



# 臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：葉馨智

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：張珮綺

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2783

創刊：94 年 03 月 15 日

109 年 8 月第 185 期

## 本期專題

1. 新藥介紹：Isavuconazonium sulfate (Cresemba®)
2. 膽管癌標靶新藥 pemigatinib (Pemazyre®)
3. 藥物安全資訊：美國 FDA 撤除 canagliflozin 截肢風險之加框警語

## 新藥介紹：Isavuconazonium sulfate (Cresemba®)

撰稿：吳儀蓁藥師；校稿：林依儂藥師、方喬玲主任

### 壹、前言<sup>1-4</sup>

麴菌 (aspergillus) 為真菌類微生物，存在於土壤、灰塵、食物及空氣中，病人受到感染有多種症狀表現，包括侵犯性麴菌病 (invasive aspergillosis)、過敏性支氣管肺麴菌病 (allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA)、麴菌瘤 (aspergilloma) 等。其中侵犯性麴菌病最為常見，當其藉由空氣，人體吸入分生孢子後，黴菌可能在腦、肺臟、鼻竇、肝臟、脾臟、腎臟、眼睛、皮膚等器官爆發感染。而本類型大多好發於免疫功能低下之病人，包括接受化學治療的癌症病人、器官移植者及愛滋病病人；而糖尿病、肝硬化、流感、慢性阻塞性肺疾病等，因疾病原因造成暫時性免疫功能低下 (immunocompromise host) 的病人，亦屬於高危險族群。侵犯性麴菌病之致死率為麴菌感染中最高，是不可忽視的感染疾病；一般用於治療的建議藥物有三類型抗黴菌藥：polyenes、azoles 及 echinocandins，使用原則會視病人免疫狀況、感染器官的功能 (腎、肝) 等進行評估及選擇。

白黴菌病 (mucormycosis/zygomycosis) 主要為真菌界 (fungi) 接合菌門 (zygomycota)、菌綱 (zygomycetes) 的毛黴目 (mucorales) 感染所引起，由於分類方法改變，接合菌病 (zygomycosis) 一詞已為白黴菌病 (mucormycosis) 所取代。本類黴菌存在於泥土、腐化物、糞便、空氣等當中，一般並不常見，主要發生於在免疫功能低下及糖尿病之病人，為一種伺機性黴菌疾病 (opportunistic mycoses)。常見的感染為呼吸道感染，包括鼻腔腦白黴菌病

(rhinocerebral mucormycosis) 以及肺白黴菌病 (pulmonary mucormycosis)。前者好發於糖尿病的病人，後者常見於長期嗜中性白血球低下的血液癌症患者 (如白血病、淋巴瘤)。一般治療會合併手術清創及抗黴菌藥物治療，起始治療為注射 amphotericin B，之後接續以 posaconazole 及 isavuconazole 進行降階 (step-down therapy) 治療；若是對 amphotericin B 沒有反應或是不耐受的病人，可使用 posaconazole 或 isavuconazole 進行拯救性治療 (salvage therapy)。

## 貳、機轉與適應症<sup>5</sup>

Cresemba<sup>®</sup> 成分為 isavuconazonium，是 isavuconazole 的前趨驅藥 (prodrug)，可經由阻斷 ergosterol 的合成，導致細胞膜內 ergosterol 的缺乏，減弱黴菌細胞膜的結構與功能，達到殺死黴菌的作用。

本藥主要適應症為治療侵犯性麴菌症 (invasive aspergillosis)，及使用於不適合接受 amphotericin B 治療之白黴菌病 (mucormycosis)。

## 參、藥物動力學<sup>5,6</sup>

Isavuconazonium sulfate 是一種水溶性前驅物，給藥後會被血漿酯酶快速水解為活性成分 isavuconazole。靜脈輸注給藥後，前驅藥物的血漿濃度非常低且僅可在短時間內測得。

健康受試者口服後，活性成分 isavuconazole 會被吸收，且在單次和多次給藥後約 2-3 小時可達到最高血中濃度 (maximum plasma concentration, C<sub>max</sub>)。口服單劑 Cresemba<sup>®</sup> 後體內的 isavuconazole 絕對生體可用率 (absolute bioavailability) 為 98%。伴隨高脂餐點，口服使用本藥後，食物會使體內 isavuconazole 的 C<sub>max</sub> 降低 9%，血中藥物濃度-時間曲線下面積 (area under curve, AUC) 增加 9%。因此，本藥可伴隨食物或空腹服用。

