



**Linnéuniversitetet**

Kalmar Växjö

Fakulteten för hälso- och livsvetenskap

## Examensarbete

# Risperidon vid behandling av schizofreni: effekt, biverkningar och betydelsen av dosoptimering

*En litteraturstudie*



Namn: Sofia Isaq  
Handledare: Ran Friedman  
Termin: VT 2026  
Ämne: Farmaci  
Nivå: Grundnivå  
Kurskod: 2FA03E

# Risperidon vid behandling av schizofreni: effekt, biverkningar och betydelsen av dosoptimering

*Sofia Isaq*

**Examensarbete i Farmaci 15hp  
Filosofie Kandidatexamen  
Farmaceutprogrammet 180hp  
Linnéuniversitetet, Kalmar**

## **Handledare**

Ran Friedman, professor

Inst. för kemi och biomedicin  
Linnéuniversitetet  
SE-391 82 KALMAR

## **Examinator:**

Rikard Unelius, professor

Inst. för kemi och biomedicin  
Linnéuniversitetet  
SE-391 82 KALMAR

## **Sammanfattning**

**Bakgrund:** Schizofreni är en psykisk sjukdom med en hög prevalens (7,2 per 1000 personer). Sjukdomen debuterar ofta i tidig vuxenålder och kan bli kronisk. Sjukdomen förekommer oftare hos män och tenderar att ge fler negativa symtom än hos kvinnor. Faktorer som kan orsaka schizofreni inkluderar genetiska, miljömässiga och neurobiologiska. Symtomen kan delas upp i positiva symtom, negativa symtom samt kognitiv nedsättning. Schizofreni behandlas med antipsykotiska läkemedel och verkar främst som antagonister mot D2-receptorer. Antipsykotiska läkemedel delas upp i förstagenerationens och andragenerationens antipsykotiska läkemedel. Risperidon tillhör andragenerationens antipsykotiska läkemedel och blockerar både D2-receptorer och 5HT<sub>2A</sub>.

**Syfte:** Syftet med arbetet var att analysera den kliniska effekten och biverkningsprofilen av risperidon vid behandling av schizofreni samt undersöka vilken betydelse dosoptimering har vid behandlingen.

**Metod:** Arbetet genomfördes som en litteraturstudie där artikelsökning genomfördes i databasen PubMed. Totalt erhöles sex studier som ansågs vara relevanta för syftet.

**Resultat:** Resultaten visar att risperidon är effektivt för att minska positiva symtom vid schizofreni, däremot förekommer biverkningar såsom förhöjda prolaktinnivåer och metabola förändringar. Jämförelser med andra antipsykotiska läkemedel visade skillnad i biverkningsprofil. Resultaten indikerade även att dosoptimering inte nödvändigtvis leder till en förbättrad effekt men kan vara gynnsam hos vissa patienter.

**Slutsats:** Behandling med risperidon kräver en balans mellan effekt och biverkningar och därav bör stor vikt läggas på att individanpassa behandlingen utifrån biverkningsprofil och riskfaktorer.

## **ABSTRACT**

**Background:** Schizophrenia is a psychiatric disorder with a high prevalence of 7,2 per 1,000 individuals. The disease typically develops in early adulthood and may become chronic. It is more common in men and is associated with more pronounced negative symptoms compared to women. Factors contributing to schizophrenia include genetic, environmental and neurobiological components. The symptoms can be categorized into positive symptoms, negative symptoms and cognitive impairment. Schizophrenia is treated with antipsychotic medications, which primarily act as antagonists at dopamine D2-receptors. Antipsychotics are classified into first-generation and second-generation agents. Risperidone belongs to the second-generation antipsychotics and acts by blocking both D2 and 5HT2A receptors.

**Aim:** The aim of this study was to analyze clinical efficacy and side effect profile of risperidone in treatment of schizophrenia, as well as to investigate the importance of dose optimization.

**Method:** This study was implemented as a literature review, where article searches were performed in the PubMed database. A total of six studies were included as they were considered relevant to the aim.

**Result:** The results show that risperidone is effective in reducing positive symptoms in schizophrenia. However, side effects such as high prolactin levels and metabolic changes were observed. Comparison with other antipsychotic medications revealed differences in side effect profiles. The results also indicated that dose optimization does not necessarily lead to improved efficacy but may be beneficial for certain patients.

**Conclusion:** Treatment with risperidone requires a balance between efficacy and side effects. Hence, treatment should be individualized based on the patient's risk factors and side effect profile.

