

11 筋・骨格疾患

骨粗鬆症

検索 Key Word

aged、elder、seniler、older、aging、geriatrics、geriatric assessment、bisphosphonate、SERM (selective estrogen receptor modulator)、denosumab、vitamin D、parathyroid hormone、calcium、vitamin K、DMARDs (Disease-modifying antirheumatic drugs)、Steroid、non-steroidal anti-inflammatory drugs

サマリー

- 1 CQ :** ビスホスホネートは上部消化管粘膜障害と関連しているか？ またその対策としてはどのようなものがあるか？

経口ビスホスホネートは上部消化管の粘膜障害を起こす可能性があるため、服用法について十分な指導を行い、上部消化管障害を有する患者には慎重に投与する。
(エビデンスの質：不十分、推奨度：強)

- 2 CQ :** ビスホスホネートは顎骨壊死と関連しているか？ またその対策としてはどのようなものがあるか？

ビスホスホネートによってまれに顎骨壊死を起こすため、服用時には歯口腔衛生状態を良好に保つ指導を行い、侵襲的歯科治療の際には骨折リスクが高くない場合に休薬を考慮する。
(エビデンスの質：不十分、推奨度：強)

- 6 CQ :** デノスマブはどのような有害事象と関連しているか？ またその対策としてはどのようなものがあるか？

デノスマブは低カルシウム血症を起こす危険性が高いため、投与前後に血清カルシウム測定を行い、同時にカルシウムおよびビタミンDの補充を行う。
(エビデンスの質：中、推奨度：強)

- 4 CQ :** SERMはどのような有害事象と関連しているか？ またその対策としてはどのようなものがあるか？

SERM (selective estrogen receptor modulator : 選択的エストロゲン受容体モジュレーター) によって深部静脈血栓症の危険性が高まるため、深部静脈血栓症高リスク患者では使用を避けるべきである。
(エビデンスの質：中、推奨度：強)

5 CQ：カルシウムはどのような有害事象と関連しているか？ またその対策としてどのようなものがあるか？

カルシウム補充はビタミンDと併用しているか否かにかかわらず心血管系のイベント、特に心筋梗塞のリスクを増す危険性があり、動脈硬化性疾患のリスクの高い患者に対する投与は注意を要する。(エビデンスの質：低、推奨度：弱)

薬物リスト

特に慎重な投与を要する薬物のリスト

なし。

開始を考慮するべき薬物のリスト

なし。

解説

筋・骨格領域においては骨粗鬆症・関節リウマチの2疾患に焦点を当ててレビューを行った。骨粗鬆症・関節リウマチのいずれもが高齢女性に比較的多く、慢性的な経過をたどる疾患である。治療も長期にわたり、かつ多くの選択肢のなかから薬剤を選ぶ必要があるため、高齢者の筋・骨格疾患のなかでも、特に注意を要すると思われる。ここではレビューの結果を踏まえつつ、高齢者における薬物療法上の留意点について述べる。

骨粗鬆症に対する治療薬としては大きく分けてビスホスホネート、SERM (selective estrogen receptor modulator : 選択的エストロゲン受容体モジュレーター)、カルシウム、活性型ビタミンD、ビタミンK、副甲状腺ホルモン、カルシトニン、さらに近年開発された抗RANKL抗体が挙げられる。女性ホルモンはここでは取り扱わない。

ビスホスホネートは高齢者に対しても強い骨折予防効果があり^[1～4]、なかでもアレンドロン酸やリセドロン酸は椎体骨折だけでなく、大腿骨近位部骨折も含めた非椎体骨折予防にも有用であるとするエビデンスがある^[5, 6]。高齢者に対する安全性も示されている^[7, 8]。ただ、経口製剤は消化管粘膜刺激作用によって上部消化管の粘膜障害を起こす可能性があり^[5, 6, 9]、消化管からの吸収率も低いため、服用にあたっては十分な指導(起床時コップ一杯の水とともに服用する、服用後30分は飲食禁止で横にもならない)が必要である。食道狭窄やアカラシアのある例では禁忌である。近年、ビスホスホネートによるまれな合併症(顎骨壊死、非定型大腿骨骨折)が指摘された^[10～12]。顎骨壊死は、抜歯などの侵襲的歯科治療後に発生しやすいと言われている。そのため、服用時には歯口腔衛生状態を良好に保つ指導を行い、も

