

Marco Bellizzi

Area Scientifico Culturale Geriatria; Dirigente Farmacista ASST Valtellina ed Alto Lario Ospedale di Sondrio

Correlazione tra farmaci antipertensivi e rischio di cancro alla pelle in persone ultrasessantacinquenni: uno studio di coorte basato sulla popolazione

Association between antihypertensive medications and risk of skin cancer in people older than 65 years: a population-based study.

Aaron M. Drucker MD ScM, Loes Hollestein PhD, Yingbo Na MSc, Martin A. Weinstock MD PhD, Wen-Qing Li MD PhD, Husam Abdel-Qadir MD PhD, An-Wen Chan MD DPhil. CMAJ 2021 April 12;193:E508-16. doi: 10.1503/cmaj.201971

Il carcinoma dei cheratinociti (chiamato anche cancro della pelle 'non melanoma') include il carcinoma basocellulare ed il carcinoma squamocellulare, due dei tumori maligni più comuni negli USA. Ogni anno, negli Stati Uniti ed in Canada, ne vengono diagnosticati 5,4 milioni e 76.000 casi, rispettivamente. Il melanoma è la quinta neoplasia più diffusa che consta di 83.362 casi annuali e 10.000 morti, con tassi di incidenza aumentati del 10% tra il 2005 ed il 2015. Si stima che vi siano più di 8.000 nuovi casi di melanoma e 1.300 morti ad esso correlate. Vista l'alta incidenza dei tumori della pelle è di fondamentale importanza focalizzare l'attenzione sui fattori di rischio al fine di poterne ridurre il trend.

L'esposizione alle radiazioni ultraviolette (UV) è il più rilevante fattore di rischio associato al cancro della pelle. La fototossicità, dovuta all'interazione tra i raggi UV e le strutture molecolari dei farmaci che acquisiscono potenziale tossicità, può portare ad un aumento della cancerogenicità dell'esposizione ai raggi solari.

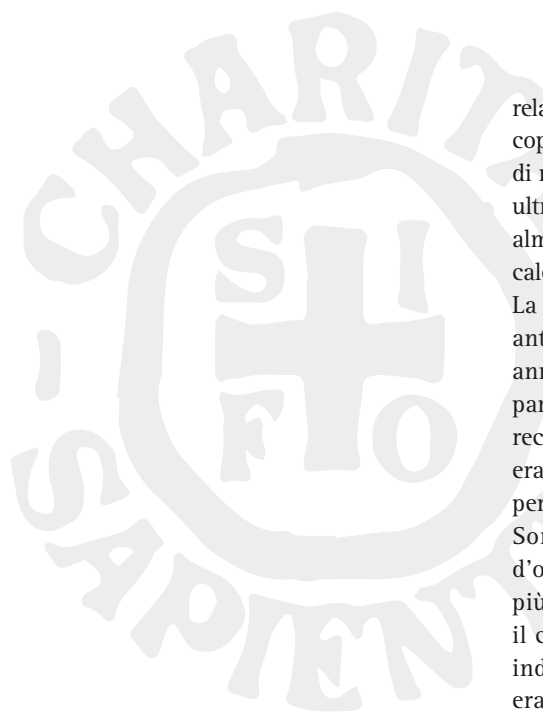
I farmaci antipertensivi sono prescritti a circa 1 adulto su 5; tra questi, i diuretici tiazidici, i calcio antagonisti, i β -bloccanti, i bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARB) e gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) hanno tutti mostrato una certa fototossicità. L'idroclortiazide, nella fattispecie, è un farmaco d'elezione per il trattamento dell'ipertensione ed è considerata, a buon diritto, la molecola più fototossica della categoria.

A tal proposito, una nota informativa diramata dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) pone l'attenzione sul rischio di tumori cutanei non melanoma (carcinoma a cellule basali, carcinoma a cellule squamose) correlati all'utilizzo dell'idroclortiazide.¹

Due studi caso-controllo promossi dall'*Health Canada*, dall'EMA e dalla FDA suggeriscono una correlazione significativa tra l'utilizzo prolungato di idroclortiazide e l'aumento del rischio di carcinoma dei cheratinociti. Le correlazioni si sono rivelate più deboli, invece, per l'utilizzo di tiazidici e lo sviluppo di melanoma.

METODI

Partendo dai database sanitari dell'Ontario, Canada, che contengono sia i dati degli assistiti coperti dall'*Ontario Health Insurance Plan* (OHIP), che copre i costi