# FÖRKORTNINGAR

AIMS - Abnormal Involuntary Movement Scale

BAS – Barnes Akathisia Scale

BMI – Body Mass Index

BPRS - Brief Psychiatric Rating Scale

CGI - Clinical Global Impressions

DSM-5 - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition

D2RO – Dopamine D2-receptor occupation

FGA – First generation antipsychotics

GAF - Global Assessment of Functioning

ICD - International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

ITT – Intention to treat

PANSS - Positive and Negative Syndrome Scale

PP – Per-protocol

PRS – Prolactin related symptoms

SANS – Scale for the Assessment of Negative Symptoms

SAS – Simpson- Angus Scale

SGA – Second generation antipsychotics

# INNEHÅLLSFÖRTECKNING

<b>1 INTRODUKTION</b>	<b>- 1 -</b>
<b>1.1 Diagnostisering</b>	<b>- 1 -</b>
1.1.2 Mätskalor	- 2 -
<b>1.2 Patofysiologi</b>	<b>- 3 -</b>
<b>1.2.1 Dopamin</b>	<b>- 3 -</b>
1.2.2 Serotonin	- 4 -
1.2.3 Glutamat	- 5 -
<b>1.3 Behandlingsstrategier</b>	<b>- 5 -</b>
<b>1.3.1 Antipsykotiska läkemedel</b>	<b>- 6 -</b>
1.3.2 Risperidon	- 6 -
1.3.3 Aripiprazol	- 7 -
1.3.4 Olanzapin	- 7 -
<b>1.4 Bakgrund till syfte</b>	<b>- 8 -</b>
<b>2 SYFTE</b>	<b>- 8 -</b>
<b>3 MATERIAL OCH METOD</b>	<b>- 9 -</b>
<b>4 RESULTAT</b>	<b>- 10 -</b>
<b>4.1 Studie 1: long-term efficacy and safety of once-monthly risperidone ISM® in the treatment of schizophrenia: results from a 12-month open-label extension study</b>	<b>- 10 -</b>
<b>4.2 Studie 2: exposure-efficacy analysis and dopamine D2 receptor occupancy in adults with schizophrenia after treatment with the monthly intramuscular injectable risperidone ISM</b>	<b>- 13 -</b>
<b>4.3 Studie 3: prolactin related symptoms during risperidone maintenance treatment results from a prospective, multicenter study of schizophrenia</b>	<b>- 15 -</b>
<b>4.4 Studie 4: a randomized comparison of aripiprazole and risperidone for the acute treatment of first-episode schizophrenia and related disorders: 3-month outcomes</b>	<b>- 18 -</b>
<b>4.5 Studie 5: increasing versus maintaining the dose of olanzapine or risperidone in schizophrenia patients who did not respond to a modest dosage: a double-blind randomized controlled trial</b>	<b>- 20 -</b>
<b>4.6 Studie 6: assessing the metabolic impact of aripiprazole versus risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized double-blind controlled clinical trial</b>	<b>- 23 -</b>
<b>5 DISKUSSION</b>	<b>- 25 -</b>
<b>5.1 Effekt på symptom</b>	<b>- 25 -</b>
<b>5.2 Begränsad effekt på negativa symptom</b>	<b>- 25 -</b>

<i>5.3 Biverkningar och prolaktin</i>	- 25 -
<i>5.4 Metabol påverkan</i>	- 26 -
<i>5.5 Dosoptimering och D2-receptorockupation</i>	- 26 -
<i>5.6 Metodologiska styrkor och svagheter</i>	- 27 -
<i>5.7 Kliniska implikationer</i>	- 27 -
<b>6 SLUTSATS</b>	- 27 -
<b>TACK</b>	- 28 -
<b>REFERENSER</b>	- 29 -

# 1 INTRODUKTION

Schizofreni är en psykisk sjukdom som drabbar cirka 1% av den globala populationen. Det kännetecknas av hallucinationer, vanföreställningar, desorganiserat tal samt kraftigt desorganiserat beteende (1). Systematiska översikter visar att trots att incidensen av schizofreni är låg (15,2 per 100 000 personer) är prevalensen relativt hög (7,2 per 1000 personer). Det beror på att sjukdomen ofta debuterar i tidig vuxenålder och kan bli kronisk. Män insjuknar i genomsnitt tidigare än kvinnor och tenderar att utveckla en allvarligare form av sjukdomen, med fler negativa symtom och lägre sannolikhet för fullständig återhämtning (2). Uppfattningen att män och kvinnor är lika påverkbara för schizofreni stöds inte längre. Tidigare metaanalyser tyder på att förekomsten är högre hos män, med ett incidens förhållande mellan män och kvinnor på 1,70 (95% CL 1,46–1,97) (3). Kvinnor har även en senare insjuknande ålder än män. Insjuknande före 16 års ålder är sällsynt, och debut efter 50 års ålder är ovanlig (4).

Orsakerna till schizofreni omfattar genetiska, miljömässiga samt neurobiologiska faktorer (1). De centrala symtomen utgörs av positiva symtom såsom vanföreställningar och hallucinationer, där kontakten med verkligheten är nedsatt. Negativa symtom såsom nedsatt motivation, minskat spontant tal samt social tillbakadragenhet och slutligen kognitiv nedsättning utgör även centrala symtom (5). Schizofreni uppstår genom komplexa samspel mellan genetiska och miljömässiga riskfaktorer, vilket påverkar hjärnans tidiga utveckling och formar den biologiska responsen på livserfarenheter. Det påverkar i sin tur sjukdomens utveckling (1). Tidiga miljöfaktorer, som låg födelsevikt och perinatal hypoxi har en diskret påverkan på hjärnans utveckling. I vuxen ålder kan andra miljömässiga stressfaktorer påverka risken för schizofreni, såsom social isolering, migrationsbakgrund och att leva i urbana miljöer (2).

## ***1.1 Diagnostisering***

Sjukdomen utvecklas ofta gradvis och inleds med en prodromal fas, där funktionsförmågan försämras och milda psykotiska symtom kan uppstå. En diagnos ställs först när mer tydliga psykotiska symtom förekommer och efter en noggrann undersökning för att utesluta andra orsaker. För att en diagnos ska ställas genomförs en fysisk undersökning och en genomgång av patientens medicinska, psykiatriska och familjens sjukdomshistoria. För att diagnostiseras med schizofreni måste patienten haft

minst två av följande symtom under större delen av en månad, med total sjukdomsperiod på minst sex månader. Symtomen omfattar vanföreställningar, hallucinationer, desorganiserat tal, nedsatt funktionsförmåga och katatont beteende. Vid diagnostisering kan läkaren även begära ytterligare undersökningar såsom MRI (magnetkameraundersökning) eller blodprov (6).