し侵襲的な歯科的処置が必要となった場合にはビスホスホネートの服用期間や骨折、顎骨壊死のリスクを考え合わせて処置の前後に休薬を考慮する。休薬の期間としては通常、処置の3カ月前から処置後の創傷治癒が確認されるまでである。非定型大腿骨骨折は発生頻度が低いため問題となることは少ないが、長期服用後に鈍痛が出現した場合には、非定型大腿骨骨折を疑って精査を行う。

SERMは骨折予防効果以外にも、浸潤性の乳がんを予防する効果があり^[13]、乳がんの高リスク患者に対して良い適応と考えられる。その一方、深部静脈血栓症の危険性を高める点には注意が必要である^[14]。

カルシウムとビタミンDは、骨の健康を保つのに必要な栄養素として食事から十分に摂取されることが推奨されているが、摂取が十分ではないと考えられる場合には薬として投与される。ビタミンD単独投与あるいはカルシウムとビタミンDの併用によって高カルシウム血症の危険性が高まるため^[15]、血清カルシウム値や尿中カルシウム/クレアチニン比をモニターしつつ投与する。また、カルシウムはビタミンDと併用しているか否かにかかわらず心血管系のイベント、特に心筋梗塞のリスクを増す危険性があり、注意が必要である^[16]。なお、ビタミンDには転倒を予防する可能性があり、転倒リスクが高い患者には投与を考慮する^[17]。

ビタミンK欠乏状態が骨折危険性の上昇と関連していることが観察研究によって示されて以来、ビタミンKが骨粗鬆症治療薬として注目されているが、その骨折予防効果についてははっきりとした結論が得られていない^[18]。

副甲状腺ホルモンは高齢者においても高い骨折予防効果を有し^[19]、骨密度が著しく低い、あるいは他の薬剤による骨粗鬆症治療を行っていても骨折を生じた等の重症骨粗鬆症に良い適応があると考えられる。遺伝子組み換え製剤は自己注射用製剤であり、使用にあたっては外来指導が必要である。

カルシトニンは筋注製剤しか用いることはできないが、骨粗鬆症による疼痛を有する症例に対して有効である。

最後に、近年抗RANKL抗体(デノスマブ)が使用可能となった。6カ月に1回皮下注射による投与でよく、骨粗鬆症治療においてしばしば問題となるアドヒアランスを良好に保ちやすい。しかし、低カルシウム血症を起こす危険性が高いため、投与開始前に血清カルシウム値の測定を行い、高値でない限りはカルシウムおよびビタミンDの補充を行う^[20]。特に腎機能低下患者において、低カルシウム血症の危険性が高く慎重なモニタリングが必要である。抗RANKL抗体は骨密度上昇効果においても骨折予防効果においても良好なエビデンスが出つつあるが^[21, 22]、長期の安全性データは不十分で今後の研究結果が待たれる。

引用文献

- [1] Hochberg MC, Thompson DE, Black DM, et al: Effect of alendronate on the age-specific incidence of symptomatic osteoporotic fractures. J Bone Miner Res 2005; 20(6): 971-6.
- [2] Bone HG, Downs RW, Tucci JR, et al: Dose-response relationships for alendronate treatment in

