

ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพังผืดของตับจากการใช้ยา Methotrexate ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จากค่า Fibrosis-4 index

Risk for Liver Fibrosis Induced by Methotrexate in Rheumatoid Arthritis According to Fibrosis-4 index

สุทัศน์ เรืองจตุโพธิ์พาน, พ.บ., วว., อนุสาขาโรคอายุรศาสตร์โรคข้อและรูมาติสซั่ม

Sutat Ruangjutipopan, M.D., Dip., Thai Subspecialty Board of Rheumatology

Abstract

Introduction: Methotrexate (MTX) is the most effective drug and has been used as the main drug in the treatment of rheumatoid arthritis to maintain remission of disease activity. However, long-term use of MTX may have side effects on liver function and cause liver fibrosis.

Objectives: To study the association of the risk of liver fibrosis from Methotrexate in patients with rheumatoid arthritis by comparing the cumulative dose of more than 4 g with the cumulative dose of less than 4 g for at least three years. The amount of liver fibrosis was calculated using fibrosis-4 as the main indicator in the study.

Methods: This study was a prognostic factor research-observation retrospective cohort design in patients with rheumatoid arthritis at Sawanpracharak Hospital from 2012 to 2022. Data was collected from medical records in a computer system containing basic information on clinical manifestations, comorbidities, laboratory findings, liver function, complete blood count, and combination drug treatment information.

The primary outcome was factors associated with liver fibrosis, a comparison between low doses (< 4 grams) and high doses (\geq 4 grams) of Methotrexate, and fibrosis-4 score in this population. Statistical analytic methods were the Chi-square test, Fisher's exact test, t-test, and multivariable logistic regression.

Results: Of the 335 rheumatoid arthritis patients who met the study criteria, 282 (84%) were female, and 53 (16%) were male, from 1,329 treated rheumatoid arthritis patients. There were patients with cumulative methotrexate doses for the less than 4 g group (115 patients) with a mean age of 61.3 years and a mean Methotrexate usage dose of 2.7 g. Among 220 patients who received Methotrexate greater than or equal to 4 g, the mean age was 60 years. In the latter group, the mean Methotrexate dose was 5.3 g, and the duration of treatment was 5.3 and 7 years, respectively. The association between the occurrence of liver fibrosis and treatment with Methotrexate for a total dose greater than or equal to 4 g and a dose less than 4 g, using the fibrosis-4 index to predict the likelihood of liver fibrosis. Methotrexate greater than or equal to 4 g increased the likelihood of liver fibrosis by 1.14 times (95% confidence interval: 0.8 - 1.5) but with no statistical significance (p -value = 0.490) from multivariable logistic regression analyses. Based on multivariate logistic regression analyses, patients taking Leflunomide significantly increased the likelihood of developing liver fibrosis by 1.46 times (95% confidence interval 1.1-1.9, p -value < 0.006) without dependent on body mass index, other comorbidities and the use of other disease-modifying

วันที่รับ (received) 28 ตุลาคม 2566

วันที่แก้ไขเสร็จ (revised) 19 ธันวาคม 2566

วันที่ตอบรับ (accepted) 20 ธันวาคม 2566

Published online ahead of print 26 มกราคม 2567

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสวรรคตประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์
Department of Medicine, Sawanpracharak Hospital, Nakhonsawan

Corresponding Author: สุทัศน์ เรืองจตุโพธิ์พาน

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสวรรคตประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์

Email: jiewsutat@gmail.com

doi:

rheumatic drugs other than Leflunomide.

Conclusion: Rheumatoid arthritis patients who have been treated with Methotrexate for more than three years and with a total dose greater than 4 g had a fibrosis-4 index that was not different from those taking a dose less than 4 g. Using Methotrexate use was probably not associated with liver fibrosis. However, adding Leflunomide to Methotrexate increased the fibrosis-4 index. More further studies are required.

Keywords: Rheumatoid arthritis, Methotrexate, Liver fibrosis, The fibrosis-4 index

บทคัดย่อ

บทนำ: Methotrexate เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงและถูกนำมาใช้เป็นยาหลักในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ทำให้ผู้ป่วยอาการสงบอย่างต่อเนื่อง แต่อย่างไรก็ตามการใช้ยา Methotrexate เป็นระยะเวลานานอาจจะมีผลข้างเคียงต่อการทำงานของตับและทำให้เกิดพังผืดที่ตับ (Liver fibrosis)

วัตถุประสงค์การวิจัย: เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะพังผืดตับจากการใช้ยา Methotrexate ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยเปรียบเทียบในกลุ่มที่ใช้ปริมาณสะสมมากกว่า 4 กรัม กับกลุ่มที่ใช้ปริมาณสะสมน้อยกว่า 4 กรัม ในระยะเวลาอย่างน้อย 3 ปีขึ้นไป โดยคำนวณปริมาณพังผืดที่ตับโดยใช้ค่า The Fibrosis-4 เป็นตัวชี้วัดหลักในการศึกษา

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาแบบ Prognostic factor research-Observational retrospective cohort design ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ของโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ ระหว่างปี พ.ศ.2555-2565 โดยรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียน ประกอบด้วยข้อมูลพื้นฐาน อาการทางคลินิก โรคร่วม ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการโดยเฉพาะการทำงานของตับ และความสามารถของเม็ดเลือด ข้อมูลด้านการรักษาด้วยยาที่ใช้ร่วมกัน โดยใช้สถิติเชิงอนุมานได้แก่ Chi-square test หรือ Fisher's exact test, t-test และ Multivariable Logistic Regression ในช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% Confidence interval)

