



2026-05-15

CGRP-hämmare som migränprofylax och Raynauds fenomen – en kartläggande litteraturöversikt

Författare:

Julia Holmberg, ST-läkare
Wästerläkarna Hängpilsgatan Vårdcentral
Rapport: 286922, 2026

Litteraturstudie 2026

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/286922>

Utförd under ST i allmänmedicin
inom Grundläggande forskningsmetodik för ST-A

Kursort: Göteborg

Handledare:

Therese Axelsson, ST-läkare inom Allmänmedicin, Docent ÖNH
Vårdcentralen Kusten Ytterby, Ytterby

Studierektor:

Erik Åberg, Specialist i allmänmedicin, ST-studierektor.

Sammanfattning

Bakgrund

Migrän är en vanlig kronisk neurologisk sjukdom. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) har en central roll i patofysiologin för migrän, vilket bidragit till framtagandet av CGRP-hämmare som effektiv profylaktisk behandling. Raynauds fenomen (RP) är ett tillstånd med episoder av vasospasm, vilket oftare drabbar personer med migrän. Mindre studier har visat att individer med RP uppvisar lägre nivåer av CGRP, vilket lett till teoretiska resonemang att CGRP-hämmare eventuellt skulle kunna öka risken för RP. Efter utredning av U.S. Food and Drug Administration (FDA) beskrivs RP under "varning och försiktighet" i produktinformationen för CGRP-hämmare i USA, medan sådan uppgift inte återfinns i svenska produktresuméer.

Syfte/frågeställning

Syftet med denna litteraturstudie är att kartlägga kunskapsläget gällande profylaktisk behandling med CGRP-hämmare hos vuxna med migrän och förekomst alternativt ökade symtom av RP.

Metod

Studien är designad som en kartläggande litteraturöversikt (scoping review) enligt Arksey & O'Malley, systematisk litteratursökning har utförts i två databaser, PubMed och Embase.

Resultat

Sju studier inkluderades varav tre var registerstudier, en retrospektiv kohortstudie samt tre fallrapporter. Samtliga tre registerstudier baserades på spontanrapporterade biverkningar, disproportionalitetsanalyser visade signifikant "signal of disproportionate reporting" (SDR) av RP för CGRP-hämmare. Fallrapporterna bidrog med kliniska beskrivningar och rapporterade regress av RP vid utsättning av CGRP-hämmare. Kohortstudien fann att 5,3% av patienterna erhöll mikrovaskulära komplikationer vilket innefattade förekomst av RP, men även allvarliga biverkningar såsom gangrän.

Konklusion

Denna kartläggande litteraturöversikt indikerar att det kan finnas ett samband mellan CGRP-hämmare och RP. På grund av de inkluderade artiklarnas studiedesign, möjliggörs dock inte värdering av kausalitet eller incidens. Resultat och slutsats bör därav tolkas med försiktighet och i första hand som hypotesgenererande. Fler studier behövs för att kartlägga området.

Nyckelord

CGRP-hämmare, Raynauds fenomen, biverkningar, migrän

Bakgrund

Migrän

Migrän är en kronisk neurologisk sjukdom som drabbar nästan 15% av världens befolkning (1). Migrän karaktäriseras av återkommande attacker med intensiv pulserande, ofta ensidig huvudvärk persisterande i 4-72 timmar. Attackerna åtföljs vanligtvis av ökad ljud/ljuskänslighet samt illamående och kräkningar (2). Sjukdomen medför betydande påverkan på individens funktionsförmåga och livskvalitet, samtidigt som den bidrar till en samhällsekonomisk belastning, vilket understryker vikten av effektiva behandlingar (1).

Patofysiologin till migrän är komplex och inte helt kartlagd, men flertalet studier antyder att Calcitonin gene-related peptid (CGRP) har en central roll i sjukdomsprocessen. CGRP är en neuropeptid som framför allt uttrycks i neuronerna inom det trigeminovaskulära systemet, där den fungerar som en av kroppens mest potenta vasodilatorer. Vid ett migränanfall frisätts CGRP från perifera och centrala neuron, vilket bidrar till vasodilatation, neurogen inflammation och förstärkt central sensitisering av smärtbanor, vilket leder både till smärta och sensorisk överkänslighet (3).

Ökad förståelse för CGRP och dess roll vid migrän, har lett till utvecklingen av nya, migränspecifika behandlingar kallade CGRP-hämmare (3).

CGRP-hämmare

CGRP-hämmare används idag som profylaktisk behandling vid migrän och i Sverige godkändes det första preparatet för kliniskt bruk 2019 (4,5). I Sverige är subvention begränsad till patienter med kronisk migrän, och förskrivning ska göras av neurolog (6).

CGRP-hämmare utgör en heterogen läkemedelsgrupp, där samtliga verkar genom att minska nivåerna av GRP. Två huvudtyper av CGRP-hämmare finns tillgängliga, vilka utgörs av monoklonala antikroppar och orala CGRP-receptorantagonister. Tre av de monoklonala antikropparna (erenumab, fremanezumab, galcanezumab) administreras via injektion och en (eptinezumab) genom infusion, medan de orala CGRP-receptorantagonisterna (atogepant, rimegepant, ubrogepant) ges i tablettform (7).

Randomiserade kontrollerade studier (RCT) har visat att CGRP-hämmare är effektiva, generellt väl tolererade och de biverkningar som beskrivits är i regel milda till måttliga och omfattar bland annat lokal rodnad eller irritation vid injektionsstället (monoklonala antikroppar), illamående, förstoppning och övre luftvägsinfektioner (8-10).

I USA nämns Raynauds fenomen (RP) i produktinformationen, under avsnittet "varning och försiktighet" för samtliga CGRP-hämmare sedan 2025. Inkomna biverkningsrapporter och publicerade studier ledde till att en utredning av U.S. Food & Drug Administrations (FDA) påbörjades 2023, som resulterade i ändrad produktinformation (11). I denna varningstext står det att man bör avsluta behandling med CGRP-hämmare vid symtom av RP, samt att patienter med känd RP ska informeras om möjliga förvärrade symtom (12). I Sverige finns RP i dagsläget inte nämnt i produktinformationen för någon CGRP-hämmare (13).

Raynauds fenomen

RP kännetecknas av återkommande spasmer i de perifera blodkärlen, främst i fingrar och tår, men även näsa, öron och bröstvårtor kan påverkas (14). Episoderna utlöses ofta av kyla eller emotionell stress och initialt blir den drabbade kroppsdelen kall och blek, därefter ofta cyanotisk och slutligen rodnad i samband med reaktiv hyperemi. Domning, smärta och svullnad kan förekomma (15).

