

# Propensity-Adjusted Association of Methotrexate With Overall Survival in Rheumatoid Arthritis

Mary Chester M. Wasko,<sup>1</sup> Abhijit Dasgupta,<sup>2</sup> Helen Hubert,<sup>3</sup>  
James F. Fries,<sup>4</sup> and Michael M. Ward<sup>2</sup>

# INTRODUCCIÓN

- La AR es una enfermedad asociada a reducción en la sobrevida (SMR=1,3-3).
- El uso de MTX reduciría el riesgo de mortalidad por cualquier causa un 60% y por causa cardiovascular un 70% (*Lancet 2002;359:1173–7*).
- Aquellos pacientes con buena respuesta al MTX tendrían mayor sobrevida (*Arthritis Rheum 2000;43:14–21*).

# INTRODUCCIÓN

- La severidad de la AR y las comorbilidades influyen la selección del tratamiento.
- En pacientes sin comorbilidades sería más fácil el tratamiento con MTX.
- Actualmente, las dosis de MTX utilizadas son superiores que en el pasado. Podría antes haberse subestimado el rol protector?

# OBJETIVOS

- Determinar la relación entre el uso de MTX y mortalidad en pacientes con AR.
- Determinar la relación entre la duración acumulada de MTX y mortalidad para determinar si el uso a largo plazo se asocia a mayor sobrevida.
- Especial atención en 2 asuntos:
  - Riesgo ajustado por la tendencia a iniciar y continuar MTX.
  - Evaluación de un posible sesgo en la asociación, debido a la interrupción selectiva de MTX inmediatamente antes de la muerte.

# MATERIALES Y MÉTODOS

- Estudio prospectivo y observacional.
- Pacientes con AR ( $\geq 18$  años, criterios ACR 1987) de 10 centros reumatológicos, 7 centros universitarios y 3 centros comunitarios de EEUU fueron reclutados para participar del Sistema de Información Médica sobre Artritis, Reumatismo y Envejecimiento entre 1981 y 2005.
- Se solicitaba a los participantes completar un cuestionario por correo (cada 6 meses) que preguntaba sobre características demográficas, estado de salud incluyendo HAQ DI y VAS, comorbilidades, medicación utilizada, visitas médicas y otras cuestiones relacionadas a la salud.

# RESULTADOS

**Table 1.** Characteristics of the study participants by use of MTX\*

	Overall (n = 5,626)	Ever used MTX (n = 2,920)†	Never used MTX (n = 2,706)‡
Age, mean $\pm$ SD years	57.1 $\pm$ 13.8	57.2 $\pm$ 13.4	59.3 $\pm$ 14.0
Sex, no. (%)			
Female	4,239 (75)	2,288 (78)	1,951 (72)
Male	1,387 (25)	632 (22)	755 (28)
Ethnicity, no. (%)			
White	5,045 (90)	2,621 (90)	2,424 (90)
Nonwhite	581 (10)	299 (10)	282 (10)
Education level, mean $\pm$ SD years	12.70 $\pm$ 2.65	12.95 $\pm$ 2.48	12.4 $\pm$ 2.8
RA duration at study entry, mean $\pm$ SD years	10.58 $\pm$ 10.26	9.43 $\pm$ 9.27	11.8 $\pm$ 11.1
Year of study entry, median (IQR)	1992 (1984, 1997)	1994 (1987, 1997)	1989 (1983, 1997)
BMI, mean $\pm$ SD kg/m <sup>2</sup>	26.51 $\pm$ 5.25	26.73 $\pm$ 5.67	26.31 $\pm$ 4.89
Rheumatology consultations during observation, no. (%)	3,921 (70)	2,223 (76)	1,727 (64)
HAQ DI score (0–3), mean $\pm$ SD	1.136 $\pm$ 0.782	1.228 $\pm$ 0.765	1.137 $\pm$ 0.814
Pain score (0–3), mean $\pm$ SD	1.252 $\pm$ 0.785	1.278 $\pm$ 0.778	1.234 $\pm$ 0.792
Followup time, mean $\pm$ SD months	81.4 $\pm$ 71.1	93.2 $\pm$ 73.9	69.0 $\pm$ 65.6

# RESULTADOS

**Table 1.** Characteristics of the study participants by use of MTX\*

	Overall (n = 5,626)	Ever used MTX (n = 2,920)†	Never used MTX (n = 2,706)‡
Age, mean ± SD years	57.1 ± 13.8	57.2 ± 13.4	59.3 ± 14.0
Sex, no. (%)			
Female	4,239 (75)	2,288 (78)	1,951 (72)
Male	1,387 (25)	632 (22)	755 (28)
Ethnicity, no. (%)			
White	5,045 (90)	2,621 (90)	2,424 (90)
Nonwhite	581 (10)	299 (10)	282 (10)
Education level, mean ± SD years	12.70 ± 2.65	12.95 ± 2.48	12.4 ± 2.8
RA duration at study entry, mean ± SD years	10.58 ± 10.26	9.43 ± 9.27	11.8 ± 11.1
Year of study entry, median (IQR)	1992 (1984, 1997)	1994 (1987, 1997)	1989 (1983, 1997)
BMI, mean ± SD kg/m <sup>2</sup>	26.51 ± 5.25	26.73 ± 5.67	26.31 ± 4.89
Rheumatology consultations during observation, no. (%)	3,921 (70)	2,223 (76)	1,727 (64)
HAQ DI score (0–3), mean ± SD	1.136 ± 0.782	1.228 ± 0.765	1.137 ± 0.814
Pain score (0–3), mean ± SD	1.252 ± 0.785	1.278 ± 0.778	1.234 ± 0.792
Followup time, mean ± SD months	81.4 ± 71.1	93.2 ± 73.9	69.0 ± 65.6

