

# 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\*

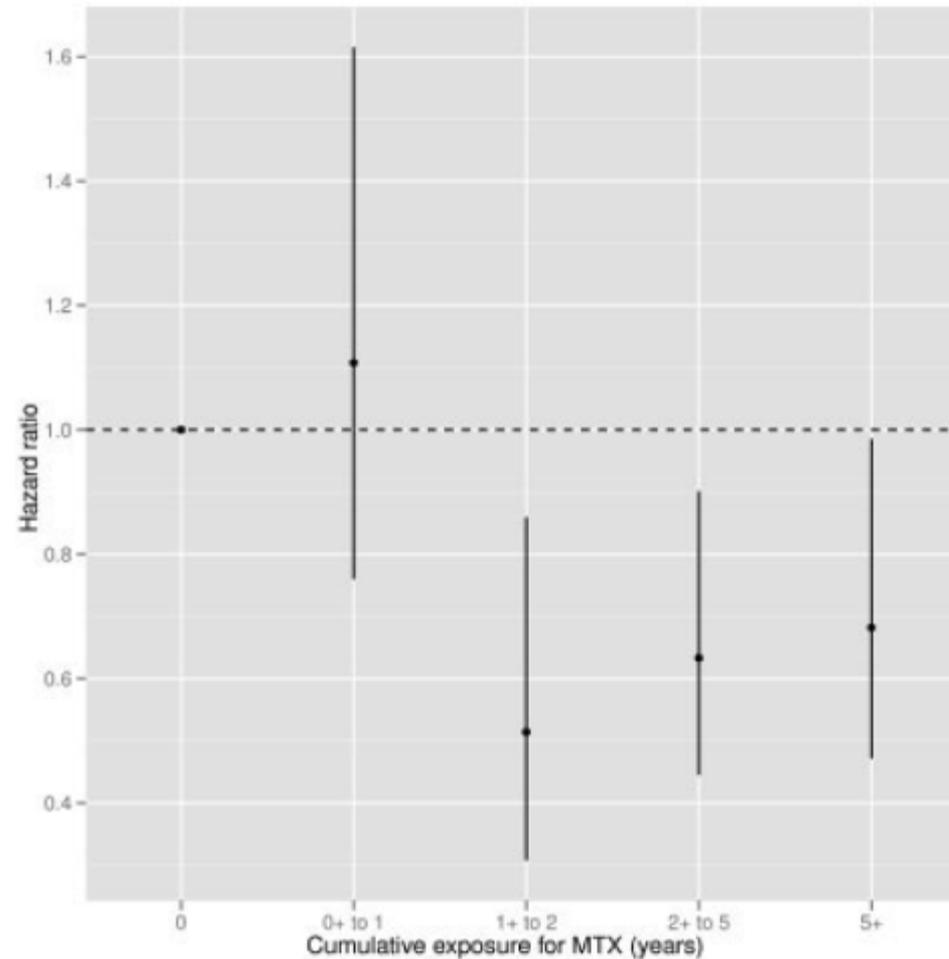
	HR (95% CI)	<i>P</i>
Age at study entry	1.06 (1.05–1.07)	<0.001
Education level	1.00 (0.97–1.03)	0.94
Sex (male vs. female)	2.57 (2.15–3.08)	<0.001
Ethnicity (nonwhite vs. white)	0.73 (0.49–1.09)	0.12
Disease duration at study entry	1.00 (0.99–1.00)	0.33
<b>BMI†</b>	–	<b>&lt;0.001</b>
Nonlinear†	–	<0.001
<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).