

Transient Elastography for Evaluating Hepatic Fibrosis in Patients Receiving Methotrexate

Somchai Luangjaru, M.D., M.Sc.*,

Darunee Kongpean, M.D.**,

Abstract

Methotrexate (MTX) is the drug commonly used in rheumatologic and dermatologic diseases for a long period but it has hepatotoxicity; i.e. hepatic fibrosis. Transient elastography using Fibroscan is easy, non invasive and painless. **Aim:** To evaluate hepatic fibrosis in patients receiving MTX by Fibroscan. **Patients & Method:** Transient elastography were performed in patients receiving MTX during November 2008. These patients were treated in Medical Department of Maharat Nakhon Ratchasima Hospital. Fibroscan[®] 502 from France with M single 3.5 MHz ultrasound probe was used to evaluate hepatic fibrosis by well trained doctors and the result is delivered at the end of the 10 acquisitions as transient elastography with record in median score (kilopascal; kPa), interquartile ratio (IQR). The results were compared with that of the normal liver stiffness 5.5 ± 1.6 kPa. **Results:** Fifteen patients receiving MTX were recruited. The majority of them were female 12 patients (80.0%) and mean age 55 ± 14 years (age range 28-71 years). Their basic diseases that needed MTX therapy were rheumatoid arthritis 80%. Their MTX data were; last dose of MTX 10.0 ± 1.6 mg/wk (range 7.5-12.5 mg/wk), duration of MTX therapy 51.3 ± 27.6 months (range 15-96 months) and total cumulative of MTX therapy 2.0 ± 1.0 g (range 0.64-3.44 g). **Conclusion:** MTX receiving patients in Maharat Nakhon Ratchasima Hospital had normal transient elastography by Fibroscan.

* GI Unit, Medical Department, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Nakhon Ratchasima 30000

** Rheumatologic Unit, Medical Department, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Nakhon Ratchasima 30000

บทคัดย่อ การประเมินพังผืดในตับด้วยการตรวจความยืดหยุ่นในผู้ป่วยที่ได้รับยามโธเทรีกเซท สมชาย เหลืองจารุ, พ.บ., วท.ม.*
 ดร.ณิ คงแป้น, พ.บ.**
 * หน่วยโรคระบบทางเดินอาหาร กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา นครราชสีมา 30000
 ** หน่วยโรคข้อ กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา นครราชสีมา 30000
เวชสาร โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา 2552; 33: 119-23.

บทคัดย่อ

ยามโธเทรีกเซท เป็นยาที่ใช้บ่อยในผู้ป่วยโรคข้อและโรคผิวหนัง หากได้รับเป็นเวลานานอาจมีผลข้างเคียงต่อดับ เช่น พังผืดในตับ การตรวจความยืดหยุ่นของตับด้วยการใช้ Fibroscan สามารถทำได้ง่าย ไม่เจ็บ **วัตถุประสงค์** เพื่อประเมินพังผืดในตับในผู้ป่วยที่ได้รับยามโธเทรีกเซทด้วย Fibroscan **ผู้ป่วยและวิธีการ** ทำการตรวจความยืดหยุ่นของตับด้วยเครื่อง Fibroscan รุ่น 502 ของประเทศฝรั่งเศส ขนาดเอ็ม3.5 เฮิร์ต ด้วยแพทย์ที่ผ่านการฝึกฝนมาแล้ว ในผู้ป่วยที่ได้รับยามโธเทรีกเซท ระหว่างเดือนพฤศจิกายน พศ.2551 ในกลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ที่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษา การตรวจทำ 10 ครั้ง แสดงผลในรูปของค่าคะแนนมาตรฐาน หน่วยเป็น kilopascal (kPa) และ interquartile ratio (IQR) การแปลผล หากค่าเท่ากับ 5.5 ± 1.6 kPa ถือว่าปกติ และการทดสอบมีความสมบูรณ์เมื่อค่า IQR ต้องไม่มากกว่าร้อยละ 30 และอัตราสำเร็จในการตรวจอย่างน้อยร้อยละ 60 **ผลการศึกษา:** ผู้ป่วยที่ได้รับยามโธเทรีกเซท 15 ราย ส่วนใหญ่ร้อยละ 80 เป็นเพศหญิง อายุเฉลี่ย 55 ± 14 ปี (พิสัย 28-71 ปี) ร้อยละ 80 เป็นผู้ป่วยโรครูมาตอยด์ขนาดยามโธเทรีกเซทที่ได้รับเฉลี่ย 10.0 ± 1.6 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ (พิสัย 7.5-12.5 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์) ระยะเวลาการได้รับยา 51.3 ± 27.6 เดือน (พิสัย 15-96 เดือน) และปริมาณยาสะสมที่ได้รับทั้งหมด 2.0 ± 1.0 กรัม (พิสัย 0.64-3.44 กรัม) การตรวจความยืดหยุ่นทำสำเร็จร้อยละ 83-100, ค่า IQR เท่ากับ 1.63 ± 0.07 และค่าคะแนนของพังผืดในตับเท่ากับ 5.15 ± 1.0 kPa **สรุป:** ผู้ป่วยที่ได้รับยามโธเทรีกเซทในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา มีค่าความยืดหยุ่นของตับเป็นปกติเมื่อตรวจด้วยเครื่อง Fibroscan

