs als Patienten mit Oligoarthrit und zweimalig defizientem Vitamin-D-Spiegel. (Signifikanzen s. Abb. 15). Bei der Polyarthrit zeigte sich ein ähnlicher Trend, jedoch war dieser nicht signifikant.

Bei den bDMARD bestand bei OA ebenfalls eine negative Assoziation zwischen Vitamin-D-Spiegel und Häufigkeit der Verordnung. Bei PA zeigte sich dieser Zusammenhang nur im ersten Jahr.

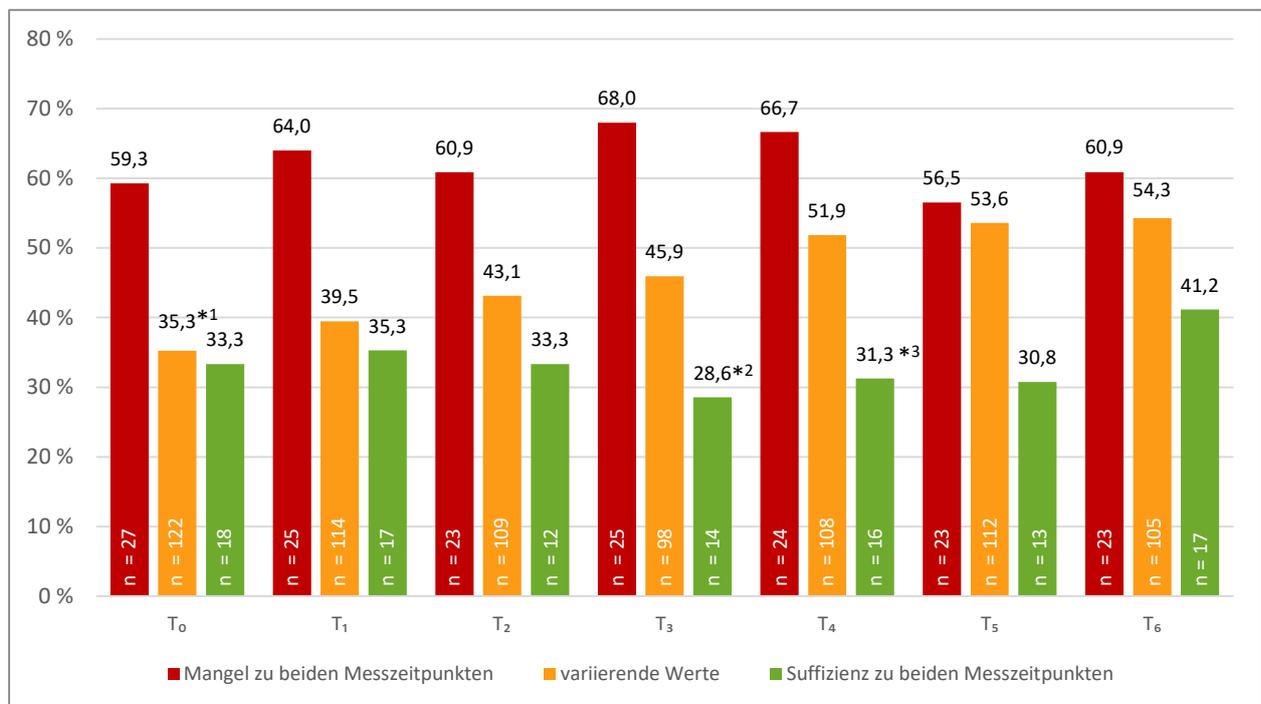


Abbildung 15: DMARD-Verordnung (Anteile in %) bei OA im Verlauf, getrennt in Gruppen nach zweimaligem Vitamin-D-Spiegel unter 20 oder über 28 ng/ml oder bei Konstellationen, die in keiner der beiden Gruppen passen. Signifikante Unterschiede im Vergleich zur Gruppe mit zweimaligem Vitamin-D-Mangel sind durch * dargestellt: *1: p = 0,048; *2: p = 0,021; *3: p = 0,032.

3.5 Vitamin-D-Spiegel im Verlauf und inzidente Uveitis

Ein deutlicher Zusammenhang fand sich zwischen dem zweimalig gemessenen Vitamin-D-Mangel und dem Auftreten einer Uveitis. Eine Uveitis trat bis zum Drei-Jahres-Follow-up bei 19,1 % der Kinder mit zweimal gemessenem Vitamin-D-Mangel, aber nur bei 9 % derjenigen mit zweimaligen Normalwerten auf. Kinder, die in keine dieser Extremgruppen fielen, lagen mit jeweils rund 13 % dazwischen (s. Abb. 16). Da die Uveitis in den einzelnen Subgruppen der JIA unterschiedlich häufig vorkommt (26% in der OA, pers; 13 % in der RF+ PA; 7 % in der EAA und 0 % in der sJIA), wurde die Analyse auch getrennt für die einzelnen JIA-Formen durchgeführt.

Bei den sechs Patienten mit weiteren Autoimmunerkrankungen (Zöliakie, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Hashimoto-Thyreoiditis und Autoimmunhepatitis) lag der Vitamin-D-Spiegel beim ersten Messzeitpunkt jeweils unter 28 ng/ml.

Der Zusammenhang zwischen einer erhöhten Inzidenz von Uveitis und niedrigem Vitamin-D-Spiegel war bei Betrachtung der kontinuierlichen Vitamin-D-Werte mit $HR=0,95$ signifikant (s. Tab. 19). Des Weiteren wurden bereits bekannte Risikofaktoren einer Uveitis untersucht: Hier zeigten sich, neben einem niedrigen Vitamin-D-Spiegel, ein positiver ANA-Titer, ein junges Erkrankungsalter und eine negative Anamnese für eine MTX-Therapie als signifikante Risikofaktoren für das Auftreten einer Uveitis.

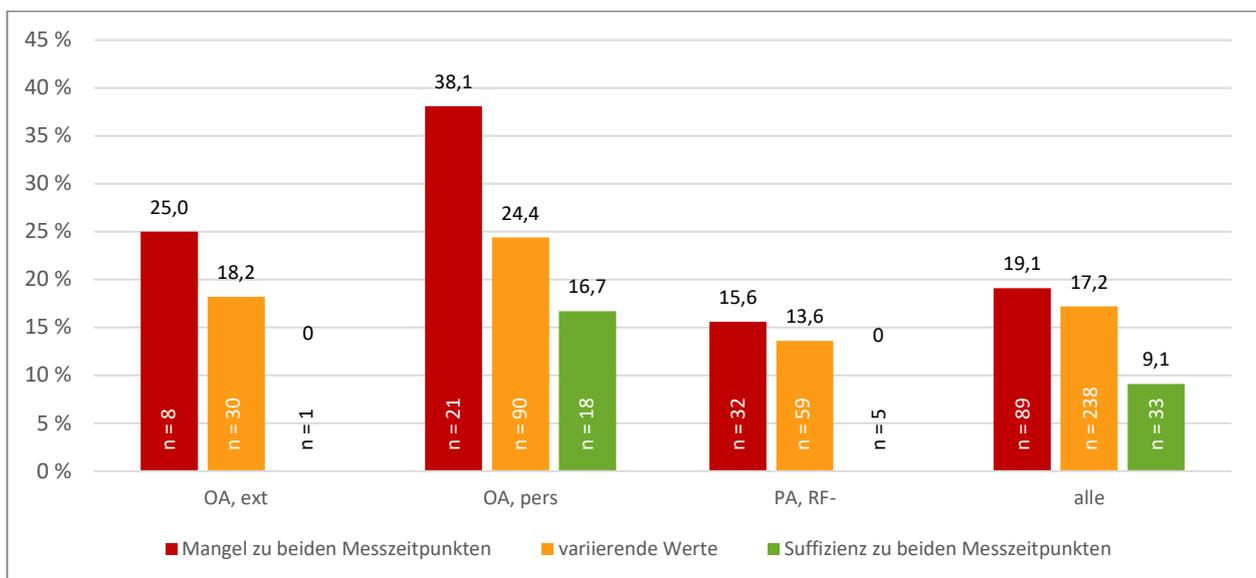


Abbildung 16: Uveitis als Komorbidität oder extraartikuläre Manifestation bei Patienten mit zweifach gemessenem Vitamin-D-Mangel im Vergleich zu Patienten mit zweifach gemessenen guten Vitamin-D-Werten (Cut-off 28 ng/ml). OA: Oligoarthritis; ext: extended; pers: persistierend; RF- PA: rheumafaktonegative Polyarthritis

Tabelle 19: Vitamin-D als Risikofaktor im Vergleich mit bereits bekannten Risikofaktoren einer Uveitis.

	Risiko für Uveitis		
	HR	95 % KI	p-Wert
25(OH)-Vitamin-D-Spiegel, ng/ml (Spiegel aus Erst- und Zweitmessung)	0,95	0,91 ; 0,99	0,008
ANA-positiv	6,88	2,06 ; 23,04	0,002
Alter bei Krankheitsbeginn, Jahre	0,86	0,78 ; 0,93	0,001
OA bei Krankheitsbeginn	1,00	0,54 ; 1,85	0,981
Weibliches Geschlecht	1,19	0,66 ; 2,13	0,567
Bereits MTX-Therapie erhalten	0,36	0,21 ; 0,62	< 0,001

MW: Mittelwert; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; ANA: antinukleäre Antikörper; OA: Oligoarthritis; MTX: Methotrexat

4 Diskussion

In dieser Arbeit wurde der Vitamin-D-Status in zwei JIA-Patientenkollektiven untersucht, mit einer populationsbezogenen Kontrollgruppe verglichen und analysiert, ob zwischen Vitamin-D-Spiegel und Krankheitsausprägung eine Assoziation besteht. Neben klinischen Parametern und von Patienten berichteten Outcomes zur Krankheitsaktivität lagen Vitamin-D-Bestimmungen für JIA-Patienten aus einer Kinderrheuma-Ambulanz (SPZ, Charité Berlin) und einer bundesweiten prospektiven Inzeptionskohorte (ICON-Kohorte) vor. Die Laborbestimmungen wurden für das SPZ-Kollektiv, die ICON-Kohorte und die KiGGS-Studie (populationsbezogene Kontrollgruppe) für die jeweilige Gruppe einheitlich im gleichen Labor durchgeführt. Für die Bestimmung der Vitamin-D-Spiegel von ICON-Kohorte und KiGGS-Studie wurde der gleiche Immunassay benutzt.

Da die JIA eine heterogene Gruppe von Krankheitsbildern umfasst, die sich hinsichtlich Ätiologie, Manifestationsalter, Geschlechterverteilung und Gelenkbefallsmuster unterscheiden, wurden auch gruppenspezifische Analysen der einzelnen JIA-Formen vorgenommen.

4.1 Hauptergebnisse dieser Arbeit

Diese Arbeit erbrachte drei Hauptergebnisse, die nachfolgend vor dem Hintergrund der bestehenden Literatur erörtert werden:

1. Sowohl gesunde Kinder als auch Kinder mit JIA weisen in Deutschland eine hohe Prävalenz von Vitamin-D-Mangel auf. Dieser zeigt sich besonders ausgeprägt in den Monaten von Oktober bis April. Des Weiteren wurden Alter und Herkunft sowie bei JIA-Patienten zusätzlich die JIA-Form als Einflussfaktoren für den Vitamin-D-Spiegel festgestellt.
2. Der Vitamin-D-Spiegel zeigt eine signifikante negative Korrelation mit der Krankheitsaktivität und dem Auftreten einer Uveitis.
3. JIA-Patienten mit suffizientem Vitamin-D-Spiegel erhielten signifikant weniger Therapie als Patienten, die einen Vitamin-D-Mangel aufwiesen.

4.2 Einflussfaktoren auf die Versorgung mit Vitamin D

Seit einigen Jahren wird die hohe Prävalenz von Vitamin-D-Mangel in der Allgemeinbevölkerung Deutschlands zunehmend nachgewiesen und diskutiert. Die Analyse der

KiGGS-Daten sowie die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass ein Vitamin-D-Mangel auch im Kindesalter in Deutschland häufig zu finden ist.