- osteoporotic elderly women. Alendronate Elderly Osteoporosis Study Centers. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82(1): 265-74.
- [3] McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al: Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med 2001; 344(5): 333-40.
- [4] Boonen S, Klemes AB, Zhou X, et al: Assessment of the relationship between age and the effect of risedronate treatment in women with postmenopausal osteoporosis: a pooled analysis of four studies. J Am Geriatr Soc 2010; 58(4): 658-63.
- [5] Wells GA, Cranney A, Peterson J, et al: Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2008(1): CD001155.
- [6] Wells G, Cranney A, Peterson J, et al: Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2008(1): CD004523.
- [7] Iwamoto J, Takeda T, Sato Y: Efficacy and safety of alendronate and risedronate for postmenopausal osteoporosis. Curr Med Res Opin 2006; 22(5): 919-28.
- [8] Miller PD, Roux C, Boonen S, et al: Safety and efficacy of risedronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method: a pooled analysis of nine clinical trials. J Bone Miner Res 2005; 20(12): 2105-15.
- [9] Adachi JD, Faraawi RY, O'Mahony MF, et al: Upper gastrointestinal tolerability of alendronate sodium monohydrate 10mg once daily in postmenopausal women: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, exploratory study. Clin Ther 2009; 31(8): 1747-53.
- [10] Solomon DH, Mercer E, Woo SB, et al: Defining the epidemiology of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: prior work and current challenges. Osteoporos Int 2013; 24(1): 237-44.
- [11] Chamizo Carmona E, Gallego Flores A, Loza Santamaria E, et al: Systematic literature review of bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis. J Transp Eng 2013; 9(3): 172-7.
- [12] Gedmintas L, Solomon DH, Kim SC: Bisphosphonates and risk of subtrochanteric, femoral shaft, and atypical femur fracture: a systematic review and meta-analysis. J Bone Miner Res 2013; 28(8): 1729-37.
- [13] Vogel VG: Managing the risk of invasive breast cancer in women at risk for breast cancer and osteoporosis: the role of raloxifene. Clin Interv Aging 2008; 3(4): 601-9.
- [14] Adomaityte J, Farooq M, Qayyum R: Effect of raloxifene therapy on venous thromboembolism in postmenopausal women. A meta-analysis. Thromb Haemost 2008; 99(2): 338-42.
- [15] Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, et al: Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev 2009(2): CD000227.
- [16] Bolland MJ, Grey A, Avenell A, et al: Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. BMJ 2011; 342: d2040.
- [17] Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. J Am Geriatr Soc. 2014; 62(1): 147-52. Epub 2013/12/20.
- [18] Stevenson M, Lloyd-Jones M, Papaioannou D: Vitamin K to prevent fractures in older women: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2009; 13(45): iii-xi, 1-134.
- [19] Marcus R, Wang O, Satterwhite J, et al: The skeletal response to teriparatide is largely independent of age, initial bone mineral density, and prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. J Bone Miner Res 2003; 18(1): 18-23.
- [20] 第一三共株式会社: プラリア皮下注 医薬品インタビューフォーム(第6版). 2014年2月改訂. Available at https://www.medicallibrary-dsc.info/di/pralia_subcutaneous_injection_syringe_60mg/pdf/if_prl_1402_06.pdf(参照2014-12-16)
- [21] Lin T, Wang C, Cai XZ, et al: Comparison of clinical efficacy and safety between denosumab and alendronate in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis. Int J Clin Pract 2012; 66(4): 399-408.
- [22] Bridgeman MB, Pathak R: Denosumab for the reduction of bone loss in postmenopausal osteoporosis: a review. Clin Ther 2011; 33(11): 1547-59.

関節リウマチ

検索Key Word

aged、elder、seniler、older、aging、geriatrics、geriatric assessment、rheumatoid arthritis、osteoarthritis、DMARDs(Disease-modifying antirheumatic drugs)、Steroid、NSAIDs(non-steroidal anti-inflammatory drugs)

サマリー

- 1 CQ :** DMARDsはどのような有害事象と関連しているか？ またその対策としてはどのようなものがあるか？

DMARDs (disease modifying anti-rheumatic drugs : 疾患修飾抗リウマチ薬) は感染を含めた有害事象の危険性が若年者より高まるため、有害事象モニタリングを慎重に行いつつ投与する。(エビデンスの質：不十分、推奨度：強)

- 2 CQ :** 非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)はどのような有害事象と関連しているか？ またその対策としてはどのようなものがあるか？

非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)によって、特に高齢者において上部消化管出血の危険性が高まるが、ミソプロストール、プロトンポンプ阻害薬を併用することによって危険性を下げることができる。また、非選択性NSAIDsの代わりに選択的COX-2阻害薬の使用により消化管障害軽減が認められる。(エビデンスの質：中、推奨度：強)

また、NSAIDsは腎機能低下も多くみられるため、すべての高齢者で可能な限り使用を控える。(エビデンスの質：高、推奨度：強)

なお、アセトアミノフェンはNSAIDsに含まれず、また関節リウマチ患者における有用性、安全性も十分に確立していない。使用にあたってはリスクとベネフィットを考慮し、用量に注意しつつ用いる。(エビデンスの質：不十分、推奨度：弱)

- 3 CQ :** 関節リウマチの治療においてステロイドの効果は有害事象の危険性を大きく上回るか？ また有害事象の危険性が高い場合どのように用いるべきか？

ステロイドは種々の有害事象(骨粗鬆症、感染症、消化管潰瘍、脂質・血糖値上昇、白内障など)を考慮して、その使用は可能な限り短期間にとどめ、またステロイド単剤投与を避ける。一方、ステロイドによる有害事象の危険性が高い患者において、推奨される投与方法に関する検討はなされておらず、個々の患者のリスクとベネフィットを慎重に考慮する必要がある。(エビデンスの質：不十分、推奨度：弱)

4 CQ：高齢関節リウマチ患者においても若年者同様DMARDsを早期から開始することが推奨されるか？

DMARDsは高齢者の関節リウマチ治療においても有用な薬剤である。メトトレキサートは高い有効性から頻用されるが、高齢者にしばしばみられる腎機能低下によって有害事象が起こりやすくなる。そのため腎機能低下例では低用量で治療を開始し安全性を確認しながら增量する。