RP används som ett övergripande begrepp som delas in i primärt Raynauds fenomen (PRP) och sekundärt Raynauds fenomen (SRP). PRP avser fall där ingen bakomliggande orsak kan identifieras och komplikationer till följd av PRP är ovanliga. SRP förekommer till följd av annan sjukdom, vanligast systemiska reumatiska tillstånd, och har ökad risk för ischemiska sår och gangrän, vilket kan leda till amputationer (16). Globalt uppskattas prevalensen av RP till omkring 5 % (17), även om siffror varierar betydligt mellan olika populationer och klimat samt har högre prevalens hos kvinnor (18, 23). Patofysiologin vid RP är komplex och inte fullständigt klarlagd. Låga nivåer av CGRP har föreslagits vara en del i patofysiologin (19,20).

Migrän och Raynaud's fenomen

Flertalet studier visar att personer med PRP har en ökad risk för migrän (17, 21-23) och en metaanalys visade att risken var fyra gånger så hög jämfört med hos personer utan PRP (17).

Förhöjda nivåer av CGRP har uppmätts under pågående migränanfall, och högre koncentrationer har korrelerats till ökad intensitet av huvudvärk (4, 24). Vidare har experimentella studier visat att infusion av CGRP kan framkalla migränliknande anfall hos personer med migrän, medan friska individer inte reagerar på samma sätt (25). Hos personer med RP, har studier visat att infusion av CGRP istället ökade blodflödet i fingrarna och lindrade symtom hos personer med svår RP (26,27). Ytterligare studier har påvisat att personer med RP uppvisade lägre nivåer av CGRP jämfört med friska kontroller (19,20).

Teoretiskt sett, skulle det vara möjligt att CGRP-hämmare påverkar den perifera kärlregleringen och därmed ökar risken för RP, försämring av redan existerande RP eller i värsta fall ökar risken för allvarliga komplikationer som digital ischemi eller gangrän, vilket gör frågan kliniskt relevant. Att produktinformationen för CGRP-hämmare ser olika ut globalt, där varningstext om RP finns i USA men inte i Sverige, leder till nyfikenhet avseende orsak till det. Mot denna bakgrund genomfördes denna kartläggande litteraturöversikt för att systematiskt kartlägga kunskapen inom forskningsfältet.

Syfte/frågeställning

Syftet med den här litteraturstudien är att kartlägga kunskapsläget gällande profylaktisk behandling med CGRP-hämmare hos vuxna med migrän och förekomst alternativt ökade symtom av RP.

Metod

Studiedesign

Studien är utformad som en kartläggande litteraturöversikt (scoping review) enligt Arksey & O'Malley (28).

De inkluderade studierna har inte kvalitetsgranskats, vilket är i linje med studieformens design. Samtliga vetenskapliga artiklar, oavsett studiedesign inkluderades om de uppfyllde inklusion/exklusionskriterier.

Identifiering av forskningsfråga

För att identifiera forskningsfrågan användes en PICO-modell som justerats till en PIO-modell (Population, Intervention, Outcome).

P: Vuxna människor med migrän

I: Behandling med CGRP-hämmare

O: Förekomst av RP. Alternativt ökade symptom/komplikationer av känd RP.

Studieurval

Inklusionskriterier:

1. Vetenskapliga studier, oavsett studiedesign, som inkluderar ovanstående PIO-modell
2. Språk: Engelska eller svenska
3. Studier gjorda på vuxna människor >18 år.

Exklusionskriterier:

1. Artiklar ej tillgängliga i fulltext
2. Studier på andra språk än engelska eller svenska

Datinsamling och analys

Litteratursökningen gjordes 2026-02-19 i databaserna PubMed samt Embase. Sökningen gjordes i samtliga fält och inga filter användes. Söksträngen nedan användes i båda databaserna.

(Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonists[MeSH Terms] OR calcitonin gene-related peptide inhibitors OR calcitonin gene-related peptide antagonist OR Erenumab OR Fremanezumab OR Galcanezumab OR Eptinezumab OR Atogepant OR Rimegepant OR Ubrogapant) AND (Raynaud Disease[MeSH Terms] OR raynaud's phenomenon OR Raynaud syndrome)

MESH-termer som användes var "Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonists" och "Raynaud Disease". MESH-termerna kompletterades även med synonymer för att bredda sökningen, i ett försök att hitta all befintlig publicerad litteratur inom ämnet. Läkemedelssubstanser inkluderades i söksträngen för att detektera studier som enbart studerat en eller ett par substanser inom gruppen CGRP-hämmare.

Att utesluta "migraine" ur sökningen var ett aktivt beslut för att undvika risk att missa publicerad litteratur som skulle kunnat undersöka CGRP-hämmare och RP utan samtidig förekomst av migrän, men inga sådana studier hittades.

