

Nowe kryteria klasyfikacyjne reumatoidalnego zapalenia stawów

New rheumatoid arthritis classification criteria

Ewa Stanisławska-Biernat¹, Matylda Sierakowska², Stanisław Sierakowski³

¹Członek wspólnej grupy roboczej badaczy amerykańskich i europejskich opracowującej nowe kryteria, Klinika i Poliklinika Reumatologii Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie

²Zakład Zintegrowanej Opieki Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

³Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów, kryteria klasyfikacyjne, kryteria ACR/EULAR.

Key words: rheumatoid arthritis, classification criteria, ACR/EULAR criteria.

Streszczenie

W artykule przedstawiono nowe kryteria klasyfikacyjne reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), opracowane pierwszy raz przez wspólną grupę roboczą badaczy amerykańskich – z Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego (ACR) – i europejskich – z Europejskiej Ligi Przeciwrheumatycznej (EULAR). Omówiono przyczyny wprowadzenia nowych kryteriów oraz zasady ich opracowywania. Na podstawie prac nad nowymi kryteriami wymieniono objawy kliniczne i wyniki badań dodatkowych, które są czynnikami ryzyka przetrwałego albo nadżerkowego zapalenia stawów. Przedstawiono sposób postępowania się nowymi kryteriami ACR/EULAR 2010 dla RZS. Zwrócono także uwagę na ewentualne konsekwencje wprowadzenia nowych kryteriów.

Obowiązujące dotychczas kryteria klasyfikacyjne reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) z 1987 r. [1] zostały obecnie zastąpione przez nowe kryteria. Europejska Liga Przeciwrheumatyczna (EULAR) oraz Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (ACR) podjęły wspólną inicjatywę opracowania nowych kryteriów klasyfikacyjnych RZS. W tym celu została powołana amerykańsko-europejska grupa robocza. Wynikiem prac tej grupy było opracowanie kryteriów klasyfikacyjnych reumatoidalnego zapalenia stawów ACR/EULAR 2010.

Ogłoszenie drukiem ostatecznej wersji nowych kryteriów poprzedzały prezentacje podczas międzynarodowych kongresów reumatologicznych. Pierwsze informacje zo-

Summary

For the first time new classification criteria for rheumatoid arthritis have been presented by the joint working group of American rheumatologists from the American College of Rheumatology and European experts from the European League Against Rheumatism (EULAR). The reasons for introducing new criteria and rules of establishing the criteria have been discussed. On the basis of the studies, performed when developing the new criteria, the working group has established the clinical symptoms and laboratory test results which constitute risk factors for development of chronic or erosive arthritis. The principles for use of new ACR/EULAR 2010 criteria for rheumatoid arthritis have been presented in detail. The possible effects of setting the new criteria have been taken into account.

stały przedstawione w czerwcu 2009 r. podczas Kongresu EULAR w Kopenhadze, następnie w listopadzie 2009 r. w Filadelfii podczas Kongresu ACR [2] i w czerwcu 2010 r. w Rzymie w trakcie kolejnego Kongresu EULAR.

W Filadelfii odbyła się w istocie pierwsza publiczna całościowa prezentacja nowych kryteriów ACR/EULAR dla RZS i bez wątpienia było to najważniejsze wydarzenie tego Kongresu. W Rzymie w 2010 r. przedstawiono wyniki pierwszych badań porównujących zastosowanie starych (ACR z 1987 r.) i nowych (ACR/EULAR 2010) kryteriów. Nowe kryteria zostały opublikowane we wrześniu 2010 r. jednocześnie w czasopiśmie ACR (*Arthritis & Rheumatism*) i EULAR (*Annals of the Rheumatic Diseases*) [3, 4].