ผลการศึกษา: พบว่าผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่เข้าตามหลักเกณฑ์การทวิวิจัยจำนวน 335 คน เป็นเพศหญิง 282 (84 %) เพศชาย 53 คน (16 %) จากผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล ทั้งหมด 1329 คน มีผู้ป่วยที่ได้รับยา Methotrexate น้อยกว่า 4 กรัม จำนวน 115 คน อายุเฉลี่ย 61.3 ปี ปริมาณการใช้ยา Methotrexate สะสมสำหรับกลุ่มที่ใช้ยาน้อยกว่า 4 กรัม มีค่าเฉลี่ยการใช้ยา Methotrexate อยู่ที่ 2.7 กรัม และผู้ป่วยที่ได้รับยา Methotrexate มากกว่าหรือเท่ากับ 4 กรัม จำนวน 220 คนอายุเฉลี่ย 60 ปี สำหรับ

กลุ่มที่ใช้ยามากกว่าหรือเท่ากับ 4 กรัม มีค่าเฉลี่ยการใช้ยา Methotrexate เท่ากับ 5.3 กรัม ระยะเวลาการใช้ยาเท่ากับ 5.3 และ 7 ปี ตามลำดับความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภาวะพังผืดของตับกับการรักษาด้วยยา Methotrexate ขนาดรวมมากกว่าหรือเท่ากับ 4 กรัม และขนาดรวมน้อยกว่า 4 กรัม โดยใช้ค่า Fibrosis-4 index ในการทำนายโอกาสเกิดพังผืดของตับ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ Methotrexate มากกว่าหรือเท่ากับ 4 กรัมเพิ่มโอกาสการเกิดพังผืดของตับเป็น 1.14 เท่า (95% Confidence interval: 0.8 - 1.5) ซึ่งไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.490) จากการทำ Multivariable Logistic Regression Analyses กลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ร่วมกับยา Leflunomide จะเพิ่มโอกาสในการเกิดภาวะพังผืดของตับเป็น 1.46 เท่า (95% Confidence interval: 1.1 - 1.9) โดยมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.006) โดยไม่ขึ้นกับอายุ เพศ ดัชนีมวลกาย โรคร่วมอื่นๆ และการใช้ยาปรับการดำเนินโรครูมาติกตัวอื่นนอกเหนือจาก Leflunomine

สรุป: ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่รักษาด้วยการใช้ยา Methotrexate ในระยะเวลานานกว่า 3 ปี และปริมาณรวมมากกว่า 4 กรัม มีค่า Fibrosis-4 index ที่ไม่ต่างกับผู้ใช้ในปริมาณที่น้อยกว่า 4 กรัม ดังนั้นการใช้ยา Methotrexate ไม่ได้มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ Liver fibrosis แต่พบว่าในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ใช้ Methotrexate ร่วมกับยา Leflunomine มีการเพิ่มขึ้นของค่า Fibrosis-4 index อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

คำสำคัญ: โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์, Methotrexate, Liver fibrosis, The Fibrosis-4 index

บทนำ

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid arthritis) เป็นโรคข้ออักเสบที่พบได้มากที่สุดชนิดหนึ่งโดยพบว่ามีประมาณ 0.5-1% ของประชากรทั่วโลก โดยความผิดปกติที่เกิดขึ้นกับเยื่อข้อนั้นสามารถรุกรานและทำลายกระดูกอ่อน และกระดูกบริเวณด้านใต้ต่อกระดูกอ่อน รวมถึงเส้นเอ็นและเอ็นยึดบริเวณข้างเคียง และเมื่อโดนทำลายแล้วจะไม่สามารถกลับคืนมาเหมือนเดิมได้ ดังนั้นการรีบให้การรักษาโดยเร็วตั้งแต่ระยะเริ่มต้นของโรคจะสามารถลดการอักเสบและทำให้โรคเข้าสู่ระยะสงบ (Remission) หรือมีตัวชี้วัดการกำเริบของโรคลดลง (Low disease activity) เพื่อป้องกันการผิดรูป การสูญเสียการทำงาน ของข้อจนทำให้เกิดภาวะพิการที่จะเกิดขึ้นตามมา โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์นี้มักเกิดในผู้สูงอายุซึ่งอาจมีโรคร่วมที่เกี่ยวกับโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดอยู่ก่อน ดังนั้นหากเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์แล้วไม่ได้รับการรักษาที่สามารถหยุดการอักเสบทั้งที่ข้อและระบบอื่นๆทั่วร่างกายได้อย่างรวดเร็ว จะนำไปสู่ภาวะ

ความพิการและมีผลต่อการทำงาน การใช้ชีวิตประจำวันของผู้ป่วย รวมถึงการเกิดความผิดปกติที่ระบบหัวใจและหลอดเลือดนำมาซึ่งการเจ็บป่วยจนถึงขั้นเสียชีวิตได้¹

จากคำแนะนำการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในปี 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis การรักษาจะมุ่งไปที่การใช้ยาปรับการดำเนินโรคข้อรูมาติก (Conventional disease-modifying antirheumatic drugs (cDMARDs)) สำหรับการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ประกอบไปด้วย Methotrexate, Sulfasalazine, Hydroxychloroquine, Leflunomide, Cyclosporin และยากดภูมิคุ้มกัน เช่น Azathioprine, Cyclophosphamide ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติก ที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Biologic DMARDs, Targeted synthetic DMARDs, การใช้ยาสเตียรอยด์และการใช้ยา DMARDs ในกลุ่มเฉพาะที่มีความเสี่ยงสูงเช่น โรคตับ โรคหัวใจล้มเหลว กลุ่มโรคเลือดชนิด Lymphoproliferative และผู้ป่วยที่เคยมีการติดเชื้อรุนแรง การใช้ยา Methotrexate ถือเป็นยาตัวสำคัญ ในการรักษา โดยอาจจะมีการใช้เป็นยาเดี่ยว หรือใช้ร่วมกับยาชนิดอื่นได้ตามความรุนแรงของโรค²