Etiska överväganden

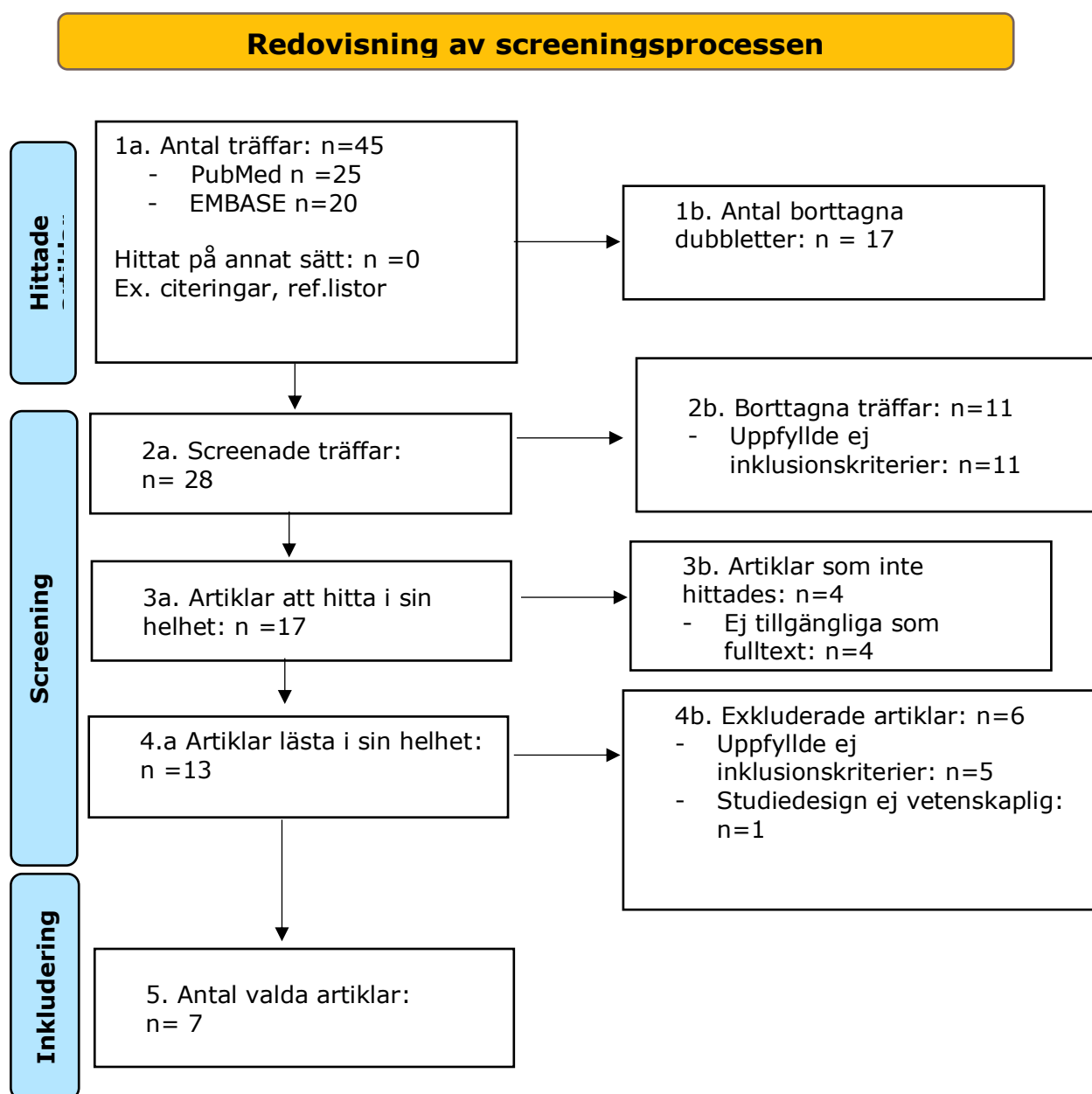
Eftersom denna litteraturstudie är baserad på redan gjorda vetenskapliga studier fanns det inget behov av etisk prövning. Samtliga inkluderade studier granskades utifrån etiskt perspektiv, och i de fall där anmärkning fanns, tas det upp i resultat.

Resultat

De två sökningar i databaserna PubMed samt EMBASE gav totalt 45 träffar. Efter borttagna dubletter återstod 28 artiklar. De 28 artiklarna granskades avseende titel och abstrakt, med hänsyn till fastställda inklusionskriterier. Efter granskning blev 17 artiklar kvar att läsa i sin helhet. Fyra artiklar hittades inte i fulltext och fick exkluderas.

Vid genomgång av artiklarna i fulltext exkluderades ytterligare sex artiklar då de inte passade med inklusionskriterierna, där fyra av studierna tittade allmänt på biverkningar och inte specifikt på RP och en artikel hade "chilblains" (pernio/frostknöl) som utfallsmått i stället för RP. En artikel exkluderades då studiedesignen ej var vetenskaplig. Efter exkluderingen kvarstod sju artiklar som inkluderades i studien. Se Figur 1 för flödesschema enligt PRISMA för redovisning av screeningprocessen (29).

PRISMA flödesschema



Figur 1. Flödesdiagram över urvalsprocessen enligt PRISMA (29)

Av de sju inkluderade artiklarna var tre fallrapporter, en retrospektiv kohort-studie samt tre registerstudier. Artiklarna var publicerade år 2019–2025. Två av artiklarna var gjorda i Frankrike, fyra i USA och en i Indien. Se tabell 1 för fullständig sammanställning av inkluderade artiklar.

Etiskt godkännande redovisades endast i kohortstudien (30), där formellt godkännande hade inhämtats. I två av fallrapporterna (31,32) anges att skriftligt samtycke från patienterna inhämtats, medan Evans et al (33) inte nämner etiska överväganden. I de tre registerbaserade studierna (34-36) bedömdes etiskt godkännande inte vara nödvändigt, då analyserna baserades på anonymiserade data från etablerade farmakovigilansregister.

Tabell 1. Sammanställning av inkluderade artiklar

Författare, år, titel, land	Studie - design	Population	Studerade CGRP-hämmare	Utfall	Huvudresultat	Slutsats
Manickam et al, 2019 Raynaud's phenomenon secondary to erenumab in a patient with chronic migraine (32) Indien	Fall-rapport	N=1 Kvinnligt kön Ålder: 45 år Kronisk migrän Ingen historik av RP	Erenumab	Raynauds fenomen	Erhöll Erenumab 70 mg. Efter andra dosen debut av RP – förvärrades successivt under 7-8 månader med pågående behandling. Fingrar blå och minskad motorisk kontroll. Avslutade Erenumab, symtom i regress.	Fallbeskrivning med debut av RP efter insättning CGRP-hämmare. Regress vid utsättning.
Evans, 2019 Raynaud's phenomenon associated with calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody antagonists(33) USA	Fall-rapport	N=3 Kvinnligt kön 66,6% Kronisk migrän: 66,6% Episodisk migrän: 33,3% Historik av RP: 66,6%	Galcanezumab Fremanezumab Erenumab	Raynauds fenomen	Fall 1: Kvinna med episodisk migrän utan aura. Symtom av RP en gång för 10 år sedan. Erhöll Galcanezumab 120 mg. Debut av svårare RP och milda digitala sår 1 månad senare. Avslutade behandling – RP i regress. Fall 2: Man med kronisk migrän. Hjärt/kärlsjuk, känd RP, ej sekundärt orsakad. Start Fremanezumab, efter ett par veckor frekventa episoder av RP vid kall temperatur. Valde fortsätta medicinering med tanke på god effekt på migrän. Fall 3: Kvinna, kronisk migrän utan aura. Erhöll Erenumab, god effekt på migrän. Ingen historik av RP. Fick RP vid utomhusvistelse	Tre fall med förekomst av RP efter insättning av CGRP-hämmare. I de fall utsättning skedde, regress av symtom.
Breen et al, 2021	Retrospektiv	N=169 Kvinnligt	Erenumab Fremanezumab	Mikrovaskulära	9 patienter (5,3%) erhöll mikrovaskulära komplikationer (nydebut av RP, försämring	5,3% (N=9) av patienterna som