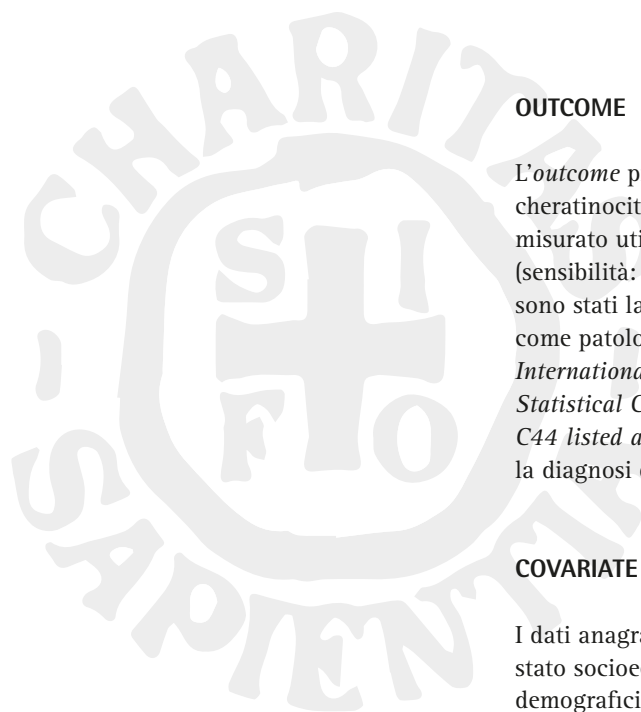
relativi agli ingressi ospedalieri ed alle visite mediche, sia i dati degli assistiti coperti dall' *Ontario Drug Benefit plan* (ODB) che copre i costi relativi all'acquisto di medicinali per le persone anziane, si è posta l'attenzione sui dati riferiti agli ultrasessantacinquenni, individuando come gruppo esposto quello che aveva ricevuto almeno una prescrizione di farmaci antipertensivi quali tiazidici, ACE-inibitori, ARB, calcio-antagonisti o β -bloccanti tra il 1 gennaio 1998 ed il 31 dicembre 2016.

La 'data indice' è stata individuata come la data di prima prescrizione antipertensiva inserita nel piano ODB. Utilizzando una finestra temporale di un anno, sono stati estrapolati i soli soggetti con età ≥ 65 anni o, in alternativa, a partire dall'anno 1991, a seconda di quale dei due parametri adottati fosse più recente e prossimo allo studio effettuato al fine di escludere i soggetti per i quali erano già stati prescritti farmaci antipertensivi, fototossici o immunosoppressori per un periodo di almeno 3 mesi (90 giorni) di terapia in periodi di 180 giorni. Sono stati, inoltre, esclusi tutti i pazienti che avevano ricevuto un trapianto d'organo nei 17 anni precedenti al 1 gennaio 1998 in quanto presentavano un più elevato rischio di sviluppare tumori cutanei. A seguire, è stato effettuato il confronto tra ogni individuo appartenente al gruppo esposto rispetto a due individui di pari età (± 30 giorni di differenza massima) e sesso per i quali era stata prescritta una terapia non antipertensiva entro 30 giorni dalla 'data indice' individuata (gruppo 'non esposto'), ad esclusione dei soggetti che avevano assunto farmaci non antipertensivi fototossici o immunosoppressori. La data indice per i soggetti non esposti è stata quindi riferita alla prima prescrizione di farmaci non antipertensivi. Ad ogni modo, ciò non ha implicato che ai soggetti assegnati inizialmente al gruppo dei non esposti non fosse possibile passare nel gruppo degli esposti, nel caso in cui in periodi successivi all'assegnazione originaria avessero ricevuto una prescrizione di farmaci antipertensivi.

Inoltre, sono stati esclusi sia i soggetti che presentavano una pregressa storia anamnestica di carcinomi dei cheratinociti o di melanomi, sia i soggetti per i quali erano stati diagnosticati melanomi o carcinomi dei cheratinociti entro un anno dalla prima prescrizione di antipertensivo, oltre i soggetti deceduti prima di aver completato un anno intero di *follow-up* o non più coperti dalla OHIP. Partendo dalla coorte complessiva di utenti utilizzatori sono state create delle sotto-coorti farmaco-specifiche stratificate per classe di antipertensivo; i soggetti per i quali erano state prescritte associazioni di farmaci appartenenti a classi differenti sono stati inclusi in entrambe le sotto-coorti considerate. I soggetti inclusi nelle sotto-coorti iniziali hanno contribuito al dato persona-tempo solo relativamente al gruppo di partenza considerato; oltre a ciò, non è stato tenuto in conto l'eventuale *switch* di gruppo qualora, rispetto alla prescrizione di partenza, fossero state prescritte differenti terapie antipertensive.

ESPOSIZIONE

Per ciascuna coorte iniziale l'esposizione è stata riferita alla dose cumulativa della classe antipertensiva considerata (tiazidici, ACE inibitori, ARB, calcio-antagonisti, β -bloccanti) comprensiva delle variazioni nel tempo. Inoltre, al fine di standardizzare la dose cumulativa, sono state calcolate delle *Defined Annual Dose* calcolate a partire dai valori di *Defined Daily Dose* (DDD) dei farmaci inseriti nelle liste della WHO (www.whooc.no/atc_ddd_index/). Il calcolo si è basato sulla divisione tra dose cumulativa e *Defined Annual Dose* (DDD x 365 giorni) per ciascun farmaco utilizzato.



OUTCOME

L'*outcome* primario individuato è stato la diagnosi primaria di carcinoma dei cheratinociti (comprendente sia carcinomi a cellule basali sia a cellule squamose), misurato utilizzando un algoritmo basato sui dati estrapolati dai database OHIP (sensibilità: 83% -85%, specificità: 93% -99%). Gli *outcome* secondari individuati sono stati la diagnosi del carcinoma cheratinocitario in stato avanzato (inteso come patologia mortale o che necessita di interventi di chirurgia complessa, *International Classification of Diseases, 9th Revision 173 or International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision C44 listed as a cause of death in the Ontario Registrar General Death database*) e la diagnosi di melanoma.