Transient elastography using Fibroscan is a new acceptable technologic method in evaluating hepatic fibrosis which is easy, non invasive and painless. This test is conducted by placing a probe in an intercostal space over the patient's liver⁽¹⁻⁴⁾.

Methotrexate (MTX) is a common drug used in rheumatologic and dermatologic diseases for a long period and it has hepatotoxicity. The potential hepatotoxicity of MTX is to increase serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase

(AST) and hepatic fibrosis of unclear mechanism⁽⁵⁾. Objective of this study is to evaluate the hepatic fibrosis in patients receiving MTX by Fibroscan.

Patients & Methods

Transient elastography using Fibroscan were performed in patients receiving MTX in November 2008. All of them gave the consent for this study. These patients were treated in Medical department of Maharat Nakhon Ratchasima Hospital. Demographic data, total

dose of MTX received, concurrent medications and basic diseases were recorded. Fibroscan[®] 502 from Echosens, France with M single 3.5 MHz central frequency ultrasound probe was used to evaluate hepatic fibrosis by well trained doctors and the result was delivered at the end of the 10 acquisitions as transient elastography with record in median score (kilopascal; kPa), interquartile ratio (IQR). The interpretation was compared with the normal stiffness of liver of 5.5 ± 1.6 kPa⁽⁶⁾. Validity of transient elastography due to IQR should not exceed 30% and the success rate should be at least 60%.

Results

Fifteen patients receiving MTX were recruited. The majority of them were female 12 patients (80.0%) and mean age was 55 ± 14 years (age range 28-71 years), as in table 1. Their basic diseases that needed MTX therapy, consisted of 12 rheumatoid arthritis (RA), 2 psoriasis and 1 seronegative spondyloarthropathy (SNSA). Three patients had concurrent diseases, i.e. 2 with hypertension & 1 with diabetes type 2. Their body weight was 58 ± 13 kg and height was 1.59 ± 0.00 cm.

Their MTX data were; last dose of MTX 10.0 ± 1.6 mg/wk (range 7.5-12.5 mg/wk), duration of MTX therapy 51.3 ± 27.6 months (range 15-96 months) and

Table 1 Demographic data

	N=15
	Case (%)
Female	12 (80.0)
Mean Age \pm SD (yr)	55 ± 14
Age range (yr)	28-71
Basic diseases	
Rheumatoid arthritis	12 (80.0)
Psoriasis	2
SNSA	1
Concurrent disease	
Hypertension	2
Diabetes type 2	1
Mean body weight (kg)	58.0 ± 13.0
Mean height (cm)	1.59 ± 0.00

* SNSA: Seronegative spondyloarthropathy

total cumulative dose of MTX therapy 2.0 ± 1.0 g (range 0.64-3.44 g), as in table 2. Their concurrent therapy comprised sulfadiazine in 9, chloroquine in 3, prednisolone in 4 and gold in 2.

Their last liver function test were within normal range; AST 27.9 ± 10.5 (0-50 U/ml), ALT 27.1 ± 17.2 (0-50 U/ml) and albumin 3.9 ± 0.2 g/dL, as in table 3.

Transient elastography were done with success rate 83-100% and fibrosis score was within normal limit; 5.15 ± 1.0 kPa with IQR 1.63 ± 0.07 , as in table 3.