Adres do korespondencji:

dr med. Ewa Stanisławska-Biernat, Klinika i Poliklinika Reumatologii, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, tel. +48 22 844 87 57, e-mail: ewa.stanislawska@xl.wp.pl

Przyczyny opracowania kryteriów ACR/EULAR 2010 dla reumatoidalnego zapalenia stawów

Obowiązujące dotychczas kryteria ACR z 1987 r. dla RZS obejmują 7 pozycji, z czego 5 to objawy kliniczne, jeden parametr jest parametrem radiologicznym i jeden – serologicznym (tab. I).

Nie są to kryteria diagnostyczne, ale klasyfikacyjne. Dobrze charakteryzują chorobę – np. objaw sztywności porannej czy symetria zmian chorobowych. Wykazują się one dużą czułością i swoistością u chorych z długo trwającym zapaleniem stawów, nie pozwalają jednak na wczesne ustalenie rozpoznania. Spełnienie kryteriów ACR z 1987 r., gdy czas trwania objawów klinicznych wynosi 12 miesięcy, prognozuje w ponad 90% zapalny proces przetrwały, jeśli natomiast czas trwania objawów wynosi mniej niż 6 miesięcy, to tylko 25% chorych, u których następnie choroba przechodzi w proces przewlekły, spełnia kryteria w momencie oceny [5]. Było to uwarunkowane tym, że kryteria z 1987 r. opracowano na podstawie badań przeprowadzonych u pacjentów, u których średni czas trwania choroby wynosił 7,7 roku. Skutkowało to koniecznością stworzenia dodatkowych kryteriów dla tzw. wczesnego RZS.

W ciągu 23 lat, jakie upłynęły od opracowania poprzednich kryteriów, dokonał się duży postęp w metodach rozpoznawania i leczenia RZS. Zaczęto stosować

nowe testy laboratoryjne, mające dużą wartość diagnostyczną i prognostyczną – m.in. oznaczanie w surowicy poziomu przeciwciał przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi (anty-CCP). Postęp w leczeniu RZS dotyczył głównie zastosowania większych niż w 1987 r. dawek metotreksatu oraz wprowadzenia do terapii leków biologicznych. W wielu badaniach w sposób bezsprzeczny udowodniono, że wczesne rozpoczęcie leczenia modyfikującego u chorych niespełniających kryteriów ACR, a mających cechy przewlekłego zapalenia stawów, znacznie zwiększa prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji. Problemy sprawiał także fakt, że część pacjentów z zajęciem stawów w przebiegu innych chorób reumatycznych spełniała jednocześnie kryteria ACR z 1987 r. dla RZS.

Główną ideą członków wspólnej grupy badaczy amerykańskich i europejskich było wytonienie objawów klinicznych i parametrów laboratoryjnych, które już na początku choroby, przed pojawieniem się nadżerek, będą z dużym prawdopodobieństwem wskazywać na to, że choroba będzie miała charakter przewlekły i nadżerkowy oraz wymagała zastosowania metotreksatu. Pierwsze 6–12 miesięcy albo – jak sądzą niektórzy – 3–6 miesięcy to okres najważniejszy w rozwoju choroby, w którym istnieje duża szansa na osiągnięcie remisji po zastosowaniu właściwego leczenia. Dzięki nowo opracowanym kryteriom można by więc już od zaobserwowania pierwszych objawów wiedzieć, u którego chorego należy rozpocząć intensywne leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby.

Ustalenie kryteriów wskazujących na progresję już we wczesnym okresie choroby pozwoliłoby uniknąć stosowania kryteriów wczesnego RZS, jak również zdefiniować termin nieodróżniane przewlekłe zapalenie stawów.