COVARIATE

I dati anagrafici (età di riferimento, sesso, luogo di residenza urbano o rurale, stato socioeconomico) dei soggetti eleggibili sono stati estrapolati dai registri demografici dell'Ontario (*Ontario Registered Persons Database*). Sono stati, pertanto, valutati parametri quali: stato ipertensivo prima e dopo la data indice; indice di comorbidità *Charlson-Devo* calcolato in una finestra temporale di 2 anni considerando i ricoveri ospedalieri; visite mediche ambulatoriali (medici medicina generale) ed ospedaliere nei 12 mesi precedenti alla data indice (per ridurre i *bias* legati all'assistenza sanitaria); esposizione clinicamente significativa (almeno 180 giorni compresi in un periodo di 365 giorni durante il *follow-up*) a farmaci immunosoppressori o fototossici durante il *follow-up*.

ANALISI STATISTICA

È stata effettuata un'analisi statistica (regressione del rischio multi-variabile, funzioni *spline* cubiche) *ad hoc* per ciascuna delle coorti delle 5 classi di antipertensivi esaminate al fine di aggiustare la correlazione tra esposizione ai farmaci ed *outcome* (carcinoma dei cheratinociti, carcinoma dei cheratinociti avanzato, melanoma) tenendo conto del rischio di morte correlato. La dose cumulativa di ciascuna classe di antipertensivo considerata ha rappresentato l'esposizione primaria variabile nel tempo (*time-varying covariate*). Le *Defined Annual Dose* partono da un valore basale compreso tra 0 - 0.5 unità, ma diverso da 0. I soggetti assegnati sin da subito al gruppo dei 'non esposti' hanno contribuito al valore persona-tempo limitatamente al periodo in cui non sono stati esposti ad un farmaco antipertensivo. L'introduzione di una terapia basata su un farmaco appartenente ad una delle classi considerate ha successivamente spostato i soggetti nel 'gruppo esposti', come già sopra chiarito. L'analisi ha riguardato il tempo intercorso tra data indice e diagnosi di cancro della pelle, morte o cancellazione dalle liste di eleggibilità OHIP per un tempo ≥ 90 giorni o dal 31 dicembre 2017.

RISULTATI

Dei 2.630.956 pazienti a cui era stato prescritto un farmaco antipertensivo tra il 1998 e il 2016 sono risultati eleggibili, dopo l'applicazione dei criteri di esclusione, un totale di 302.634 pazienti (gruppo esposto). Al gruppo dei non

esposti sono stati assegnati 605.268 soggetti (Figura 1). I soggetti trattati con farmaci antipertensivi ma esclusi perché non eleggibili (218.614) tendevano ad esser più anziani e ad aver ricevuto un maggior numero di visite mediche, nonostante presentassero caratteristiche simili agli eleggibili. I farmaci più comunemente prescritti sono stati gli ACE-inibitori (112.723, 37%), seguiti da diuretici tiazidici (87.725, 29%), β -bloccanti (68.218, 23%), calcio-antagonisti (50.533, 17%) e ARB (26.317, 9%). Al basale, il numero di visite mediche e l'indice di comorbidità *Charlson-Deyo* hanno mostrato valori simili tra pazienti esposti e non esposti, nonostante i primi mostrassero una maggior probabilità di diagnosi di ipertensione (70% contro 23%).

N.B. tutti i dati relativi alle analisi statistiche sono riscontrabili al seguente indirizzo:

www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.201971/tab-related-content (Appendix, Table S1 – S12)

Nella coorte iniziale dei tiazidici, il 10% dei soggetti eleggibili esposti inizialmente (8768 su 87.525) e l'11% dei soggetti eleggibili esposti in tutte le fasi dello studio hanno sviluppato un carcinoma dei cheratinociti; l'1.5% degli esposti (1.302) e dei non esposti (2.559) hanno sviluppato un carcinoma avanzato e lo 0.3% degli esposti e dei non esposti (564) hanno sviluppato un melanoma.

La somma degli 'anni-persona' del totale dei *follow-up* considerati ha fatto registrare un valore di 2.426.593 (mediana = 8.9 anni, *range* interquartile 4.6 - 13.7) e 40 decessi attribuiti al carcinoma dei cheratinociti. In tutti i gruppi basali esaminati durante il *follow-up* si è registrato il decesso del 34% dei pazienti per cause non correlate al carcinoma dei cheratinociti.

L'aumento dell'esposizione ai tiazidici è stato correlato ad un aumento del tasso di carcinoma cheratinocitario (*Hazard Ratio* aggiustato per incremento di *Defined Annual Dose* = 1.08, IC 95% 1.03-1.14) e melanoma (HR aggiustato = 1.34, IC 95% 1.01-1.78). La correlazione tra esposizione ai tiazidici e carcinoma cheratinocitario avanzato ha palesato ordini di grandezza del tutto simili alla correlazione con il carcinoma dei cheratinociti in generale, seppur mostrando intervalli di confidenza più ampi (HR aggiustato = 1.07, IC 95% 0.93-1.23). Le funzioni cubiche *spline* hanno mostrato un rafforzamento della correlazione sia tra incremento dell'esposizione a tiazidi e carcinoma dei cheratinociti (Figura 2) sia tra incremento dell'esposizione a tiazidi e carcinoma cheratinocitario avanzato (Figura 3), mentre le stime degli effetti sullo sviluppo di melanomi in risposta ad incrementi dell'esposizione sono diventate sempre più imprecise per valori di *Defined Annual Dose* maggiori di 10 (Figura 4).