Methotrexate เป็นยาในกลุ่ม Folate Antagonist ที่ใช้ในการรักษาโรคแพ้ภูมิต่างได้หลายโรค โดยเฉพาะโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ แต่การใช้ยา Methotrexate มีผลกระทบต่อตับ จากกลไกการเพิ่มขึ้นของ Myelofibroblast ภายในตับ ภาวะพร่อง Folate ที่ตับและการสะสมของสาร Homocysteine ซึ่งทำให้ลดการสร้างเซลล์ตับ เพิ่มการสะสม Fibrosis เช่น การศึกษาวิจัยเรื่อง Liver Stiffness Correlates with Methotrexate Cumulative dose in Patients with Rheumatoid Arthritis ของ U. Arena และคณะพบว่า ค่า Liver Stiffness ที่บ่งบอกถึงภาวะ Liver Fibrosis ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการใช้ Methotrexate ที่มีปริมาณสะสมมากกว่า 4 กรัม สูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ปริมาณสะสมน้อยกว่า 4 กรัม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่เป็นการตรวจโดยใช้เครื่อง Fibroscan¹¹ และเกิดการสะสมของไขมันที่ตับในระยะยาว จนทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อตับจนเกิดภาวะพังผืดของตับ (Liver Fibrosis) และเกิดตับแข็งตามมาในที่สุด โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อโรคตับเดิมอยู่ก่อนแล้ว เช่น โรคไขมันพอกตับ ตับอักเสบจากแอลกอฮอล์ โรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี โรคเบาหวาน โรคอ้วน กลุ่มโรค Metabolic Syndrome และการไม่ได้ให้ยา Folic Acid ร่วมในการรักษาด้วย³

ภาวะพังผืดของตับ (Liver fibrosis) เป็นภาวะที่มีการสะสมสารกลุ่มโปรตีน เช่น Collagen ซึ่งเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในกลุ่มโรคตับเรื้อรัง เกิดจากการที่ตับได้รับความเสียหายจาก

ภาวะต่างๆเป็นเวลานานจนทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรัง จึงเกิดการสร้างพังผืดตามมา หากปล่อยทิ้งไว้โดยไม่ได้รับการตรวจวินิจฉัยและรักษาที่ถูกต้องจะทำให้เกิดภาวะตับแข็งในที่สุดสามารถเกิดภาวะแทรกซ้อนอื่นตามมาได้ เช่น ภาวะท้องมาน, ภาวะไตวาย, ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารจากภาวะตับแข็ง โดยจะเพิ่มอัตราการเจ็บป่วยและอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย⁴

การวินิจฉัยภาวะพังผืดของตับ ทำได้หลายวิธี ได้แก่ การเจาะชิ้นเนื้อของตับเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยา (Liver biopsy) การเจาะชิ้นเนื้อของตับเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยา (Liver biopsy) ซึ่งเป็นการตรวจที่มีความแม่นยำสูงแต่เป็นการตรวจที่มีความเสี่ยงแก่ผู้ป่วยมาก ผลการตรวจขึ้นกับตำแหน่งชิ้นเนื้อที่เจาะและการแปลผล ของแพทย์พยาธิวิทยา การตรวจ Fibroscan ทาค่า Transient Elastography (TE) เป็นการตรวจที่ง่ายแต่มีค่าใช้จ่ายสูงและผลการตรวจขึ้นกับความชำนาญของผู้ตรวจและมีปัจจัยรบกวนเช่นน้ำหนักตัวของผู้ป่วยทำให้ผลการตรวจที่ได้ อาจไม่มีความแม่นยำเพียงพอ การตรวจหาค่า Parameter อื่น (Procollagen 3 Peptide (P3NP) การตรวจ FibroSURE หรือ FibroTest⁵ ในต่างประเทศ ซึ่งยังไม่มีที่ใช้ในประเทศไทย ในการศึกษาที่ใช้ค่า Fibrosis-4 Index (FIB-4) ซึ่งเป็น Parameter ที่สามารถบ่งบอกภาวะ Liver fibrosis ทำได้โดยใช้เพียงผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานมาคำนวณ ซึ่งมีค่าใช้จ่ายน้อย มีความน่าเชื่อถือได้ในการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภาวะพังผืดของตับ (Liver fibrosis) กับการใช้ยา Methotrexate ในปริมาณมาก และใช้ติดต่อกันเป็นเวลานาน เป็นประโยชน์ในการควบคุมปริมาณการใช้ยาอย่างสมเหตุสมผลและไม่ทำให้เกิดผลกระทบบ้างแรงต่อตัวผู้ป่วยทำได้โดยใช้เพียงผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน โดยค่า FIB-4 คำนวณได้จาก อายุ (ปี) x AST (U/L) / Platelet (109/ L) x \sqrt{ALT} ⁶

จากการศึกษาวิจัย การใช้วิธีการ Non-invasive ในการทำนายการเกิด Liver fibrosis ในผู้ป่วย HIV/HCV Coinfection ที่จัดทำโดย Richard K. Sterling และคณะ พบว่า ค่า FIB-4 ใช้วินิจฉัยภาวะ Liver fibrosis ได้ดีในผู้ป่วยอายุมากกว่า 35 ปี โดยตัดที่ค่า FIB-4 ตั้งแต่ 1.45 เป็นต้นไป แต่ค่าความจำเพาะ (Specificity) จะต่ำมากในผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 65 ปี อย่างยอมรับไม่ได้ทางสถิติ⁷