Tabela I. Kryteria klasyfikacyjne ACR z 1987 r. dla RZS (4/7 kryteriów) [1]

Table I. 1987 ACR Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis (4/7 criteria) [1]

- sztywność poranna > 1 godz.
- zapalenie stawów (obrzęk) min. 3/14: nadgarstki, MCPs, PIPs, stawy łokciowe, stawy skokowe lub MTPs
- zapalenie stawów (obrzęk) ręki – przynajmniej 1 z: nadgarstek, MCP, PIP
- symetryczne zapalenie stawów
- guzki reumatoidalne
- obecność RF w surowicy
- zmiany radiologiczne typowe dla RZS w zakresie stawów ręki lub nadgarstka

MCPs – stawy śródręczno-paliczkowe
 PIPs – stawy międzypaliczkowe bliższe
 MTPs – stawy śródstopno-paliczkowe

Zasady opracowywania kryteriów ACR/EULAR 2010 dla reumatoidalnego zapalenia stawów

Z dotychczas stosowanych 4 zestawów kryteriów dla RZS – pierwsze 3, tj. Kryteria Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (ARA) z lat 1956/1958, Kryteria Rzymskie z 1961 r. i Kryteria Nowojorskie z 1966 r. powstały na zasadzie porozumienia ekspertów. Kryteria ACR z 1987 r. opracowano głównie na podstawie analizy danych i porównań.

Opracowanie nowych kryteriów odbyło się w trzech etapach.

W **pierwszym etapie** przeanalizowano dane pochodzące z 9 niezależnych baz danych klinicznych wczesnego zapalenia stawów, obejmujących łącznie 3115 pacjentów. Dane te dotyczyły chorych niespełniających kryteriów zdefiniowanego zapalenia stawów w momen-

cie zakwalifikowania do obserwacji. Chorzy byli obserwowani przez co najmniej rok po rozpoczęciu leczenia modyfikującego metotreksatem. Można było przeanalizować, u których chorych rozwinęło się przewlekłe lub nadżerkowe zapalenie stawów. Wyniki pierwszego etapu pracy zostały przedstawione w oddzielnej publikacji [6].

W **drugim etapie** eksperci – 12 reumatologów europejskich i 12 amerykańskich – przedstawili scenariusze własnych pacjentów z wczesnym niezróżnicowanym zapaleniem stawów, przypisując im prawdopodobieństwo przejścia choroby w przewlekłą nadżerkową postać zapalenia stawów. Przeanalizowano również wyniki pierwszego etapu prac. Po wyłonieniu parametrów, będących czynnikami ryzyka rozwoju przewlekłego nadżerkowego zapalenia stawów, posłużono się naukową teorią podejmowania decyzji, wykorzystując program komputerowy 1000Minds (<http://www.1000minds.com>). Wyniki prac przedstawiono w oddzielnej publikacji [7].

Celem **trzeciego etapu** było przypisanie każdemu z czynników prognostycznych odpowiedniej liczby punktów i opracowanie kryteriów, które pozwoliłyby wśród nowych chorych zgłaszających się z niezróżnicowanym zapaleniem stawów zidentyfikować tych, u których istnieje duże prawdopodobieństwo rozwinięcia się przetrwałego nadżerkowego RZS. Opracowane kryteria poddano wstępnej walidacji, z wykorzystaniem danych z baz chorych z wczesnym zapaleniem stawów, nieużywanych w pierwszym etapie prac.

Objawy kliniczne i wyniki badań dodatkowych, będące czynnikami ryzyka przetrwałego albo nadżerkowego zapalenia stawów

Na podstawie analizy danych wyłoniono parametry, które są statystycznie istotnymi czynnikami ryzyka przetrwałego albo nadżerkowego zapalenia stawów. Okazało się, że największe znaczenie prognostyczne mają rodzaj i liczba zajętych stawów. Ryzyko zwiększa się wraz z liczbą stawów bolesnych lub obrzękniętych na początku choroby oraz w przypadku zajęcia drobnych stawów rąk, stóp i stawów nadgarstkowych. Czynnikami ryzyka jest także symetryczne zajęcie stawów rąk (ale nie stóp), obejmujące stawy śródrečno-paliczkowe i nadgarstkowe, ale już nie międzypaliczkowe bliższe. Znaczenia prognostycznego nie ma sztywność poranna. Duże znaczenie prognozujące przetrwałą albo nadżerkową postać zapalenia stawów mają: podwyższone wartości czynników ostrej fazy – odczyn Biernackiego i stężenie we krwi białka C-reaktywnego. Znaczenie prognostyczne ma również obecność we krwi tzw. czynników serologicznych, tj. przeciwciał przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi i/lub obecność

czynnika reumatoidalnego. Ryzyko wzrasta u chorych, u których stwierdza się wysokie poziomy tych przeciwciał – trzykrotnie przekraczające górną granicę normy.