Evaluation of the safety of calcitonin gene-related peptide antagonists for migraine treatment among adults with Raynaud phenomenon (30) USA	kohortstudie, data från Mayo Clinic Health system 2018-05-18 – 2020-09-15	kön: 96,4% Ålder; medel 46 år (SD=13) Kronisk migrän: 74,6% Episodisk migrän: 8,9% Okänd typ av migrän: 16,6% Bindvävsjukdom i historien: 30,2%	Galcanezumab Eptinezumab Ubrogepant Rimegepant	komplikationer	av känd RP eller allvarligare biverkningar). En patient erhöll gangrän och en patient akro-osteolys. Ej statistisk skillnad avseende baseline-karakäristiska; de som erhöll biverkningar och de som ej erhöll biverkningar.	erhöll behandling med CGRP-hämmare erhöll mikrovaskulära komplikationer. 2 patienter erhöll allvarliga komplikationer.
Bedrin et al, 2022 Raynaud's phenomén associated with calcitonin gene-related peptide receptor antagonists case report (31) USA	Fallrapport	N=2 Kvinnligt kön: 100% Kronisk migrän: 100% Historik av RP: 50%	Ubrogepant Rimegepant Atogepant	Raynauds fenomen	Fall 1: Kronisk migrän – behandling med onabotulinumtoxin A och noritriptyline 20 mg. Nydebuterad RP vid 75 mg Rimegepant samt vid 25 mg Ubrogepant. Utredning för SRP utan anmärkning. Vid utsättning försvann RP Fall 2: Kronisk migrän – behandling med onabotulinumtoxin A. Tidigare en episod av RP, bröstvårtor vid amning, ej besvär av fingrar. RP fingrar vid Atogepant 30 mg. RP regress vid utsättning. Tidigare tolererat Rimegepant + Ubrogepant. Ingen utredning SRP gjordes.	Två fall av RP efter behandling med CGRP-hämmare, som gick i regress vid utsättning i båda fall. Kombinationsbehandling med onabotulinumtoxin A.
Gérard et al, 2022 Calcitonin	Registerstudie Data	N=99 (biverkningsrapporter)	Erenumab Galcanezumab Fremanezumab	Raynauds fenomen	99 biverkningsrapporter av RP associerat med CGRP-hämmare hittades. Mediantid till förekomst = 84 dagar(IQR: 18-383)	Signifikant SDR av RP för CGRP-hämmare jämfört alla

gene-related peptide-targeting drugs and Raynaud's phenomenon: a real-world potential safety signal from the WHO pharmacovigilance database (36) Frankrike	från WHO:s databas Vigibase.	avseende RP i korrelation till CGRP-hämmare) Kvinnligt kön: 92,5% Ålder, medel 45 årIQR: 35-57; min-max 20-70) Nordamerika :62,6% Europa: 37,4%	Ubrogapant Rimegepant Atogepant Eptinezumab		Ingen dödlighet noterades, men en patient fick gangrän och nekros. Signifikant association mellan CGRP-hämmare och biverkningsrapporter om RP. IC=3,3(95%CI 3,0-3,5) Erenumab (IC=3,2; 95%CI: 2,8-3,5) Galcanezumab (IC=3,2; 95%CI 2,6-3,7) Fremanezumab (IC=3,2; 95%CI 2,3-3,8) Ubrogapant och Rimegepant erhöj ej statistiskt signifikanta värden. Det var ökad rapporteringsfrekvens av RP vid CGRP-hämmare jämfört med triptaner(IC 0,4; 95%CI 0,1-0,6) samt beta-blockerare (IC 0,5; 95% CI: 0,2-0,7)	andra läkemedel samt vid jämförelse med specifika läkemedelsgrupper som används vid migrän.
Lee et al, 2025 Disproportionali ty analysis of Raynaud's phenomenon associated with calcitonin gene-related peptide inhibitors using the Food and Drug Administration adverse event reporting system (34) USA	Registret studie. Data från FAERS.	N=186 (biverkningsr apporter avseende RP) Biverkningsr apporter korrelerade till CGRP-hämmare: N=89 USA: 67%	Erenumab Fremanezumab Galcanezumab Ubrogapant Rimegepant Atogepant	Raynauds fenomen	CGRP-hämmare visade signifikant SDR i jämförelse med alla andra läkemedel i FAERS (ROR 19.12 95% CI 15.44-23.69) Ej sigifikant SDR vid jämförelse CGRP-hämmare emellan (ROR 0,91; 95% CI 1.28-3.17) Signifikant SDR vid jämförelse CGRP-hämmare mot onabotulinum A (ROR 13,16; 95% CI 4,83-35,85), betablockerare (ROR 2,20; 95% CI 1,46-3,31), celecoxib(ROR 7,95 95% CI 4,60-13,73), antiepileptika(ROR 12,57; 95% CI 7,58-20,87). Ej signifikant vid jämförelse mot triptaner(ROR 0,98; 95% CI 0,64-1,49).	Signifikant SDR av RP för CGRP-hämmare jämfört med alla andra läkemedel samt vid jämförelse mot andra migränl-äkemedel med undantag triptaner.

<p>Hlavaty et al, 2025 Drug-induced Raynaud's Phenomenon and underlying mechanism: A disproportionality analysis from the World Health Organization pharmacovigilance database (35) Frankrike</p>	<p>Registerstudie Data från Vigibase,</p>	<p>N=4430 (antal fall av biverkningsrapporter avseende RP oberoende läkemedel)'' Antal biverkningsrapporter korrelerade till CGRP-hämmare: N=236 USA: 45,3%</p>	<p>Erenumab Galcanezumab Fremanezumab Eptinezumab Rimegepant Atogepant Ubrogapant</p>	<p>Raynauds fenomen</p>	<p>4430 biverkningsrapporter av RP oberoende läkemedel. 236 biverkningsrapporter var relaterade till CGRP-hämmare. Signifikant SDR av RP gällde samtliga CGRP-hämmare. Erenumab (IC₀₂₅ = 3,51), Galcanezumab (IC₀₂₅ = 3,55) Fremanezumab (IC₀₂₅ = 3,66). Eptinezumab (IC₀₂₅ = 1,35) Rimegepant (IC₀₂₅ = 2,04) Ubrogapant (IC₀₂₅ = 1,29) Atogepant (IC₀₂₅ = 0,95).</p>	<p>Signifikant SDR av RP för CGRP-hämmare. Signalen står sig vid flertalet sensitivitetsanalyser.</p>
--	---	---	---	-------------------------	--	---

Förkortningar: CGRP=calcitonin gene-related peptide. RP=Raynauds fenomen. SD=standarddeviation. SRP=sekundärt Raynauds fenomen. WHO=World Health Organization. IQR=interquartile range. SDR=signal of disproportionate reporting. IC=information component. CL=konfidensintervall. FAERS= The FDA adverse event reporting system. ROR=reporting odds ratio.