In pazienti esposti a *Defined Annual Dose* di farmaci tiazidici > 7,5 unità, in confronto a valori di 0 - 0.5 unità, è stato registrato un aumento del 44% del tasso di carcinoma dei cheratinociti (HR aggiustato = 1.44, 95% CI 1.35-1.54), del 52% del tasso di carcinoma cheratinocitario avanzato (HR aggiustato = 1.52, 95% CI 1.29 - 1.79) e del 60% del tasso di melanoma (HR aggiustato = 1.60, 95% CI 1.10 - 2.32).

Le altre variabili che hanno correlato in maniera indipendente con il carcinoma dei cheratinociti nel gruppo basale esposto ai farmaci tiazidici sono state: età (per anno in più, HR aggiustato = 1.02); sesso maschile (HR aggiustato = 1.42, 95% CI 1.38 - 1.45); residenza rurale (HR aggiustato = 1.12, 95% CI 1.08 - 1.16); appartenenza a classi di reddito più alte (HR aggiustato = 1.32, 95% CI 1.29 - 1.36); utilizzo di farmaci immunosoppressori (HR aggiustato = 1.38, IC 95% 1.29 - 1.48); utilizzo di farmaci fototossici (HR aggiustato = 1.09, 95% CI 1.06 - 1.12). Nelle coorti comprendenti l'esposizione ad altre classi di farmaci

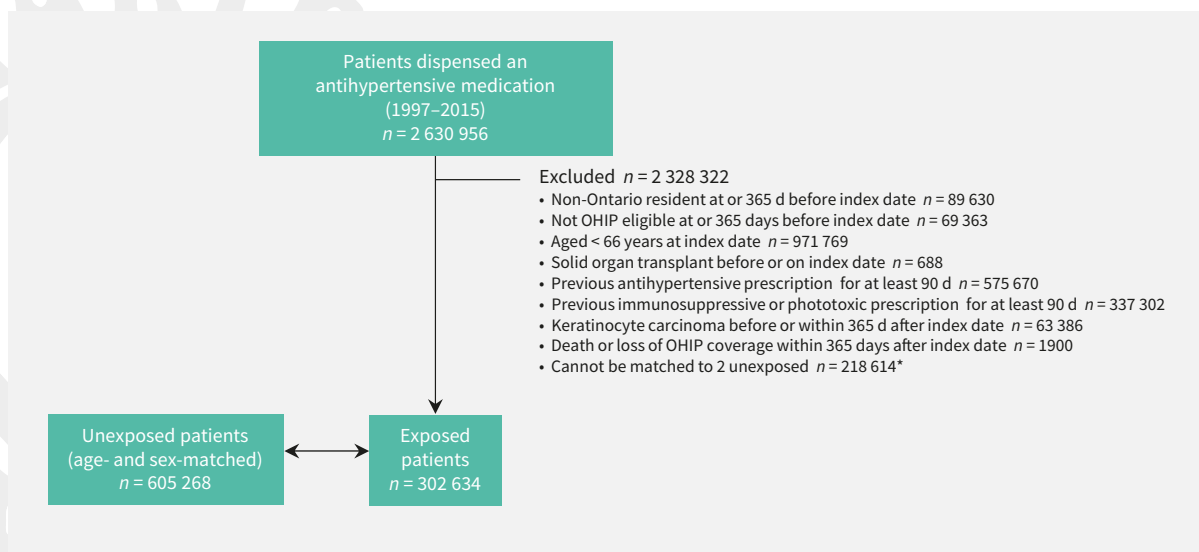


Figura 1. Diagramma di flusso dei soggetti. (OHIP = Ontario Health Insurance Plan) *Le caratteristiche dei soggetti nuovi utilizzatori di farmaci antipertensivi esclusi perché non eleggibili sono riscontrabili nell'Appendice 1, Tabella S1 (www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.201971/tab-related-content).

antipertensivi, la correlazione tra utilizzo degli stessi e carcinoma cheratinocitario, carcinoma cheratinocitario avanzato e melanoma ha mostrato valori incoerenti e statisticamente non significativi.

INTERPRETAZIONE

Lo studio ha mostrato un significativo incremento dal tasso di carcinomi dei cheratinociti e di melanomi in correlazione all'aumento cumulativo dell'utilizzo di diuretici tiazidici, al contrario di quanto è stato visto con l'utilizzo di altre categorie di antipertensivi notoriamente non fototossiche, per le quali la correlazione è risultata debole e non significativa. Tali dati sono stati rafforzati da due studi caso-controllo condotti in Danimarca che hanno mostrato come dosi cumulative di idroclortiazide superiori a 50.000 mg (equivalenti a 5,5 unità di *Defined Annual Dose*) sono state associate ad incrementi del 29% e del 400% delle probabilità di sviluppare, rispettivamente, carcinoma basocellulare e carcinoma squamocellulare.^{2,3} Un'ulteriore metanalisi ha confermato la correlazione tra utilizzo di diuretici tiazidici e sviluppo di carcinoma dei cheratinociti (baso- e squamocellulare) oltre che di melanoma (*odds ratio* = 1.14). Una revisione sistematica ha invece evidenziato un rischio leggermente aumentato di sviluppare carcinoma basocellulare in seguito all'utilizzo di β-bloccanti e calcio-antagonisti (*odds ratio* = 1.09 per β-bloccanti, *odds ratio* = 1.15 per i bloccanti dei canali del calcio).⁴