I Sverige används två diagnostiska system, ICD 10, kapitel 5 och DSM-5 (7). Syftet med sjukdomsklassifikationen ICD (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) är att kunna klassificera och beskriva sjukdomar samt andra hälsoproblem som leder till död eller sjukvård. Klassifikationen bör omfatta ett brett spektrum av symtom, sociala förhållanden och onormala fynd (8). DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, femte upplagan) är en referensbok som tar upp psykiska och hjärnrelaterade tillstånd. Det innehåller detaljerade definitioner av olika psykiska tillstånd och beskrivningar på symtom, vilket främjar korrekt diagnostisering av psykiska sjukdomar. DSM-5 organiserar även olika diagnosgrupper, vilket underlättar diagnostisering av sjukvårdspersonal (9).

#### *1.1.2 Mätskalor*

PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) är ett mätinstrument som används vid schizofreni för att identifiera uppkomsten och svårighetsgraden av symtomen, ett högt PANSS-värde indikerar på att tillståndet är allvarligt (10, 11). BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) används för att utvärdera psykiatriska symtom vid schizofreni samt positiva symtom som vanföreställningar, hallucinationer samt negativa symtom (13). CGI (Clinical Global Impressions) är ett skattningsinstrument som används vid alla psykiatriska tillstånd. CGI kan användas för att följa den kliniska utvecklingen hos patienten över tid och visar även ett helhetsintryck utöver symptomlistor (14).

Tabell I: Mätinstrument som används för att bedöma symtom vid schizofreni

Mätinstrument	Antal bedömningspunkter	Skala	Tolkning
PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)	30 (12)	1–7 (12)	Högre poäng indikerar svårare symtom (11)
BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale)	18 (13)	1–7 (13)	1= frånvaro av symtom, 7= extremt svåra symtom (13)
CGI (Clinical Global Impressions)	2 (14)	1–7 (14)	Bedömer svårighetsgrad och förändring sedan behandlingsstart (14)

## 1.2 Patofysiologi

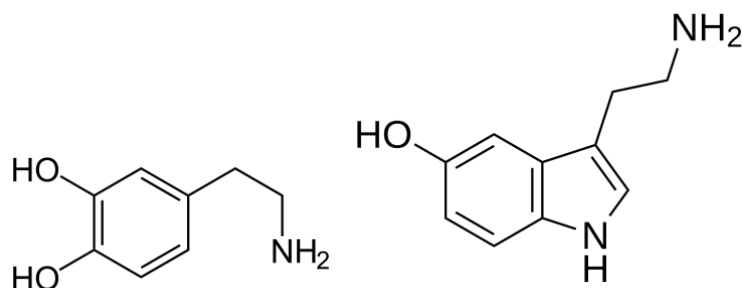
Flera molekylära förändringar har uppvisat en koppling till schizofrenins patofysiologi. Däremot är det fortfarande oklart om förändringarna är direkta orsakerna till sjukdomen. Det finns ingen modell för närvarande av schizofrenins patofysiologi som kan förklara alla förändringar. Avvikelser i signalsubstanser har en central roll i patofysiologin, där dopamin, serotonin, glutamat och GABA är involverade (1). Dopaminhypotesen har haft en central roll i schizofreni, där stöd till denna hypotes kommer från flera observationer. Exempelvis kan läkemedel som amfetamin som stimulerar dopaminfrisättning, uppväcka psykotiska symtom. Alla antipsykotiska läkemedel utövar även en antagonistisk effekt på dopamin D2-receptorer (4).

### 1.2.1 Dopamin

Dopamin produceras i *substantia nigra* och i det ventrala segmentområdet i hjärnan. Förändringar i dopaminsystemet har visat ett samband med schizofreni (15). När dopamin binder till sina receptorer på cellmembranet aktiveras intracellulära signaleringsprocesser. Dopaminreceptorerna tillhör G-protein-kopplade receptorer och delas in i två huvudgrupper baserat på sekvenslikheter: D1-liknande receptorer (D1 och D5) och D2-liknande receptorer (D2, D3 och D4). När dopamin binder till D1-liknande receptor aktiveras ett intracellulärt G-protein vilket i sin tur aktiverar enzymet adenylatcyklas och ökar produktionen av cykliskt AMP (cAMP) samt aktiverar

intracellulära signaleringskaskader. Receptorerna aktiverar även fosfolipas C, som resulterar i ökad intracellulär kalciumnivå och proteinkinase C aktivering. Däremot är D2-liknande receptorer kopplade till inhibitoriska G-proteiner och hämmar adenylatcyklasaktiviteten. Vilket resulterar i aktivering av kaliumkanaler, kaliumutflöde samt hyperpolarisering av cellmembranet (16).