# RESULTADOS

**Table 1.** Characteristics of the study participants by use of MTX\*

	Overall (n = 5,626)	Ever used MTX (n = 2,920)†	Never used MTX (n = 2,706)‡
Comorbid conditions, no. (%)			
Hypertension	1,119 (20)	770 (26)	534 (20)
Coronary artery disease	198 (4)	129 (4)	114 (4)
Lung disease	590 (10)	520 (18)	264 (10)
Gastrointestinal disease	830 (15)	647 (22)	376 (14)
Liver disease	48 (1)	26 (1)	26 (1)
Diabetes mellitus	227 (4)	152 (5)	107 (4)
Cancer	204 (4)	190 (7)	87 (3)
Congestive heart failure	44 (1)	51 (2)	21 (1)
Stroke	56 (1)	40 (1)	27 (1)
Infections	544 (10)	329 (11)	215 (8)
Comorbidities, mean ± SD	1.13 ± 1.39	1.55 ± 1.54	1.06 ± 1.41
Medications, no. (%)			
Prednisone	2,245 (40)	1,556 (53)	875 (32)
TNF inhibitors	105 (2)	92 (3)	36 (1)
COX-2 inhibitors	139 (2)	144 (5)	49 (2)
NSAIDs	3,604 (64)	1,968 (67)	1,622 (60)
Non-MTX DMARDs	2,399 (43)	1,145 (39)	1,116 (41)



# RESULTADOS

**Patient characteristics and followup.** We enrolled 5,626 patients with RA for the present study. Patient characteristics at study entry are shown in Table 1. Patients were primarily middle-aged, female, and white, with a median duration of RA of 7.1 years at study entry. The median followup was 4.2 years (interquartile range [IQR] 1.7–9.6 years). During 40,722 patient-years of observation, 666 patients (12%) died.

# RESULTADOS

- El uso de MTX estuvo asociado a disminución del riesgo de muerte (HR 0.48; 95% CI 0.40-0.59).
- El uso de MTX estuvo asociado a una disminución del 70% en la mortalidad (HR 0.30; 95% CI 0.09-1.03).
- Iguales resultados fueron observados utilizando valores de covarianza y probabilidad inversa.
- El sexo masculino, la edad avanzada, mayor IMC y HAQ DI estuvieron asociados con menor sobrevida. También HTA, ICC, CA y enfermedad pulmonar.

**Table 2.** Association of MTX use with mortality, by multivariate Cox regression model with time-dependent covariates, adjusted for both baseline and time-dependent MTX propensity scores\*

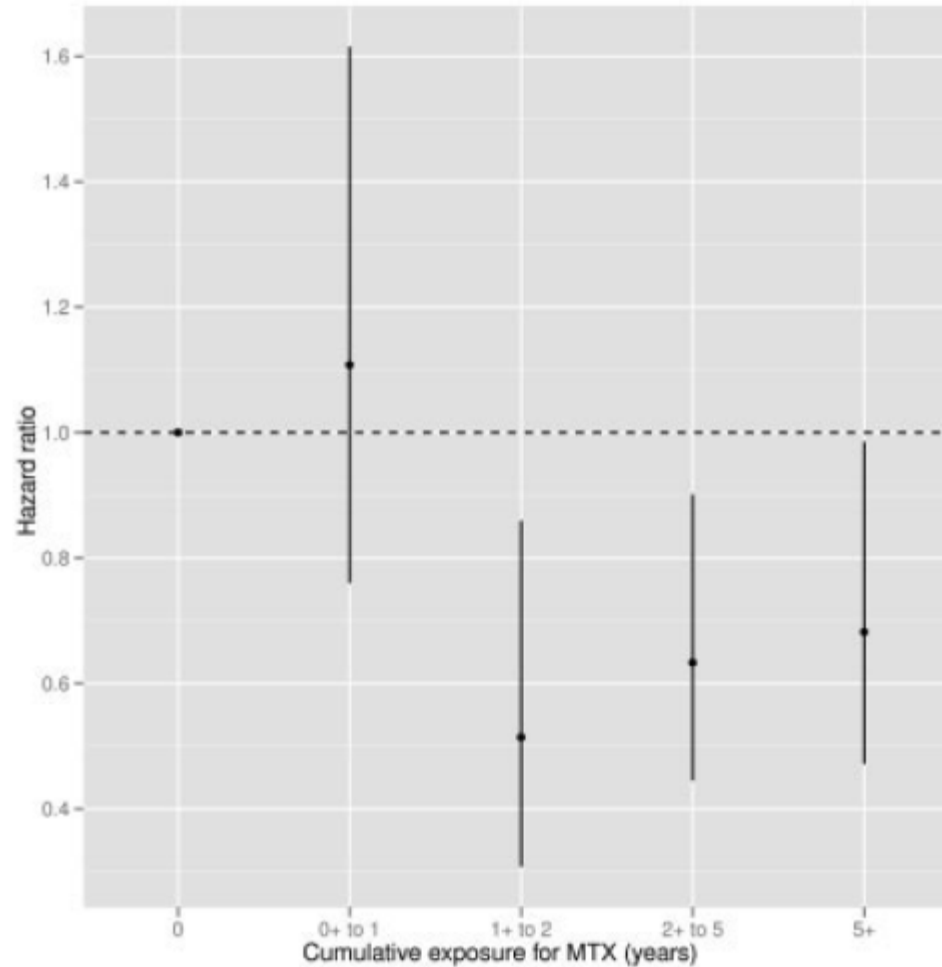
	HR (95% CI)	<i>P</i>
Age at study entry	1.06 (1.05–1.07)	<0.001
Education level	1.00 (0.97–1.03)	0.94
Sex (male vs. female)	2.57 (2.15–3.08)	<0.001
Ethnicity (nonwhite vs. white)	0.73 (0.49–1.09)	0.12
Disease duration at study entry	1.00 (0.99–1.00)	0.33
<b>BMI†</b>	–	<b>&lt;0.001</b>
Nonlinear†	–	<0.001
<b>HAQ DI score†</b>	–	<b>&lt;0.001</b>
Nonlinear†	–	0.003
Pain score	0.97 (0.86–1.09)	0.56
Rheumatology consultation	0.94 (0.79–1.13)	0.54
MTX	0.30 (0.09–1.03)	0.06
Time-dependent MTX propensity	2.91 (0.58–14.56)	0.19
<b>Prednisone</b>	1.72 (1.44–2.05)	<b>&lt;0.001</b>
NSAIDs	0.91 (0.77–1.08)	0.28
Non-MTX DMARDs	0.93 (0.77–1.12)	0.45
TNF inhibitors	0.61 (0.26–1.45)	0.26
COX-2 inhibitors	1.11 (0.673–1.84)	0.68
Hypertension	1.21 (1.00–1.45)	0.05
Coronary artery disease	1.03 (0.80–1.32)	0.82
<b>Lung disease</b>	1.43 (1.18–1.72)	<b>&lt;0.001</b>
Gastrointestinal disease	1.00 (0.83–1.20)	0.97
Liver disease	1.29 (0.67–2.48)	0.45
Diabetes mellitus	1.29 (0.98–1.71)	0.07
Cancer	1.39 (1.10–1.75)	0.005
<b>Congestive heart failure</b>	2.31 (1.74–3.06)	<b>&lt;0.001</b>
Stroke	1.16 (0.75–1.81)	0.51
<b>Infections</b>	0.65 (0.53–0.80)	<b>&lt;0.001</b>
MTX propensity at study entry	0.67 (0.42–1.08)	0.10