Da eine Vielzahl von Faktoren den Vitamin-D-Spiegel beeinflusst (s. Abb. 17), zeigen sich Unterschiede in der Vitamin-D-Versorgung sowohl zwischen verschiedenen Bevölkerungsgruppen als auch innerhalb dieser Gruppen.

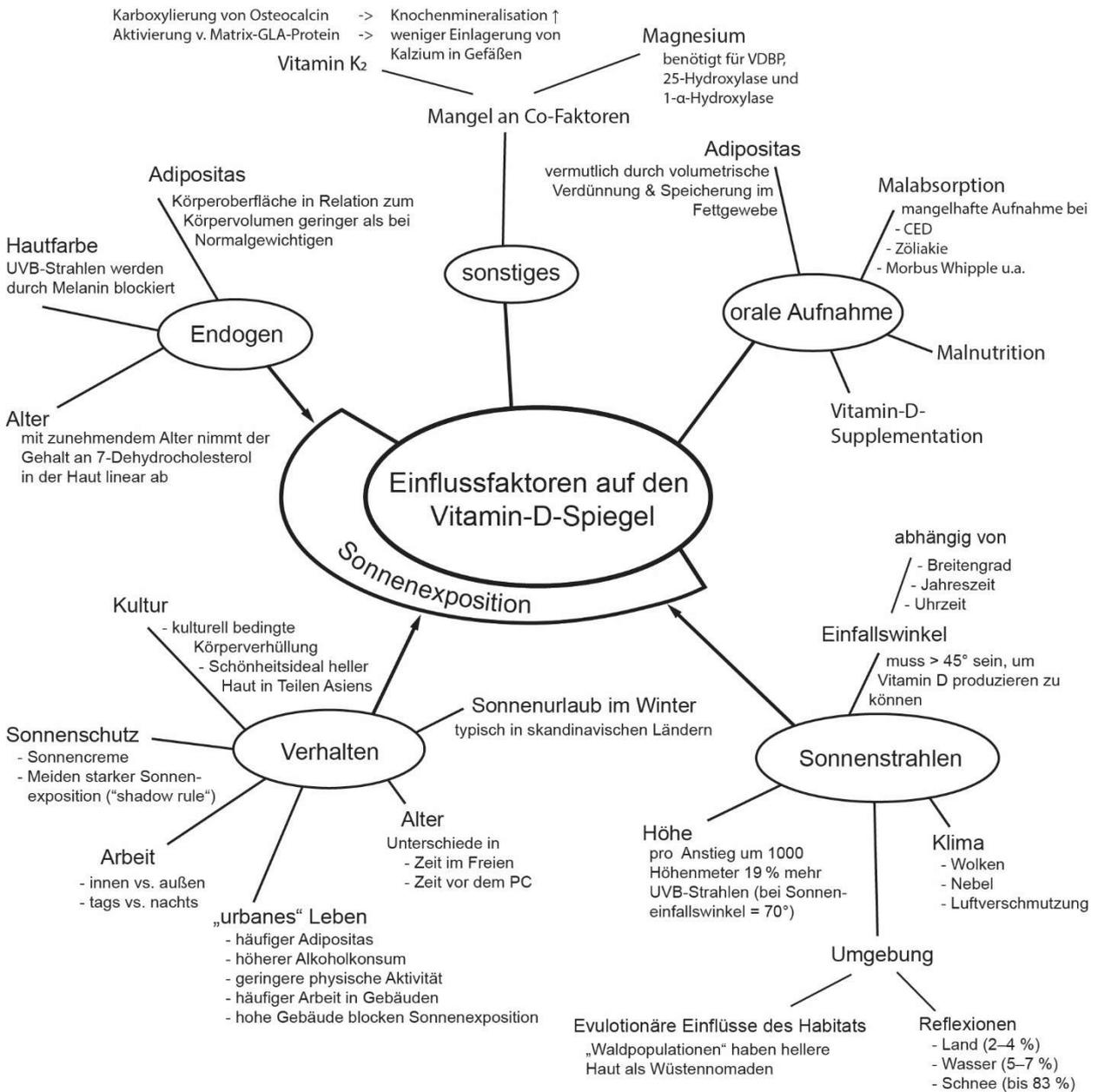


Abbildung 17: Einflussfaktoren auf den Vitamin-D-Spiegel, eigene Graphik mit Daten aus¹⁰⁹⁻¹¹². GLA: gamma-carboxyglutamic, VDBP: Vitamin-D-bindendes Protein, CED: Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen; UVB-Strahlen: Ultraviolettstrahlung im Wellenlängenbereich von 280–315 nm

Wichtige Einflussfaktoren sind der Anteil der von Kleidung bedeckten Körperoberfläche, der Breitengrad des Wohnortes und die Jahreszeit.¹¹³ Weitere Faktoren sind Vitamin-D-Supplementation, die Verwendung von Sonnenschutzmitteln, Body-Mass-Index (BMI) und physische Aktivität.¹¹³ Der Anteil bedeckter Körperoberfläche hat eine große Auswirkung auf die Vitamin-D-Produktion. In einer Studie aus Australien, bei der sehr hohe UV-Indizes gemessen wurden, stieg für 10 % Reduktion der bedeckten Körperoberfläche der 25(OH)D-Spiegel um 2,1 ng/ml an.¹¹³ Die Auswirkungen von Faktoren, die nicht mit der Sonnenexposition zusammenhängen, wie Supplementation, Aufnahme durch Nahrung oder BMI, gewannen mit steigenden Breitengraden an Bedeutung.¹¹³ Ab einem Breitengrad von 60°, was einer Lage auf der Höhe von Helsinki entspricht, ist eine endogene Vitamin-D-Produktion nicht mehr ausreichend möglich. In einer schwedischen Studie zeigte sich daher der 25(OH)D-Spiegel als hauptsächlich abhängig vom Verzehr von fettreichem Fisch oder mit Vitamin D angereicherter Nahrung, von Vitamin-D-Supplementierung und einem Ferientaufenthalt in einem sonnigen Gebiet.¹¹⁴ In Schweden werden generell fettarme Milchprodukte mit Vitamin D₃ angereichert. Dies mag ein möglicher Grund sein, weshalb Frauen in Schweden höhere 25(OH)D-Spiegel¹¹⁵ haben als Frauen aus anderen, auch südlicheren Ländern wie Frankreich¹¹⁶ und Italien¹¹⁷. Somit stellen sich die Probleme je nach geographischem Ort unterschiedlich dar. In hohen Breitengraden reicht die UV-Exposition oft nicht aus, um ausreichend Vitamin D endogen zu produzieren. In niedrigeren Breitengraden ist die Sonneneinstrahlung so stark, dass durch Sonnencremes oder das Meiden von Sonne zur Prävention von Hautkrebs die endogene Vitamin-D-Produktion nicht ausreichend ist. Die SunSmart-Initiative in Australien hat hierfür eine eigene App entwickelt, die je nach Hauttyp, Kleidungstyp und nach aus Ort, Datum und Zeit ermitteltem UV-Index Empfehlungen zur Sonnenexposition berechnet, durch die ein gewünschter Effekt auf die Vitamin-D-Produktion erreicht wird, ohne dass das Risiko für Hautkrebs erhöht wird.¹¹⁸

In Deutschland liegt weder eine ausreichend starke Sonneneinstrahlung vor, noch ist die Supplementierung von Vitamin D eine gängige Praxis. Dies mag die in Deutschland recht hohe Prävalenz eines Vitamin-D-Mangels erklären.^{119, 120} Berlin liegt auf dem 52. Breitengrad. Untersuchungen auf diesem Breitengrad haben ergeben, dass der für eine endogene Vitamin-D-Produktion nötige UV-Index von ≥ 3 nur von April bis Oktober erreicht wird. In den restlichen Monaten ist eine ausreichende endogene Vitamin-D-Produktion nicht möglich. Selbst im Hochsommer wird der UV-Index von 3 im Schnitt

nur von 10:30 Uhr bis 16 Uhr erreicht. Da moderne Fenster kaum UV-Strahlen durchlassen, können Menschen, die sich vorwiegend in Gebäuden aufhalten, ihren Vitamin-D-Bedarf schwer allein durch Sonneneinstrahlung decken.¹²¹ Eine adäquate Vitamin-D-Versorgung könnte in Deutschland durch niedrig dosierte künstliche UVB-Bestrahlung, stärkere Vitamin-D-Supplementierung und Vitamin-D-Nahrungszusätze erreicht werden. Die Anreicherung von Milchprodukten wird von verschiedenen Experten empfohlen.¹²⁰⁻¹²⁴ Es gilt jedoch zu beachten, dass die Effektivität von Vitamin-D-Supplementierung individuell unterschiedlich ist. Sie ist abhängig von Körpergewicht, Alter, dem 25(OH)D-Ausgangswert, Form der Substitution (D₂ oder D₃) und einer gleichzeitigen Calcium-Substitution.^{125, 126}

In der KiGGS-Studie, die als einzige Daten zur Vitamin-D-Versorgung bei Kindern in der Normalbevölkerung von Deutschland bereitstellt, war die Vitamin-D-Versorgung gesunder Kinder weitgehend unzureichend: So hatten 62 % der Kinder einen Spiegel von unter 20 ng/ml und sogar 82 % einen Spiegel unter 28 ng/ml. Diese Werte liegen unter denen der ICON-Kohorte und in etwa gleichauf mit Daten aus dem SPZ-Kollektiv der Charité. Für das bessere Abschneiden der ICON-Kohorte gibt es verschiedene Erklärungsmöglichkeiten. Es hat sich gezeigt, dass die Versorgung bei kleinen Kindern im Schnitt deutlich besser ist als bei Jugendlichen. Da die ICON-Kohorte anteilig mehr Kleinkinder im Vergleich zu den KiGGS- und Charité-Kohorten hat, ist dies ein Teilfaktor, der zu besserer Vitamin-D-Versorgung bei der ICON-Kohorte führt. Jedoch schneidet die ICON-Kohorte auch beim direkten Vergleich der Altersgruppen besser ab. Eine unterschiedliche Messmethode lässt sich als Erklärung der Unterschiede zwischen ICON- und KiGGS-Daten ausschließen, da beide den gleichen Assay benutzt haben. Ein weiterer Aspekt, der die besseren Werte in der ICON-Kohorte erklären könnte, wäre ein geringerer Anteil an Migranten, jedoch zeigen sich hier keine signifikanten Unterschiede zwischen KiGGS- und ICON-Daten.

Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Hautfarbe. Eine dunklere Hautfarbe schirmt durch erhöhte Melaninkonzentration UV-Strahlen besser ab und führt zu einer geringeren endogenen Vitamin-D-Produktion. So benötigen Menschen mit dem sehr dunklen Hauttyp VI nach Fitzpatrick eine etwa sechsfach höhere UV-B-Strahlen-Exposition als ein Mensch mit Hauttyp II nach Fitzpatrick, um die gleiche Menge Vitamin D zu produzieren.¹¹² Weder im SPZ-Kollektiv noch in der ICON-Kohorte wurde die Hautfarbe dokumentiert. Jedoch kann die unterschiedliche Versorgung je nach Herkunft wohl zumin-

dest teilweise durch unterschiedliche Hauttypen erklärt werden. Die sowohl im klinischen Kollektiv der Charité als auch in der ICON-Kohorte und der KiGGS-Studie gezeigte, in der Literatur.^{120, 127} belegte, schlechtere Vitamin-D-Versorgung speziell bei Patienten aus dem türkischen Kulturkreis lässt sich, neben einem dunkleren Hauttyp, auch durch eine kulturell bedingte stärkere Verhüllung des Körpers erklären. Besonders in diesen Patientenkollektiven sollte daher auf eine Vitamin-D-Untersuchung, eine adäquate Patientenschulung und gegebenenfalls auf eine Substitution mit Vitamin-D-Präparaten geachtet werden.