Syntes

De tre registerstudierna (34-36) använde databaser för spontanrapporterade biverkningar. Hlavaty et al (35) och Gérard et al (36) analyserade data från World Health Organization (WHO) globala farmakovigilansdatabas (VigiBase), medan Lee et al (34) använde U.S. Food & Drug Administrations (FDA) "FDA Adverse Event Reporting System" (FAERS)-databas. Samtliga tre studier använde sig av disproportionalitetsanalys för att detektera "signals of disproportionate reporting" (SDR), för att undersöka om RP rapporterats som biverkan oftare än förväntat för CGRP-hämmare. Statiska mått som användes i analyserna var "information component" (IC) och "reporting odds ratio" (ROR). Enligt analysmetoden föreligger statistiskt signifikant SDR när $IC > 0$ eller $ROR > 1$, vilket betyder att biverkan rapporterats oftare i samband med ett läkemedel än vad som förväntats utifrån den totala rapporteringen av biverkningen i databasen. Samtliga tre registerstudier (34-36) noterar en högre rapporteringsfrekvens av RP som biverkan av CGRP-hämmare än förväntat och erhåller signifikanta SDR.

Studierna av Lee et al (34) och Gérard et al (36) hade likartad studiedesign och jämförde inkomna biverkningsrapporter avseende RP i korrelation till CGRP-hämmare mot alla övriga läkemedel i databasen. Gérard et al (36) erhöll $IC=3,3$, medan Lee et al (34) fann $IC=4,04$ och $ROR=19,12$. När Lee et al (34) jämförde de två olika huvudgrupperna CGRP-hämmare, monoklonala antikroppar och orala CGRP-receptorantagonister, mot varandra fann de ingen signifikant skillnad mellan preparaten, det vill säga att ingen av grupperna var mer benägen att förekomma i biverkningsrapporter avseende RP, medan Gérard et al (36) fann att de orala CGRP-receptorantagonister (atogepant, ubrogepant) förekommer mer sällan i biverkningsrapporter om RP än övriga CGRP-hämmare.

I den tredje registerstudien av Hlavaty et al (35) analyserades samtliga biverkningsrapporter avseende RP oberoende läkemedel i WHO:s globala farmakovigilansdatabas (VigiBase), totalt 4430 fall identifierades. Samtliga läkemedel som erhöll signifikant SDR avseende RP presenterades, vilket var 124 stycken. Av dessa var 40 redan kända för att kunna ge RP som biverkan. 16 läkemedel kategoriserades som icke tidigare kända men troliga att kunna ge upphov till RP. Samtliga CGRP-hämmare hamnade i denna grupp och utgjorde sju av sexton läkemedel. Studien använde IC för beräkning och erhöll statistiskt signifikanta värden för samtliga preparat inom gruppen CGRP-hämmare, se tabell 1. För att ett läkemedel skulle hamna i kategorin "trolig", krävdes att resultaten stod sig i flertalet sensitivitetsanalyser, hade rimlig farmakologisk mekanism samt tidsmässig rimlig koppling i de individuella fallen.

Samtliga tre registerstudier (34-36) jämförde CGRP-hämmare mot andra migränbehandlingar. I studierna av Gérard et al (36) och Lee et al (34) redovisades signifikanta SDR för CGRP-hämmare i relation till betablockerare, vilket indikerar att RP rapporterats oftare för CGRP-hämmare än för betablockerare. Vid jämförelse mot triptaner, fann Lee et al (34) inget signifikant värde, medan Gérard et al (36) och Hlavaty et al (35) erhöll signifikanta värden.

De tre fallrapporterna (31-33) beskriver sammanlagt sex patienter som erhöll RP efter insättning av CGRP-hämmare. Tre av patienter hade känd PRP, ingen hade SRP. Fem patienter behandlades för kronisk migrän och en för episodisk migrän. I fem fall avbröts behandlingen på grund av symtomens omfattning, vid utsättning gick symtomen i regress. Ett fall innefattade utveckling av sår på fingrar, hos en patient med endast en enstaka RP-episod för mer än tio år tidigare. De fall som beskrivs inkluderar flera olika CGRP-hämmare, både monoklonala antikroppar och gepanter. Se tabell 1 för ytterligare karaktäristika.

I den retrospektiva kohortstudien (30) inkluderades 169 patienter med diagnostiserad RP och behandling med CGRP-hämmare. Nio patienter (5,3 %) erhöll mikrovaskulära komplikationer, två av dessa fall utgjorde allvarliga komplikationer i form av gangrän respektive akro-osteolys. En av patienterna som fick allvarliga komplikationer hade samtidig systemisk skleros. Samtliga nio patienter använde andra läkemedel som i studien klassificerades som potentiellt associerade med RP. Vid jämförelser av baseline-karaktäristika mellan patienter som utvecklade komplikationer och dem som inte gjorde det, påvisades inga statistiskt signifikanta skillnader avseende demografiska eller kliniska variabler. Kohorten omfattade behandling med både monoklonala antikroppar samt orala gepanter.

Diskussion

Denna litteraturöversikt inkluderade sju artiklar som sammantaget indikerar att CGRP-hämmare och RP kan ha ett samband.

Registerstudierna (34-36) redovisar en högre rapporteringsfrekvens än förväntat av RP som misstänkt biverkan för CGRP-hämmare, och detta resultat är återkommande trots skillnader i studiedesign, tidsperiod och val av analys. Kohortstudien (30) och fallrapporterna (31-33) beskriver kliniska exempel på både nydebuterad och försämrad RP, inklusive enskilda fall av allvarliga komplikationer, under behandling med CGRP-hämmare. Studiernas design och källor till data möjliggör dock inte värdering av orsakssamband, risk eller incidens.

Att samtliga tre registerstudier (34–36), som använt två olika oberoende välkända databaser, identifierar robusta SDR stärker intrycket av att RP som biverkan av CGRP-hämmare förekommer i ett mönster som förtjänar vidare uppmärksamhet. Liknande tendenser har påvisats i fler artiklar (37–39), vilka har använt ett bredare perspektiv och undersökt samtliga rapporterade biverkningar korrelerat till CGRP-hämmare. Även dessa studier (37–39) genomförde disproportionalitetsanalyser och fick signifikant SDR för CGRP-hämmare i relation till RP, vilket är i linje med inkluderade studiers resultat. Dessa resultat ska förstås som beskrivningar av rapporteringsfrekvens avseende RP som biverkan, och inte som mått på orsakssamband mellan RP och CGRP-hämmare.