จากการศึกษาวิจัยเรื่อง Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis จัดทำโดย Stuart McPherson และคณะ พบว่า ค่า FIB-4 ใช้วินิจฉัยภาวะ Liver fibrosis มีค่าความจำเพาะ (Specificity) จะต่ำมากในผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 65 ปี อย่างยอมรับไม่ได้ทางสถิติ จึงมีการปรับจุดตัด เพื่อเพิ่มค่าความจำเพาะ โดยในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 65 ปี ที่มีค่า FIB-4 ตั้งแต่

2.0 จะมีการเกิดภาวะ Liver fibrosis ที่มีค่าความจำเพาะ (Specificity) ร้อยละ 708

ดังนั้นจึงมีความสนใจที่จะศึกษาความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพังผืดของตับจากการใช้ยา Methotrexate ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ของโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์ในช่วง 10 ปี (พ.ศ.2555- พ.ศ.2565) โดยใช้การหาค่า Fibrosis-4 Index ใช้เพียงผลตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการมาคำนวณ ซึ่งเป็นการตรวจที่ทำเป็นประจำทุกครั้งที่ผู้ป่วยมารับการรักษาต่อเนื่อง การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภาวะพังผืดของตับ (Liver fibrosis) กับการใช้ยา Methotrexate ในปริมาณมากและใช้ติดต่อกันเป็นเวลานาน เป็นประโยชน์ในการควบคุมปริมาณการใช้ยาอย่างสมเหตุสมผลและไม่ทำให้เกิดผล กระทบร้ายแรงต่อตัวผู้ป่วยที่ใช้ยา Methotrexate ในระยะยาว

วิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษาวิจัย: Prognostic Factor Research (Causal research), Observational Retrospective Cohort Design โดยการศึกษานี้ได้รับการรับรองจริยธรรมการวิจัย ในมนุษย์ จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์ ตามหนังสืออนุมัติเลขที่ 26/2565

วัตถุประสงค์หลักของการวิจัย: เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะพังผืดของตับจากการใช้ยา Methotrexate ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยเปรียบเทียบในกลุ่มที่ใช้ปริมาณสะสมตั้งแต่ 4 กรัม ขึ้นไป กับกลุ่มที่ใช้ปริมาณสะสมน้อยกว่า 4 กรัม

วัตถุประสงค์รองของการวิจัย: เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงอื่นๆที่มีความสัมพันธ์กับภาวะพังผืดของตับจากการใช้ยา Methotrexate ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

ประชากร คือ ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่เข้ามารับการรักษาในคลินิกโรคข้อทุกรายของโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ระหว่างปีพ.ศ.2555-2565 จำนวน 1,993 คน โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมการศึกษาวิจัย (Inclusion criteria) ได้แก่

1. ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่รักษาด้วย Methotrexate เป็นระยะเวลา 3 ปีขึ้นไป
2. ผู้ป่วยอายุมากกว่า 35 ปี
3. ก่อนเริ่มการรักษาด้วย Methotrexate (ผู้ป่วยอายุ 36-64 ปี มี Fibrosis-4 Index น้อยกว่า 1.45 และผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปี มี Fibrosis-4 Index น้อยกว่า 2)

และมีเกณฑ์การคัดเลือกออกจากการศึกษาวิจัย (Exclusion criteria) ได้แก่

1. ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับเรื้อรังรวมถึงโรคไวรัสตับอักเสบบ
2. ผู้ป่วยที่มีโรคในกลุ่มโรคภูมิคุ้มกันตนเอง นอกเหนือจากโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์
3. ผู้ป่วยที่มีโรคมาเรียมร่วม ทำให้สุดท้ายเหลือกลุ่มตัวอย่างจำนวน 335 คน แบ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา Methotrexate ปริมาณสะสมตั้งแต่ 4 กรัมขึ้นไป จำนวน 220 คน และกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา Methotrexate ปริมาณสะสมน้อยกว่า 4 กรัม จำนวน 115 คน ดังแสดงในแผนภาพที่ 1

ผลลัพธ์หลักของการศึกษาวิจัย (Primary outcome): ค่า FIB-4 Index ครั้งสุดท้ายที่ผู้ป่วยมาตรวจติดตามการรักษา หลังจากเริ่มต้นใช้ยา Methotrexate อย่างน้อย 3 ปี โดยค่า FIB-4 Index ที่บ่งบอกภาวะพังผืดของตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแบ่งตามช่วงอายุ ในผู้ป่วยอายุ 36-64 ปี ตัดที่ตั้งแต่ 1.45 และในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป ตัดที่ตั้งแต่ 2 ขึ้นไป