Dopaminhypotesen förklarar hur överaktiv dopaminerg signalering leder till schizofrena symtom. Blockeringen av dopaminreceptorer genom läkemedel som haloperidol framkastades av Arvid Carlsson och Margit Lindqvist år 1963, vilket ledde till en viktig milstolpe inom psykiatrin. De positiva symtomen vid schizofreni som hallucinationer och vanföreställningar anses bero på subkortikal frisättning av dopamin, vilket resulterar i ökad aktivering av D2-receptorer. Medan de negativa symtomen som bristande motivation och fattigt tal anses bero på minskad aktivering av D1-receptorer i den prefrontala cortex. Utvecklingen av negativa symtom vid schizofreni kan även bero på förändringar i D3-receptorer (15).



**Figur 1:** Strukturformel för dopamin och serotonin

<https://sv.wikipedia.org/wiki/Dopamin> [2026-03-13]

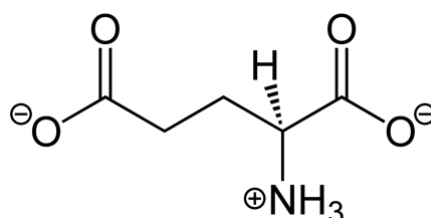
### 1.2.2 Serotonin

Förutom dopamin tros även serotonin spela en roll i schizofrenins patofysiologi. Studier om atypiska antipsykotiska läkemedel har visat att det serotonerga systemet spelar en roll i sjukdomen. Det finns 14 olika serotoninreceptorer som delas in i sju grupper: 5-HT1 till 5-HT7. Det finns teorier om hur atypiska antipsykotiska läkemedel kan förbättra kognitiva problem vid schizofreni genom att öka dopaminfrisättningen i prefrontala cortex. Detta görs via 5-HT1A-receptorn som framför allt finns i delar av hjärnan som är viktiga för känslor och beteende. Vid schizofreni är exempelvis arbetsminnet nedsatt som är en del av den kognitiva funktionen och 5HT2A-receptorer anses vara viktiga för detta. Serotonin kan bidra till minskad dopaminaktivitet i hjärnan.

När 5HT<sub>2A</sub>-receptorerna blockeras försvinner den hämmande effekten, vilket resulterar i ökad dopaminnivå. Därav kan de negativa symtomen vid schizofreni minska (16).

### 1.2.3 Glutamat

Förutom dopaminhypotesen har även glutamathypotesen föreslagits som en förklaring till schizofrenins patofysiologi. Det har varit känt att fencyklidin (PCP), ketamin och andra antagonister till NMDA-receptorer (en typ av glutamatreceptor) kan framkalla symtom som liknar schizofreni, inklusive positiva, negativa och kognitiva symtom. Hos schizofrena patienter kan NMDA-receptorantagonister förvärra symtomen. Dessa observationer har lagt grunden för glutamathypotesen vid schizofreni, vilket tyder på att störningar i glutamaterg neurotransmission kan vara involverade i utvecklingen av sjukdomen (17).



**Figur 2:** Strukturformel för L-glutamat (2010). *Glutamate (neurotransmitter)*.

[https://en.wikipedia.org/wiki/Glutamate\\_\(neurotransmitter\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Glutamate_(neurotransmitter)) [2026-03-13]

## 1.3 Behandlingsstrategier

Vid psykosbehandling ska man inkorporera biologiska, psykologiska och sociala faktorer. Behandlingen bör vara individanpassad och ta hänsyn till utredningarna som genomförts. För att uppnå en säker behandling ska den utformas tillsammans med patienten och i samråd med anhöriga. Vilken vårdform patienten är i behov av ska även bedömas, om det är öppenvård eller heldygnsvård, patienten ska även erbjudas utbildning om sjukdomen, läkemedel, stressfaktorer och olika tekniker att använda sig av. Detta kan genomföras antingen i grupp eller enskilt (18). Om psykotiska symtom kvarstår efter utredningsfasen, vanligtvis efter cirka en vecka, rekommenderas behandling med antipsykotiska läkemedel. I Sverige kan aktiv rehabilitering och hjälp att integreras i samhället när det gäller boende, arbete och sysselsättning införas. Detta sker genom samarbete mellan kommunen och psykiatrin. Utöver farmakologisk behandling, kan även kognitiv terapi och beteendeterapi erbjudas. Där vill man stödja patienten med att bearbeta tankestrukturer, livssituationer, sjukdomen samt patientens

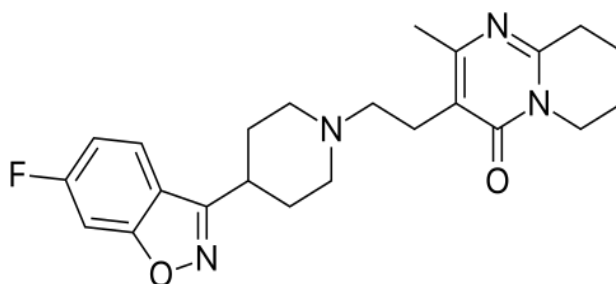
viktiga förhållanden till andra. Syftet med terapin är att förändra beteendemönstret som orsakar problemen (18).

### 1.3.1 Antipsykotiska läkemedel

Antipsykotiska läkemedel delas in i första generationens antipsykotika (FGA) och andra generationens antipsykotika (SGA) (1). Första generationens antipsykotiska läkemedel verkar främst som antagonister mot D2-receptorer. Andra generationens antipsykotiska blockerar förutom dopaminreceptorer även serotonerga receptorer i centrala nervsystemet. Därav skiljs biverkningsprofilen mellan läkemedelsgrupperna. FGA-läkemedel orsakar oftare extrapyramidala biverkningar, såsom dystoni, bradykinesi och akatisi som beror på blockering av D2-receptorer i den nigrostriatala banan. Vid SGA-läkemedel finns det en ökad risk för metabola biverkningar, såsom viktökning, dyslipidemi, hyperprolaktinemi samt nedsatt glukostolerans (4).