Isavuconazole 可在體內廣泛分佈，穩定態下平均分佈體積 (volume of distribution at steady-state, V<sub>ss</sub>) 約為 450 L。Isavuconazole 會與人體血漿蛋白質高度結合 (>99%)，主要與白蛋白結合。CYP3A4、CYP3A5、和後續的尿核甘雙磷酸葡萄糖醛酸基轉移酵素 (uridine diphosphate-glucuronosyltransferase, UGT) 為本藥的主要代謝途徑。Isavuconazole 平均 46.1% 排除於糞便中，45.5% 排除於尿液中。

## 肆、用法用量<sup>5,6</sup>

Cresemba<sup>®</sup> 每膠囊含 100mg isavuconazole (186mg 的 isavuconazonium sulfate)，起始劑量為 2 顆，每 8 小時一次，服用 6 個劑量。維持劑量為服完起始劑量後，每天 1 次，一次 2 顆膠囊。口服時須吞服整顆膠囊，勿嚼碎、擠壓、溶解或打開膠囊。

對於輕度至中度肝功能不全的病人不需調整劑量，而由於尚未在重度肝功能不全病人 (Child-Pugh 等級 C) 進行研究，不建議使用於此類病人，除非可能的利益高於風險。由於 isavuconazole 不易由透析方式排除，腎功能不全病人無需調整劑量。

## 伍、治療指引建議<sup>3,4,7</sup>

侵犯性麴菌病是致死率高的疾病，最佳的治療方式包括早期診斷和早期開始抗黴菌治療，並以手術和降低免疫抑制為重要輔助方法。根據 Infectious Diseases Society of America (IDSA) 及其他 guideline 指出，有關侵犯性麴菌病的藥物治療，以 voriconazole 為主要建議治療，或以 isavuconazole (IDSA 建議度為「高」，文獻品質為「中」) 為建議替代的治療藥物，主要原因為本藥在眼部 (eye disorders) 或皮膚的副作用 (skin or subcutaneous disorders) 較少。

Isavuconazole 可為白黴菌病病人於 amphotericin B 治療改善後的降階治療藥物 (step-down therapy)；對 amphotericin B 治療無效或無法耐受的病人，可用 isavuconazole 於拯救型治療 (salvage therapy) 使用。

## 陸、藥物交互作用<sup>5,6</sup>

Isavuconazole 是 CYP3A4 與 CYP3A5 的受質，與 ketoconazole 之 CYP3A4 之抑制劑併用時可能增加 isavuconazole 暴露量超過五倍。與高劑量之 ritonavir (CYP3A4 抑制劑) 併用為禁忌 (文獻支持度高)，可能導致 ritonavir 暴露減少及 isavuconazole 濃度增高。與 rifampin 之 CYP3A4 誘導劑併用時則會降低其暴露量 97%。亦應減少與葡萄柚汁等抑制 CYP3A4 代謝之食物併服。

## 柒、副作用<sup>5,6</sup>

常見副作用包含腸胃道副作用，如便秘 (14%)、腹瀉 (23.7%)、噁心 (27.6%)、嘔吐 (25%) 等；神經學方面如頭痛 (6.7%)，心血管方面如周邊水腫 (15.2%) 等。嚴重不良反應如肝功能上升 (17.1%)、腎衰竭 (10.1%)、急性呼吸衰竭 (7.4%)。

依據第 3 期試驗，在治療侵犯性黴菌感染之 403 位病人的資料中，使用 Cresemba<sup>®</sup> 所發生之不良反應頻率，最常見之治療相關不良反應為肝臟化學檢測數值升高 (7.9%)、噁心 (7.4%)、嘔吐 (5.5%)、呼吸困難 (3.2%)、腹痛 (2.7%)、腹瀉 (2.7%)、注射部位反應 (2.2%)、頭痛 (2.0%)、低血鉀 (1.7%) 和皮疹 (1.7%)。導致永久停止使用 Cresemba<sup>®</sup> 治療的最常見不良反應為意識混淆 (0.7%)、血中膽紅素升高 (0.5%)、痙攣 (0.5%)、呼吸困難 (0.5%)、癲癇 (0.5%)、呼吸衰竭 (0.5%) 和嘔吐 (0.5%)。以系統器官分類，將常見之不良反應分析如表一。