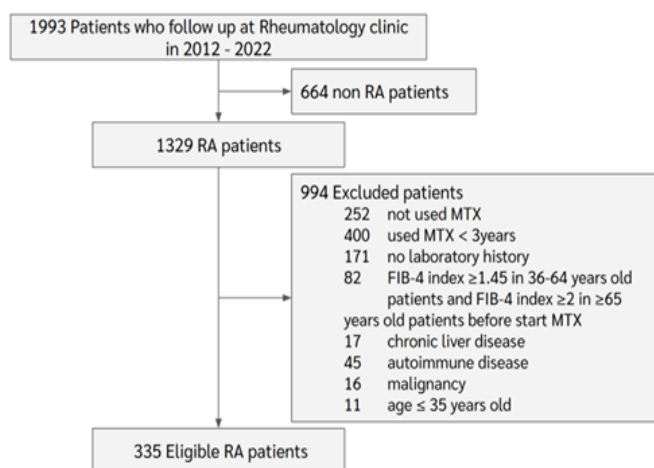
ผลลัพธ์รองของการศึกษาวิจัย (Secondary outcome) : ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ที่ส่งผลต่อค่า FIB-4 Index ซึ่งบ่งบอกถึงภาวะพังผืดของตับ ได้แก่ ค่า Body Mass Index ตั้งแต่ 30 กิโลกรัมต่อตารางเมตร โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมัน การใช้ยารักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ชนิดอื่นๆ ได้แก่ Sulfasalazine, Hydroxychloroquine, Leflunomide, Cyclosporin, Corticosteroid

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ: วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS for Windows Version 17.0 (Statistical Package for Social Sciences version 17.0)

- ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย และข้อมูลการเกิด Liver fibrosis จากค่า FIB-4 index ที่เป็นข้อมูลตัวแปรต่อเนื่องใช้ Mean, SD กรณีที่เป็น Normal Distribution และใช้ Median, IQR กรณีเป็น Non-Normal Distribution ส่วนตัวแปรที่เป็นตัวแปรแบบจัดกลุ่มใช้ จำนวน และร้อยละ

- การเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เป็นข้อมูลตัวแปรต่อเนื่องใช้ t-test กรณีที่เป็น Normal Distribution และใช้ Mann-Whitney U test กรณีเป็น Non-Normal Distribution ส่วนตัวแปรที่เป็นตัวแปรแบบจัดกลุ่มใช้ Fisher's exact test

- การเปรียบเทียบข้อมูลการเกิด Liver fibrosis จากค่า FIB-4 Index ที่เป็นตัวแปรฐานสองใช้ Chi Square Test ในกรณี Simple Comparison และใช้ Risk Regression ในกรณี Multiple Analysis



แผนภาพที่ 1 แสดงจำนวนจำนวนผู้ป่วยที่ถูกคัดเลือกเข้าร่วมการวิจัย

ผลการศึกษา

พบว่าผู้ป่วยรูมาตอยด์ที่ได้รับยา Methotrexate ในการวิจัยทั้งหมด 335 คน แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มผู้ป่วยใช้ยา Methotrexate สะสมน้อยกว่า 4 กรัม มีจำนวน 115 คน (34%) อายุเฉลี่ย 60 ปี เป็นเพศหญิง 102 คน (88.7%) อายุมากกว่า 65 ปี จำนวน 33 คน (28.7%) และกลุ่มที่ใช้ยามากกว่า 4 กรัม มีจำนวน 220 คน (66%) อายุเฉลี่ย 61.3 ปี เป็นเพศหญิง 180 คน (81.8%) อายุมากกว่า 65 ปี จำนวน 78 คน (35.5%) ทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ ค่า Body Mass Index (BMI) ภาวะการมีโรคร่วมได้แก่ โรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง ในกลุ่มใช้ยา Methotrexate สะสมน้อยกว่า 4 กรัม และใช้ Methotrexate

มากกว่า 4 กรัมไม่มีความแตกต่างกัน ยกเว้นพบโรคไขมันในเลือดสูง ในกลุ่มใช้ยา Methotrexate สะสมน้อยกว่า 4 กรัม มากกว่า และพบว่าการใช้ยาปรับการดำเนินโรคข้อรูมาติกชนิดอื่นร่วมด้วย ในกลุ่มใช้ยา Methotrexate สะสมน้อยกว่า 4 กรัม มีการใช้ยา Sulfasalazine ร่วมกับยา Methotrexate มากกว่ากลุ่มใช้ยา Methotrexate สะสมน้อยกว่า 4 กรัม ปริมาณการใช้ยา Methotrexate สะสมสำหรับกลุ่มที่ใช้ยา Methotrexate น้อยกว่า 4 กรัม มีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 2.7 กรัม และสำหรับกลุ่มที่ใช้ยา Methotrexate มากกว่าหรือเท่ากับ 4 กรัม มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 5.3 กรัม ระยะเวลาการใช้ยา Methotrexate เท่ากับ 5.3 และ 7 ปี ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะของผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างในการวิจัย

Population Characteristics	Patient with MTX < 4 gm (n=220), N(%)	Patient with MTX ≥ 4 gm (n=115), N(%)	p-value
Age (y), Mean (SD)	61.3 (9.5)	60.0 (9.6)	0.240
• age < 65 yr	142 (64.5)	82 (71.3)	
• age ≥ 65 yr	78 (35.5)	33 (28.7)	
Sex			
• Female	180 (81.8)	102 (88.7)	0.120
BMI (kg/m ²), Mean (SD)	23.5 (8.8)	24.1 (11.3)	0.760
• BMI < 18.5 kg/m ²	24 (10.9)	12 (10.4)	
• BMI 18.5-24.9 kg/m ²	146 (66.4)	72 (62.6)	
• BMI 25.0 - 29.9 kg/m ²	32 (14.5)	22 (19.1)	
• BMI ≥ 30 kg/m ²	18 (8.2)	9 (7.8)	
Comorbidity			
• Diabetes mellitus	25 (11.4)	11 (9.6)	0.710
• Hypertension	47 (21.4)	23 (20.0)	0.890

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะของผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างในการวิจัย (ต่อ)