#### 1.3.2 Risperidon

Risperidon är ett atypiskt antipsykotiskt läkemedel och var först godkänt av (FDA) Food and Drug Administration år 1993. Risperidon tillhör SGA-läkemedel och som alla antipsykotiska läkemedel blockerar Risperidon D2-receptorer. Däremot beror deras största effekt på blockeringen av 5HT<sub>2A</sub>. SGA-läkemedel binder inte lika starkt till D2-receptorer och därav upplevs färre extrapyramidala biverkningar med SGA-läkemedel (19). Risperidon binder även till alfa 1-adrenerga receptorer och även med en lägre affinitet till H<sub>1</sub>-histaminerga och alfa 2-adrenerga receptorer (20). Risperidon metaboliseras främst i levern genom hydroxylering till 9-hydroxy-risperidon via CYP2D6. Metaboliten har en liknande farmakologisk effekt som risperidon och därav bestäms läkemedlets kliniska effekt av den totala koncentrationen av både risperidon och dessa aktiva metabolit i blodet (19).

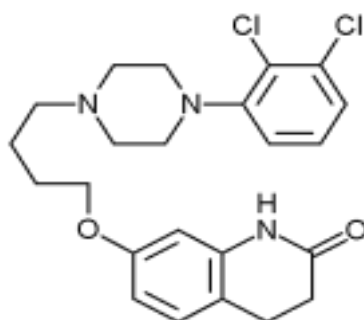


**Figur 3:** Strukturformel för Risperidon (2008). *Risperidon*.

<https://sv.wikipedia.org/wiki/Risperidon> [2026-03-11]

### 1.3.3 Aripiprazol

Aripiprazol är en tredje generationens antipsykotiska läkemedel och tillhör även gruppen atypiska antipsykotiska läkemedel. Aripiprazol fungerar som en partiell agonist för D2-receptorer och 5-HT1A och som en antagonist mot 5-HT2A-receptorer (21). Aripiprazol har visat en hög affinitet till D2-, D3-, 5HT1A- och 5HT2A-receptorer och måttlig bindningsaffinitet till D4-, D5-, 5HT2C-, 5HT7A-, alfa 1- och H1-receptorer (22). Aripiprazol stabiliserar dopamin- och serotoninnivåer i nucleus accumbens, ventrala segmentområdet samt frontala cortex. Detta bidrar till behandling av positiva, negativa samt kognitiva symtom vid schizofreni. Aripiprazol binder till dopamin D2-receptorer och påverkar därmed signaleringen. För att läkemedlet ska ge effekt krävs en hög receptorockupation på över 90%. Detta bidrar till att läkemedlet orsakar färre extrapyramidala biverkningar. Graden extrapyramidala biverkningar och metabola biverkningar är generellt lägre hos aripiprazol i jämförelse med andra atypiska antipsykotiska läkemedel, vilket troligtvis beror på dess affinitet. Biverkningar som är vanliga inkluderar illamående, kräkningar, akatisi och yrsel (21).



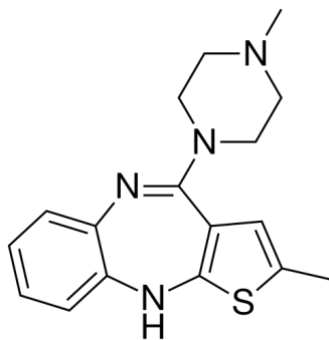
**Figur 4:** Strukturformel för Aripiprazol (2004). *Aripiprazol*.

<https://sv.wikipedia.org/wiki/Aripiprazol> [2026-03-11]

### 1.3.4 Olanzapin

Olanzapin hör till gruppen atypiska antipsykotiska läkemedel och är även en andra generationens antipsykotiska läkemedel. Läkemedlet verkar som antagonist mot D2-receptorer i den mesolimbiska banan. Olanzapin binder relativt svagt till D2-receptorn och lossnar lätt, vilket gör att den normala dopamin signaleringen kan fortsätta. Dess effekt på D2-receptorer leder till minskade positiva symtom, såsom hallucinationer, vanföreställningar samt desorganiserat tal. Olanzapin verkar även som en antagonist

mot 5HT<sub>2A</sub>-receptorer i frontala cortex, vilket leder till en minskning av negativa symtom, såsom anhedoni, minskat känslouttryck samt nedsatt uppmärksamhet (23).



**Figur 5:** Strukturformel för Olanzapin (2009). *Olanzapin*.

<https://sv.wikipedia.org/wiki/Olanzapin> [2026-03-11]

### ***1.4 Bakgrund till syfte***

Risperidon har använts för att behandla schizofreni sedan 1980-talet och sedan dess har flera kliniska studier genomförts för att utvärdera dess säkerhet och effekt. Läkemedlet har visat orsaka färre rörelsestörningar i jämförelse med andra antipsykotiska läkemedel samt uppvisat positiv effekt på negativa symtom som uppstår vid schizofreni. Samtidigt har det uttryckts oro över att behandlingen främst fokuserar på att kontrollera de positiva symtomen vid schizofreni, vilket leder till att mindre uppmärksamhet riktas mot de mildare symtomen. Information om sådana biverkningar är ofta begränsade i kliniska studier (24).