Table 2 MTX therapy data

	$\bar{X} \pm SD.$
Last dose of MTX (mg/wk)	10.0 ± 1.6 (range 7.5-12.5)
Duration of MTX therapy (months)	51.3 ± 27.6 (range 15-96)
Total cumulative dose of MTX therapy (g)	2.0 ± 1.0 (range 0.64-3.44)
Total cumulative dose of MTX therapy >1.5 g	10 (66.67)

Table 3 Liver function test and transient elastography

	N=15
Liver function test	
AST (U/ml)	27.9±10.5
ALT (U/ml)	27.1±17.2
Albumin (g/dL)	3.9±0.2
Transient elastography	
Fibrosis score (kPa)	5.15±1.0
IQR	1.63±0.07
Success rate (%)	83-100

Discussion

The American College of Rheumatology (ACR) guidelines for monitoring MTX induced hepatic toxicity evaluated by liver biopsy will be performed after a total cumulative dose of 1.5 g of MTX, and again after each additional 1 g cumulative dose⁽⁷⁻⁹⁾. Liver biopsy is a standard method in evaluating liver problem but invasive and has sampling error and intra- and inter-observer variability.

In practice of Thai doctors in this point, there is no standard guideline due to patients' unacceptability of invasive risk of liver biopsy⁽¹⁰⁾. Transient elastography using fibroscan can assess liver tissue at least 100 times bigger than a biopsy sample therefore this method may

Table 4 Subgroup analysis of cumulative MTX dose <1.5 g or ≥1.5 g

	Cumulative MTX dose (g)		p-value
	<1.5	≥1.5	
N-case (%)	5 (33.3)	10 (66.6)	
Cumulative MTX dose (g)	0.93±0.26	2.54±0.46	<0.001
Fibrosis score (kPa)	4.74±1.54	5.35±1.77	0.524

be good for evaluation of hepatic fibrosis and well acceptable. In the past, transient elastography was used to assess chronic hepatitis especially HBV or HCV infection.

This study was reported on transient elastography in the patients using MTX with good validity of test (IQR not exceed 30% and the success rate at least 60%).

The most of cases were 80% female, mean age 55±14 years, 80% rheumatoid arthritis patients, normal body mass index. The mean of total cumulative of MTX dose was 2.0±1.0 g and 66.67% had total cumulative of MTX ≥1.5 g which was suitable for evaluation of MTX induced hepatic toxicity by ACR guidelines.

Liver function test of studied patients were normal and also transient elastography of them were normal (fibrosis score 5.15±1.0 kPa). This study showed good correlation between liver function test and transient elastography. In subgroup analysis between the patients who had cumulative MTX dose <1.5 and those with ≥1.5 g, the fibrosis scores were not different (p=0.524), as in table 4. All the patients can continue MTX therapy.

This study had small sample size and short duration of study. However the transient elastography was correlated with liver function test and clinical manifestation. Transient elastography by Fibroscan was shown to be normal in patients who had normal liver function test while they used MTX. The next step is to continue the study in the large sample size and to compare with liver biopsy.

Conclusion

Patients receiving MTX in Maharat Nakhon Ratchasima Hospital who had normal liver function test, had normal transient elastography by Fibroscan.

References

1. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 1705-13.
2. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castra L, Le Bail B, Adhoute X, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006; 55: 403-8.
3. Stebbing J, Farouk L, Panos G, Anderson M, Jiao LR, Mandalia S, et al. Meta-analysis of Transient Elastography for the Detection of Hepatic Fibrosis. *J Clin Gastroenterol* 2009; 9.
4. Curry MP, Afdhal NH. Noninvasive assessment of hepatic fibrosis. *UpToDate* 17.2; 2009.
5. Cannella AC, O'Dell JR. Methotrexate, Leflunomide, Sulfasalazine, Hydroxychloroquine, and combination therapies. In: Firestein GS, Budd RC, Harris ED Jr, McInnes IB, Ruddy S, Sargent JS, editors. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2009. p.88-907.
6. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008; 48: 835-47.
7. Erickson AR, Reddy V, Vogelgesang SA, West SG. Usefulness of the American College of Rheumatology recommendations for liver biopsy in methotrexate-treated rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1115-9.
8. Yazici Y, Erkan D, Tai K, Paget SA. Monitoring for methotrexate hepatic toxicity in RA patients: Is it time to update the guidelines? [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2000; 7: 154.
9. Kremer JM, Alarcon GS, Lightfoot RW Jr, et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis: Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 316-28.
10. อัจฉรา กุณวิสุทธิ์ Disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. ใน: สุรศักดิ์ นิตกานูวงศ์, สุรวุฒิ ปรีชานนท์, บรรณาธิการ. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ: เอส พี เอ็น การพิมพ์; 2548. p.1194-234.