Im Sommer abgenommene Proben ergaben eine deutlich bessere Versorgung mit Vitamin D als Proben aus den Wintermonaten. Zudem fanden sich im Herbst bessere Werte als im Frühling. Dies spiegelt wider, dass sich eine gute Vitamin-D-Versorgung erst im späten Frühling aufzubauen beginnt und das aufgebaute Depot auch im Herbst noch eine gute Versorgung ermöglicht. Eine unterschiedliche Verteilung der Abnahmezeitpunkte würde somit Unterschiede in der Vitamin-D-Versorgung zwischen den Kollektiven erklären können. Tatsächlich wurden beim ersten Messzeitpunkt der ICON-Kohorte mehr Abnahmen im Sommer und weniger im Winter vorgenommen als bei den KiGGS-Vergleichsdaten. Jedoch bleiben die Unterschiede in der Vitamin-D-Versorgung auch nach Matching für Alter, Abnahmezeitpunkt und Ethnizität bestehen. Es ist daher möglich, dass die bessere Versorgung der ICON-Patienten durch eine bereits früh begonnene Vitamin-D-Supplementierung im Rahmen ihrer Therapie bedingt ist.

4.3 Der Einfluss von Glukokortikoiden auf Vitamin D

Bereits 1968 konnte gezeigt werden, dass Glukokortikoide eine hemmende Wirkung auf Vitamin D im menschlichen Organismus ausüben. Avioli et al. beschrieben, dass die biologischen Effekte von Vitamin D durch die Gabe von Prednisolon gehemmt wurden.¹²⁸ 1974 fanden Carre et al., dass diese Interaktion unter anderem über die vermehrte Inaktivierung von 1,25-OH₂-Vitamin D nach Glukokortikoidgabe wirkt.¹²⁹ Klein et al. konnten 1977 zeigen, dass der Rückgang der intestinalen Calcium-Resorption, der nach einer hochdosierten Glukokortikoid-Gabe beobachtet wird, mit einer erniedrigten Konzentration an 25-OH-Vitamin D einhergeht. Exogen zugeführtes 1,25-OH-Vitamin-D blieb in seiner Funktion erhalten¹³⁰

In der hier vorlegten Arbeit wurde der Spiegel der einfach hydroxylierten Form des Vitamin D, der Speicherform 25(OH)D-Vitamin-D, zweimalig bestimmt, um Assoziationen zwischen klinischen Merkmalen und der Versorgung mit Vitamin D zu untersuchen. Beobachtet wurde, dass Patienten mit systemischer GC-Therapie bei der ersten und zweiten Messung nicht signifikant häufiger einen Vitamin-D-Mangel aufwiesen. Interessanterweise zeigte sich, dass Patienten mit Vitamin-D-Mangel < 20 ng/ml häufiger eine systemische GC-Therapie erhielten (7,6%) als Patienten mit einem Vitamin-D-Spiegel > 28 ng/ml (1,9%); allerdings war die Anzahl der Patienten in den beiden Kategorien gering (12 versus 2 Patienten). Es gibt experimentelle Daten, dass 1,25-OH-Vitamin D einen additiven Effekt auf die Dexamethason-induzierte Inhibition der Lymphozytenproliferation ebenso wie auf die TH1-Zytokinproduktion hat¹³¹. Möglicherweise ist die höhere Glukokortikoid-Gabe nicht Ursache für, sondern Folge eines erniedrigten Vitamin-D-Spiegels. Da es sich bei ICON um eine epidemiologische Untersuchung handelt, können nur Assoziationen dargestellt, aber keine kausalen Schlussfolgerungen gezogen werden. Weitere Studien müssen sich insofern dieses Themas annehmen.

4.4 Versorgung in den Subgruppen der JIA

In der ICON-Kohorte zeigten sich deutliche Unterschiede bezüglich der Vitamin-D-Versorgung zwischen den einzelnen JIA-Formen. So fand sich bei der OA und PsA die beste und bei den Polyarthritiden und der sJIA die schlechteste Versorgung. Über die gesamte Kohorte gemittelt waren diese Unterschiede signifikant. Um auszuschließen, dass unterschiedliche Abnahmezeitpunkte in den einzelnen JIA-Gruppen ausschlaggebend für dieses Ergebnis sein könnten, wurden die Subgruppen getrennt nach Abnahmen im Winter- und Sommerhalbjahr untersucht. Es zeigten sich keine systematischen Unterschiede hinsichtlich der Abnahmezeitpunkte. Die Unterschiede zwischen den JIA-Formen blieben auch in dieser Analyse bestehen. Betrachtet man jedoch die Formen der JIA getrennt nach Altersgruppen, so ist der Unterschied nicht mehr signifikant. Das bedeutet, dass es zwar nicht-signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen gibt, die primär gefundenen signifikanten Unterschiede jedoch hauptsächlich durch die unterschiedlichen Altersverteilungen in den JIA-Formen zu erklären sein dürften.

Bisher wurden erst in wenigen publizierten Studien die unterschiedlichen JIA-Gruppen explizit im Hinblick auf Vitamin-D-Versorgung untersucht. Stagi et al.⁸⁹ verglichen 152

JIA-Patienten der verschiedenen Krankheitsformen mit einer Kontrollgruppe von 188 Teilnehmern gleichen Alters und Geschlechts.^a Sie untersuchten 25(OH)D-Spiegel, Kalzium und Phosphat im Serum, die knochenspezifische alkalische Phosphatase und die Knochendichte mittels Dual-energy x-ray Absorptiometry (DEXA) der Lendenwirbelsäule und fanden eine hohe Prävalenz (40 %) von Vitamin-D-Unterversorgung (definiert als 20-30 ng/ml) und Vitamin-D-Mangel (47 %, <20 ng/ml) bei JIA-Patienten. Patienten mit Polyarthritis und systemischer Arthritis wiesen im Schnitt niedrigere Vitamin-D-Werte auf als diejenigen mit Oligoarthritis, was in Übereinstimmung mit Ergebnissen dieser Arbeit steht. Auch in einer Metaanalyse von Nisar et al¹³³ zeigte sich die beste Versorgung bei der Oligoarthritis, die schlechteste bei der systemischen JIA und dazwischenliegend bei Patienten mit Polyarthritis.

Jedoch ist es schwierig herauszufinden, was hierbei Auslöser und was Folge ist. So ist es durchaus möglich, dass Patienten mit Polyarthritis aufgrund des schwereren Krankheitsverlaufs geringere Möglichkeiten haben, sich im Freien aufzuhalten, sodass der niedrigere Vitamin-D-Spiegel Folge der Krankheitsausprägung wäre. Des Weiteren könnten Unterschiede in der Therapie Auswirkungen auf den Vitamin-D-Spiegel haben.

Da der Vitamin-D-Mangel bei Patienten mit Polyarthritis und der systemischen Arthritis besonders ausgeprägt war, ist unabhängig von einer möglichen Korrelation zur Krankheitsaktivität besonders bei diesen Subgruppen der Vitamin-D-Spiegel zu untersuchen und ggf. zu therapieren. In anderen Studien konnte gezeigt werden, dass, unabhängig vom Einfluss auf die JIA selbst, eine gute Vitamin-D-Versorgung entscheidend für Knochenaufbau¹³⁴⁻¹³⁶ und Immunabwehr¹³⁷ ist.

4.5 Alter und Vitamin-D-Versorgung

Die klaren Unterschiede der Vitamin-D-Versorgung in verschiedenen Altersgruppen, die sich sowohl im SPZ-Kollektiv als auch in der ICON-Kohorte zeigten, decken sich mit Ergebnissen aus der KiGGS-Studie. Danach haben Jugendliche häufiger eine schlech-

^a Es sollte erwähnt werden, dass unabhängig vom Erkenntnisgewinn, eine DEXA im Rahmen einer Studie bei gesunden Kontrollen im Kindes- und Jugendalter nach Stellungnahme der Strahlenschutzkommission¹³² in Deutschland nicht zulässig wäre und nicht von einer Ethikkommission genehmigt werden würde.

tere Vitamin-D-Versorgung als junge Schul- und Kleinkinder. Ein möglicher Grund könnte ein höherer Anteil an Aktivitäten innerhalb des Hauses und explizit vor dem Computer sein. Es konnte gezeigt werden, dass der Vitamin-D-Spiegel negativ mit den Stunden, die täglich am PC verbracht werden, korreliert.¹¹⁹ Da die verschiedenen JIA-Formen sich sowohl im durchschnittlichen Vitamin-D-Spiegel als auch im Alter unterscheiden, wurde zusätzlich innerhalb der Subgruppen der JIA die Einwirkung von Alter auf Vitamin-D-Spiegel untersucht. Es zeigte sich hierbei, dass das Alter unabhängig von den JIA-Formen einen signifikanten Einfluss auf die Vitamin-D-Versorgung hat. Jugendliche könnten somit als Risikogruppe für einen Vitamin-D-Mangel angesehen werden. Ob die in Deutschland übliche Vitamin-D-Substitution bei Säuglingen und Kleinkindern eine Rolle in der besseren Vitamin-D-Versorgung der jüngeren Kinder spielt, ist zu vermuten, kann im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht überprüft werden.

4.6 Krankheitsaktivität und Therapie

Ein zweites wichtiges Ergebnis dieser Arbeit ist, dass in der ICON-Kohorte Patienten mit mangelhaftem Vitamin-D-Spiegel eine höhere Krankheitsaktivität hatten als Patienten mit suffizientem Vitamin-D-Spiegel. Da es sich bei der ICON-Kohorte um Patienten handelt, die zu Beginn ihrer Erkrankung in die Studie aufgenommen worden sind, ist, im Vergleich zum SPZ-Kollektiv, eine weniger durch die Therapie beeinflusste Assoziation von Vitamin D und Krankheitsintensität zu erwarten (Patienten mit positiver DMARD-Anamnese erhielten diese im Durchschnitt erst seit 3 Monaten). So wurde in diesem Kollektiv eine erhöhte Krankheitsaktivität (Arzturteil global und cJADAS-10) bei mangelhaften oder insuffizienten Vitamin-D-Spiegeln gefunden. Dass sich dieses Ergebnis nicht bei den Patienten der SPZ-Kohorte fand, mag daran liegen, dass diese im Mittel bereits über vier Jahre krank waren und ein möglicher Effekt von Vitamin D auf die Krankheitsaktivität stark von bereits erhaltenen Therapien überlagert war. Bei der negativen Assoziation, die sich in ICON zeigte, stellt sich im Rahmen einer Beobachtungsstudie jedoch die Frage, ob die niedrigeren Vitamin-D-Spiegel zu einer höheren Krankheitsaktivität beigetragen haben oder ob die höhere Krankheitsaktivität, beispielsweise durch geringere Sonnenexposition, zu einem niedrigeren Vitamin-D-Spiegel geführt hat.

Da die ICON-Patienten teilweise bereits zu Studienbeginn unter einer immunmodulierenden Basis-Therapie standen, ergeben sich weitere Hinweise aus der Art der ange-

wandten Therapie. Man kann davon ausgehen, dass die Entscheidung über Art und Intensität der Therapie maßgeblich vom klinischen Bild der Patienten bestimmt wird: Patienten mit höherer Krankheitsaktivität und stärkeren Schmerzen bekommen eine intensivere Therapie als solche, die nur eine milde Krankheitsaktivität zeigen. Somit ist zu vermuten, dass die Patienten, die eine intensivere Therapie erhalten haben, einen schwereren Krankheitsverlauf aufwiesen, auch wenn sich dies nicht in der aktuellen (durch die Therapie bereits beeinflussten) Krankheitsaktivität zeigt. Die Therapieintensität kann also einen Surrogatmarker für Krankheitsaktivität und -schwere darstellen. Es zeigte sich in der ICON-Kohorte eine Korrelation zwischen angewandter Therapie und Vitamin-D-Versorgung. Patienten, die initial niedrige Werte (unter 20 ng/ml) aufwiesen, erhielten zu Studieneinschluss etwa doppelt so häufig bDMARD als solche, die zu Beginn suffiziente Spiegel hatten. Ähnliche Ergebnisse fanden sich auch für die Versorgung mit konventionellen synthetischen DMARD. Umgekehrt zeigte sich in der ICON-Kohorte, dass bei initial ausreichend mit Vitamin D versorgten Patienten die Therapie seltener auf bDMARD ausgeweitet wurde als bei Patienten mit initial mangelhaften Vitamin-D-Spiegeln (s. Abb.14). Auch im Verlauf über zwei Jahre blieb dieser Unterschied bestehen: Ein Jahr nach Studienbeginn war der Anteil an Patienten mit mangelhaftem Vitamin-D-Spiegel bei Einschluss, die eine bDMARD-Therapie erhielten, über 2,5-fach höher als bei Patienten, die initial einen suffizienten Spiegel aufwiesen.