## **2 SYFTE**

Arbetet utförs i syfte att genom litteraturstudier analysera den kliniska effekten och biverkningsprofilen av risperidon vid behandling av schizofreni samt undersöka betydelsen av dosoptimering.

### 3 MATERIAL OCH METOD

Arbetet genomfördes som en litteraturstudie med syfte att analysera vetenskapliga artiklar om behandling av schizofreni med läkemedlet risperidon. Litteratursökningen utfördes i databasen PubMed mellan 10–18 januari 2026.

Sökstrategin utformades med både fritextord och kontrollerade ämnesord. Den fullständiga sökningen var: (" Schizophrenia" [MeSH] or schizofrenia [Title/Abstract] AND" Risperidone" [MeSH] or risperidone [Title/Abstract]). Sökningen begränsades med följande filter:

- Studietyp: Randomized Controlled Trial
- Publiceringsår: 2015–2025
- Språk: Engelska

Sökningen genomfördes manuellt och inga ytterligare databaser användes. Den initiala sökningen gav totalt 166 träffar.

Inklusionskriterier var patienter med diagnostiserad schizofreni, behandling med risperidon, randomiserad kontrollerad studiedesign samt undersökning av klinisk effekt, biverkningar eller dosoptimering. Exklusionskriterier var översiktsartiklar, icke-kliniska studier, studier utan relevant utfall och studier med annan population eller intervention.

Urvalsprocessen genomfördes i flera steg enligt PRISMA-inspirerad urvalsprocess. Först granskades samtliga titlar (n=166), där 112 artiklar exkluderades på grund av irrelevant innehåll (till exempel annan behandling, annan diagnos eller prekliniska studier). Därefter granskades abstract för de återstående studierna (n=54), varvid ytterligare 38 artiklar exkluderades eftersom de inte uppfyllde inklusionsartiklarna avseende studiedesign eller utfall. Slutligen genomfördes fulltextgranskning av 16 artiklar, varav 10 exkluderades. Vilket resulterade i 6 inkluderade studier.

Majoriteten av de inkluderade studierna utgjordes av randomiserade kontrollerade studier. Därutöver inkluderades en sekundär analys baserad på data från en randomiserad studie samt en open-label extension-studie från samma studiepopulation. Den sekundära analysen saknade egen randomisering men baserades på tidigare randomiserade data, medan OLE-studien saknade både randomisering och

kontrollgrupp. Dessa studiedesigner medför en ökad risk för bias och kan inte jämföras direkt med RCT-resultat avseende behandlingseffekt. Däremot inkluderades de, då de bidrog med kompletterande information kring farmakodynamiska mekanismer respektive långtidssäkerhet och deras resultat har tolkats med försiktighet.

## 4 RESULTAT

### ***4.1 Studie 1: long-term efficacy and safety of once-monthly risperidone ISM® in the treatment of schizophrenia: results from a 12-month open-label extension study***

Filts et al., 2022 (25)

#### **Syfte:**

Studien utfördes i syfte att utvärdera långsiktig effekt, säkerhet och tolerabilitet av Risperidon-ISM hos patienter med schizofreni under en period av 12 månader.

#### **Metod och material:**

Studien var en Open-Label Extension, OLE, en öppen förlängningsstudie som pågick under 12 månader. Studien var en fortsättning på den kliniska fas III-studien PRISMA-3 som genomfördes mellan augusti 2017 och januari 2020 vid 26 olika center i USA och Ukraina. Antalet deltagare från respektive land har inte rapporterats i studien. Totalt inkluderades 215 vuxna patienter (18–65 år) med diagnostiserad schizofreni enligt DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition). För att kunna delta i studien skulle man vara mellan 18 och 65 år och ha en aktuell diagnos av schizofreni enligt DSM-5 kriterierna. Patienterna var även tvungna att lämna ett skriftligt informerat samtycke före deltagande. Patienterna delades in i tre grupper baserat på tidigare behandling och sjukdomsgrad: instabila patienter, stabiliserade patienter och kliniskt stabila (*de novo*) patienter. Utöver de gemensamma inklusionskriterierna tillämpades även grupp-specifika inklusionskriterier beroende på patientens bakgrund (tabell II).

Tabell II: Gruppsspecifika inklusionskriterier

Patientgrupp	Specifika inklusionskriterier
Instabila patienter (n = 55)	Deltagit i den tidigare 12-veckors dubbelblinda PRISMA-3-studien och behandlats med placebo. Fullföljt studien enligt protokoll
Stabiliserade patienter (n = 119)	Deltagit i PRISMA-3-studien och behandlas med Risperidon ISM (75 eller 100 mg). Fortsatte med samma dos i förlängningsstudien.
Stabila (de novo) patienter (n = 41)	Nya patienter som inte har deltagit i den tidigare studien. Kliniskt stabila vid inklusion (PANSS <70 och CGI-S ≤3). Ingen betydande symptomförändringar eller sjukhusinläggningar de senaste 3 månaderna. Stabil behandling med oral risperidon 4–6 mg/dag i minst 4 veckor före inklusion.