(エビデンスの質：高、推奨度：強)

薬物リスト

特に慎重な投与を要する薬物のリスト

薬物 (クラス または 一般名)	代表的な 一般名 (すべて 該当の場合 は無記載)	対象となる 患者群 [*] (すべて対象 となる場合 は無記載)	主な 副作用・ 理由	推奨される 使用法	エビデン スの質と 推奨度	参考にした ガイド ライン または文献
NSAIDs	すべての NSAIDs		腎機能低下、上部 消化管出血のリスク	①使用をなるべく短期間に とどめる ②中止困難例では消化管の 有害事象の予防にプロト ンポンプ阻害薬やミソブ ロストールの併用を考慮 ③中止困難例では消化管の 有害事象の予防に選択的 COX-2阻害薬の使用を 検討(セレコキシブなど) a. その場合も可能な限り 低用量を使用 b. 消化管の有害事象の予 防にプロトンポンプ阻 害薬の併用を考慮	エビデン スの質:高 推奨度:強	[1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10] [11] [12] [13]

* 対象は75歳以上の高齢者および75歳未満でもフレイル～要介護状態の高齢者(詳細はp. 22参照)

開始を考慮するべき薬物のリスト

薬物 (クラス または 一般名)	代表的な一般名 (すべて該当の 場合は無記載)	推奨される 使用法 (対象 となる病態・ 疾患名)	注意事項	エビデンス の質と 推奨度	参考にした ガイド ライン または文献
DMARDs	メトトレキサート	活動性の関節 リウマチの診 断がついたとき	薬剤の選択は関節リウマチ の活動状態や個々の患者の 全身状態による 高齢者では薬物有害事象や 易感染性の危険性が高まる ため、治療開始前および開 始後定期的にモニタリング を行う ペニシラミンは高齢者に対 して原則禁忌である	エビデンス の質：高 推奨度：強	[2] [13] [14] [15]

解説

関節リウマチに対する治療薬としては大きく分けてDMARDs(disease modifying anti-rheumatic drugs: 疾患修飾抗リウマチ薬)、非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)、ステロイドが挙げられる。DMARDsはさらに合成(synthetic)DMARDsと生物学的(biologic)DMARDsの2種類に大きく分けられる。合成DMARDsはメトトレキサート、サラゾスルファピリジン、タクロリムスなど広く用いられてきた薬剤を含む従来型(conventional)合成DMARDsとヤヌスキナーゼ阻害薬を含む分子標的型(targeted)合成DMARDsにさらに大別される。生物学的DMARDsにはTNF阻害薬や抗IL-6受容体抗体などが含まれる。

関節リウマチに対する治療としては、早期からの積極的な介入によって関節破壊の進行を抑制し、機能予後の改善が期待されるため、疾患活動性の軽減を目指して、できる限り早期からDMARDsを用いた抗リウマチ治療を開始することが推奨される^[13, 14]。薬剤の選択は疾患の活動度や治療歴、患者の全身状態によって左右されるが、メトトレキサートはその高い有効性から中心的に用いられることが多いが、高齢者にしばしばみられる腎機能低下によって有害事象が起こりやすくなる。そのため、腎機能低下例では低用量で治療を開始し安全性を確認しながら增量することが必要である^[13]。

DMARDsの臨床試験の多くで高齢者は主な対象となっておらずデータは限られているが、高齢者においてもDMARDsは若年者同様有効であると考えられている^[15, 16]。一方、高齢者は若年者と比較して感染を含めた有害事象の危険性が高まる可能性が指摘されており^[15]、インフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチンなどのワクチンの接種^[17]、潜在性肺結核に対する対応、ニューモシスチス肺炎に対する対策、およびその他の日和見感染症、心血管イベント、悪性腫瘍などに対する定期的な有害事象のチェックが必要である。

メトトレキサートなどの従来型合成DMARDsが効果を発揮するには3～4カ月が必要なことが多く、それまでの期間、橋渡し治療としてステロイドが用いられることがある。ステロイドは速やかに疾患活動性を軽減する効果があるが、種々の有害事象(骨粗鬆症、感染症、消化管潰瘍、脂質・血糖値上昇、白内障など)を引き起こす可能性があるため、その使