Es gibt momentan keine Hinweise in der Fachliteratur, dass außer den bereits diskutierten möglichen Einflüssen einer Glukokortikoidtherapie die Einnahme von DMARD einen Einfluss auf den Vitamin-D-Spiegel oder dessen Produktion besitzt.¹³⁸ Es ist daher nicht davon auszugehen, dass die Therapie selbst einen Einfluss auf den Vitamin-D-Spiegel haben kann. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass der Vitamin-D-Spiegel vermutlich einen Einfluss auf die Aktivität und Schwere der Erkrankung und damit die Wahl der Therapie hat. Da sich die Therapie der Oligoarthritis, mit vergleichsweise seltenem Vitamin-D-Mangel, sehr von derjenigen der Polyarthritis unterscheidet, bei welcher ein höherer Anteil von Patienten einen Vitamin-D-Mangel hatte, ist es nicht sinnvoll, nur die Kohorte als Ganzes zu betrachten. Hier wäre es möglich, dass der Zusammenhang von guter Vitamin-D-Versorgung und milderer Therapie nur die Verteilung auf die beiden Subgruppen der JIA widerspiegelt. Daher wurde der Einfluss von Vitamin D auf die Therapie getrennt für die OA und RF- PA analysiert. Bei der OA blieb die Fallgruppe groß

genug, um auch hier signifikante Unterschiede zu finden. Bei der PA hingegen wurde die Fallzahl zu gering.

Wenn man den Verlauf der Therapie beurteilt, muss jedoch erwähnt werden, dass der Surrogatparameter „Therapie“ nur begrenzt belastbar ist. Eine einmal begonnene DMARD-Therapie wird in der klinischen Praxis in der Regel für mindestens ein bis zwei Jahre durchgeführt. Diese Einschränkung trifft jedoch nicht auf die sukzessive Ausweitung der Therapie schlechter versorgter Patienten zu, wie in Abb. 14 gezeigt.

4.7 Inzidenz der Uveitis

Ein klinisch sehr wichtiges Ergebnis dieser Arbeit ist der enge Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Versorgung und dem Neuauftreten einer Uveitis. Es wurde in dieser Arbeit bei der JIA erstmalig gezeigt, dass der Vitamin-D-Spiegel invers mit dem Risiko für die Entwicklung einer Uveitis korreliert. Als häufigste extraartikuläre Manifestation der JIA war und ist die Uveitis Bestandteil intensiver Forschung. Als Risikofaktoren gelten weibliches Geschlecht, positive ANA, junges Alter bei JIA-Diagnose, die OA als JIA-Form und eine erhöhte BSG.¹³⁹⁻¹⁴¹ Eine frühe MTX-Therapie scheint hingegen der Entwicklung einer Uveitis präventiv entgegen zu wirken.¹⁴² Diese Risikofaktoren beziehen sich vorzugsweise auf die chronische Form der Uveitis, da Patienten mit Oligoarthritis und Rheumafaktornegativer Polyarthritits für über 80% aller Uveitisfälle bei der JIA verantwortlich sind. Die Uveitis verläuft bei diesen Patienten meist klinisch inapparent. Jedoch kann es bei Fortschreiten zu Katarakt, Glaukom, Makulaödem und Visusbeeinträchtigung bis hin zur Blindheit kommen.¹⁴³ Beim Großteil der JIA-Patienten, die eine Uveitis entwickeln, geschieht dies im ersten Jahr der Erkrankung (75 %), häufig (50 %) innerhalb der ersten sechs Monate oder in bis zu 10 % bevor Gelenksymptome auftreten.¹⁴⁴ MTX stellte bisher den wichtigsten Bestandteil einer effektiven Therapie gegen JIA-assoziierte Uveitis dar. In den letzten Jahren kam Adalimumab¹⁴⁵ zu diesem Regime dazu. Eine neuere Studie zeigt auch eine Effektivität von Tocilizumab¹⁴⁶ bei JIA-assoziiierter Uveitis, es hat jedoch derzeit keine Zulassung für diese Indikation. Unabhängig von der Art der Therapie ist ein früher Beginn für die Effektivität der Therapie von entscheidender Bedeutung, denn Folgeschäden können dann weitgehend vermieden werden. Daher ist die Erkennung von Risikofaktoren für die Entwicklung einer Uveitis von großer Relevanz.

In dieser Arbeit ließen sich auch einige bereits bekannte Risikofaktoren bestätigen. So hatten Patienten mit positivem ANA-Titer ein 7-fach höheres Risiko, an einer Uveitis zu erkranken. Ein signifikant verringertes Risiko hatten sowohl Kinder, die bei Krankheitsbeginn älter als 3 Jahre waren, als auch diejenigen, welche eine frühe MTX-Therapie bekamen. Hier konnte nun gezeigt werden, dass eine von Subgruppen und Alter unabhängige signifikante Korrelation zwischen geringem Vitamin-D-Spiegel und dem Auftreten einer Uveitis besteht. Im Vergleich zu Kindern mit zweifach gemessenen Spiegeln unter 28 ng/ml hatten Kinder mit zweimaligen Werten über 28 ng/ml ein um 53% selteneres Auftreten einer Uveitis (19,1 % zu 9,1 %). Die Bestimmung des Vitamin-D-Spiegels könnte somit in der Behandlung von erstmalig diagnostizierten JIA-Patienten als Biomarker einen Hinweis auf die Gefahr einer Uveitis geben. Ob eine frühzeitige Substitutionstherapie zusätzlich zur Basistherapie mit MTX zur Prävention der Uveitis in Zukunft empfohlen werden kann, müssten prospektive, kontrollierte und randomisierte Interventionsstudien zeigen.

4.8 Der mögliche pathophysiologische Link

Es ist weitgehend ungeklärt, wie groß der Einfluss eines Vitamin-D-Mangels auf die Entwicklung und den Verlauf einer JIA ist. Jedoch existiert ein pathophysiologisches Modell, das erklären könnte, warum ein Vitamin-D-Mangel über das Eingreifen in die T-Zellpopulationen Auswirkungen auf die Entstehung oder Modulation einer bereits bestehenden JIA haben kann.

Schon seit einiger Zeit ist bekannt, dass Vitamin D Einfluss auf T-Helferzellen nimmt. Spezifisch stimuliert es die Proliferation von Treg-Zellen und hemmt die Entwicklung von TH17-Zellen. 2017 konnte gezeigt werden¹⁴⁷, dass die erhöhte Aktivität der Treg-Zellen auf die Stimulation von Phospholipase C und die darauf folgende vermehrte Ausschüttung von TGF- β zurückzuführen ist. Die Erhöhung dieser beiden Zytokine führt zusammen mit einer vermehrten Ausschüttung von IL-10 zu einer erhöhten Proliferation von regulatorischen T-Helferzellen. Gleichzeitig hemmt Vitamin D, zum großen Teil über TGF- β sowie über die Inhibition von IL-12 und IL-23, die Proliferation von TH17-Zellen, sowie deren spezifischen Transkriptionsfaktor ROR γ t und führt dadurch zu einer verminderten Aktivität von TH17-Zellen. Das Verhältnis von Treg- und TH17-Zellen wird daher bei einem Vitamin-D-Mangel eher in Richtung der TH17-Zellen mit vermehrter

Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine verschoben. Bei der JIA konnte mehrfach eine Überaktivität von TH17-Zellen im Serum⁵³ und in der Synovialflüssigkeit^{148, 149} gezeigt werden. Auch bei der HLA-B27-assoziierten Uveitis fanden sich deutlich erhöhte Werte der TH17-Zellpopulationen mit vermindertem Treg-Vorkommen. Die Konzentrationen von TH17-Zellen waren mit der Intensität der Krankheitsausprägung signifikant korreliert.¹⁵⁰ In der ICON-Kohorte zeigten Patienten mit niedrigem Vitamin-D-Spiegel sowohl Zeichen einer stärkeren Krankheitsausprägung als auch einen häufigeren Einsatz von Therapeutika sowie ein signifikant häufigeres Auftreten einer Uveitis. Der Einfluss von Vitamin D auf das Verhältnis von TH17- zu Treg-Zellen könnte eine mögliche Erklärung für diese Ergebnisse darstellen.

4.9 Übersicht über bisherige Studien zu JIA und Vitamin-D-Versorgung

Im Jahr 2013 publizierten Nisar et al. eine Übersichtsarbeit mit Einschluss von über 19 Studien, die den Vitamin-D-Spiegel von JIA-Patienten untersuchten.¹³³ Sie fanden eine durchgehend hohe Prävalenz von Vitamin-D-Mangel bei JIA-Patienten. Es bestand aber eine beträchtliche Heterogenität in der Definition, ab wann von einer Unterversorgung bzw. einem Vitamin-D-Mangel ausgegangen wurde. Auch die Methodik der Bestimmung sowie die Einheiten, in denen Vitamin D gemessen wurde, unterschieden sich. Einige Studien bezogen sich auf 25(OH)D, andere auf 1,25(OH)₂D. Ein weiterer Unterschied der Studien zeigte sich in der Analyse der Krankheitsaktivität.

Die Metaanalyse ermittelte aus 14 Studien bei 529 Kindern einen durchschnittlichen 25(OH)D-Spiegel von 24,6 ng/ml. Dieser Wert ist höher als die Durchschnitte in dieser Arbeit: Im SPZ-Kollektiv lag der mittlere Spiegel bei 19,1 ng/ml und in der ICON-Kohorte bei 22,8 ng/ml. Ein Vitamin-D-Mangel (< 20 ng/ml) lag bei 60,8 % der Kinder im SPZ-Kollektiv und bei 44,3 % der Kinder in der ICON-Kohorte vor. Nur in einer einzigen in die Metaanalyse eingegangenen Studie wurden Ergebnisse für diesen Grenzwert berichtet. Einen Vitamin-D-Mangel entsprechend der in dieser Arbeit verwendeten Definition hatten dort 40 % der Kinder. Sowohl hinsichtlich des Mittelwerts als auch hinsichtlich des Anteils von Kindern mit Vitamin-D-Mangel sind die Ergebnisse dieser Arbeit also etwas ungünstiger, als in der Metaanalyse von Nisar et al berichtet wurde.

Ein Großteil der von Nisar und Koautoren verwendeten Studien stammt aus den 1990er Jahren. Da sich sowohl die verwendeten Messmethoden und Grenzwerte als auch die Krankheitsbeurteilung von heutigen Standards unterscheiden, ist eine Übertragung der Ergebnisse schwierig. Jedoch zeigte sich bereits bei diesen Studien eine unterschiedlich gute Vitamin-D-Versorgung der JIA Subgruppen, wobei in den untersuchten Studien Patienten mit Oligoarthritis im Durchschnitt mit 26,1 ng/ml 25(OH)D die beste Versorgung zeigten, gefolgt von Patienten mit Polyarthritis mit 22,3 ng/ml, und am schlechtesten waren Patienten mit sJIA versorgt (15,4 ng/ml). Dies steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen dieser Arbeit.