Exklusionskriterierna i OLE-studien var utformade för att spegla kriterierna i den ursprungliga PRISMA-3-studien. Det inkluderade begränsningar av läkemedel, inga andra antipsykotiska läkemedel än Risperidon ISM fick användas. Läkemedel som litiumbehandling och andra stämningsstabiliserande var inte tillåtna. Antidepressiv medicinering fick inte användas under studietiden. Däremot fick läkemedel som bensodiazepiner, antikolinergika och propranolol användas som behovsmedicinering (rescue medication).

Sjukdomsgraden bedömdes med Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) och Clinical Global Impression-Severity (CGI-S). PANSS används för att mäta positiva och negativa symptom samt generell psykopatologi, där högre totalvärde indikerar en svårare sjukdomsgrad. Klinisk stabilitet i studien definierades som ett gränsvärde på PANSS <70. Den övergripande sjukdomsgraden bedömdes med CGI-S, där en poäng 3 motsvarade mild sjukdom och användes som ett krav för att inkluderas i gruppen stabila patienter.

## **Resultat:**

Totalt inkluderades 215 patienter, varav 74,9% fullföljde studien under 12 månader. Bland de 54 patienter (25,1%) som inte fullföljde hela studien var den vanligaste orsaken att patienterna själv valde att avbryta sitt deltagande. Avhoppet var jämnt fördelade mellan grupperna. Behandlingen med Risperidon ISM resulterade i kliniska förbättringar i samtliga patientgrupper, vilket framställdes med PANSS och CGI-S. En minskning av PANSS-totalpoängen observerades i alla grupper. På dag 365 indikerades ett PANSS totalpoäng på 58,7 (SD 10,68), 57,6 (SD 10,87) och 57,0 (SD 8,13) i instabila, stabiliserade respektive stabila patientgrupper. Störst förbättring indikerades hos de instabila patienterna, med en medelvärdes minskning på -20,9 poäng följt av de stabiliserade patienterna med en medelvärdes minskning på -9,8 poäng. Efter cirka fyra till sex månaders behandling hade både instabila och tidigare stabiliserade patienter uppvisat en symtomprofil som var likvärdig med den hos kliniskt stabila patienter vid studiens start.

Andelen patienter som uppnådde behandlingssvar var hög, 69,1% av de instabila patienterna och 45,4% av de stabiliserade patienterna uppfyllde kriterierna för kliniskt svar på behandlingen. Återfallsfrekvensen under studiens behandlingstid uppgick till 10,7%, vilket är lägre än vad som påvisats i andra långtidsstudier med andra antipsykotiska läkemedel.

Läkemedlet uppvisade en gynnsam säkerhetsprofil under hela behandlingstiden. Totalt rapporterade 39,1% av patienterna minst en biverkning kopplad till behandlingen, varav 12,1% rapporterade huvudvärk, 9,8% rapporterade förhöjt prolaktin och 5,1% rapporterade kraftlöshet. Endast 3,3% av deltagarna avbröt behandlingen på grund av biverkningar som var relaterade till läkemedlet. Andelen patienter som rapporterade EPS-relaterade symtom (extrapyramidala symtom) var 4,2%. Den genomsnittliga viktökningen resulterade i ett medelvärde på 1,9 kg under 12 månader. Injektionerna tolererades mycket väl av patienterna, endast 0,3% av alla 2355 administrerade doser ledde till en reaktion vid injektionsstället.

## ***4.2 Studie 2: exposure-efficacy analysis and dopamine D2 receptor occupancy in adults with schizophrenia after treatment with the monthly intramuscular injectable risperidone ISM***

Lindauer et al., 2025 (26)

### **Syfte:**

Syftet med studien var att baserat på data från tidigare fas III-studie PRISMA-3, analysera sambandet mellan läkemedelsexponering och klinisk effekt av Risperidon ISM samt simulera dopamin D2-receptorockupation (D2RO) för att bedöma om behandlingen uppnår terapeutiskt optimala nivåer.

### **Metod och Material:**

Studien baserades på data från fas III-studien PRISMA-3, vars studiedesign har beskrivits tidigare (se studie 1). Däremot skiljde studiepopulationen åt, denna studie bestod av 390 deltagare, varav 170 var från Ukraina och 220 från USA. Den individuella exponeringen för varje patient uppskattades med en tidigare utvecklad populationsfarmakokinetisk modell. Med denna modell kunde man beräkna den genomsnittliga plasmakoncentrationen vid steady-state ( $C_{av, ss}$ ) av den aktiva substansen (risperidon + 9-OH-risperidon) för varje patient vid de tidpunkter då PANSS-mätningar utfördes.

Den farmakokinetiska/farmakodynamiska modellen utvecklades i NONEM för att analysera sambandet mellan exponering och förändring i PANSS över tid samt simulera dopamin D2-receptorockupation (D2RO). Modellen inkluderade flera komponenter. Placeboeffekten beskrevs med en Weibull-funktion för att beskriva hur placeboeffekten förändras över tid. För att analysera sambandet mellan läkemedelsexponering och klinisk effekt användes en Emax-modell. Den genomsnittliga plasmakoncentrationen vid steady state ( $C_{av, ss}$ ) användes som mått på läkemedelsexponering. Detta beräknades för varje patient genom att dividera den givna dosen med patientens individuella Clearance (CL/F) och doseringsintervallet. Modellen beskriver hur ökande läkemedelskoncentration påverkar förändringar i PANSS-skalan. I analysen skattades värdet till ytterligare en minskning på 6,6%. Modellen analyserade även sjukdomsförloppet, där en linjär parameter (DRIFT) lades till för att beskriva hur PANSS-poängen förändrades över tid. Genom en stegvis urvalsprocess kunde man

undersöka om faktorer såsom land, injektionsställe, BMI, ålder, kön, vikt eller ras påverkade modellens parametrar.