# RESULTADOS

- Para determinar si la asociación de MTX con mortalidad era variable durante el período de estudio, se hicieron 2 grupos: período temprano (1981-1991) y período tardío (1991-2006).
- En el análisis de propensiones, no hubo asociación de MTX con mortalidad en el período temprano (HR 2.099 [95% CI 0.24–18.33]) aunque sí demostró reducción en el riesgo de mortalidad en el período tardío (HR 0.07 [95% CI 0.009–0.569]).

# RESULTADOS

- Para descartar que dicha asociación era el resultado de la suspensión previa a la muerte, se utilizó un estudio de simulación.
- La suspensión de MTX era poco probable que estuviese asociado a una reducción en la mortalidad.
- Hubo beneficio luego de 1 año de uso de MTX y no aumentaba con la mayor duración.



**Figure 1.** Hazard ratios and 95% confidence intervals for the association of duration of methotrexate (MTX) use (as a time-dependent covariate) with survival, based on a multivariate Cox model. All covariates in the base model (shown in Table 2) were included except time-varying propensity for MTX use.

# DISCUSIÓN

- Estudio observacional y prospectivo a largo plazo (25 años) de una cohorte de pacientes muy numerosa ( $\approx$  6000 pacientes).
- Ajustes analíticos fueron realizados para el control de factores confundidores.
- MTX cuenta con un beneficio en la sobrevida de pacientes con AR, más allá de los efectos en la actividad inflamatoria y capacidad funcional.

# DISCUSIÓN

- No había datos completos sobre tabaquismo y esta variable no se incluyó en el análisis.
- La dosis de MTX no estaba disponible y su relación con la mortalidad no pudo establecerse.
- El análisis de la información (autoinformes) se hizo sin la confirmación del médico tratante.
- La cohorte analizada era homogénea y no había diferencias en la etnia (la mayoría caucásicos).