Table 1: Baseline characteristics of patients first exposed to thiazide diuretics and matched unexposed patients*

| Characteristic | No. (%)† of patients exposed to thiazides at index date n = 87 525 | No. (%)† of patients unexposed to antihypertensives at index date n = 175 050‡ |
|--|--|--|
| Age, yr, at index date, median (IQR) | 70 (67–75) | 70 (67–75) |
| Sex, female, n (%) | 55 241 (63) | 110 482 (63) |
| Rural residence | 13 838 (16) | 25 710 (15) |
| Income quintile based on residential postal code | | |
| 1 (highest) | 17 177 (20) | 32 467 (19) |
| 2 | 18 286 (21) | 35 569 (20) |
| 3 | 17 572 (20) | 34 388 (20) |
| 4 | 16 763 (19) | 34 147 (20) |
| 5 (lowest) | 17 396 (20) | 37 863 (22) |
| No. of physician visits in the 12 mo before the index date, median (IQR) | 9 (4–16) | 9 (5–16) |
| Charlson–Deyo comorbidity index | | |
| 0 | 81 276 (93) | 165 189 (94) |
| 1 | 3044 (3) | 4201 (2) |
| ≥ 2 | 3205 (4) | 5660 (3) |
| Hypertension diagnosed on or before index date | 61 359 (70) | 40 448 (23) |
| Year of index date | | |
| 1998–2000 | 28 967 (33) | 57 934 (33) |
| 2001–2005 | 27 068 (31) | 54 136 (31) |
| 2006–2010 | 16 356 (19) | 32 712 (19) |
| 2011–2016 | 15 134 (17) | 30 268 (17) |

Tabella 1. Caratteristiche di base dei pazienti esposti a diuretici tiazidici e dei pazienti non esposti eleggibili.