Ostatecznie wyłoniono 4 grupy parametrów koniecznych do ustalenia, czy chory spełnia kryteria klasyfikacyjne RZS:

- rodzaj i liczba zajętych stawów,
- testy serologiczne (przeciwciała anty-CCP, RF),
- wskaźniki ostrej fazy (OB, CRP),
- czas trwania zapalenia stawów.

Tabela II. Kryteria klasyfikacyjne reumatoidalnego zapalenia stawów ACR/EULAR 2010 [4]

Table II. The 2010 ACR/EULAR classification criteria for RA [4]

Ocenie można poddać pacjentów, którzy:	
1. Mają co najmniej jeden staw z pewnym klinicznie zapaleniem błony maziowej (obrzękiem)	
2. Przyczyna zapalenia błony maziowej nie jest lepiej wytłumaczona przez inną chorobę	
A. Zajęcie stawów	
1 duży staw	0
2–10 dużych stawów	1
1–3 małych stawów (z zajęciem lub bez zajęcia dużych stawów)	2
4–10 małych stawów (z zajęciem lub bez zajęcia dużych stawów)	3
> 10 stawów (co najmniej jeden mały staw)	5
B. Testy serologiczne	
RF i anty-CCP nieobecne	0
niski poziom RF lub anty-CCP	2
wysoki poziom RF lub anty-CCP	3
C. Wskaźniki ostrej fazy	
prawidłowe wartości CRP i OB	0
nieprawidłowe wartości CRP lub OB	1
D. Czas trwania zapalenia stawów	
< 6 tygodni	0
≥ 6 tygodni	1
Kryteria klasyfikacyjne RZS: należy dodać punkty z kategorii A–D. Wartość > 6/10 pozwala zakwalifikować chorego jako mającego pewne RZS	

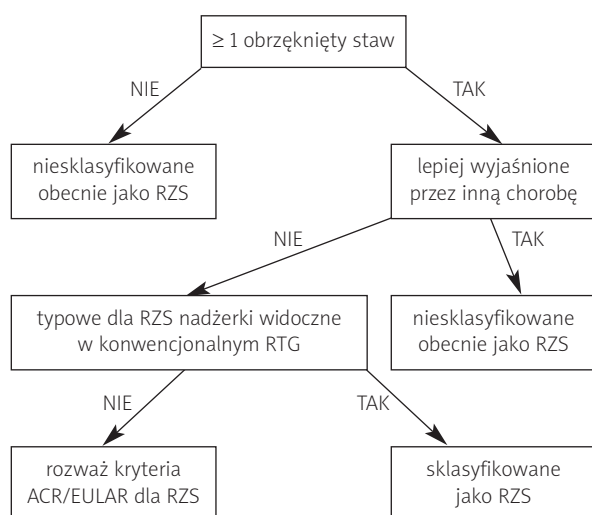
Każdemu z parametrów przypisano odpowiednią liczbę punktów od 0 do 5 (tab. II). Pacjentowi można przypisać maksymalnie 10 punktów. Ustalono, że obecność co najmniej 6 punktów pozwala na rozpoznanie pewnego (*definite*) RZS. Im więcej punktów można przypisać choremu, tym większe prawdopodobieństwo, że zapalenie stawów będzie miało charakter przewlekły i nadżerkowy.