表一、常見不良反應器官分布表

系統器官類別	藥物不良反應
代謝與營養疾病	低血鉀、食慾不振
精神疾病	譫妄
神經系統疾病	頭痛、嗜睡
血管問題	血栓性靜脈炎
呼吸、胸腔及縱膈疾病	呼吸困難、急性呼吸衰竭
胃腸道疾病	嘔吐、腹瀉、噁心、腹痛

系統器官類別	藥物不良反應
肝膽疾病	肝臟化學檢測數值升高
皮膚與皮下組織疾病	皮疹、搔癢
腎臟和泌尿道疾病	腎衰竭
全身性異常與投藥部位情況	胸痛、疲倦

## 捌、結論

真菌類常存在於空氣、泥土等生活環境當中，若發生感染，如侵犯性麴菌症及白黴菌病，應給予適當之抗黴菌藥品治療。本藥有效成分為 isavuconazonium sulfate，為上述兩類真菌類感染之第二線用藥，可協助無法承受第一線藥物治療，如發生副作用或是腎功能惡化之病人進行治療。本藥為較弱的 CYP3A4 抑制劑，臨床上亦有較低的交互作用，可作為侵犯性麴菌症及白黴菌病之替代治療或拯救性治療，協助病人完成應有之療程，以達到治療目標。使用本藥導致停藥之嚴重不良反應包括意識混淆、血中膽紅素升高、痙攣、呼吸困難、癲癇、呼吸衰竭和嘔吐，應特別注意。

## 玖、參考資料

- 1.李韶玲、謝幸姁、劉盈伶、蘇慧真。麴菌感染重症病人引發肺炎之分析。藥學雜誌 2017;33:83-88。
- 2.羅柏鈞、林芳綺。胸腔病例肺白黴菌病。臨床醫學 2018;82:622-27。
3. Uptodate:Treatment and prevention of invasive aspergillosis. Available at [https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-invasive-aspergillosis?search=Treatment%20and%20prevention%20of%20invasive%20aspergillosis&source=search\\_result&selectedTitle=1~107&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-invasive-aspergillosis?search=Treatment%20and%20prevention%20of%20invasive%20aspergillosis&source=search_result&selectedTitle=1~107&usage_type=default&display_rank=1). Accessed 07 /2020
4. Uptodate:Mucormycosis. Available at [https://www.uptodate.com/contents/mucormycosis-zygomycosis?search=Mucormycosis.&source=search\\_result&selectedTitle=1~76&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/mucormycosis-zygomycosis?search=Mucormycosis.&source=search_result&selectedTitle=1~76&usage_type=default&display_rank=1). Accessed 07 /2020.
- 5.藥品仿單：Cresemba. Available at <https://info.fda.gov.tw/MLMS/ShowFile.aspx?LicId=52027795&Seq=001&Type=9>. Accessed 07 /2020.
6. Micromedex：Isavuconazonium. Available at [https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/E1E56E/ND\\_PR/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/AA8E67/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_AppProduct/evidencexpert/ND\\_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Isavuconazonium&UserSearchTerm=Isavuconazonium&SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL#](https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/E1E56E/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/AA8E67/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Isavuconazonium&UserSearchTerm=Isavuconazonium&SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL#). Accessed 07 /2020.
- 7.Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, et al. Executive Summary: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases 2016;63(4):433-442.