I registerstudierna (34–36), uppvisade CGRP-hämmarna högre värden gällande rapportering av RP som biverkan i jämförelse mot betablockerare och i två av tre studier även i jämförelse mot triptaner. Betablockerare och triptaner är läkemedel som redan är associerade med RP (40). Att CGRP-hämmare visar högre värden än andra migränläkemedel som redan är associerade med RP, stärker resultatets robusthet.

Då CGRP-hämmare ges till en population där RP redan är överrepresenterat är det svårt att fastställa om resultatet speglar läkemedelseffekter, grundsjukdom eller en kombination av båda, och medvetenhet kring detta behövs för att inte övertolka spontanrapporterade biverkningar som bevis för en farmakologisk mekanism.

I studien av Hlavaty et al (35), bedömdes resultaten som så pass robusta att författarna rekommenderade att en säkerhetssignal skulle upprättas, vilket motiverar vidare övervakning och utredning av läkemedelsmyndigheter. I studien av Lee et al (34) framförs att RP borde finnas med i produktinformationen, och benämnas som en potentiell risk. I USA uppdaterades produktinformationen för CGRP-hämmare 2025 och inkluderar RP under ”varning och försiktighet” (12), i Sverige ser det inte ut så, vilket kan spegla svårigheten i att bedöma denna typ av studier.

Fallrapporterna (31–33) rapporterar kliniskt värdefulla beskrivningar med tidsmässiga samband mellan behandling med CGRP-hämmare och debut av RP i enskilda fall, samt reversibla symtom vid utsättning av medicinering, vilket skulle kunna tala för orsakssamband. Orsakssamband går dock inte att fastställa utifrån studiens design då det saknas kontrollgrupp och är svårt att särskilja läkemedelseffekter från slumpmässig variation eller bakomliggande predisponerande faktorer.

Att kohortstudien (30) redovisar att en minoritet av patienterna som behandlades med CGRP-hämmare utvecklade mikrovaskulära komplikationer, inklusive ischemi i fingrar och i enstaka fall gangrän, är kliniskt relevant, men studiens avsaknad av kontrollgrupp är en tydlig

svaghet som begränsar möjligheten att generalisera resultaten. Att ingen skillnad sågs avseende "baseline" hos patienter med och utan komplikationer illustrerar komplexiteten i att förutsäga vilka patienter som eventuellt är mer sårbara.

Styrkor och svagheter

En styrka i denna kartläggande litteraturöversikt, är att sökningen genomfördes systematiskt i två databaser och att urvalsprocessen beskrivits på ett sätt som möjliggör reproducerbarhet. En svaghet är att enbart en person gjorde urvalsprocessen, vilket ökar risken för selektionsbias. Det går inte att utesluta att fler artiklar hade detekterats om antalet databaser som sökningen skedde i hade varit fler. Fyra artiklar fick exkluderas då de ej var tillgängliga i fulltext och fyra artiklar som tittade generellt på biverkningar och inte specifikt på RP exkluderades då de inte uppfyllde inklusionskriterierna, vilket gör att värdefull information kan ha missats.

Samtliga inkluderade studier är publicerade i närtid (2019-2025), vilket är en styrka då de speglar det aktuella kunskapsläget. Det skulle dock även kunna vara en svaghet och påverka utfallet, eftersom orala CGRP-receptorantagonister förekommer mindre till antalet i inkluderade studier, sannolikt för att dessa godkändes senare för kliniskt bruk och således är mindre förskrivna. Nya läkemedel har också risk för överrapportering av biverkningar, så kallad "Weber effect", då både kliniker och patienter kan vara mer benägna att rapportera biverkningar (41).

Rapporteringen av RP i spontanrapporterade biverkningsregister är problematisk, då ospecifika termer såsom "kalla händer", "dålig perifer cirkulation", "domningar i fingrar" eller "digitala färgförändringar" förekommer. Dessa termer kan avse RP, men kan även spegla andra tillstånd, vilket gör klassificeringen osäker och kan orsaka både över- och underrapportering. Hlavaty et al (35) belyser detta genom att påpeka att endast 4 000–5 000 fall av RP rapporterats globalt i Vigibase, trots att RP har en tämligen hög prevalens i befolkningen. Som jämförelse rapporterades betydligt fler fall av pulmonell arteriell hypertension, ett tillstånd med avsevärt lägre prevalens.

Generaliserbarhet

Utifrån denna litteraturöversikt är generaliserbarheten mycket begränsad och bör tolkas med stor försiktighet. I de tre registerstudierna (34-36), användes erkända databaser för spontanrapporterade biverkningar vilka representerar stora och geografiskt breda populationer, men eftersom

antalet exponerade individer är okänt och rapporteringen av biverkningar är frivillig kan de inte generaliseras. Generaliserbarheten påverkas också av betydande bias, som exempelvis under-/överrapportering, selektiv rapportering av allvarligare fall eller störfaktorer.

Fallrapporterna (31-33) har betydande begränsningar utifrån studiedesign och kan således inte användas för generalisering. Den retrospektiva kohortstudien (30) saknade kontrollgrupp, vilket begränsar generaliserbarheten.

Att ingen av de inkluderade studierna gjorde skillnad på PRP och SRP i analyserna bör nämnas. Teoretiskt sett bör SRP ha högre risk för komplikationer vid läkemedelsbehandling, men det går inte att avgöra utifrån inkluderade studier. Då PRP och SRP analyserats som en grupp, finns det risk att man blandar populationer med väsentligt olika riskprofiler.

Det som kan sägas om inkluderade artiklar utifrån generalisering, är att RP har rapporterats som potentiell biverkan av CGRP-hämmare i olika typer av studier och i olika databaser, i flera olika länder och för samtliga preparat inom gruppen CGRP-hämmare. Det tyder på att sambandet inte är isolerat till ett enskilt preparat eller enskild population och fortsatt forskning inom området är motiverat.

Framtida forskning

Resultatet av denna kartläggande litteraturöversikt tydliggör ett behov av ytterligare forskning för att bättre förstå relationen mellan CGRP-hämmare och RP. Det finns brist på studier som inte baseras på spontanrapporterade biverkningar samt brist på större studier med kontrollgrupp. Prospektiva studier, där patienter med och utan tidigare RP följs från behandlingsstart och jämförs med en oexponerad kontrollgrupp, skulle kunna öka kunskapen kring eventuellt orsakssamband.

Standardiserad diagnostik av RP hade varit gynnsam ur forskningsperspektiv, och validerade symtomskalor eller kapillärmikroskopi skulle kunna öka diagnostisk säkerhet, även om dessa metoder kan vara svåra att tillämpa i klinisk praxis. Att särskilja PRP och SRP i framtida studier skulle kunna öka förståelsen för om dessa patientgrupper har olika riskprofiler. Ökad forskning kan på sikt leda till en bättre riskvärdering vid initiering av behandling med CGRP-hämmare och leda till säkrare användning.