Population Characteristics	Patient with MTX < 4 gm (n=220), N(%)	Patient with MTX ≥ 4 gm (n=115), N(%)	p-value
• Dyslipidemia	32 (14.5)	7 (6.1)	0.030
Other csDMARDs	168 (76.4)	86 (74.8)	0.790
• Sulfasalazine	119 (54.1)	41 (35.7)	0.002
• Hydroxychloroquine	61 (27.7)	42 (36.5)	0.110
• Leflunomide	10 (4.5)	5 (4.3)	1.000
• Cyclosporin	136 (61.8)	66 (57.4)	0.480
Total dose MTX (g)	2.7 (0.8)	5.3 (1.1)	<0.001
• Mean (SD)	2.7 (2.2 - 3.3)	5.0 (4.2 - 5.8)	
• Median (IQR)			
Duration (y), Mean (SD)	5.3 (1.5)	7.0 (1.2)	<0.001

ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภาวะพังผืดของตับกับการรักษาด้วยยา Methotrexate ขนาดรวมมากกว่าหรือเท่ากับ 4 กรัม และขนาดรบน้อยกว่า 4 กรัม โดยใช้ค่า FIB-4 Index ในการทำนายโอกาสเกิดภาวะพังผืดของตับ พบว่าผู้ป่วย

กลุ่มที่ใช้ Methotrexate มากกว่าหรือเท่ากับ 4 กรัม เพิ่มโอกาสการเกิดพังผืดของตับเป็น 1.14 เท่า (95%CI 0.8 - 1.5) ยา Methotrexate ขนาดรบน้อยกว่า 4 กรัม แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.49) ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาสะสมและการเกิดภาวะพังผืดของตับ

FIB-4 index	Accumulative dose of methotrexate	
	< 4 gm, N(%)	≥ 4 gm, N(%)
Liver fibrosis excluded	138 (62.7)	66 (57.4)
Liver fibrosis likely	82 (37.3)	49 (42.6)
Total	220	115

	Univariable	Multivariable*
Risk ratio	1.1	1.1
p-value	0.340	0.490
95% Confident interval	0.9-1.5	0.8-1.5

จากการทำ Multivariate Analysis พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา Methotrexate ขนาดรวมมากกว่าหรือเท่ากับ 4 กรัม ร่วมกับใช้ยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ Leflunomide ทำให้เพิ่มโอกาสใน

การเกิดภาวะพังผืดของตับเป็น 1.46 เท่า (95%CI 1.1 - 1.9) โดยมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.006) เมื่อเทียบกับปัจจัยด้านอื่นๆ ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆกับการเกิดภาวะพังผืดของตับผ่านการวิเคราะห์แบบหลายตัวแปร

Factors	Risk ratio	p-value	95% Confident interval
Methotrexate ≥ 4 gm	1.1	0.490	0.8 - 1.5
Sex	1.0	0.890	0.7 - 1.4
Age > 65 years	1.2	0.150	0.9 - 1.6

ตารางที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆกับการเกิดภาวะพังผืดของตับผ่านการวิเคราะห์แบบหลายตัวแปร (ต่อ)

Factors	Risk ratio	p-value	95% Confident interval
BMI			
• BMI 18.5 - 24.9 kg/m2	0.8	0.230	0.5 - 1.2
• BMI 25.0 - 29.9 kg/m2	0.9	0.680	0.6 - 1.4
• BMI \geq 30 kg/m2	0.7	0.200	0.3 - 1.3
Dyslipidemia	0.9	0.810	0.5 - 1.8
Diabetes mellitus	0.6	0.130	0.3 - 1.2
Hypertension	1.0	0.970	0.7-1.5
Hydroxychloroquine	1.0	0.970	0.8 - 1.3
Cyclosporin	0.6	0.180	0.3 - 1.3
Corticosteroid	1.0	0.980	0.8 - 1.3
Sulfasalazine	1.1	0.620	0.8-1.5
Leflunomide	1.5	0.006	1.1-1.9

วิจารณ์

จากผลการศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีการใช้ยา Methotrexate น้อยกว่า 4 กรัม พบว่ามีพังผืดที่ตับ Liver fibrosis จำนวน 82 ราย (37.3%) ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีการใช้ยา Methotrexate มากกว่า 4 กรัม พบว่ามีพังผืดที่ตับ Liver fibrosis 49 ราย (42.6%) ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ J. Avouac และคณะ¹⁰ ซึ่งใช้ค่า FIB-4 Index เช่นเดียวกับงานวิจัยนี้ และพบว่าเกิดการเพิ่มขึ้นของภาวะพังผืดที่ตับในกลุ่มที่ใช้ยา Methotrexate ร่วมกับยา Lefunomide อย่างมีนัยทางสถิติเหมือนกัน ซึ่งสามารถนำผลงานวิจัยนี้มาใช้กับผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ของโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ ซึ่งเป็นผู้สูงอายุโดยอายุเฉลี่ยเกิน 60 ปี และอายุมากกว่า 65 ปีจำนวน 78 คน พบเป็นเพศหญิงมากกว่าเพศชาย ในกลุ่มที่ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ที่มีการใช้ยา Methotrexate มากกว่า 4 กรัม มีบางรายใช้สูงสุดถึง 5.8 กรัม และระยะเวลาต่อเนื่องมากที่สุดถึง 7 ปี ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มที่ใช้ยา Methotrexate น้อยกว่า 4 กรัม อย่างชัดเจน ค่าดัชนีมวลกายของทั้งสองกลุ่มส่วนใหญ่อยู่ในเกณฑ์ปกติ มีโรคร่วมเช่น โรคเบาหวาน ไขมันในเลือดสูง และความดันโลหิตสูง ส่วนใหญ่ใช้ยาปรับการดำเนินโรคข้อรูมาติก (Conventional disease-modifying antirheumatic drugs (cDMARDs)) หลายชนิดร่วมกัน จึงได้ข้อสรุปว่าผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีการใช้ Methotrexate ในปริมาณยาสะสมที่มากกว่าหรือน้อยกว่า 4 กรัม ในระยะเวลามากกว่า 3 ปีขึ้นไปไม่ส่งผลต่อการเกิดภาวะพังผืดของตับในทางคลินิก เมื่อวัดจากค่า FIB-4 Index แต่ในกลุ่มผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีการใช้ยา Methotrexate