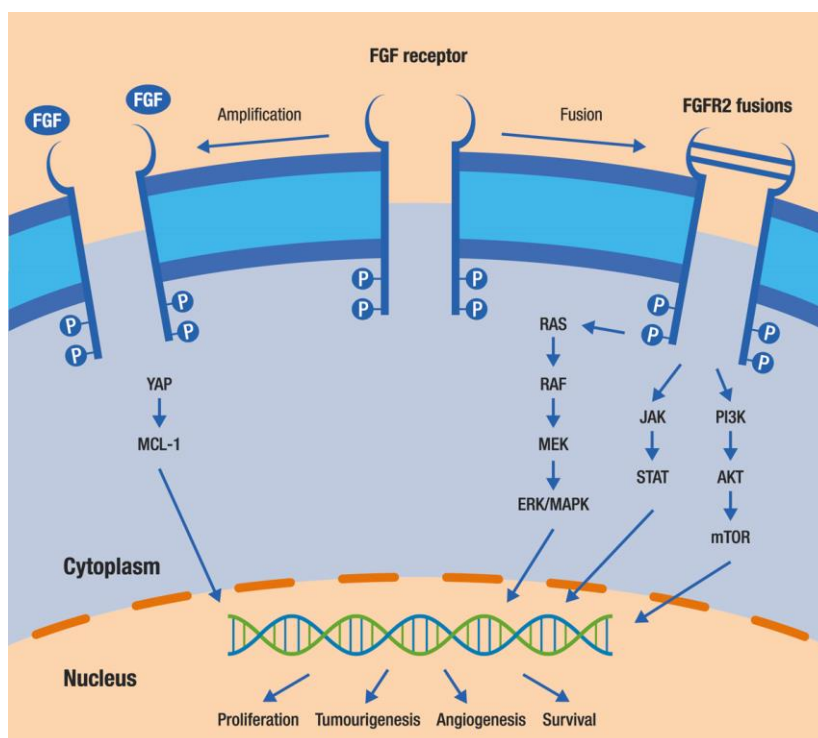
## 膽管癌標靶新藥 pemigatinib (Pemazyre®)

撰稿：沈庭楨藥師；校稿：吳淑娟主任

### 壹、前言

膽管癌 (cholangiocarcinoma, CCA) 是一種發生於膽管的罕見癌症。根據解剖學上起源部位可以分為肝內膽管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, iCCA) 和肝外膽管癌 (extrahepatic cholangiocarcinoma)。膽管癌患者通常在診斷時已處於疾病後期或晚期，預後較差。時至今日，對於這些患者，依然還沒有 FDA 批准的療法，因此合併使用兩種以上的化療藥物已成為標準的初始治療方式。

膽管癌的發病率有地域性差異，北美和歐洲的發病率為 0.3~3.4/100,000。纖維細胞生長因子受體 2 (fibroblast growth factor receptors 2, FGFR2) 基因融合或重排，幾乎僅發生於 iCCA，其中 10%~16% 的患者存在這種情況。在約 9%~14% 的膽管癌患者的腫瘤中可以找到 FGFR2 的基因。FGFR 在腫瘤細胞增殖、存活、遷移和血管生成中發揮重要作用，且 FGFR 的活化基因融合、重排、易位和基因擴增與多種癌症的發生密切相關 (圖一)，相對找出能阻斷 FGFR 活化基因融合、重排、易位和基因擴增的藥物，將有助此類癌症病患治療。近日，美國 FDA 批准的新藥 Pemazyre® (pemigatinib) 便是本篇欲介紹的 FGFR2 阻斷劑，可使用於局部晚期或轉移性的膽管癌患者。



圖一、FGFR 的傳訊路徑<sup>1</sup>

## 貳、機轉與適應症<sup>2,3</sup>

Pemigatinib (Pemazyre<sup>®</sup>) 透過抑制腫瘤細胞中的 FGFR2，進而阻止癌細胞生長和擴散。本藥是一種針對 FGFR1、2 和 3 的小分子激酶抑制劑，在體外實驗中，對於 FGFR4 也有抑制效果。藥物在表現出 FGFR 基因的擴增或融合的細胞中，能夠抑制 FGFR1-3 的磷酸化和信號傳導，藉以降低腫瘤細胞的活性；而在人類腫瘤的小鼠異種移植模型中亦顯示出抗腫瘤活性。

## 參、用法用量<sup>3</sup>

Pemigatinib 的建議劑量為 13.5 毫克，每天一次，連續 14 天，接著停藥 7 日，以 21 日為一個週期，並且繼續治療直至疾病進展或發生不可接受的毒性。患者可於每天在同一時間服用，且食物並不會影響其吸收。Pemigatinib 須整粒吞服，不宜剝半或磨粉使用。

服用本藥發生副作用時，須調整使用劑量。首次發生副作用時，建議將劑量調整為 9 毫克，每天一次，連續 14 天，接著停藥 7 日；若再度發生時，則建議將劑量調整為 4.5 毫克，每天一次，連續 14 天，接著停藥 7 日。若患者仍無法耐受 4.5 毫克的劑量時，則需永久停用本藥品。