Przyjęcie 6 punktów za wartość graniczną, pozwalającą na rozpoznanie RZS, powoduje, że przy czasie trwania choroby krótszym niż 6 tygodni do postawienia diagnozy nie wystarcza duża liczba zajętych stawów, ale konieczne jest stwierdzenie podwyższonego wskaźnika ostrej fazy lub dodatniego wyniku co najmniej jednego badania serologicznego. W przypadku utrzymywania się zapalenia stawów powyżej 6 tygodni rozpoznanie można ustalić nawet u chorych, u których nie stwierdza się obecności czynnika reumatoidalnego ani przeciwciał przeciwcytrulinowych, a laboratoryjne wskaźniki aktywności są prawidłowe.

Jak posługiwać się nowymi kryteriami ACR/EULAR 2010 dla reumatoidalnego zapalenia stawów?

Sposób posługiwania się nowymi kryteriami ACR/EULAR 2010 dla RZS został przedstawiony na rycinie 1.

Po stwierdzeniu zapalenia stawów, należy wykluczyć inną niż RZS, bardziej prawdopodobną etiologię choroby (np. spondyloartropatię, dnę moczanową, boreliozę, układowe choroby tkanki łącznej). Na podstawie wyni-



Ryc. 1. Zasady stosowania kryteriów ACR/EULAR 2010 dla RZS.

Fig. 1. Principles of use of 2010 ACR/EULAR Rheumatoid Arthritis Criteria.

ków wykonanych badań obrazowych stawów ocenia się, czy są obecne nadżerki. Jeśli stwierdzi się obecność nadżerek, to mamy do czynienia z RZS i dalsza diagnostyka nie jest konieczna. Jeśli nadżerek nie ma, to należy sprawdzić, czy chory spełnia kryteria klasyfikacyjne RZS – ustala się liczbę punktów (p. tab. II).

Aby przystąpić do oceny zgodnie z nowymi kryteriami, chory powinien spełniać **jeden podstawowy warunek** – przynajmniej 1 staw powinien być objęty procesem zapalnym (*synovitis*), tzn. reumatolog w momencie badania chorego stwierdza obrzęk i tkliwość stawu. Należy podkreślić, że do stwierdzenia zajęcia stawu przez proces zapalny w pierwszej kolejności zalecane jest specjalistyczne badanie przedmiotowe, a dopiero potem badanie ultrasonograficzne (USG) lub rezonans magnetyczny (*magnetic resonance imaging* – MRI). Badanie reumatologiczne nie schodzi zatem na dalszy plan i nie zostaje niczym innym zastąpione. Reumatolog nie powinien mieć wątpliwości co do obecności wysięku w co najmniej jednym stawie. Jeśli taka wątpliwość istnieje, konieczne jest potwierdzenie zapalenia błony maziowej (*synovitis*) w badaniu USG lub MRI.

Liczba zajętych stawów. Wyjaśnienia wymaga termin „zajęcie stawów”. Oznacza on, że w badaniu przedmiotowym stwierdza się obrzęk badanych stawów lub ich tkliwość przy ucisku. Przy obliczaniu liczby zajętych stawów obrzęk i tkliwość przy ucisku są traktowane tak samo, tzn. np. u chorego z obrzękiem tylko jednego małego stawu i tkliwością 10 innych stawów przy ucisku stwierdza się 11 zajętych stawów i można mu przypisać 5 punktów z tabeli II.

Ocena wg nowych kryteriów nie jest skomplikowana i nie wymaga innych badań niż stosowane w rutynowej praktyce specjalistycznej: powinno być wykonane przynajmniej jedno z badań: OB lub CRP, jedno badanie serologiczne: na obecność czynnika reumatoidalnego (RF) lub przeciwciał anti-CCP, oraz badanie radiologiczne zajętych stawów.

Według nowych kryteriów **stawy duże** to: stawy biodrowe, kolanowe, skokowe, barkowe, łokciowe, **stawy małe** to: stawy nadgarstkowe, śródrečno-paliczkowe, z wyłączeniem stawu śródrečno-paliczkowego kciuka, międzypaliczkowe bliższe, staw międzypaliczkowy kciuka, stawy śródstopno-paliczkowe, z wyłączeniem pierwszego.