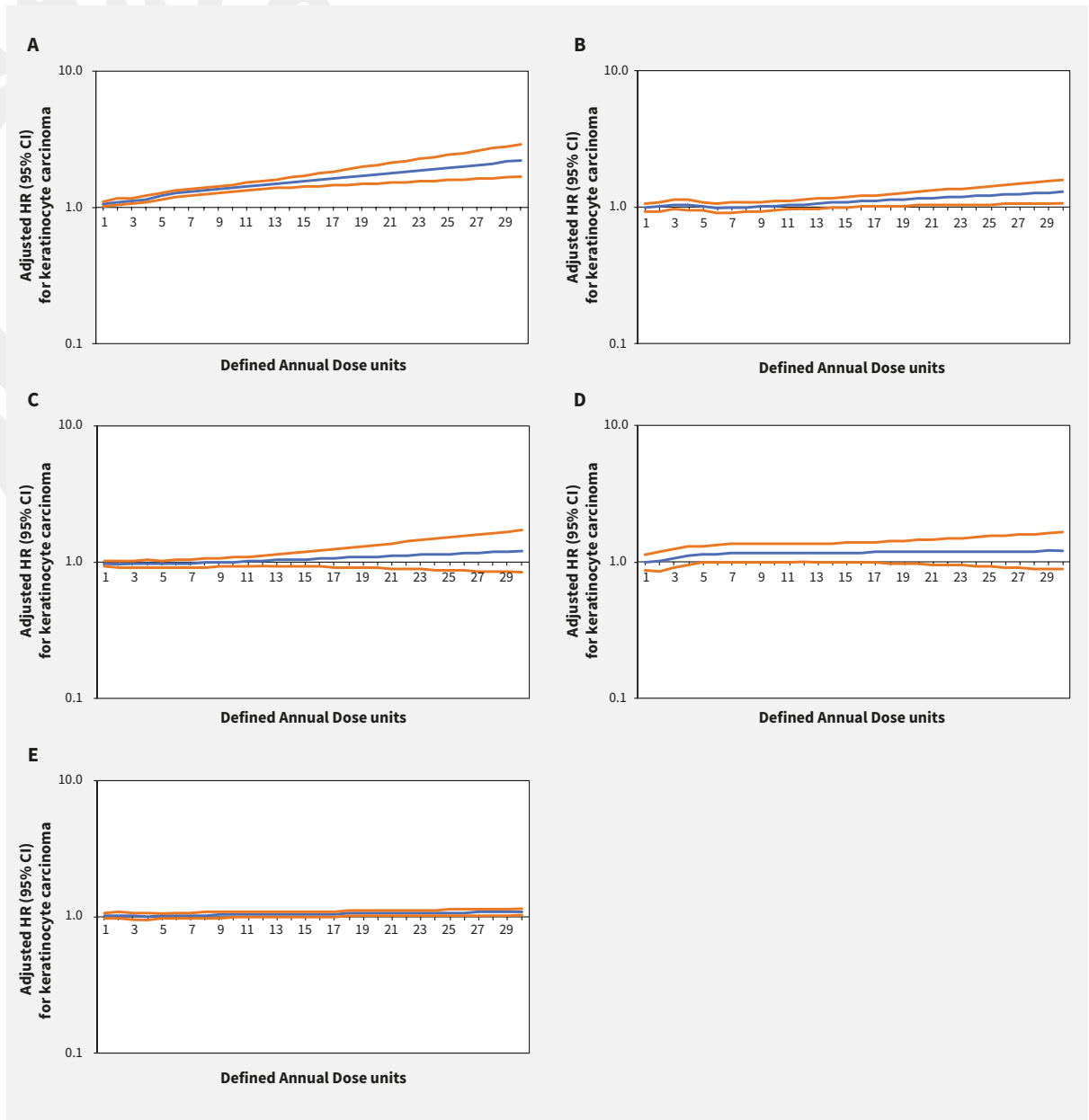


Figura 2: tasso di carcinoma dei cheratinociti correlato alla dose cumulativa crescente di (A) diuretici tiazidici (HR aggiustato = 1.08, 95% CI 1.03-1.14), (B) calcio-antagonisti (HR = 1.03, 95% CI 0.95 - 1.13), (C) β -bloccanti (HR aggiustato = 0.98, 95% CI 0.93 - 1.04), (D) inibitori dei recettori dell'angiotensina II (HR aggiustato = 1.09, 95% CI 0.91 - 1.29) ed (E) ACE-inibitori (HR aggiustato = 1.08, 95% CI 0.95-1.06) in Ontario.

Si noti che l'asse delle Y è indicato in Log base 10. Le linee blu rappresentano l'HR aggiustato mentre le linee arancioni rappresentano l'intervallo di confidenza al 95% (CI) riferite alla *Defined Annual Dose* = 0 - 0.5. I modelli sono aggiustati per età, sesso, ruralità, reddito (quintili), numero di visite mediche, indice di comorbidità di *Charlson-Deyo*, storia di pregressa ipertensione, anno della 'data indice', utilizzo di farmaci immunosoppressori, utilizzo di farmaci fototossici, dose o durata cumulativa di altre classi antipertensive, utilizzo di ciascuna classe di antipertensivi.