Einige Studien wurden nach der oben genannten Metaanalyse publiziert. In einer Studie aus dem Jahr 2014 von Comak et al.⁸⁶ wurden 47 JIA-Patienten retrospektiv evaluiert. Es wurden der Vitamin-D-Spiegel und der JADAS-27 ermittelt. 72 % der Kinder hatten Vitamin-D-Spiegel unterhalb von 20 ng/ml, also eine noch deutlich schlechtere Versorgung als in den unterschiedlichen Gruppen dieser Arbeit. Vitamin-D-Spiegel und Krankheitsaktivität (JADAS-27) waren signifikant invers korreliert. Diese Korrelation war unabhängig von Alter, Geschlecht, JIA-Subgruppe, Krankheitsdauer und BMI. Auch wenn sie die Einschränkungen ihrer Studie anerkannten (keine Information über vorherige Vitamin-D-Einnahme, Nutzung von Sonnencreme, Dauer von täglicher physischer Aktivität, kleine Patientengruppe und keine Kontrollgruppe), vermuteten die Autoren, dass die Beseitigung eines Vitamin-D-Mangels einen günstigen Effekt auf die Krankheitsaktivität haben könnte.

Auch in einer marokkanischen Studie wurde ein hoher Anteil (45 %) von Kindern mit JIA mit Vitamin-D-Mangel (definiert als Werte < 20ng/ml) und Unterversorgung (30 %, definiert als Werte zwischen 20 und unter 30 ng/ml) gefunden.⁸⁷ Auch hier wurde eine signifikante inverse Korrelation zwischen Vitamin-D-Spiegeln und Krankheitsaktivität gefunden. Dey et al. verglichen 35 JIA-Patienten mit 35 gesunden Kontrollen des gleichen Alters und Geschlechts in Indien.¹⁵¹ In dieser Querschnittsstudie hatte die Kontrollgruppe eine signifikant höhere tägliche Einnahme von Calcium und Vitamin D, mehr Zeit in der Sonne, mehr Krafttraining sowie signifikant höhere Vitamin-D-Serumspiegel.

Im Gegensatz zu diesen Studien fand de Sousa eine sehr geringe Prävalenz von Vitamin-D-Unterversorgung (8 %) in Brasilien.⁹³ Bei 50 JIA-Patienten und 20 Kontrollen

gleichen Alters und Geschlechts zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich der Spiegel in beiden Gruppen.

Auch Pelajo et al.¹⁵² fanden in einer Querschnittsstudie, bei der Vitamin-D-Spiegel, JIA-Kategorien, Krankheitsaktivität und Therapie untersucht wurden, keine Assoziation zwischen Vitamin-D-Spiegeln und Krankheitsaktivität bei 154 Patienten mit JIA. Allerdings fanden sie in einer Teilanalyse von neu diagnostizierten JIA-Patienten eine negative Assoziation zwischen dem Serum 25(OH)D-Spiegel und dem JADAS-27, aber dieses Ergebnis war nicht statistisch signifikant. Sie schlossen, dass prospektive Langzeitstudien benötigt würden, um den Einfluss von Vitamin-D-Spiegeln auf den Krankheitsausgang zu evaluieren.

Insgesamt zeigt die Mehrheit der vorhandenen Studien einen inversen Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Spiegel und Krankheit an sich sowie Krankheitsintensität.^{86, 89, 153} Letztere Assoziation konnte in der vorliegenden Arbeit, die die erste prospektive Studie mit zweimaliger Vitamin-D-Bestimmung und 3-Jahres-Follow-up bei Patienten mit JIA darstellt, bestätigt werden. Ein Konsens besteht des Weiteren über die Notwendigkeit von prospektiven Interventionsstudien zur Vitamin-D-Supplementierung und verbindlichen Definition eines adäquaten Vitamin-D-Spiegels in pädiatrischen Populationen.

4.10 Geeigneter Grenzwert für einen Vitamin-D-Mangel

Welcher Grenzwert einen adäquaten Vitamin-D-Spiegel definieren sollte, wird derzeit intensiv diskutiert.

Eine wichtige Voraussetzung für die Definition eines geeigneten Referenzwerts ist es, zunächst den Zielparameter und die Messmethode (standardisierter Assay) festzulegen. In den vergangenen Jahren wurden häufig uneinheitlich 25(OH)D oder 1,25(OH)₂D zur Beurteilung des Vitamin-D-Status herangezogen. Da der 25(OH)D-Spiegel eine Halbwertszeit von mehreren Wochen im Vergleich zu ein paar Stunden bei der aktiven Form 1,25(OH)₂D besitzt, beschreibt er den Vorrat oder den Speicher an Vitamin D. Zudem kann der 1,25(OH)₂D-Spiegel auch bei einem Vitamin-D-Mangel durch eine reaktive PTH-Erhöhung erhöht sein. Daher hat es Sinn, sich bei der Beurteilung des Vitamin-D-Haushalts auf 25(OH)D zu konzentrieren.

Die Frage, ab wann ein Vitamin-D-Wert adäquat ist, ist schwieriger zu beantworten. Thacher et al. schlugen in einem Review von 2010 einige Optionen vor¹⁵⁴: So kann man beispielsweise die PTH-Sekretion nutzen, um die Vitamin-D-Versorgung zu beurteilen.¹⁵⁵ Ein Mangel an Vitamin D führt konsekutiv zu einem Calcium-Mangel als Folge einer unzureichenden Resorption aus dem Darm. Diesem wirkt der Körper entgegen, indem er die Sekretion von PTH steigert (s. Abb. 2). Erst ab einem 25(OH)D-Spiegel von über 30 ng/ml stieg die PTH-Konzentration nicht reaktiv weiter an. Diese Studie empfahl daher einen Grenzwert von 30 ng/ml.

Eine weitere Option, den optimalen Vitamin-D-Wert zu definieren, wäre zu untersuchen, wie sich die Quantität der aktiven Form, also des 1,25(OH)₂D, verändert, wenn man 25(OH)D supplementiert. Der Wert, ab dem kein weiteres 1,25(OH)₂D produziert wird, könnte als Marker definiert werden, bei dem genügend 25(OH)D zur Verfügung steht, um den Bedarf an 1,25-(OH)₂D zu decken. In einer weiteren Studie von Thacher et al.^{156, 157} zeigte sich ab Werten von 25–30 ng/ml 25(OH)D nur noch eine minimale Veränderung von 1,25-(OH)₂D bei oraler Substitution von 50.000 IU Vitamin D₂ oder D₃. Dies legt nahe, dass nicht mehr als 25–30 ng/ml 25(OH)D benötigt werden, um eine adäquate Versorgung mit 1,25(OH)₂D zu gewährleisten.

In Bezug auf gute Knochenmineralisation ist nach der Meinung vieler Experten eine adäquate Versorgung mit Vitamin D bei Werten über 30 ng/ml anzunehmen.^{104, 107, 158, 159}

Relevanter für diese Arbeit ist jedoch die adäquate Versorgung mit Vitamin D in Bezug auf nicht-skelettale Einflüsse wie Infektionen, Malignome und insbesondere Autoimmunerkrankungen.^{102, 105, 160}

Werte unterhalb von 20 ng/ml werden in Europa durchgehend als nicht ausreichend (Mangel oder Insuffizienz) bewertet. Eine Task Force der Amerikanischen endokrinologischen Fachgesellschaft zur Evaluation einer adäquaten Vitamin-D-Supplementation definierte ebenfalls Werte ab 30 ng/ml als suffizient.¹⁰² Zum Erreichen dieses Wertes empfahlen sie 400–600 IU pro Tag an Vitamin D₂ oder D₃ für Kinder und Jugendliche bis 18 Jahre.

Da sich die vorliegende Arbeit an Ergebnissen der Studie von Bergmann et al.⁷⁷ orientierte, wurde hier der Grenzwert von 28 ng/ml evaluiert. Es ist möglich, dass eine Ver-

sorgung von mindestens 30 ng/ml gegenüber 28 ng/ml weitere Vorteile bringen würde. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass Kinder mit Spiegeln von 20 bis < 28 ng/ml im Vergleich zu Werten ab 28 ng/ml ähnliche Symptome und Krankheitsbelastungen zeigen wie Kinder mit Spiegeln unter 20 ng/ml. Diese Arbeit unterstützt somit die Ergebnisse aus verschiedenen Studien, die zeigen, dass ein Grenzwert von 20 ng/ml zwar für die Verhinderung von Rachitis durchaus ausreichend ist, in Anbetracht der weiteren Funktionen von Vitamin D jedoch, zumindest in Risikokollektiven wie JIA-Patienten, vermutlich zu niedrig angesetzt ist.

4.11 Limitierungen und Stärken dieser Arbeit

Im Vergleich zu bisherigen Arbeiten war es in dieser Arbeit möglich, zwei große Patientengruppen, eine davon mit prospektiv erhobenen Daten, zu untersuchen. Mit den KiGGS-Daten stand zugleich eine große Kontrollgruppe aus dem gleichen geographischen Bereich, im gleichen Alter und mit definiertem Zeitpunkt der Vitamin-D-Bestimmung zur Verfügung. Dank der Größe der Kontrollgruppe war es möglich, eine nach Alter und Abnahmezeitpunkt gematchte Kontrollgruppe zu erstellen.

Leider war es nicht möglich, die Sonnenexposition, Hautfarbe, Supplementation von Vitamin-D-Präparaten in den unterschiedlichen Gruppen oder eine dermatologische Behandlung mit Vitamin-D-Präparaten bei der Psoriasisarthritis zu evaluieren. Dies wäre vorteilhaft gewesen, um die Vitamin-D-Serumspiegel besser interpretieren zu können.

4.12 Resümee

Zum einen konnten in dieser Arbeit verschiedene Risikogruppen für einen Vitamin-D-Mangel gefunden werden. So stellen Jugendliche ab 12 und Kinder mit Migrationshintergrund Risikogruppen dar. In der Verteilung über das Jahr hinweg zeigte sich, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten mit JIA und der Allgemeinbevölkerung unter 18 Jahren deutliche Defizite besonders in Winter und Frühling aufwiesen. Daher sollte bei diesen Risikogruppen und allgemein in diesen Jahreszeiten auf eine ausreichende Vitamin-D-Versorgung Wert gelegt werden.

Bezüglich der Auswirkung auf die JIA konnte gezeigt werden, dass der Vitamin-D-Spiegel mit Krankheitsaktivität, verabreichter Therapie und Auftreten einer Uveitis negativ korreliert. Dies könnte klinische Relevanz haben, wenn mit einer einfachen Vitamin-D-Supplementation eine klinische Verbesserung bei der JIA und eine Reduktion des Uveitisrisikos erreicht würden. Die Effizienz und Sicherheit von Vitamin-D-Supplementierung bei der JIA sollte entsprechend durch randomisierte Interventionsstudien geprüft werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Martini A. Systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev* 2012;12:56–9.
2. Minden K. Classification and epidemiology of juvenile idiopathic arthritis In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015:826–32.
3. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Altersgruppen. In: Gude J, ed. *Statistisches Jahrbuch Deutschland 2017*. Wiesbaden 2017:31.
4. Manners PJ, Bower C. Worldwide prevalence of juvenile arthritis why does it vary so much? *J Rheumatol* 2002;29:1520–30.
5. Gaspari S, Marcovecchio ML, Breda L, Chiarelli F. Growth in juvenile idiopathic arthritis: the role of inflammation. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:104–10.
6. Padeh S, Pinhas-Hamiel O, Zimmermann-Sloutskis D, Berkun Y. Children with oligoarticular juvenile idiopathic arthritis are at considerable risk for growth retardation. *J Pediatr* 2011;159:832–7.
7. Angeles-Han ST, McCracken C, Yeh S, Jenkins K, Stryker D, Rouster-Stevens K, Vogler LB, Lambert SR, Drews-Botsch C, Prahalad S. Characteristics of a cohort of children with Juvenile Idiopathic Arthritis and JIA-associated Uveitis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2015;13:19.
8. Semeraro F, Arcidiacono B, Nascimbeni G, Angi M, Parolini B, Costagliola C. Anti-TNF therapy for juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. *Drug Des Devel Ther* 2014;8:341–8.
9. Sen ES, Dick AD, Ramanan AV. Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:338–48.
10. Walscheid K, Hennig M, Heinz C, Wasmuth S, Busch M, Bauer D, Dietzel M, Deeg CA, Heiligenhaus A. Correlation between disease severity and presence of ocular autoantibodies in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:3447–53.
11. David J, Cooper C, Hickey L, Lloyd J, Dore C, McCullough C, Woo P. The functional and psychological outcomes of juvenile chronic arthritis in young adulthood. *Br J Rheumatol* 1994;33:876–81.
12. Moorthy LN, Peterson MG, Hassett AL, Lehman TJ. Burden of childhood-onset arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2010;8:20.
13. Gidman W, Meacock R, Symmons D. The humanistic and economic burden of juvenile idiopathic arthritis in the era of biologic medication. *Curr Rheumatol Rep* 2015;17:31.
14. Nordal E, Rygg M, Fasth A. Clinical features of juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*. 6. ed. Philadelphia: Elsevier; 2015:833–43.
15. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur AM, Suarez-Almazor ME, Woo P. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31:390–2.
16. Berntson L, Andersson Gare B, Fasth A, Herlin T, Kristinsson J, Lahdenne P, Marhaug G, Nielsen S, Pelkonen P, Rygg M. Incidence of juvenile idiopathic arthritis in the Nordic countries. A population based study with special reference to the validity of the ILAR and EULAR criteria. *J Rheumatol* 2003;30:2275–82.
17. Barut K, Adrovic A, Sahin S, Kasapcopur O. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Balkan Med J* 2017;34:90–101.