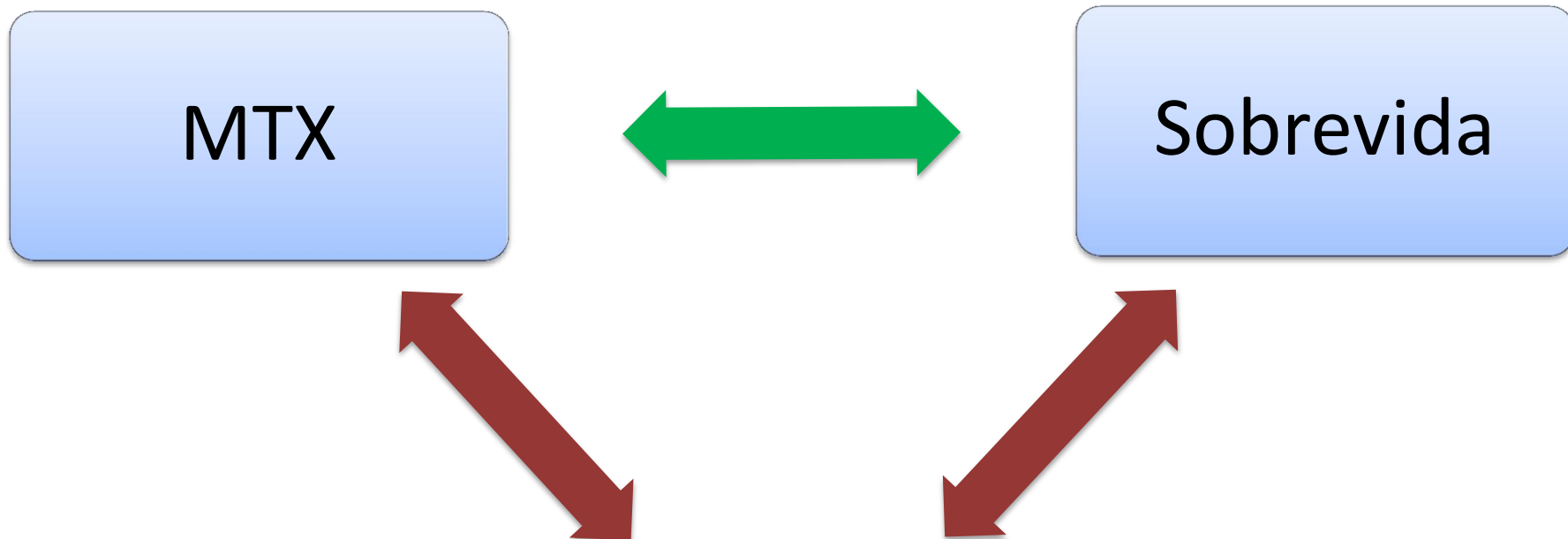


Propensity-Adjusted Association of Methotrexate With Overall Survival in Rheumatoid Arthritis. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*

# Marco de referencia

- a) Situación actual, bibliografía.
- b) Antecedentes e información específica.
- c) Calidad de la información previa
- d) Se justifica un estudio de este tipo.

# Objetivos. Causalidad.



Co-morbilidades. Estadio de la enfermedad. Suspensión de tratamiento previo al fallecimiento. Otros tratamientos. Edad. Año de ingreso del paciente a la cohorte. Suspensión y re exposición al MTX durante el período de seguimiento. Pérdida de seguimiento.

# Métodos Diseño del estudio. Cohorte dinámica.

## Asociación entre MTX y Sobrevida

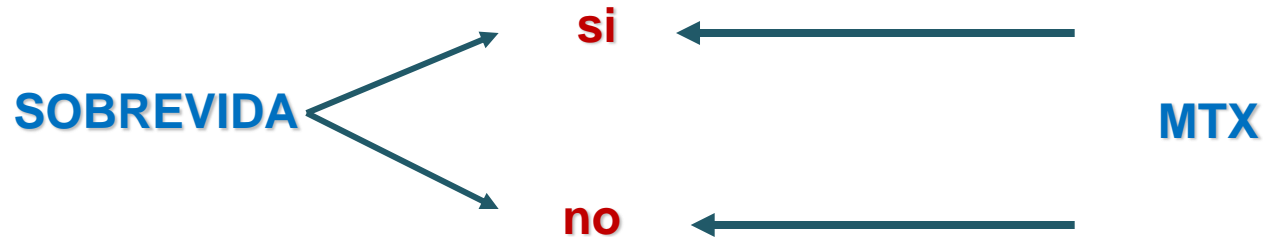
Desde el factor de exposición

**COHORTE**



Desde el evento

**CASOS Y CONTROLES**



# Estudio de cohorte dinámica

- El investigador no controla la intervención, observa sus efectos.
- Contesta: ¿cuál es el efecto (evento) que provoca este factor (causal) al que se expone el sujeto?
- Compara un grupo de sujetos expuestos vs no expuestos.
- Puede estudiar varios efectos ante una misma exposición
- Puede estudiar la relación temporal.
- En la modalidad prospectiva puede demandar mucho tiempo.
- Si el evento no es frecuente aumenta el n.

# Diferencias

## **Caso/control**

- Desde el evento hasta la exposición
- caso: es el que tuvo el evento y me fijo si estuvo expuesto.
- Control se elige según las Cx.
- En general hay más controles.
- retrospectivo

## **Cohorte**

- Desde la exposición.
- Personas que compartan iguales Cx.
- Tomo los expuestos y me fijo quienes tienen el evento.
- Puede ser prospectivo o retropectivo.
- Menos sesgos

# Muestreo/criterios de elegibilidad

- Norteamérica (3 comunidades)
- Entre los años 1981-2005 (25 años).
- > de 18 años
- Dco de acuerdo a criterios de la ACR.

## Elementos de medición:

1. Cuestionario bi-anual. Validado?
2. Muerte a.

# Propensity Score

- Inferencia causal:
  - Efecto causal del tratamiento sobre los estratos.
- ➔ Modelo de regresión paramétrico para el outcome.
- ➔ Modelos saturados
- ➔ Métodos basados en propensity score (estratificación, matching)



# En el estudio..

**PS: Probabilidad de recibir MTX condicional al conjunto de variables de confusión que presenta la persona.**

- Ejemplo:

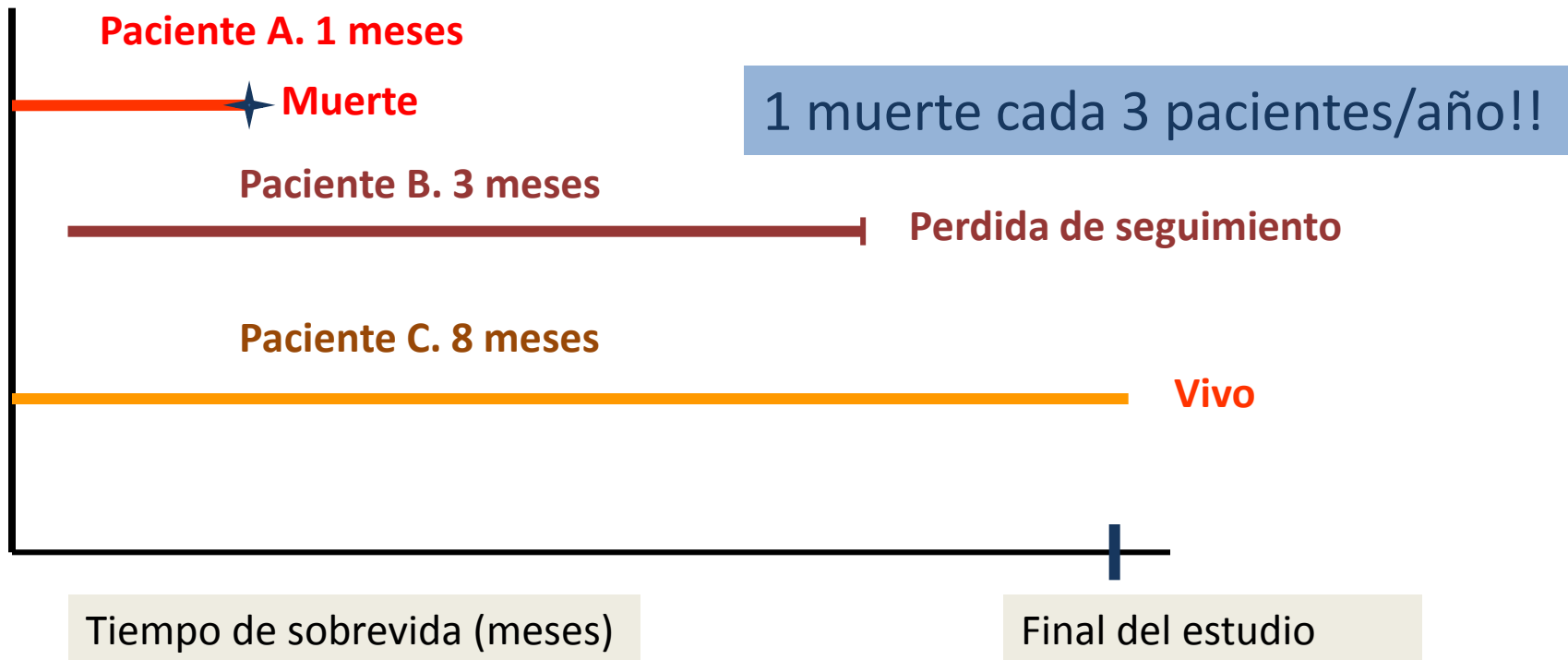
$L_1$ : AR activa (si/no= 0; 1)

$L_2$ : comorbilidad (si/no= 0; 1)

Tenemos 4 estratos  $(L_1, L_2)$ : (0, 0); (1, 1); (0,1); (1, 0)

# Tiempo hasta un evento

- Solo toma valores mayores a cero. No se puede calcular media ni mediana
- Existen las observaciones censuradas



# Datos Censurados

- No se conoce su valor numérico, solamente si es mayor o menor que un valor determinado.
- Cuando nos importa un dato censurado? Depende del objetivo.
- Ej principal outcome muerte Es independiente la censura?

**Paciente B. 3 meses**

**Perdida de seguimiento**

Censura a izquierda: el tiempo en el que se pierde el paciente es menor que el seguimiento

**Paciente C. 8 meses**

**Vivo**

Censura a derecha: la pérdida de seguimiento se produce cuando termina el estudio (no se en cuanto tiempo ocurrirá el evento)

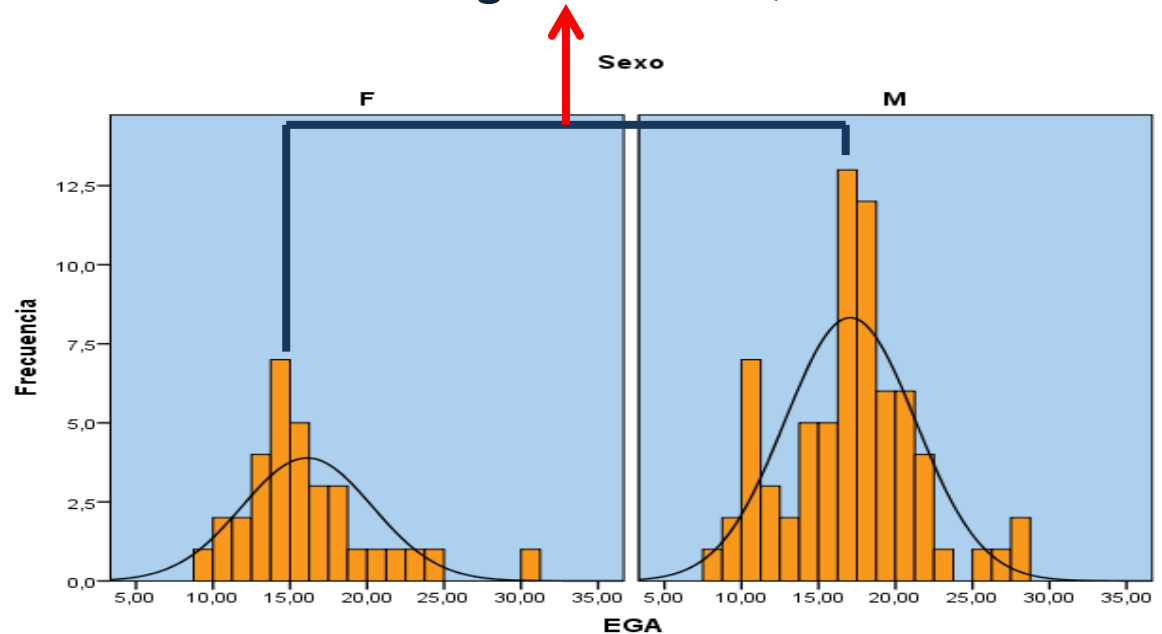
Tiempo de sobrevida (meses)