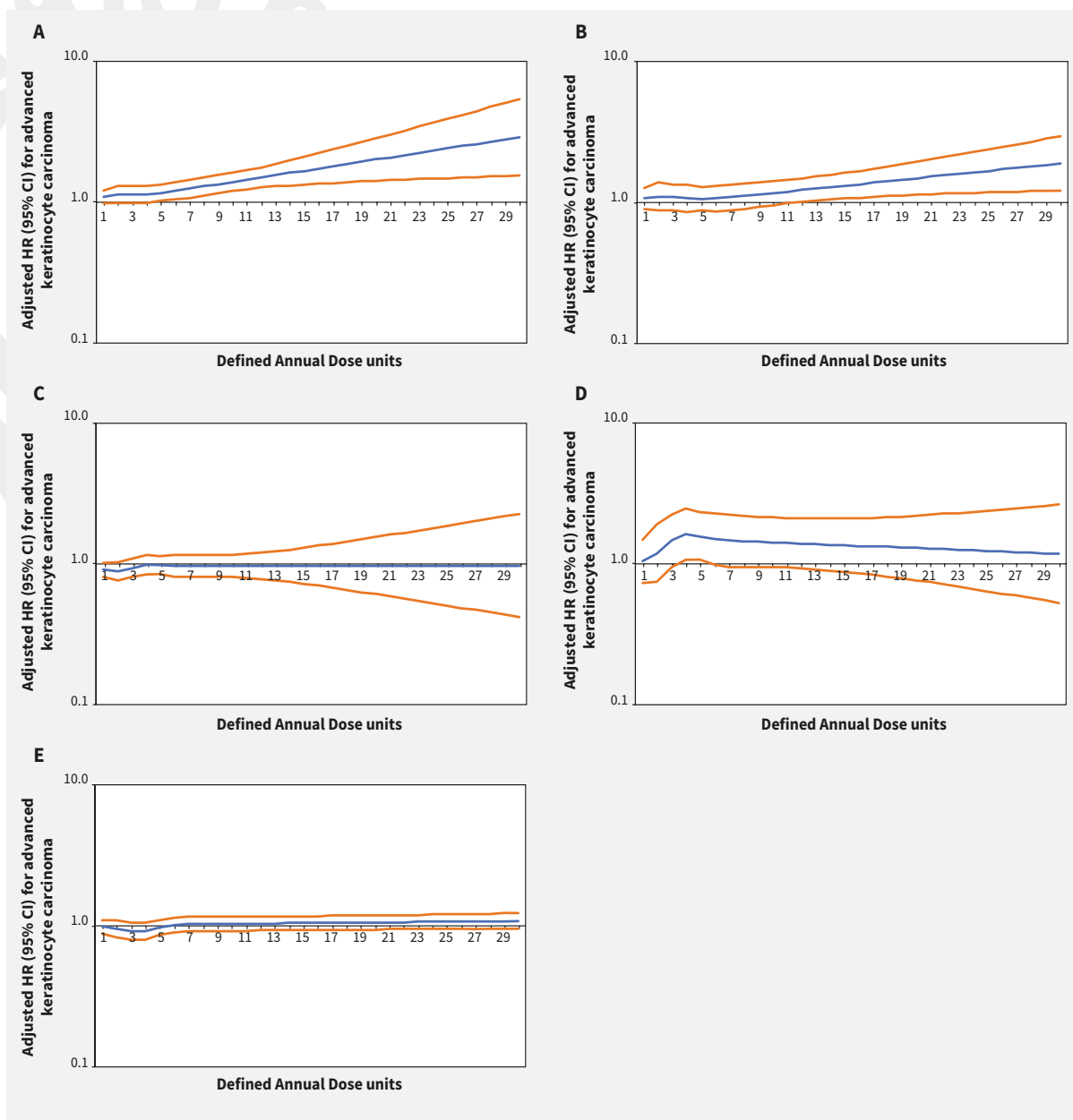


Figura 3. Tasso di carcinoma dei cheratinociti avanzato correlato alla dose cumulativa crescente di (A) diuretici tiazidici (HR aggiustato = 1.07, 95% CI 0.93 - 1.23), (B) calcio-antagonisti (HR = 1.08, 95% CI 0.86 - 1.36), (C) β -bloccanti (HR aggiustato = 0.95, 95% CI 0.82 - 1.10), (D) inibitori dei recettori dell'angiotensina II (HR aggiustato = 1.49, 95% CI 0.93 - 2.39) ed (E) ACE-inibitori (HR aggiustato = 0.91, 95% CI 0.79 - 1.06) in Ontario.

Si noti che l'asse delle Y è indicato in Log base 10. Le linee blu rappresentano l'HR aggiustato mentre le linee arancioni rappresentano l'intervallo di confidenza al 95% (CI) riferite alla *Defined Annual Dose* 0 - 0.5. I modelli sono aggiustati per età, sesso, ruralità, reddito (quintili), numero di visite mediche, indice di comorbidità di *Charlson-Deyo*, storia di pregressa ipertensione, anno della 'data indice', utilizzo di farmaci immunosoppressori, utilizzo di farmaci fototossici, dose o durata cumulativa di altre classi antipertensive, utilizzo di ciascuna classe di antipertensivi.

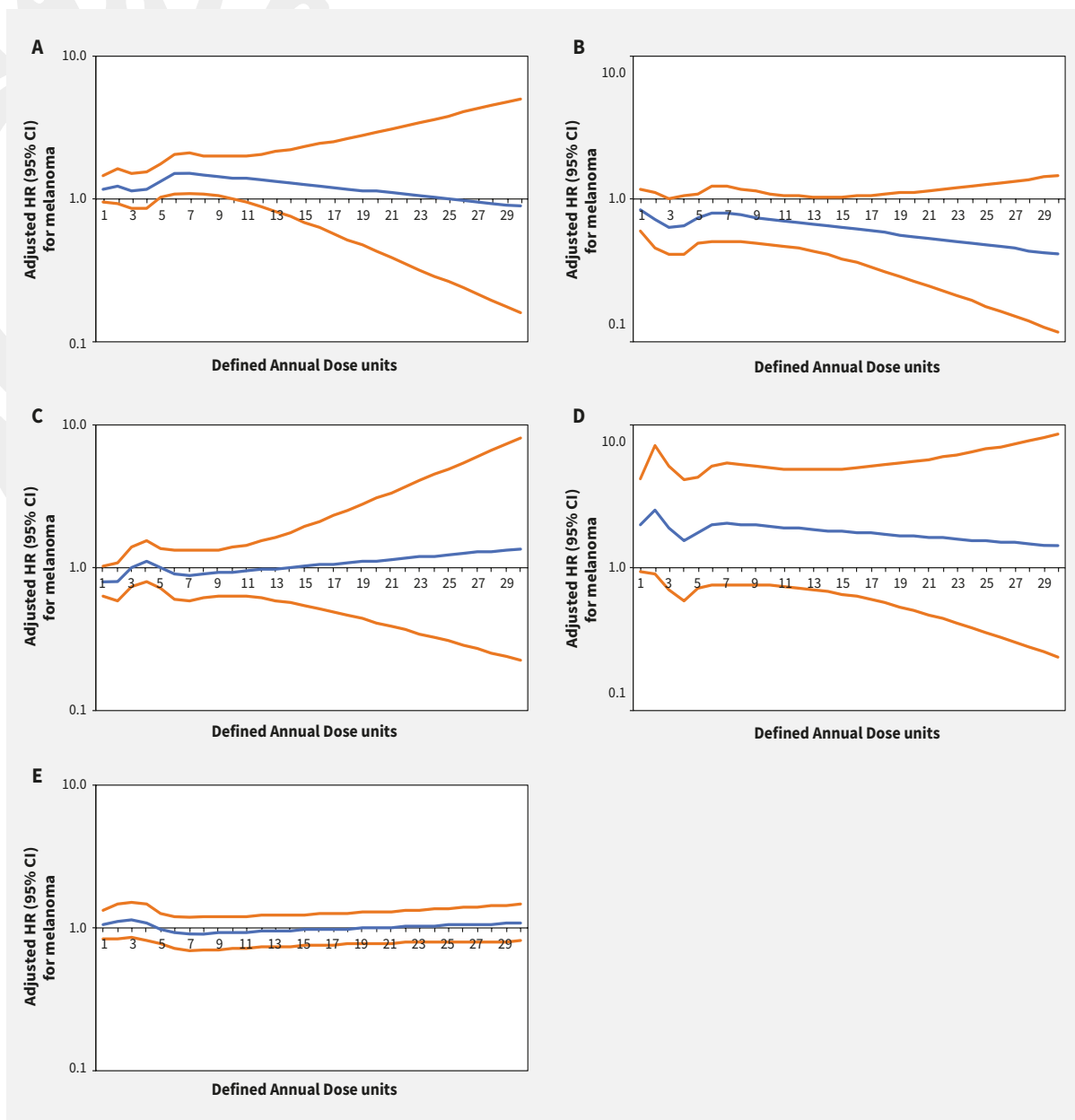
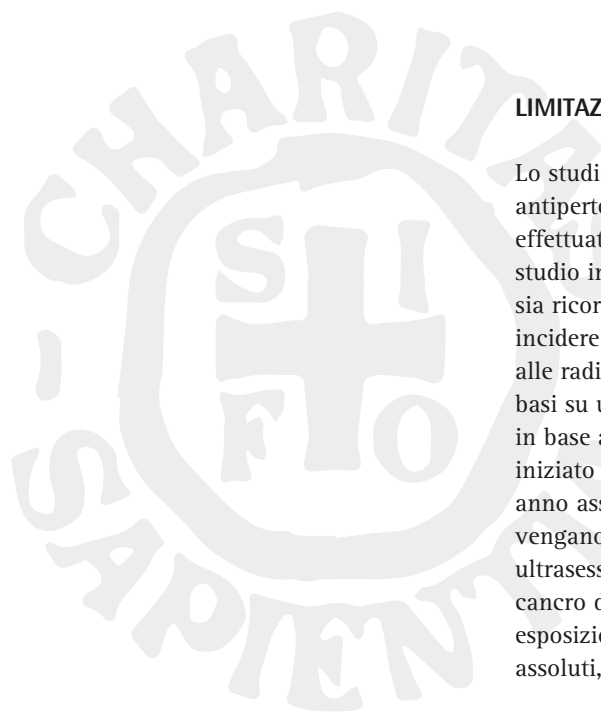