18. Interdisziplinäre Leitlinie zur Diagnostik und antientzündlichen Therapie der Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis. 2018. (Accessed 24.12.2019, at https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/045-012l_S2k_Diagnostik_antientzuendliche_Therapie_Uveitis_bei_juveniler_idiopathischer_Arthritis_2018-02_01.pdf.)
19. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2011;377:2138–49.
20. Cosickic A, Halilbasic M, Selimovic A, Avdagic H. Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis, our Observations. *Med Arch* 2017;71:52–5.
21. Pathak S, McDermott MF, Savic S. Autoinflammatory diseases: update on classification diagnosis and management. *J Clin Pathol* 2017;70:1-8.
22. Tse SML, Petty RE. Chapter 19 - Enthesitis Related Arthritis. *Textbook of Pediatric Rheumatology (Seventh Edition)*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2016:238–55.e6.
23. Sticherling M, Minden K, Kuester R, Krause A, Borte M. Psoriasis und Psoriasisarthritis im Kindes- und Jugendalter: Übersicht und Konsensus-Statement des 9. Wörlitzer Expertengesprächs 2006 für die Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie 2007.
24. Ravelli A. Clinical manifestations. *Handbook of Juvenile Idiopathic Arthritis*. Cham: Springer International Publishing; 2016:25–34.
25. Berkun Y, Padeh S. Macrophage Activation Syndrome in Juvenile Idiopathic Arthritis. In: Shoenfeld Y, Cervera R, Gershwin ME, eds. *Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases*. Totowa, NJ: Humana Press; 2008:21–4.
26. Hersh AO, Prahalad S. Genetics of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2017;43:435–48.
27. Jaakkola JJ, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy as a determinant of rheumatoid arthritis and other inflammatory polyarthropathies during the first 7 years of life. *Int J Epidemiol* 2005;34:664–71.
28. Prahalad S, Zeff AS, Pimentel R, Clifford B, McNally B, Mineau GP, Jorde LB, Bohnsack JF. Quantification of the familial contribution to juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2010;62:2525–9.
29. Savolainen A, Saila H, Kotaniemi K, Kaipianen-Seppanen O, Leirisalo-Repo M, Aho K. Magnitude of the genetic component in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:1001.
30. Prahalad S. Genetic Analysis of Juvenile Rheumatoid Arthritis: Approaches to Complex Traits. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care* 2006;36:83–90.
31. Prahalad S, Ryan MH, Shear ES, Thompson SD, Glass DN, Giannini EH. Twins concordant for juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:2611–2.
32. Rigante D, Bosco A, Esposito S. The Etiology of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 2015;49:253–61.
33. Nielsen HE, Dorup J, Herlin T, Larsen K, Nielsen S, Pedersen FK. Epidemiology of juvenile chronic arthritis: risk dependent on sibship, parental income, and housing. *J Rheumatol* 1999;26:1600–5.
34. Henoch MJ, Batson JW, Baum J. Psychosocial factors in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1978;21:229–33.
35. Ellis JA, Munro JE, Ponsonby AL. Possible environmental determinants of juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:411–25.

36. Kindgren E, Fredrikson M, Ludvigsson J. Early feeding and risk of Juvenile idiopathic arthritis: a case control study in a prospective birth cohort. *Pediatr Rheumatol Online J* 2017;15:46.
37. Verwoerd A, Ter Haar NM, de Roock S, Vastert SJ, Bogaert D. The human microbiome and juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016;14:55.
38. Cutolo M, Paolino S, Sulli A, Smith V, Pizzorni C, Serio B. Vitamin D, steroid hormones, and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci* 2014;1317:39–46.
39. Rosen Y, Daich J, Soliman I, Brathwaite E, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity. *Scand J Rheumatol* 2016;45:439–47.
40. Mitri J, Pittas AG. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014;43:205–32.
41. Wagner N, Dannecker G. *Pädiatrische Rheumatologie*. 2013:172.
42. Maggi L, Cosmi L, Simonini G, Annunziato F, Cimaz R. T cell subpopulations in juvenile idiopathic arthritis and their modifications after biotherapies. *Autoimmun Rev* 2016;15:1141–4.
43. Basu R, Hatton RD, Weaver CT. The Th17 family: flexibility follows function. *Immunol Rev* 2013;252:89–103.
44. Gagliani N, Amezcua Vesely MC, Iseppon A, Brockmann L, Xu H, Palm NW, de Zoete MR, Licona-Limon P, Paiva RS, Ching T, Weaver C, Zi X, Pan X, Fan R, Garmire LX, Cotton MJ, Drier Y, Bernstein B, Geginat J, Stockinger B, Esplugues E, Huber S, Flavell RA. Th17 cells transdifferentiate into regulatory T cells during resolution of inflammation. *Nature* 2015;523:221–5.
45. Dienz O, Rincon M. The effects of IL-6 on CD4 T cell responses. *Clin Immunol* 2009;130:27–33.
46. Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ. IL-23-IL-17 immune axis: Discovery, Mechanistic Understanding, and Clinical Testing. *Nat Rev Immunol* 2014;14:585–600.
47. Kimura A, Kishimoto T. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. *Eur J Immunol* 2010;40:1830–5.
48. Cantorna MT, Snyder L, Lin YD, Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)₂D regulation of T cells. *Nutrients* 2015;7:3011–21.
49. Sundaram ME, Coleman LA. Vitamin D and Influenza. *Adv Nutr* 2012;3:517–25.
50. Duvallet E, Semerano L, Assier E, Falgarone G, Boissier MC. Interleukin-23: a key cytokine in inflammatory diseases. *Ann Med* 2011;43:503–11.
51. Ziolkowska M, Koc A, Luszczkiewicz G, Ksiezopolska-Pietrzak K, Klimczak E, Chwalinska-Sadowska H, Maslinski W. High levels of IL-17 in rheumatoid arthritis patients: IL-15 triggers in vitro IL-17 production via cyclosporin A-sensitive mechanism. *J Immunol* 2000;164:2832–8.
52. Wu SA, Yeh KW, Lee WI, Yao TC, Huang JL. Persistent improper upregulation of Th17 and TReg cells in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Microbiol Immunol Infect* 2016;49:402–8.
53. Szymańska-Kałuża J, Cebula-Obrzut B, Smolewski P, Stanczyk J, Smolewska E. Imbalance of Th17 and T-regulatory cells in peripheral blood and synovial fluid in treatment naïve children with juvenile idiopathic arthritis. *Cent Eur J Immunol* 2014;39:71–6.
54. Nigrovic PA, Raychaudhuri S, Thompson SD. Review: Genetics and the Classification of Arthritis in Adults and Children. *Arthritis & Rheumatology* 2018;70:7-17.
55. Mellins ED, Macaubas C, Grom AA. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:416-26.

56. Dueckers G, Guellac N, Arbogast M, Dannecker G, Foeldvari I, Frosch M, Ganser G, Heiligenhaus A, Horneff G, Illhardt A, Krauspe R, Markus B, Michels H, Schneider M, Singendonk W, Sitter H, Spamer M, Wagner N, Niehues T. [Evidence and consensus based treatment guidelines 2010 for juvenile idiopathic arthritis by the German Society of Paediatric Rheumatology]. *Klin Padiatr* 2011;223:386-94.
57. S2k-Leitlinie „Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis“ (3. Auflage, 2019). 2019. (Accessed 09.01.2019, at https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-020I_S2k_Juvenile_Idiopathische_Arthritis_2019-12_01.pdf.)
58. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, Puig L, Nakagawa H, Spelman L, Sigurgeirsson B, Rivas E, Tsai TF, Wasel N, Tying S, Salko T, Hampele I, Notter M, Karpov A, Helou S, Papavassilis C. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014;371:326–38.
59. Grober U, Spitz J, Reichrath J, Kisters K, Holick MF. Vitamin D: Update 2013: From rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermatoendocrinol* 2013;5:331–47.
60. Matsumoto Y, Sugioka Y, Tada M, Okano T, Mamoto K, Inui K, Habu D, Koike T. Relationships between serum 25-hydroxycalciferol, vitamin D intake and disease activity in patients with rheumatoid arthritis--TOMORROW study. *Mod Rheumatol* 2015;25:246–50.
61. Bossé Y, Lemire M, Poon AH, Daley D, He JQ, Sandford A, White JH, James AL, Musk AW, Palmer LJ, Raby BA, Weiss ST, Kozyrskyj AL, Becker A, Hudson TJ, Laprise C. Asthma and genes encoding components of the vitamin D pathway. *Respir Res* 2009;10:98.
62. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1137–42.
63. Penna G, Adorini L. 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol* 2000;164:2405–11.
64. Feldman D, Krishnan AV, Swami S. Chapter 13 - Vitamin D: Biology, Actions, and Clinical Implications. *Osteoporosis (Fourth Edition)*. San Diego: Academic Press; 2013:283–328.
65. Speckmann E-J, Hescheler J, Köhling R. Hormone, die den Kalzium- und Phosphathaushalt regulieren. *Physiologie*. 6. ed. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2013:737–9.
66. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, Chope G, Hypponen E, Berry J, Vieth R, Lanham-New S. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012;95:1357–64.
67. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1678s–88s.
68. Sim JJ, Lac PT, Liu IL, Meguerditchian SO, Kumar VA, Kujubu DA, Rasgon SA. Vitamin D deficiency and anemia: a cross-sectional study. *Ann Hematol* 2010;89:447–52.
69. Liu T, Zhong S, Liu L, Liu S, Li X, Zhou T, Zhang J. Vitamin D deficiency and the risk of anemia: a meta-analysis of observational studies. *Ren Fail* 2015;37:929–34.
70. Pedersen AW, Claesson MH, Zocca MB. Dendritic cells modified by vitamin D: future immunotherapy for autoimmune diseases. *Vitam Horm* 2011;86:63–82.
71. Zhang H, Shih DQ, Zhang X. Mechanisms underlying effects of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 on the Th17 cells. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)* 2013;3:237–40.