Final del estudio

# Que utilizo para analizar el tiempo hasta un evento?

- Media
- Mediana
- Test t para comparar 2 muestras
- Histograma

Esta distancia es significativa? Que valores utilizo?



Paciente	1	2	3	4	5	6	7
Escenario 1	3	4	6	8	10	14	15
Escenario 2	3	4	6	8°	10	14°	15

# Tiempo hasta un evento: técnicas modificadas

- Descriptivo/gráfico: Kaplan Meier
- Comparar dos muestras: Test de COX Mantel/test de Gehan.
- Predictores de una variable: Regresión de Cox

# Función de riesgo

- La probabilidad de que tenga el evento en el momento siguiente
- Probabilidad condicional en la unidad de tiempo

Prob (  $t < T \leq t + 1$  sabiendo que  $T > t$  )

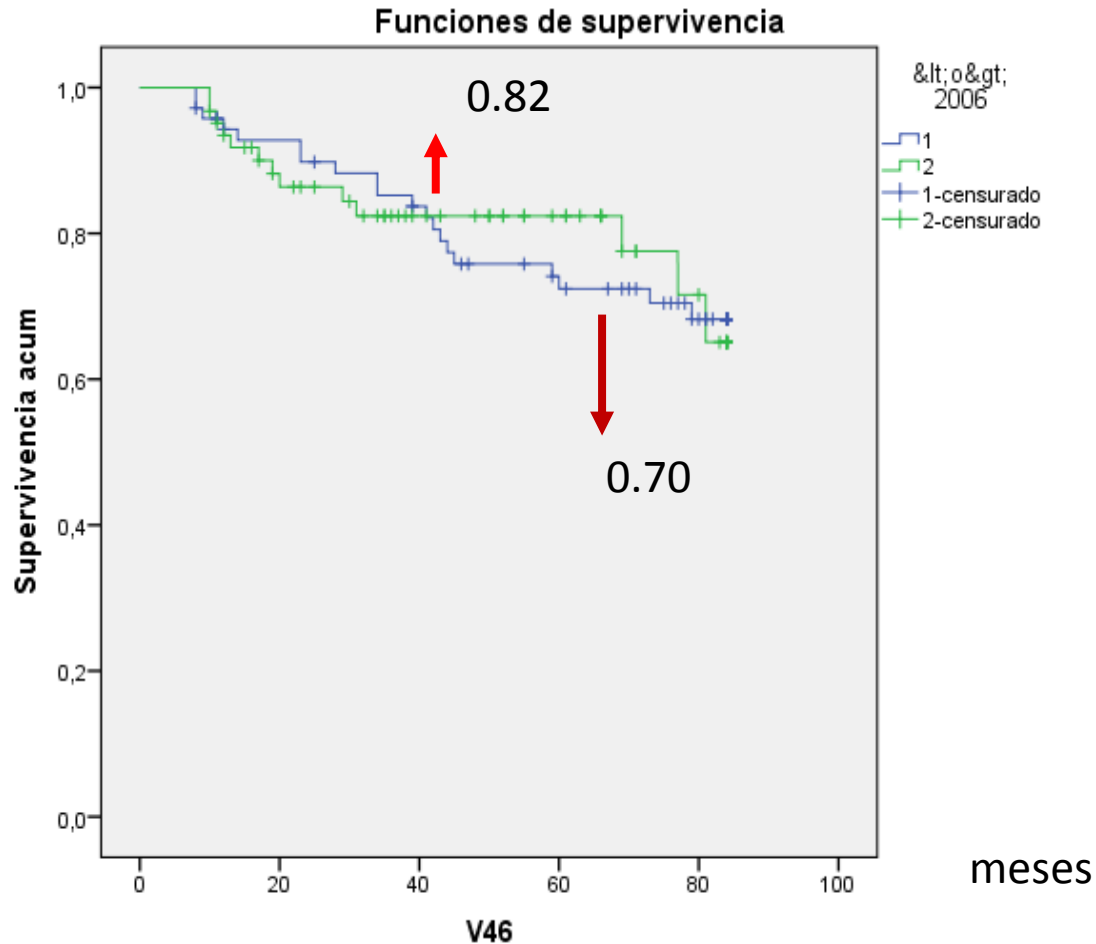


Tiempo de  
seguimiento



Tiempo hasta el  
evento

# Que forma tiene?



Probabilidades  
estimadas de que  
sobreviva

En KM se asume que los datos censurados son independientes.

- Entonces: si las probabilidades son independientes...