มากกว่า 4 กรัมร่วมกับ Leflunomide ซึ่งมีผลข้างเคียงต่อดับเหมือนยา Methotrexate ส่งผลให้ค่า FIB-4 Index เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value=0.006) จึงควรระมัดระวังการใช้ยาดังกล่าวร่วมกัน หรือมีการติดตามผลข้างเคียงอย่างใกล้ชิดกว่ายาในกลุ่มอื่นหรือโรคร่วมอื่นๆด้วยเช่นเดียวกัน

จากผลการศึกษานี้ในเรื่อง Risk of liver fibrosis induced by methotrexate and other rheumatoid arthritis medications according to the Fibrosis-4 index ของ J. Avouac และคณะพบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของค่า FIB-4 ที่บ่งบอกถึงภาวะ Liver fibrosis ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่กำลังรักษาด้วย Methotrexate กลุ่มผู้ป่วยที่เคยรักษาด้วย Methotrexate (ขนาดสะสมของยา Methotrexate < 5 กรัม หรือขนาดสะสมของยา Methotrexate 5-10 กรัม หรือขนาดสะสมของยา Methotrexate > 10 กรัม และกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เคยรักษาด้วย Methotrexate มาก่อนเลย แต่พบว่าเกิดการเพิ่มขึ้นของภาวะพังผืดที่ตับในกลุ่มที่ใช้ยา Methotrexate ร่วมกับยา Lefunomide และ Methotrexate ร่วมกับยา Tocilizumab¹⁰ ซึ่งผลการศึกษานี้เข้าได้กับผลการศึกษาที่ทำในครั้งนี้

จากผลการศึกษานี้ในเรื่อง Liver Stiffness Correlates with Methotrexate Cumulative dose in Patients with Rheumatoid Arthritis ของ U. Arena และคณะพบว่า ค่า Liver stiffness ที่บ่งบอกถึงภาวะ Liver fibrosis ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการใช้ Methotrexate ที่มีปริมาณสะสมมากกว่า 4 กรัม สูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ปริมาณสะสมน้อยกว่า 4 กรัม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่เป็นการตรวจโดยใช้เครื่อง Fibroscan ซึ่งการแปลผลอาจจะต่างจากการใช้ค่า FIB4 Index และมีผู้ป่วยจำนวนหลายรายที่ใช้ยา Methotrexate

สูงเกินกว่า 10 กรัม¹¹

จากการศึกษา Risk of liver disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis receiving methotrexate: A population-based study โดย Joel M Gelfand และคณะพบว่าผลข้างเคียงของยา Methotrexate พบในผู้ป่วยโรคผิวหนังสะเก็ดเงินและข้ออักเสบสะเก็ดเงินมากกว่าผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์¹² ในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินและโรคข้ออักเสบสะเก็ดเงินจะมีภาวะไขมันพอกตับ (Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)) มากกว่าโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

จากการศึกษาของ Jean-Paul Cervoni และคณะในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และโรคลำไส้อักเสบชนิด Crohn's disease ที่ได้รับยา Methotrexate ด้วยการตรวจ Fibroscan และ Fibrometer พบว่าการได้รับยา Methotrexate เพียงอย่างเดียวไม่มีอิทธิพลต่อการเกิดพังผืดของตับ ปัจจัยที่อาจมีผลร่วมที่ทำให้เกิดพังผืดของตับคือผู้ป่วยสูงอายุ เพศชาย และภาวะ Metabolic Syndrome¹⁴ แต่จากการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว ผลการศึกษาเกี่ยวกับ Incidence, Predictive factors and severity of methotrexate-related liver injury in rheumatoid arthritis: a longitudinal cohort study โดย Mori Shunsuke และคณะพบว่าการมีภาวะไขมันเกาะตับอักเสบ Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) และภาวะโรคอ้วนเป็นปัจจัยเสี่ยงที่จะทำให้เกิดภาวะพังผืดที่ตับเพิ่มมากขึ้น¹⁵ เมื่อเทียบกับการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว

การใช้ยาปรับการดำเนินโรคข้อรูมาติก (Conventional disease-modifying antirheumatic drugs (cDMARDs)) หลายชนิดร่วมกันในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์โดยเฉพาะการใช้ Methotrexate ร่วมกับ Leflunomide เป็นระยะเวลา นานอาจจะเพิ่มโอกาสพังผืดที่ตับ Liver fibrosis ได้มากขึ้น¹⁶ เนื่องจากยาทั้งสองตัวมีผลต่อการทำงานของตับอาจจะทำให้เกิดภาวะตับอักเสบได้มากขึ้นกว่าเดิมได้