使用本藥應避免併用強效或中度之 CYP3A 抑制劑。如果無法避免與強效或中度 CYP3A 抑制劑時，可將劑量做調整，例如若使用 13.5 毫克減為 9 毫克，9 毫克則減為 4.5 毫克。當停止併用時，則須恢復原使用劑量。

## 肆、副作用

Pemigatinib 常見的副作用有眼睛毒性，包括視網膜色素表皮層剝離(6%)及乾眼症(27%)。另外一項較嚴重的副作用則是高磷酸血症(92%)，並且有 29% 的患者需接受相關治療，因此建議病患在使用時須定期監測血中磷酸濃度，並在血清磷酸鹽值大於 5.5mg/dL 時開始低磷酸鹽飲食，如果血清磷酸鹽大於 7mg/dL，則須調整劑量或暫停使用。

其他副作用有周邊水腫(18%)、掉髮(49%)、指甲的變化(43%)、肢端紅腫症(15%)、腹瀉(47%)、噁心(40%)、倦怠(42%)和味覺障礙(40%)等<sup>3,4</sup>。

## 伍、藥物動力學<sup>4</sup>

高脂和高卡路里食物不會影響 pemigatinib 吸收。重複每天一次口服給藥，約 4 天可達到穩定血中濃度。每天一次給 13.5 毫克的藥物，在 1.13 小時達到最高血中濃度，而幾何平均的最高血中藥物濃度 (maximum plasma concentration, C<sub>max</sub>) 為 236 nanomolar (nM) 變異係數 (coefficient of variation, CV) 是 56%。當多次每天一次給 13.5 毫克的藥物，0-24 小時的血中藥物濃度-時間曲線下面積 (area under curve, AUC) 是 2620 nM x hr (CV, 54%)。體外試驗的報告指出，pemigatinib 與人體血漿蛋白質結合率 90.6%，服用 13.5 毫克藥物推估分佈體積 (volume of distribution, V<sub>d</sub>) 約為 235 L。

本藥主要代謝途徑是經由 CYP3A4 肝臟代謝，單次 4.5 毫克的 pemigatinib 與 itraconazole (屬強的 CYP3A 抑制劑) 併用，導致本藥的 C<sub>max</sub> 增加 17%，而 AUC 增加 88%；併用中度的 CYP3A 抑制劑，估計增加約 50% 至 80% 的暴露量。單次 13.5 毫克的 pemigatinib 與 rifampin



(屬強的 CYP3A 誘導劑) 併用，導致本藥 Cmax 減少 62%，而 AUC 減少 85%；併用中度的 CYP3A 誘導劑，估計減少約 50% 的暴露量。Pemigatinib 會抑制 P 糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp)、MATE1 (multidrug and toxin extrusion protein 1)、OCT2 (organic cation transporter 2) 等運輸蛋白的作用。藥物有 12.6% 由尿液排除，82.4% 糞便排除，排除半衰期約為 15.4 小時。

## 陸、結論

化學治療主要用在膽管癌手術後高復發危險群的病人，希望能以此降低復發率而增加存活期，目前主要使用的藥物以 gemcitabine 或 5-Fu 為主。但是當腫瘤已經無法手術切除，或手術切除後復發時，常用於緩解性治療的 gemcitabine、cisplatin、oxaliplatin、和口服 TS1 (含 gimeracil, oteracil, tegafur 三種成分) 等化學藥物的目的，主要是在改善病人的生活品質及延長存活期為主。因此對於局部晚期或轉移性的膽管癌患者而言，像 pemigatinib 這樣的新藥品或許能夠成為一個新的，且更有效的治療選擇。

Pemigatinib 因其適應症為嚴重疾病或罕見疾病，於 2018 年 3 月獲 FDA 授予孤兒藥認定，用於治療膽管癌患者。之後又因早期臨床證據顯示其臨床療效指標，比現行療法具重大突破性改善，於 2019 年 2 月獲得 FDA 授予的「突破性療法」認定，用於治療復發且存在 FGFR2 基因易位的晚期/轉移性，或不可手術切除的膽管癌患者，且同時取得快速審核資格。FDA 按照優先審評程序審核了 pemigatinib 新藥上市申請 (new drug application, NDA)，且於今年 4 月通過審核，雖其臨床方面的資料還有待後續觀察，但仍是一項不能忽略的進展。