Kliniska implikationer

Utifrån det nuvarande kunskapsläget, och med beaktande av att rekommendationer skiljer sig internationellt, kan vissa kliniska implikationer övervägas.

Patienter kan informeras om att rapportera nyttillkomna symtom som kan tala för RP under pågående behandling med CGRP-hämmare. Hos patienter med känd RP kan det vara rimligt att aktivt uppmärksamma förändringar i symtom efter insättning av CGRP-hämmare. Vid svårare symtom av RP kan utsättning övervägas och regress av symtom bör följas upp. Ur en primärvårdskontext kan detta bidra till historik av RP nämns i remisser till neurolog, samt att allmänläkare blir mer uppmärksamma på eventuella läkemedelsbiverkningar hos en patientgrupp som är vanligt förekommande.

I avsaknad av robust evidens finns det för närvarande inget stöd för generella restriktioner av CGRP-hämmare baserat på risk för RP, men ökad medvetenhet kan bidra till tidig identifiering av eventuella symtom.

Konklusion

Denna kartläggande litteraturöversikt indikerar att det kan finnas ett samband mellan CGRP-hämmare och RP. På grund av de inkluderade artiklarnas studiedesign, möjliggörs dock inte värdering av orsakssamband eller incidens. Resultat och slutsats bör därav tolkas med försiktighet och i första hand som hypotesgenererande. Fler studier behövs för att kartlägga området.

Referenslista

1. Husøy AK, Xu YY, Steinmetz JD, Aalipour MA, Aalruz H, Abdulah DM et al. Global, regional, and national burden of headache disorders, 1990–2023: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. *Lancet Neurol.* 2025 dec;24(12):1005–15. doi:10.1016/S1474-4422(25)00402-8 PubMed PMID: 41240916.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018 jan;38(1):1–211. doi:10.1177/0333102417738202
3. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol.* 2018 jun;14(6):338–50. doi:10.1038/s41582-018-0003-1 PubMed PMID: 29691490.
4. Edvinsson L. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) is a key molecule released in acute migraine attacks—Successful translation of basic science to clinical practice. *J Intern Med.* oktober 2022;292(4):575–86. doi:10.1111/joim.13506 PubMed PMID: 35532284.
5. Aimovig ingår i högkostnadsskyddet med begränsning - Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket TLV [text] [Internet]. [citerad 12 mars 2026]. Tillgänglig vid: <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2018-12-14-aimovig-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html?query=CGRP>
6. CGRP-hämmarna kvarstår i högkostnadsskyddet till sänkt pris med oförändrad subventionsbegränsning - Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket TLV [text] [Internet]. [citerad 09 mars 2026]. Tillgänglig vid: <https://www.tlv.se/lakemedelsforetag/omprovning-av-lakemedel/arkiv-avslutade-omprovningar-lakemedel/2023-06-19-cgrp-hammarna-kvarstar-i-hogkostnadsskyddet-till-sankt-pris-med-oforandrad-subventionsbegransning.html?query=CGRP>
7. Diener HC, Charles A, Goadsby PJ, Holle D. New therapeutic approaches for the prevention and treatment of migraine. *Lancet Neurol.* 2015 okt;14(10):1010–22. doi:10.1016/S1474-4422(15)00198-2 PMID: 2637696
8. Deng H, Li G, Gai, Nie H, Feng Y, Yang, Guo G, Yu, Guo W, Liang et al. Efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the preventive treatment of episodic migraine – an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol.* 2020 feb;20(1):57. doi:10.1186/s12883-020-01633-3 PMID: 32061264
9. Messina R, Huessler EM, Puledda F, Haghdoost F, Lebedeva ER, Diener HC. Safety and tolerability of monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway and gepants in migraine prevention: A systematic review and network meta-analysis. *Cephalalgia.* 2023 mars;43(3):3331024231152169. doi:10.1177/03331024231152169 PubMed PMID: 36786548.
10. Huang T, Xu Y, Chen Y, Bian J, Chu Z, Zhao S et al. Efficacy and safety of calcitonin gene-related peptide antagonists in migraine treatment: A meta-analysis. *Brain Behav.* 2022 mars;12(4):e2542. doi:10.1002/brb3.2542 PubMed PMID: 35261165.

11. Research C for DE and. April - June 2023 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). FDA [Internet]. 2026 april [citerad 29 april 2026]. Tillgänglig vid: <https://www.fda.gov/drugs/fda-adverse-event-monitoring-system-aems/april-june-2023-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event>
12. Prescribing information Aimovig [Internet]. Thousand Oak, California: Amgen Inc.; 2025 [citerad 22 april 2026]. Tillgänglig vid: https://www.pi.amgen.com/-/media/Project/Amgen/Repository/pi-amgen.com/Aimovig/aimovig_pi_hcp_english.pdf
13. FASS VÅRD | Startside → För dig i hälso- och sjukvården eller på apotek [Internet]. [citerad 27 mars 2026]. Tillgänglig vid: <https://fass.se/health>
14. Moreira TG, Castro GM, Gonçalves Júnior J. Raynaud's Phenomenon of the Nipple: Epidemiological, Clinical, Pathophysiological, and Therapeutic Characterization. *Int J Environ Res Public Health*. 2024 juni;21(7):849. doi:10.3390/ijerph21070849 PubMed PMID: 39063426; PubMed Central PMCID: PMC11276586.
15. Haque A, Hughes M. Raynaud's phenomenon. *Clin Med (Lond)*. 2020 nov;20(6):580–7. doi:10.7861/clinmed.2020-0754 PubMed PMID: 33199324; PubMed Central PMCID: PMC7687329.
16. Belch J, Carlizza A, Carpentier PH, Constans J, Khan F, Wautrecht JC et al. ESVM guidelines - the diagnosis and management of Raynaud's phenomenon. *Vasa*. 2017 okt;46(6):413–23. doi:10.1024/0301-1526/a000661 PubMed PMID: 28895508.
17. Garner R, Kumari R, Lanyon P, Doherty M, Zhang W. Prevalence, risk factors and associations of primary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open*. 2015 mars;5(3):e006389. doi:10.1136/bmjopen-2014-006389 PubMed PMID: 25776043.
18. Maricq HR, Carpentier PH, Weinrich MC, Keil JE, Palesch Y, Biro C, m.fl. Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: a 5 region comparison. *J Rheumatol*. 1997 maj;24(5):879–89. PubMed PMID: 9150076.
19. Bunker CB, Dowd PM, Terenghi G, Springall DR, Polak JM. Deficiency of calcitonin gene-related peptide in Raynaud's phenomenon. *The Lancet*. 1990 dec;336(8730):1530–3. doi:10.1016/0140-6736(90)93307-B PubMed PMID: 1979366.
20. Bunker CB, Goldsmith PC, Leslie TA, Hayes N, Foreman JC, Dowd PM. Calcitonin gene-related peptide, endothelin-1, the cutaneous microvasculature and Raynaud's phenomenon. *Br J Dermatol*. 1996 mars;134(3):399–406. PubMed PMID: 8731660.
21. Zahavi I, Chagnac A, Hering R, Davidovich S, Kuritzky A. Prevalence of Raynaud's phenomenon in patients with migraine. *Arch Intern Med*. 1984 april;144(4):742–4. PubMed PMID: 6143540.
22. O'Keeffe ST, Tsapatsaris NP, Beetham WP. Association between Raynaud's phenomenon and migraine in a random population of hospital employees. *J Rheumatol*. 1993 jul;20(7):1187–8. PubMed PMID: 8371215.