用は可能な限り短期(6カ月以内)にとどめる^[13]。疾患のコントロールは主にDMARDsで行い、ステロイド単剤による治療は避ける。

NSAIDsは非選択性NSAIDs(ジクロフェナク、ロキソプロフェンなど)と選択性COX-2阻害薬(セレコキシブ)に分類され、関節の痛みに対して補助的に用いられるが、関節破壊抑制効果に関するエビデンスはない。NSAIDsは特に高齢者において上部消化管出血の危険性を高める。選択性COX-2阻害薬を用いる、あるいはプロトンポンプ阻害薬やミソプロストールを併用することによって、消化管潰瘍の既往のない低リスク患者の消化管障害の危険性を下げることは可能である^[10, 11]。また、非選択性NSAIDs投与中の消化管潰瘍の既往があるハイリスク患者において、選択性COX-2阻害薬とプロトンポンプ阻害薬の併用は、選択性COX-2阻害薬単剤よりも出血リスクを軽減することができる^[12]。しかし高リスク患者(高齢者、ステロイドの併用、抗血小板薬や抗血栓薬の使用など)におけるエビデンスは乏しく、個々の患者のリスクとベネフィットを勘案してNSAIDsの適応を慎重に決定すべきである。また、NSAIDsでは腎機能低下をもたらす危険性が指摘されており、この点からも可能な限り使用を控えるべきである。(腎不全の項p. 95参照)

アセトアミノフェンに抗炎症作用はほとんどないものの、一日最大量を遵守した範囲で安全性が高く評価され従来より鎮痛薬として頻用されてきた。しかしながら、関節リウマチに対してはその有用性を支持するエビデンスは十分ではなく、また安全性の評価も十分に行われていない^[18, 19]。近年アセトアミノフェンの安全性を疑問視する報告もなされており^[20]、今後さらなる研究結果が必要である^[21]。

引用文献

- [1] American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel: American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc 2012; 60: 616-31.
- [2] O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al: STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. Age Ageing 2015; 44: 213-8.
- [3] Cooper JW: Adverse drug reaction-related hospitalizations of nursing facility patients: a 4-year study. South Med J 1999; 92(5): 485-90.
- [4] Murray MD, Black PK, Kuzmik DD, et al: Acute and chronic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on glomerular filtration rate in elderly patients. Am J Med Sci 1995; 310 (5): 188-97.
- [5] Henry D, Page J, Whyte I, et al: Consumption of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the development of functional renal impairment in elderly subjects. Results of a case-control study. Br J Clin Pharmacol 1997; 44(1): 85-90.
- [6] Simon LS, Basch CM, Young DY, et al: Effects of naproxen on renal function in older patients with mild to moderate renal dysfunction. Br J Rheumatol 1992; 31(3): 163-8.
- [7] Griffin MR, Yared A, Ray WA: Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. Am J Epidemiol 2000; 151(5): 488-96.
- [8] Juhlin T, Björkman S, Höglund P: Cyclooxygenase inhibition causes marked impairment of renal function in elderly subjects treated with diuretics and ACE-inhibitors. Eur J Heart Fail 2005; 7 (6): 1049-56.
- [9] Adhyaman V, Asghar M, Oke A, et al: Nephrotoxicity in the elderly due to co-prescription of angiotensin converting enzyme inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. J R Soc Med 2001; 94(10): 512-4.
- [10] Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al: Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs

- nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*. JAMA 2000; 284(10): 1247-55.
- [11] Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, et al: Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1995; 123(4): 241-9.
- [12] Chan FK, Wong VW, Suen BY, et al: Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. Lancet 2007; 369(9573): 1621-6.
- [13] Koch M, Dezi A, Tarquini M, et al: Prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury: risk factors for serious complications. *Dig Liver Dis* 2000; 32(2): 138-51.
- [14] Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al: 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64(5): 625-39.
- [15] Diaz-Borjon A: Guidelines for the use of conventional and newer disease-modifying antirheumatic drugs in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Drugs Aging* 2009; 26(4): 273-93.
- [16] Bathon JM, Fleischmann RM, Heijde D, et al: Safety and efficacy of etanercept treatment in elderly subjects with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33(2): 234-43.
- [17] Ferreira I, Isenberg D: Vaccines and biologics. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(8): 1446-54.
- [18] Wienecke T, Götzsche PC: Paracetamol versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1): CD003789.
- [19] Hazlewood G, van der Heijde DM, Bombardier C: Paracetamol for the management of pain in inflammatory arthritis: a systematic literature review. *J Rheumatol Suppl* 2012; 90: 11-6.
- [20] Colebatch AN, Marks JL, Edwards CJ: Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs, including aspirin and paracetamol (acetaminophen) in people receiving methotrexate for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (11): CD008872.
- [21] Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S, et al: Paracetamol: Not as safe as we thought? A systematic review of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2015; [e-pub].