## 柒、參考資料

1. ESMO Congress 2019 abstracts: Precision medicine bursts onto the biliary tract cancer scene. Available at <https://dailyreporter.esmo.org/precision-medicine-bursts-onto-the-biliary-tract-cancer-scene/> Accessed 07/2020.
2. FDA press announcements: FDA Approves First Targeted Treatment for Patients with Cholangiocarcinoma, a Cancer of Bile Ducts. Available at <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-targeted-treatment-patients-cholangiocarcinoma-cancer-bile-ducts> Accessed 04/2020.
3. 藥品仿單：Pemazyre. Available at <https://www.pemazyre.com/> Accessed 04/2020.
4. Uptodate:Mucormycosis. Available at [https://www.uptodate.com/contents/pemigatinib-drug-information?search=pemigatinib&source=search\\_result&selectedTitle=1~7&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/pemigatinib-drug-information?search=pemigatinib&source=search_result&selectedTitle=1~7&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1) Accessed 07/2020.

# 藥物安全資訊

## 美國 FDA 撤除 canagliflozin 截肢風險之加框警語

撰稿：藥劑部

### 壹、糖尿病用藥 canagliflozin 之截肢風險

Canagliflozin 是藉由抑制腎臟近端小管上的第二型鈉-葡萄糖協同轉運蛋白 (sodium glucose cotransporter 2, SGLT-2) 阻止葡萄糖的再吸收，再從尿液將之排出體外，達到降糖的效果的藥物。美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 核准用於搭配飲食與運動作為降低第 2 型糖尿病患血糖的藥物。

在 2017 年兩項大型臨床試驗—CANVAS(Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) 和 CANVAS-R(Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study Renal) 的結果，使用 canagliflozin 超過一年的截肢風險高於使用安慰劑組，因而將此風險列入加框警語。

Canagliflozin 於 2018 年獲准使用在第 2 型糖尿病伴有心臟疾病患者，可降低發生重大心臟病相關事件的風險，例如心臟病發作、中風或死亡。2019 年更獲准使用在第 2 型糖尿病有糖尿病腎病變(diabetic kidney disease, DKD)的患者，降低末期腎臟病(end-stage kidney disease, ESRD)、腎功能惡化、心臟相關死亡，以及因心臟衰竭而住院的風險。

從最近的臨床研究，canagliflozin 對心臟及腎臟有顯著的益處，雖然截肢的風險仍然存在，但在適當監控下，風險可以降低。基於上述考量，美國 FDA 決定撤除加框警語，但保留仿單中截肢風險的警示及注意事項。

### 貳、醫療人員及病人應注意事項

使用第 2 型糖尿病藥物 canagliflozin 可能增加腿部和足部截肢的風險，尤其是病人有罹患周邊血管疾病、神經病變(神經損傷)、糖尿病足部潰瘍或先前有截肢史等之高風險族群。因此如果病人有出現新的疼痛或壓痛、潰瘍或潰爛、腿部或足部感染，請盡快連繫醫療人員，以協助確認在這些情況下是否該停止服用 canagliflozin。

一般來說，下肢發生感染、壞疽、潰瘍和缺血是導致需要截肢最常見的促發情況。在臨床試驗中發現，腳趾和中足的截肢是最常發生的部位，而腿部的其他處、膝蓋下方和上方、甚至不只一處的截肢亦可能發生。所以當患者需要使用 canagliflozin，醫療人員應鼓勵病人仔細閱讀藥物說明書或用藥指引，衛教病人應持續注重足部的照護，控制血糖，避免暴露在截肢的風險中。

### 參、院內品項

處置代碼	商品名	成分
OCANA1	Canaglu tab 500mg/可拿糖膜衣錠 500 公絲	Canagliflozin



#### 肆、資料來源

1. FDA Drug Safety Communication: FDA removes Boxed Warning about risk of leg and foot amputations for the diabetes medicine canagliflozin (Invokana, Invokamet, Invokamet XR). Available at <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-removes-boxed-warning-about-risk-leg-and-foot-amputations-diabetes-medicine-canagliflozin> Accessed 08/2020.
2. Fralick M, Kim SC, Schneeweiss S, et al. Risk of amputation with canagliflozin across categories of age and cardiovascular risk in three US nationwide databases: cohort study. *BMJ*. 2020;370:m2812. doi: 10.1136/bmj.m2812.