จากผลการศึกษาแนะนำให้ใช้ FIB-4 Index เพื่อคัดกรองผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะพังผืดของตับ ภายหลังจากการใช้ยา Methotrexate มาเป็นระยะเวลา นานกว่า 3 ปีและได้รับยาสะสมรวมมากกว่า 4 กรัม ซึ่งมีข้อดีคือ ไม่เสี่ยงต่อการเจาะชิ้นเนื้อตับ ไม่มีค่าใช้จ่ายเพิ่มจากการรักษาทั่วไป ซึ่งหากพบค่าผิดปกติจึงใช้การตรวจเพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัยยืนยัน เช่น Fibroscan หรือการตรวจชิ้นเนื้อตับ Liver biopsy และการใช้ FIB-4 Index ยังมีข้อดีคือสามารถตรวจติดตามการเกิดพังผืดของตับได้อย่างสม่ำเสมอและไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อผู้ป่วย

สำหรับงานวิจัยในลำดับถัดไป อาจพิจารณาใช้ Fibroscan

ซึ่งมีความแม่นยำสูงขึ้นเพื่อเปรียบเทียบภาวะพังผืดของตับ รวมถึงทำการศึกษาเปรียบเทียบปริมาณยา MTX สะสมในขนาดที่สูงขึ้นเกินกว่า 5.8 กรัมและในกลุ่มประชากรที่มีอายุมากกว่า งานวิจัยครั้งนี้ ข้อจำกัดของการศึกษา

เนื่องจากการการศึกษานี้ใช้ค่า Cut-off ของ FIB-4 score >1.45 ซึ่งเป็นตัวเลขที่สมาคมแพทย์ทางเดินอาหารของประเทศสหรัฐอเมริกา (American Gastroenterological Association) ซึ่งถือว่ามีความ Advanced Liver Fibrosis แต่ในผู้ป่วยที่เพิ่มมีพังผืดที่ตับในระยะเริ่มต้นจะไม่ถูกรวมอยู่ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

สรุป

การใช้ยา Methotrexate ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ สามารถใช้ยา Methotrexate ได้ มากเกิน 4 กรัม อย่างต่อเนื่อง และปลอดภัยเพื่อให้ผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะโรคสงบโดยเร็วไม่ก่อให้เกิดการทำลายข้อและภาวะข้อผิดรูปจนถึงการตามมา การใช้ยา Methotrexate ไม่ก่อให้เกิดภาวะพังผืดของตับอย่างมีนัยสำคัญ แต่อาจมีข้อควรระวังเมื่อใช้ร่วมกับยา Leflunomide

เอกสารอ้างอิง

1. Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology, eleventh edition (2021) Rheumatoid arthritis page 1200-1283
2. Liana Fraenkel,1 Joan M. Bathon,et al 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis Arthritis Care & Research 2021; pp 1–16
3. S A Bookbinder, L R Espinoza, N A Fenske, B F Germain, F B Vasey Methotrexate: its use in the rheumatic diseases Clin Exp Rheumatol 1984 Apr-Jun; 2(2):185-93.
4. Ramón Bataller 1, David A Brenner : Liver fibrosis J Clin Invest. 2005 Feb;115(2):209-18 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15690074/>
5. Jessica G Labadie , Manish Jain Noninvasive Tests to Monitor Methotrexate-Induced Liver Injury Review Clin Liver Dis (Hoboken) 2019 Mar 29;13(3):67-71
6. Fib 4 index : <https://www.mdcalc.com/calc/2200/fibrosis-4-fib-4-index-liver-fibrosis#evidence>
7. Richard K., Eduardo L., Nathan C., Developmental of a Simple Noninvasive Index to Predict Significant Fibrosis in Patients With HIV/HCV Coinfection
8. Stuart McPherson, Tim Hardy, Jean-Francois Dufour,

- Salvatore Petta, Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis
9. Masayuki Miyataa, Masahito Kurodaa, Masamitsu Unakamib, Kazuhiro Tasakic, Kiyoshi Migitad, Hiromasa Ohirae, Validation of the fibrosis-4 (FIB-4) index in the diagnosis of liver disease of rheumatoid arthritis patients treated with Methotrexate
 10. J. Avouac, R. Degraeve, H. Vergneault, Risk of liver fibrosis induced by Methotrexate and other rheumatoid arthritis medications according to the Fibrosis-4 index
 11. Umberto A., Cristina S., Alessandro M., Liver stiffness correlates with methotrexate cumulative dose in patients with rheumatoid arthritis
 12. Gelfand JM, Wan J, Zhang H, Shin DB, Ogdie A, Syed MN, Egeberg A. Risk of liver disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis receiving Methotrexate: A population-based study. *J Am Acad Dermatol.* 2021 Jun;84(6):1636-1643.
 13. Harriet S Cheng , Marius Rademaker Monitoring methotrexate-induced liver fibrosis in patients with psoriasis: utility of transient elastography *Psoriasis (Auckl)* 2018 May 9;8:21-29
 14. Jean-Paul Cervoni, Blandine Alby-Lepresle, Delphine Weil, Peng Zhong, François Aubin, Daniel Wendling, Eric Toussirot, Lucine Vuitton, Franck Carbonnel, Raphaële Blondet, Thierry Thévenot, Paul Calès , Elisabeth Monnet , Vincent Di Martino. A pragmatic non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with psoriasis, rheumatoid arthritis or Crohn's disease receiving methotrexate therapy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2020 Jan-Jun;44S:100003
 15. Mori S, Arima N, Ito M, Ueki Y, Abe Y, Aoyagi K, Fujiyama S. Incidence, predictive factors and severity of methotrexate-related liver injury in rheumatoid arthritis: a longitudinal cohort study. *Rheumatol Adv Pract.* 2020 Jun 5;4(2)
 16. Lee SW, Park HJ, Kim BK, Han KH, Lee SK, Kim SU, Park YB. Leflunomide increases the risk of silent liver fibrosis in patients with rheumatoid arthritis receiving Methotrexate. *Arthritis Res Ther.* 2012 Oct 29;14(5)