Figura 4. Tasso di melanoma correlato alla dose cumulativa crescente di (A) diuretici tiazidici (HR aggiustato = 1.34, 95% CI 1.01 - 1.78), (B) calcio-antagonisti (HR = 0.86, 95% CI 0.55 - 1.36), (C) β -bloccanti (HR aggiustato = 0.76, 95% CI 0.55 - 1.04), (D) inibitori dei recettori dell'angiotensina II (HR aggiustato = 1.73, 95% CI 0.63 - 4.74) ed (E) ACE-inibitori (HR aggiustato = 0.98, 95% CI 0.73 - 1.32) in Ontario.

Si noti che l'asse delle Y è indicato in Log base 10. Le linee blu rappresentano l'HR aggiustato mentre le linee arancioni rappresentano l'intervallo di confidenza al 95% (CI) riferite alla *Defined Annual Dose* 0 - 0.5. I modelli sono aggiustati per età, sesso, ruralità, reddito (quintili), numero di visite mediche, indice di comorbidità di *Charlson-Deyo*, storia di pregressa ipertensione, anno della 'data indice', utilizzo di farmaci immunosoppressori, utilizzo di farmaci fototossici, dose o durata cumulativa di altre classi antipertensive, utilizzo di ciascuna classe di antipertensivi.



LIMITAZIONI

Lo studio ha analizzato 3 differenti *outcome* riferiti a 5 classi di farmaci antipertensivi stratificati per altrettante coorti; nonostante ciò, i confronti multipli effettuati possono lasciare spazio a falsi positivi. La natura osservazionale dello studio implica la presenza di fattori confondenti non misurabili, sebbene si sia ricorso alla correzione dei *bias* di selezione. Esempi di fattori che possono incidere in maniera rilevante sui risultati ma non misurati sono: l'esposizione alle radiazioni UV, la razza dei soggetti ed il tipo di pelle. Nonostante il lavoro si basi su un modello '*new user design*', che permette di aggiungere 'nuovi pazienti' in base alle estrapolazioni dai database, è possibile che alcuni soggetti avessero iniziato la terapia antipertensiva ancor prima della finestra temporale di un anno assegnata dai ricercatori, sebbene avvenga molto raramente che tali terapie vengano sospese per lunghi periodi. L'analisi è stata rivolta alla popolazione ultrasessantacinquenne poiché la correlazione tra utilizzo di antipertensivi e cancro della pelle in soggetti giovani è molto improbabile, vista anche la minor esposizione nel corso della vita alle radiazioni UV e la minor incidenza, in termini assoluti, di carcinoma dei cheratinociti.

CONCLUSIONI

Le analisi statistiche considerate hanno evidenziato un considerevole aumento dose-dipendente della correlazione tra cancro alla pelle e farmaci tiazidici. Le altre classi di diuretici non hanno invece mostrato correlazioni significative. Gli interventi mirati a ridurre l'incidenza di tali tipi di cancro comprendono l'utilizzo di protezioni solari e lo screening precoce di lesioni cutanee precancerose. È dunque necessario tenere alta l'attenzione verso tali tipologie di cancro. Perciò, alla luce dei risultati ottenuti analizzando i dati relativi allo studio, i clinici dovrebbero prender in considerazione la prescrizione di tipologie di diuretici alternative alle tiazidi per trattare in maniera cronica l'ipertensione in soggetti a rischio.

BIBLIOGRAFIA

1. <https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-idroclorotiazide> (ultimo accesso il 29/05/2021).
2. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, et al. Hydrochlorothiazide use and risk of non-melanoma skin cancer: a nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:673-81.e9.
3. Pottegård A, Hallas J, Olesen M, et al. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *J Intern Med* 2017;282:322-31.
4. Tang H, Fu S, Zhai S, et al. Use of antihypertensive drugs and risk of keratinocyte carcinoma: a Meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018;27:279-88.