(La p de vivir al 1 día) x (la p de vivir al segundo día) x (la p de vivir el 3 día) x (la p de vivir el 4 día) = es la p de vivir mas de 4 días



# Ejemplo

Tpo (meses)	N=	n con evento	N-n	P	S
0	10	0	10		
2	10	1	9	9/10	0.9
6	8	1	7	7/8	$0.9 \times 0.87 = 0.78$
7	7	2	5	5/7	$0.78 \times 0.71 = 0.55$

# Entonces....

Tiempo	S
$0 < T \leq 2$	1
$2 < T \leq 6$	0.9
$6 < T \leq 7$	0.78
$7 < T \leq 10$	0.55

Para conocer la precisión podemos obtener también el error estándar y el IC 95% (fórmula de Greenwood)

$$S(t) \times (\pm 1.96 \times ES(S(t)))$$

La dificultad es que el IC 95% puede pasar por 0. para evitarlo se hace una transformación logarítmica





# Hasta donde se informa

- *Podría perder confiabilidad en un numero menor a 10-15 pacientes, dado que a medida que pasa el tiempo la variabilidad es mayor*

# Mantel-Cox

- Se acuerdan de los observados – los esperados?(datos categóricos  $\chi^2$ )
- En este caso se puede calcular los datos esperados y compararlos con los observados.
- Que pasa si esta diferencia es grande?

# Se calcula

- $Z = (O - E) / \sqrt{v}$   Log Rank test
  - $V =$  varianza
  - Para distribución  $\chi^2$
  - $U = (O - E)^2 / v$   Tabla  **Valor  $p$**
-  Test de Mantel COX

# Test de Geham

- Tiene la misma base solamente que le da mas peso a las diferencias observadas en los primeros tiempos.
- Que método elegir:

**Si RR se mantiene cte**

**Mantel Cox**

**Si RR es mas potente en los primeros tiempos**

**Geham/Taron-Ware**

**Si RR es mas potente en los últimos tiempos**

**Harrington-Fleming**

# Comparación de tres o más muestras

- $H_0 = S_1(t) = S_2(t) = S_3(t) = S_4(t) \dots$



# Modelos de regresión

- Se utilizan para se intenta explicar la variable respuesta (v dependiente) en base a variables explicativas (v. independientes).
- Cox puede estimar los coeficientes sin necesidad de suponer distribución normal.

$$(g(\mu(Y | x_1, \dots, x_k))) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_k x_k).$$



# Modelo de riesgo proporcional

- $h_2(t)/h_1(t)=\phi$   HR (positivo, cte y no depende del tiempo) si es muy diferente en diferentes momentos no parece razonable calcular un valor
- $h_2(t) = \phi \times h_1(t)$   HR es el factor por el que se multiplica el riesgo cuando se administra 2 en vez de 1
- $H_0 = \phi = 1$  o  $h_2(t) = h_1(t)$

# Función de riesgo acumulado

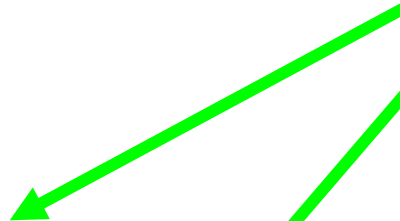
- La función de riesgo acumulado es la integral de  $h(t)$ , de esta manera vamos calculando cuanto suma los riesgos a cada momento del seguimiento.
- Que significa esto?

# Regresión logística

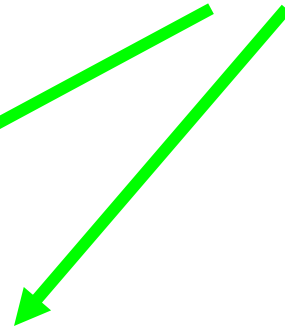
- $\ln(p/1-p) = \alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 \dots$



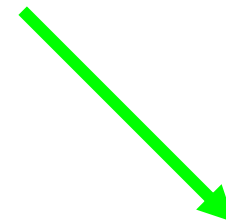
$$h(t) = h_0(t) e^{\beta_1 X_1} e^{\beta_2 X_2} e^{\beta_p X_p} \dots$$



No hay interacciones  
**(Supuesto)**



El HR de la variable x es el mismo cualquiera sea el tiempo t. **(Supuesto)**



Si X es una variable numérica el RR es el mismo cuando aumenta 1 unidad la variable X (de 10 a 11 o de 100 a 101). **(Supuesto)**

- El modelo no necesita suponer distribuciones.
- Supone que todas las funciones Hazard tienen la misma forma (no se puede comparar un método Qx con uno medico)
- Los coeficientes  $\beta$  dependen de rangos de tiempo.

# Extensiones del modelo de Cox: co variables dependientes del tiempo.

- Podría pensarse en pacientes que durante el seguimiento tienen un nuevo factor de riesgo que antes no tenía. (neutropenia post tratamiento oncologico)

$$h(t) = h_0(t) e^{\beta_1 X_1} e^{\beta_2 X_2} e^{\beta_p X_p(t)}$$

Este modelo ajusta sin suponer riesgo proporcional

Donde  $X_p$  depende del tiempo y vale

$X_p = 1$  si tuvo neutropenia y

$X_p = 0$  si no la tuvo

Ej: transplante

Que variable dependiente del tiempo se debería tenerse en cuenta?