23. Suarathana E, Nassiri Kigloo H, Suarathana E, Montreuil TC, Jamal M, Tulandi T. Endometriosis, Raynaud's Syndrome, and Migraine: A Retrospective Study of 12 Million Women. *Gynecol Obstet Invest.* 2025;90(6):632–40. doi:10.1159/000545204 PubMed PMID: 40188811.
24. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol.* 1988 ;23feb(2):193–6. doi:10.1002/ana.410230214 PubMed PMID: 2454066.
25. Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, Iversen HK, Sperling B, Olesen J. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia.* 2002 feb;22(1):54–61. doi:10.1046/j.1468-2982.2002.00310.x PubMed PMID: 11993614.
26. Bunker C B, Reavley C, O'Shaughnessy D J, Dowd P M. Calcitonin gene-related peptide in treatment of severe peripheral vascular insufficiency in Raynaud's phenomenon. *Lancet, Lond.* 1993 okt;342(8863). doi:10.1016/0140-6736(93)91286-u PubMed PMID: 8100913.
27. Shawket S, Dickerson C, Hazleman B, Brown MJ. Prolonged effect of CGRP in Raynaud's patients: a double-blind randomised comparison with prostacyclin. *Br J Clin Pharmacol.* 1991 aug;32(2):209–13. doi:10.1111/j.1365-2125.1991.tb03883.x PubMed PMID: 1931469.
28. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *International Journal of Social Research Methodology.* 2005 feb;8(1):19–32. doi:10.1080/1364557032000119616
29. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med.* 2018 okt;169(7):467–73. doi:10.7326/M18-0850 PubMed PMID: 30178033.
30. Breen ID, Brumfiel CM, Patel MH, Butterfield RJ, VanderPluym JH, Griffing L et al. Evaluation of the Safety of Calcitonin Gene-Related Peptide Antagonists for Migraine Treatment Among Adults With Raynaud Phenomenon. *JAMA Netw Open.* 2021 april;4(4):e217934. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.7934 PubMed PMID: 33871613.
31. Bedrin K, Ailani J, Dougherty C. Raynaud's phenomenon associated with calcitonin gene-related peptide receptor antagonists case report. *Headache.* 2022 nov;62(10):1419–23. doi:10.1111/head.14417 PubMed PMID: 36426766.
32. Manickam AH, Buture A, Tomkins E, Ruttledge M. Raynaud's phenomenon secondary to erenumab in a patient with chronic migraine. *Clin Case Rep.* 2021 aug;9(8):e04625. doi:10.1002/ccr3.4625 PubMed PMID: 34430000.
33. Evans RW. Raynaud's Phenomenon Associated With Calcitonin Gene-Related Peptide Monoclonal Antibody Antagonists. *Headache.* 2019 sep;59(8):1360–4. doi:10.1111/head.13596 PubMed PMID: 31310337.
34. Lee N, Ok J H, Rhee S Y, Kim Y. Disproportionality analysis of Raynaud's phenomenon associated with calcitonin gene-related peptide inhibitors using the Food and Drug Administration adverse event reporting system. *Sci rep.* 2025 feb;15(1):5675. doi:10.1038/s41598-025-87421-w PubMed PMID: 646605343.

35. Hlavaty A, Dari L, Cracowski JL, Roustit M, Khouri C. Drug-Induced Raynaud's Phenomenon and Underlying Mechanism: A Disproportionality Analysis From the World Health Organization Pharmacovigilance Database. *Arthritis Rheumatol.* 2025 nov. doi:10.1002/art.43442 PubMed PMID: 41261736.
36. Gérard AO, Merino D, Van Obberghen EK, Rocher F, Destere A, Lantéri-Minet M et al. Calcitonin gene-related peptide-targeting drugs and Raynaud's phenomenon: a real-world potential safety signal from the WHO pharmacovigilance database. *J Headache Pain.* 2022 maj;23(1):53. doi:10.1186/s10194-022-01424-w PubMed PMID: 35505285.
- 37 Sun W, Li Y, Xia B, Chen J, Liu Y, Pang J et al. Adverse event reporting of four anti-Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies for migraine prevention: a real-world study based on the FDA adverse event reporting system. *Front Pharmacol.* 2024;14:1257282. doi:10.3389/fphar.2023.1257282 PubMed PMID: 38264523
38. Liang Q, Liao X, Wu H, Huang Y, Liang T, Li H. Real-world study of adverse events associated with gepant use in migraine treatment based on the VigAccess and U.S. Food and Drug Administration's adverse event reporting system databases. *Front Pharmacol.* 2024 juli;15:1431562. doi:10.3389/fphar.2024.1431562 PubMed PMID: 39144633.
39. Pan H, Lin S. A real-world adverse events study of rimegepant from the FAERS database. *Expert Opin Drug Saf.* 2026 feb;25(2):385–90. doi:10.1080/14740338.2024.2418319 PubMed PMID: 39412590.
40. Khouri C, Blaise S, Carpentier P, Villier C, Cracowski J, Roustit M. Drug-induced Raynaud's phenomenon: beyond β -adrenoceptor blockers. *Br J Clin Pharmacol.* 2016 juli;82(1):6–16. doi:10.1111/bcp.12912 PubMed PMID: 26949933; PubMed Central PMCID: PMC4917788.
41. Weber JCP. Epidemiology in the United Kingdom of adverse drug reactions from non-steroidal anti-inflammatory drugs. Rainsford KD, Velo GP, editors. *Side-Effects of Anti-Inflammatory Drugs.* Springer Netherlands; 1987 s. 27–35. https://doi.org/10.1007/978-94-010-9772-7_2 doi:10.1007/978-94-010-9772-7_2