72. Tian A, Ma H, Cao X, Zhang R, Wang X, Wu B. Vitamin D improves cognitive function and modulates Th17/T reg cell balance after hepatectomy in mice. *Inflammation* 2015;38:500–9.
73. Thien R, Baier K, Pietschmann P, Peterlik M, Willheim M. Interactions of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 with IL-12 and IL-4 on cytokine expression of human T lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:683–9.
74. Hamzaoui A, Berraïes A, Hamdi B, Kaabachi W, Ammar J, Hamzaoui K. Vitamin D reduces the differentiation and expansion of Th17 cells in young asthmatic children. *Immunobiology* 2014;219:873–9.
75. Dankers W, van Hamburg JP, Mus A-MMC, Asmawidjaja PS, van Leeuwen JPTM, Hendriks RW, Boon L, Colin EM, Lubberts E. 59: 1,25(OH)2D3 Inhibits Th17 cytokine production and ROR γ t expression through GATA3/IL-4-dependent and-independent mechanisms. *Cytokine* 2013;63:257.
76. Kramer J, Diehl A, Lehnert H. [Epidemiological study on the dimension of vitamin D deficiency in North Germany]. *Dtsch Med Wochenschr* 2014;139:470–5.
77. Bergmann K, Bergmann RL, Richter R, Henrich W, Weichert A. Vitamin-D-Mangel bei Kindern- und Jugendlichen in Deutschland (Teil 1). *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2015;163:1012–9.
78. Rhead B, Baarnhielm M, Gianfrancesco M, Mok A, Shao X, Quach H, Shen L, Schaefer C, Link J, Gyllenberg A, Hedstrom AK, Olsson T, Hillert J, Kockum I, Glymour MM, Alfredsson L, Barcellos LF. Mendelian randomization shows a causal effect of low vitamin D on multiple sclerosis risk. *Neurol Genet* 2016;2:e97.
79. Cutolo M, Otsa K. Review: vitamin D, immunity and lupus. *Lupus* 2008;17:6–10.
80. Skaaby T, Husemoen LL, Thuesen BH, Linneberg A. Prospective population-based study of the association between vitamin D status and incidence of autoimmune disease. *Endocrine* 2015;50:231–8.
81. Urruticoechea-Arana A, Martin-Martinez MA, Castaneda S, Piedra CA, Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Diaz-Gonzalez F, Gonzalez-Gay MA. Vitamin D deficiency in chronic inflammatory rheumatic diseases: results of the cardiovascular in rheumatology [CARMA] study. *Arthritis Res Ther* 2015;17:211.
82. Azzeh FS, Kensara OA. Vitamin D Is a Good Marker for Disease Activity of Rheumatoid Arthritis Disease. *Dis Markers* 2015;2015:260725.
83. Abourazzak FE, Talbi S, Aradoini N, Berrada K, Keita S, Hazry T. 25-Hydroxy vitamin D and its relationship with clinical and laboratory parameters in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2015;34:353–7.
84. Hong Q, Xu J, Xu S, Lian L, Zhang M, Ding C. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D and disease activity, inflammatory cytokines and bone loss in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:1994–2001.
85. Zakeri Z, Sandoughi M, Mashhadi MA, Raeesi V, Shahbakhsh S. Serum vitamin D level and disease activity in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis* 2016;19:343–7.
86. Comak E, Dogan CS, Uslu-Gokceoglu A, Akbas H, Ozdem S, Koyun M, Akman S. Association between vitamin D deficiency and disease activity in juvenile idiopathic arthritis. *Turk J Pediatr* 2014;56:626–31.
87. Bouaddi I, Rostom S, El Badri D, Hassani A, Chkirate B, Abouqal R, Amine B, Hajjaj-Hassouni N. Vitamin D concentrations and disease activity in Moroccan children with juvenile idiopathic arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2014;15:115.

88. Dagdeviren-Cakir A, Arvas A, Barut K, Gur E, Kasapcopur O. Serum vitamin D levels during activation and remission periods of patients with juvenile idiopathic arthritis and familial Mediterranean fever. *Turk J Pediatr* 2016;58:125–31.
89. Stagi S, Bertini F, Cavalli L, Matucci-Cerinic M, Brandi ML, Falcini F. Determinants of vitamin D levels in children, adolescents, and young adults with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2014;41:1884–92.
90. Wang Y, Lu MP, Teng LP, Guo L, Xu YP, Zou LX, Tong MQ. [Association of vitamin D concentrations with juvenile idiopathic arthritis]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2015;17:375–8.
91. Munekata RV, Terreri MT, Peracchi OA, Len C, Lazaretti-Castro M, Sarni RO, Hilario MO. Serum 25-hydroxyvitamin D and biochemical markers of bone metabolism in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Braz J Med Biol Res* 2013;46:98–102.
92. Rosiles VH, Salazar CD, Velazquez RM, Ruiz RR, Clark P. [Determination of 25(OH)D serum levels in children with systemic lupus erythematosus and juvenile idiopathic arthritis]. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2015;72:99–105.
93. de Sousa Studart SA, Leite AC, Marinho AL, Pinto AC, Rabelo Junior CN, de Melo Nunes R, Rocha HA, Rocha FA. Vitamin D levels in juvenile idiopathic arthritis from an equatorial region. *Rheumatol Int* 2015;35:1717–23.
94. Jugendrheumatologie GfK-u. ICON: Inception Cohort of Newly Diagnosed Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) 2016.
95. Storm M. Krankheitskosten der frühen juvenilen idiopathischen Arthritis [Monographische Dissertation]. Berlin: Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin; 2015.
96. Kurt P. Krankheitskostenanalyse der frühen juvenilen idiopathischen Arthritis nach aktuellem Versorgungsstandard [Monographische Dissertation]. Berlin: Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin; 2018.
97. Sengler C, Klotsche J, Niewerth M, Liedmann I, Föll D, Heiligenhaus A, Ganser G, Horneff G, Haas JP, Minden K. The majority of newly diagnosed patients with juvenile idiopathic arthritis reach an inactive disease state within the first year of specialised care: data from a German inception cohort. *RMD Open* 2015;1.
98. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:1202–9.
99. Consolaro A, Giancane G, Schiappapietra B, Davi S, Calandra S, Lanni S, Ravelli A. Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology* 2016;14:23.
100. Kurth BM, Kamtsiuris P, Hölling H, Schlaud M, Döller R, Ellert U, Kahl H, Knopf H, Lange M, Mensink GB, Neuhauser H, Rosario AS, Scheidt-Nave C, Schenk L, Schlack R, Stolzenberg H, Thamm M, Thierfelder W, Wolf U. The challenge of comprehensively mapping children's health in a nation-wide health survey: design of the German KiGGS-Study. *BMC Public Health* 2008;8:196.
101. Cavalier E, Michael Wallace A, Carlisi A, Chapelle J-P, Delanaye P, Souberbielle J-C. Cross-reactivity of 25-hydroxy vitamin D2 from different commercial immunoassays for 25-hydroxy vitamin D: An evaluation without spiked samples. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2011;49:555–8.
102. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911–30.
103. Haroon M, Fitzgerald O. Vitamin D and its emerging role in immunopathology. *Clin Rheumatol* 2012;31:199–202.

104. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *New England Journal of Medicine* 2007;357:266–81.
105. Holick MF. Vitamin D: a d-lightful solution for health. *J Investig Med* 2011;59:872–80.
106. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ, Shapses SA. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011;96:53–8.
107. Mahon P. Low maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study. *J Bone Miner Res* 2010;25:14–9.
108. Nowson CA, McGrath JJ, Ebeling PR, Haikerwal A, Daly RM, Sanders KM, Seibel MJ, Mason RS. Vitamin D and health in adults in Australia and New Zealand: a position statement. *Med J Aust* 2012;196:686–7.
109. Herman JR, Celarier EA. Earth surface reflectivity climatology at 340–380 nm from TOMS data. *Journal of Geophysical Research: Atmospheres* 1997;102:28003–11.
110. Bugel S. Vitamin K and bone health. *Proc Nutr Soc* 2003;62:839–43.
111. Rosanoff A, Dai Q, Shapses SA. Essential Nutrient Interactions: Does Low or Suboptimal Magnesium Status Interact with Vitamin D and/or Calcium Status? *Adv Nutr* 2016;7:25–43.
112. Lucas RM, Ponsonby AL. Ultraviolet radiation and health: friend and foe. *Med J Aust* 2002;177:594–8.
113. Kimlin MG, Lucas RM, Harrison SL, van der Mei I, Armstrong BK, Whiteman DC, Krickler A, Nowak M, Brodie AM, Sun J. The contributions of solar ultraviolet radiation exposure and other determinants to serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in Australian adults: the AusD Study. *Am J Epidemiol* 2014;179:864–74.
114. Burgaz A, Akesson A, Oster A, Michaelsson K, Wolk A. Associations of diet, supplement use, and ultraviolet B radiation exposure with vitamin D status in Swedish women during winter. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1399–404.
115. Rizzoli R, Eisman JA, Norquist J, Ljunggren Ö, Krishnarajah G, Lim SK, Chandler J. Risk factors for vitamin D inadequacy among women with osteoporosis: an international epidemiological study. *International Journal of Clinical Practice* 2006;60:1013–9.
116. Chapuy MC, Schott AM, Garnero P, Hans D, Delmas PD, Meunier PJ. Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. EPIDOS Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1129–33.
117. Bettica P, Bevilacqua M, Vago T, Norbiato G. High Prevalence of Hypovitaminosis D among Free-Living Postmenopausal Women Referred to an Osteoporosis Outpatient Clinic in Northern Italy for Initial Screening. *Osteoporosis International* 1999;9:226–9.
118. Free SunSmart app. (Accessed 13.03.2018, 2018, at <http://www.sunsmart.com.au/tools/interactive-tools/free-sunsmart-app>.)
119. Rabenberg M, Scheidt-Nave C, Busch MA, Rieckmann N, Hintzpeter B, Mensink GBM. Vitamin D status among adults in Germany – results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *BMC Public Health* 2015;15.
120. Hintzpeter B, Scheidt-Nave C, Muller MJ, Schenk L, Mensink GB. Higher prevalence of vitamin D deficiency is associated with immigrant background among children and adolescents in Germany. *J Nutr* 2008;138:1482–90.
121. Zittermann A. The estimated benefits of vitamin D for Germany. *Mol Nutr Food Res* 2010;54:1164–71.

122. Akkermans MD, van der Horst-Graat JM, Eussen SR, van Goudoever JB, Brus F. Iron and Vitamin D Deficiency in Healthy Young Children in Western Europe Despite Current Nutritional Recommendations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62:635–42.
123. Cashman KD, Dowling KG, Skrabakova Z, Gonzalez-Gross M, Valtuena J, De Henauw S, Moreno L, Damsgaard CT, Michaelsen KF, Molgaard C, Jorde R, Grimnes G, Moschonis G, Mavrogianni C, Manios Y, Thamm M, Mensink GB, Rabenberg M, Busch MA, Cox L, Meadows S, Goldberg G, Prentice A, Dekker JM, Nijpels G, Pilz S, Swart KM, van Schoor NM, Lips P, Eiriksdottir G, Gudnason V, Cotch MF, Koskinen S, Lamberg-Allardt C, Durazo-Arvizu RA, Sempos CT, Kiely M. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr* 2016;103:1033–44.
124. Hower J, Knoll A, Ritzenthaler KL, Steiner C, Berwind R. Vitamin D fortification of growing up milk prevents decrease of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations during winter: a clinical intervention study in Germany. *Eur J Pediatr* 2013;172:1597–605.
125. Lehmann U, Riedel A, Hirche F, Brandsch C, Girndt M, Ulrich C, Seibert E, Henning C, Glomb MA, Dierkes J, Stangl GI. Vitamin D3 supplementation: Response and predictors of vitamin D3 metabolites - A randomized controlled trial. *Clin Nutr* 2016;35:351–8.
126. Zittermann A, Ernst JB, Gummert JF, Borgermann J. Vitamin D supplementation, body weight and human serum 25-hydroxyvitamin D response: a systematic review. *Eur J Nutr* 2014;53:367–74.
127. Erkal MZ, Wilde J, Bilgin Y, Akinci A, Demir E, Bodeker RH, Mann M, Bretzel RG, Stracke H, Holick MF. High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish immigrants in Germany: identification of risk factors. *Osteoporos Int* 2006;17:1133–40.
128. Avioli LV, Birge SJ, Lee SW. Effects of prednisone on vitamin D metabolism in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1968;28:1341-6.
129. Carré M, Ayigbedé O, Miravet L, Rasmussen H. The effect of Prednisolone upon the metabolism and action of 25-hydroxy- and 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1974;71:2996-3000.
130. Klein RG, Arnaud SB, Gallagher JC, Deluca HF, Riggs BL. Intestinal calcium absorption in exogenous hypercortisonism. Role of 25-hydroxyvitamin D and corticosteroid dose. *The Journal of clinical investigation* 1977;60:253-9.
131. Jirapongsananuruk O, Melamed I, Leung DY. Additive immunosuppressive effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and corticosteroids on TH1, but not TH2, responses. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:981-5.
132. Strahlenhygienische Aspekte bei Röntgenuntersuchungen zur Bestimmung der Körperzusammensetzung (insbesondere Knochendichtemessungen) mittels Dual X-ray Absorptiometry (DXA)
- Stellungnahme der Strahlenschutzkommission. SSK, 2015. (Accessed 10.05.2018, at <https://www.arbeitsschutzdigital.de/v.895218>.)
133. Nisar MK, Masood F, Cookson P, Sansome A, Ostor AJ. What do we know about juvenile idiopathic arthritis and vitamin D? A systematic literature review and meta-analysis of current evidence. *Clin Rheumatol* 2013;32:729–34.
134. Hazell TJ, Pham TT, Jean-Philippe S, Finch SL, El Hayek J, Vanstone CA, Agellon S, Rodd CJ, Weiler HA. Vitamin D status is associated with bone mineral density and bone mineral content in preschool-aged children. *J Clin Densitom* 2015;18:60–7.
135. Lips P, van Schoor NM. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:585–91.