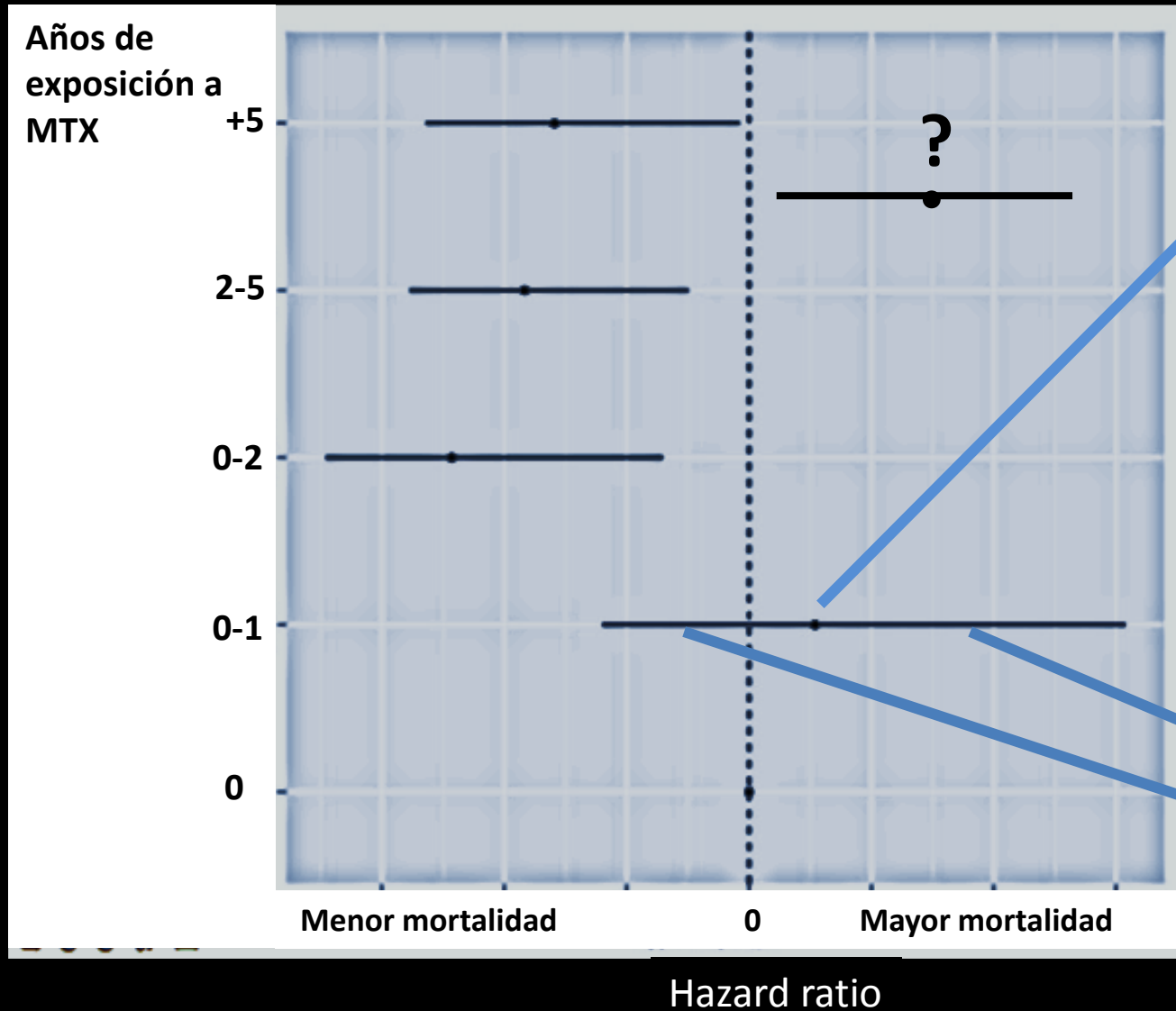
# Modelo de Cox estratificado

- Cuando una variable es categórica y no es razonable pensar en riesgo proporcional. Tratamiento Qx y medico se puede hacer un gráfico, pero no se puede comparar los dos grupos.
- La variable no forma parte del objetivo principal del estudio pero no parece razonable asumir riesgo proporcional.
- Puedo hacer las curvas y ver como se comportan

# Resultados

- Motivos de muerte:
- Perdida de seguimiento.

# Resultados



Medida de tendencia central

IC 95%, Que significa?





**Cual es el nivel de adherencia esperado para que la droga tenga eficacia en patologías crónicas? Aprox entre 75% (antiHTA) a 95% (ARV)**

# Conclusiones

Pregunta adecuada?

Es útil conocer la sobrevida en esta cohorte.

Técnicamente muy bien planteado.

PS resuelve varios sesgos, sin embargo los potenciales errores no conocidos difícilmente se distribuyan homogéneamente. Si no se consideraron todas las variables que pueden inducir error el modelo no es correcto

Pregunta adecuada?

TEMPORALIDAD. GRADIENTE DE RESPUESTA

# Conclusiones II

## Sesgos/confusores a tener en cuenta

- Adherencia e interacciones (Eficacia/seguridad).
- Es MTX (inmunomodulador) que disminuye la mortalidad por descenso de mediadores inflamatorios o por disminuir las complicaciones de la AR.
- Los que tomaban el MTX se controlaban más su salud y por lo tanto tenían más dcos de sus co-morbilidades mejor control de las mismas.

## Validez externa

- Los participantes fueron de 3 comunidades en EEUU difícil de extrapolar las características sociodemográficas/farmacológicas en otras poblaciones