Przy określaniu dużej liczby stawów można również uwzględnić: stawy skroniowo-żuchwowe, mostkowo-obojczykowe i obojczykowo-barkowe.

Za pewne RZS przyjęto uzyskanie liczby ≥ 6 punktów kryteriów, co upoważnia do zastosowania leczenia modyfikującego przebieg choroby, najczęściej podania metotreksatu.

Powstaje pytanie, jak należy postępować, gdy liczba punktów przypisana choremu wynosi 5 lub mniej. Rozpoczęcie leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby nie jest błędem, a decyzja podjęta na podstawie całości obrazu chorobowego zależy od specjalisty reumatologa. Z pewnością pacjenci, którym można przypisać mniej niż 6 punktów, wymagają starannej obserwacji.

Podczas Kongresu EULAR w Rzymie w 2010 r. przedstawiono wyniki pierwszych badań, które wskazują, że nowe kryteria identyfikują więcej pacjentów z RZS niż kryteria stare i pozwalają wcześniej wyodrębnić tych pacjentów, u których istnieje ryzyko przetrwałego albo nadżerkowego zapalenia stawów [8–10].

Konsekwencje wprowadzenia nowych kryteriów

Nowe kryteria pozwalają na wczesne ustalenie rozpoznania RZS w okresie przednadżerkowym oraz na określenie prawdopodobieństwa ryzyka rozwoju przetrwałego albo nadżerkowego zapalenia stawów. Na ich podstawie można rozpocząć leczenie modyfikujące we wczesnym okresie choroby, co zwiększa szansę na osiągnięcie remisji i co już zostało potwierdzone w wielu badaniach. Ten wczesny okres choroby w piśmiennictwie angielskim jest nazywany „*window of opportunity*” – okienko szansy. Po wprowadzeniu nowych kryteriów nie zachodzi potrzeba stosowania dodatkowych kryteriów wczesnego RZS, zmieni się również podejście do terminu niezróznicowanego zapalenia stawów. Nowe kryteria będą z pewnością uwzględnione w badaniach klinicznych z zastosowaniem nowych leków, w tym leków biologicznych, a wyniki tych badań przyczynią się do poprawy jakości życia chorych na RZS.

Piśmiennictwo

1. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-324.
2. ACR Congress 2009, Philadelphia, ACR Clinical Symposium: Rheumatoid Arthritis (RA): Ideal Management From Start To Finish – Integrating New ACR/European League Against Rheumatism (EULAR) Criteria, Speakers: Aletaha D, Emery P, Hawker GA, Ruderman EM, Silman AJ, Weinblatt ME, October 18, 2009.
3. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2569-2581.
4. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1580-1588.
5. Kuriya B, Cheng CK, Chen HM, et al. Validation of a prediction rule for development of rheumatoid arthritis in patients with early undifferentiated arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1482-1485.
6. Funovits J, Aletaha D, Bykerk V, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: methodological report Phase I. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1589-1595.
7. Neogi T, Aletaha D, Silman AJ, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis: Phase 2 methodological report. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2582-2591.
8. Fransen J, Hazes M, Visser H. [OP0277] Validity of the revised ACR/EULAR diagnostic criteria for rheumatoid arthritis: predicting persistent arthritis and joint erosions after 2 years in patients with early undifferentiated arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (Suppl 3): 148.
9. Villeneuve E, Nam JL, Wakefield RJ. [SAT0109] Performance of the ACR-EULAR RA criteria in patients with newly diagnosed inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (Suppl 3): 522.
10. Green M, Marzo-Ortega H, McGonagle D, et al. Persistence of mild, early inflammatory arthritis: the importance of disease duration, rheumatoid factor, and the shared epitope. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2184-2188.