136. Winzenberg T, Jones G. Vitamin D and bone health in childhood and adolescence. *Calcif Tissue Int* 2013;92:140–50.
137. Kroner J, de C, Sommer A, Fabri M. Vitamin D every day to keep the infection away? *Nutrients* 2015;7:4170–88.
138. Welsh P, Peters MJ, McInnes IB, Lems WF, Lips PT, McKellar G, Knox S, Michael Wallace A, Dijkmans BA, Nurmohamed MT, Sattar N. Vitamin D deficiency is common in patients with RA and linked to disease activity, but circulating levels are unaffected by TNFalpha blockade: results from a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1165-7.
139. Pelegrin L, Casaroli-Marano R, Anton J, Garcia de Vicuna MC, Molina-Prat N, Ignacio Arostegui J, Yague J, Rios J, Adan A. Predictive value of selected biomarkers, polymorphisms, and clinical features for oligoarticular juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2014;22:208–12.
140. Haasnoot AJ, van Tent-Hoeve M, Wulffraat NM, Schalijs-Delfos NE, Los LI, Armbrust W, Zuihoff NP, de Boer JH. Erythrocyte sedimentation rate as baseline predictor for the development of uveitis in children with juvenile idiopathic arthritis. *Am J Ophthalmol* 2015;159:372–7.e1.
141. Angeles-Han ST, Pelajo CF, Vogler LB, Rouster-Stevens K, Kennedy C, Ponder L, McCracken C, Lopez-Benitez J, Drews-Botsch C, Pahalad S. Risk markers of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Registry. *J Rheumatol* 2013;40:2088-96.
142. Papadopoulou C, Kostik M, Bohm M, Nieto-Gonzalez JC, Gonzalez-Fernandez MI, Pistorio A, Martini A, Ravelli A. Methotrexate therapy may prevent the onset of uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr* 2013;163:879-84.
143. Clarke SL, Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016;14:27.
144. Heiligenhaus A, Minden K, Foll D, Pleyer U. Uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112:92–100, i.
145. Ramanan AV, Dick AD, Benton D, Compeyrot-Lacassagne S, Dawoud D, Hardwick B, Hickey H, Hughes D, Jones A, Woo P, Edelsten C, Beresford MW. A randomised controlled trial of the clinical effectiveness, safety and cost-effectiveness of adalimumab in combination with methotrexate for the treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis (SYCAMORE Trial). *Trials* 2014;15:14.
146. Tappeiner C, Mesquida M, Adan A, Anton J, Ramanan AV, Carreno E, Mackensen F, Kotaniemi K, de Boer JH, Bou R, de Vicuna CG, Heiligenhaus A. Evidence for Tocilizumab as a Treatment Option in Refractory Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol* 2016;43:2183–8.
147. Zhou Q, Qin S, Zhang J, Zhon L, Pen Z, Xing T. 1,25(OH)2D3 induces regulatory T cell differentiation by influencing the VDR/PLC-gamma1/TGF-beta1/pathway. *Mol Immunol* 2017;91:156–64.
148. Agarwal S, Misra R, Aggarwal A. Interleukin 17 levels are increased in juvenile idiopathic arthritis synovial fluid and induce synovial fibroblasts to produce proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases. *J Rheumatol* 2008;35:515–9.
149. Nistala K, Moncrieffe H, Newton KR, Varsani H, Hunter P, Wedderburn LR. Interleukin-17-producing T cells are enriched in the joints of children with arthritis, but have a reciprocal relationship to regulatory T cell numbers. *Arthritis Rheum* 2008;58:875–87.
150. Zhuang Z, Wang Y, Zhu G, Gu Y, Mao L, Hong M, Li Y, Zheng M. Imbalance of Th17/Treg cells in pathogenesis of patients with human leukocyte antigen B27 associated acute anterior uveitis. *Sci Rep* 2017;7:40414.

151. Dey S, Jahan A, Yadav TP, Bhagwani DK, Sachdev N. Measurement of bone mineral density by dual energy X-ray absorptiometry in juvenile idiopathic arthritis. *Indian J Pediatr* 2014;81:126–32.
152. Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Kent DM, Price LL, Miller LC, Dawson-Hughes B. 25-hydroxyvitamin D levels and juvenile idiopathic arthritis: is there an association with disease activity? *Rheumatol Int* 2012;32:3923–9.
153. Bouaddi I, Rostom S, El Badri D, Hassani A, Chkirate B, Abouqal R, Amine B, Hajjaj-Hassouni N. Vitamin D concentrations and disease activity in Moroccan children with juvenile idiopathic arthritis 2014.
154. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D Insufficiency. *Mayo Clin Proc* 2011;86:50–60.
155. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, Meunier PJ. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997;7:439–43.
156. Thacher TD, Obadofin MO, O'Brien KO, Abrams SA. The effect of vitamin D2 and vitamin D3 on intestinal calcium absorption in Nigerian children with rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3314–21.
157. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM. Vitamin D treatment in calcium-deficiency rickets: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2014;99:807–11.
158. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005;26:662–87.
159. Sanders KM, Nicholson GC, Ebeling PR. Is high dose vitamin D harmful? *Calcif Tissue Int* 2013;92:191–206.
160. Palermo NE, Holick MF. Vitamin D, bone health, and other health benefits in pediatric patients. *J Pediatr Rehabil Med* 2014;7:179–92.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Julian David Zink, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Vitamin-D-Spiegel und Krankheitsaktivität von Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Kongressabstracts:

Sengler C, Zink J, Klotsche J, Foell D, Niewerth M, Liedmann I, Horneff G, Haas JP, Moenkemoeller K, Thon A, Minden K. Vitamin D status in patients with juvenile idiopathic arthritis and its association with disease activity and progression – results from the inception cohort ICON. European League Against Rheumatism Annual Congress, Amsterdam, 13.–16.6.2018. Ann Rheum Dis 2018 (77 suppl.): A492

Zink J, Sengler C, Klotsche J, Kessel C, Foell D, Niewerth M, Liedmann I, Ganser G, Thon A, Haas JP, Hospach A, Weller-Heinemann F, Horneff G, Minden K. Juvenile idiopathische Arthritis (JIA) und Vitamin D – Assoziation zu Krankheitsaktivität oder Uveitisrisiko? 46. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, Mannheim, 19.–22.9.2018, Abstr.Nr.: 18-186

Für beide Kongressabstracts: Datenmanagement und Datenanalyse in Zusammenarbeit mit Klotsche, graphische Darstellung der Ergebnisse, Interpretation der Ergebnisse und Literaturrecherche, sowie Schlussfolgerungen in Zusammenarbeit mit Sengler und Minden

Vollpublikation:

Zink J*, Sengler C*, Klotsche J, Niewerth M, Liedmann I, Horneff G, Kessel C, Ganser G, Thon A, Haas JP, Hospach A, Weller-Heinemann F, Heiligenhaus A, Foell D, Zink A, Minden K. Vitamin D deficiency is associated with higher disease activity and the risk for uveitis in juvenile idiopathic arthritis - data from a German inception cohort. Arthritis Research and Therapy, 2018;20(1):276. *shared first authorship

Beschreibung des Patientenkollektivs der Frühkohorte (Tab. 6 der Promotion in Tab. 1 der Publikation), Vitamin-D-Status (Tab. 8 der Promotion in Tab. 2 der Publikation), Risikofaktoren für die Entwicklung einer Uveitis (Tab. 16 der Promotion in Tab. 3 der Publikation), Zusammenhang zwischen Krankheitsaktivität und Vitamin-D-Spiegel (Abb. 11 der Promotion in Abb. 1 der Publikation). Datenmanagement und

Datenanalyse in Zusammenarbeit mit Klotsche, Interpretation der Ergebnisse und Literaturrecherche, sowie Schlussfolgerungen in Zusammenarbeit mit Sengler und Minden

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

„Um ein Kind groß zu ziehen, braucht es ein ganzes Dorf.“

Afrikanisches Sprichwort

An erster Stelle danke ich meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Kirsten Minden für die Überlassung des Themas und ihre kontinuierliche Betreuung und Unterstützung. Inmitten von Scharen weiterer Doktoranden fand sie stets Zeit und Ruhe, mir die entscheidenden Hinweise zu geben. Ich danke ihr dafür, dass sie mir die Möglichkeit gab, sowohl Daten in der Kinderklinik zu erheben als auch Zugang zu den bereits vorliegenden Daten der ICON-Kohorte zu gewinnen.

Dem Deutschen Rheuma-Forschungszentrum danke ich für die Möglichkeit, diese Arbeit im Rahmen einer Doktorandenstelle auszuführen. Im Programmbereich Epidemiologie des DRFZ habe ich Hilfe und Unterstützung durch verschiedene Wissenschaftler erfahren. Insbesondere Frau Dr. med. Claudia Sengler hat mir durch ihre klare und konstruktive Kritik in vielen Belangen geholfen. Ihr großes Interesse für das Thema und ihr fundiertes Wissen über Vitamin D und JIA waren Ansporn und Unterstützung zugleich. Dr. rer. nat. Jens Klotsche danke ich für seine methodische Anleitung und Unterstützung bei Berechnungen sowie für seine große Nachsicht für meine Latenz im Erlernen der Statistikberechnung. Dr. rer. nat. Joachim Listing half mir bei der Lösung kniffliger Programmierprobleme und illustrierte dies mit interessanten Geschichten. Lisa Baganz und Dr. rer. nat. Martin Schäfer danke ich für die freundliche Unterstützung beim Einstieg in SAS.

Bei der Datenerhebung in der Charité möchte ich den Schwestern für ihre Unterstützung bis in die späten Abendstunden danken.

Herrn Ronny Kuhnert danke ich für die reibungslose Zusammenarbeit bei der Bereitstellung der KiGGS-Daten.

Ich möchte meinem Onkel, Dr. med. Christoph Zink für sein so akkurates Korrekturlesen danken.

Meiner Mutter Prof. Dr. Angela Zink danke ich für ihr unerschütterliches Vertrauen in mich und ihre immerwährende Unterstützung.

Mein abschließender Dank gilt meiner Freundin Lotta Blod für ihre geduldige moralische Unterstützung, ihr offenes Ohr und ihren liebevoll stützenden Rat.