För att undersöka D2RO användes en farmakokinetisk modell (PK-modell) i kombination med en publicerad *E<sub>max</sub>*-modell. Simuleringar gjordes för att jämföra Risperidon ISM (75 mg och 100 mg) med daglig oral risperidonbehandling (3 mg och 4 mg) för att se hur snabbt och stabilt den optimala D2RO-nivån (65%-80%) uppnåddes. Analysen undersökte sambandet mellan läkemedelsexponering och klinisk effekt av risperidon. Genom modellering analyserades även vilken läkemedelskoncentration som krävs för att uppnå terapeutisk effekt och om behandlingen når den optimala D2RO-nivån över tid.

### **Resultat:**

Den farmakokinetiska/farmakodynamiska modellen visade en signifikant förbättring av symtom mätt med PANSS.

Den totala minskningen av PANSS-poäng uppskattades till -18,3%, där placeboeffekten bidrog med -11,7% och den maximala läkemedelseffekten med -6,6% som observerades vid plasmakoncentration på 10 ng/L. Gruppen som aktivt behandlades uppvisade en kontinuerlig förbättring över tid på -0,0929 PANSS-poäng per dag, vilket motsvarar -7,8 poäng under 84 dagar. I placebogruppen indikerades ingen ytterligare förbättring efter den första placebo responsen. Jämfört med oral risperidon visade Risperidon ISM lägre variabilitet i receptorockupation över tid. Båda doserna uppnådde snabbt den optimala D2RO-nivån (65%-80%) och behöll nivån stabilt under hela dosintervallet. Ingen signifikant skillnad i PANSS sågs mellan doserna 100 mg och 75 mg (tabell III).

Ingen statistisk signifikant skillnad observerades mellan doserna 75 mg och 100 mg. Simuleringar visar likaså att båda doserna snabbt uppnådde den terapeutiska D2RO-nivån (65–80%) och behöll denna nivå under hela doseringsintervallet.

Tabell III: Viktiga PK/PD-resultat

Parametrar	Placebo	Risperidon ISM 75 mg	Risperidon ISM 100 mg	Statistik signifikans
Klinisk effekt (PANSS)	-11,7%	-18,3%	-18,3%	Ingen signifikant skillnad mellan 75 mg och 100 mg
Läkemedelseffekt utöver placebo	•	-6,6%	-6,6%	95% CI: -3,68% till -9,75%
DRIFT	0 poäng/dag	-0,0929 poäng/dag	-0,0929 poäng/dag	Ingen signifikant skillnad mellan 75 mg och 100 mg
Tid till optimal D2RO-nivå	Ingen effekt	15 timmar	4,5 timmar	Simulerade data
D2RO vid steady state	Ingen ockupans	65%-80%	65%-80%	Simulerade data

### ***4.3 Studie 3: prolactin related symptoms during risperidone maintenance treatment results from a prospective, multicenter study of schizophrenia***

Bo et al., 2016 (27)

#### **Syfte:**

Syftet med studien var att undersöka prolaktin relaterade symtom (PRS) hos individer med schizofreni under underhållsbehandling med risperidon under ett års tid samt att med logistisk regression och mixedmodell-analyser utreda förekomsten av PRS och identifiera kliniska riskfaktorer.

#### **Metod och Material:**

Studien var en prospektiv, randomiserad och longitudinell studie som genomfördes i 19 psykiatriska center i Kina. Studien fokuserade på att följa patienter med schizofreni under ett år för att observera utvecklingen av prolaktinrelaterade symtom under

behandling med risperidon. Patientrekryteringen pågick från 1 december 2002 till 31 januari 2005. Totalt inkluderades 374 patienter, varav 46% män och 54% kvinnor med en medelålder på 32,6 år. Inklusionskriterierna omfattade en schizofrenidiagnos enligt DSM-IV, klinisk stabilitet mätt med BPRS-skalan (Brief Psychiatric Rating Scale), behandling med risperidon i monoterapi (4–8 mg/dag) samt en regelbunden medicinsk uppföljning. Patienter med allvarliga medicinska eller neurologiska tillstånd exkluderades från studien. Vidare exkluderades patienter som behandlades med andra antipsykotiska läkemedel eller stämningsstabiliserande läkemedel samt gravida kvinnor. Samtliga deltagare fick skriva under informerade samtycken.

Patienterna randomiserades via ett datorbaserat system till tre olika grupper. I 4-veckors gruppen bibehölls den ursprungliga dosen i 4 veckor, följt av en 50% dosreduktion utspridd över 8 veckor, vilket sedan bibehölls till studiens slut. 26-veckors gruppen behöll den ursprungliga dosen i 26 veckor, därefter fick dosen reduceras med 50% över 8 veckor. Den tredje gruppen var gruppen utan dosreduktion, de fortsatte med den ursprungliga terapeutiska dosen under hela studietiden. För att mäta de primära utfallen används olika verktyg (tabell IV).

Tabell IV: Verktyg som användes för att mäta de primära utfallen

Mätinstrument	Bedömning
PRS-skala	En skala som inkluderade 16 punkter för att registrera symtom som menstruationsrubbingar, sexuell dysfunktion, erektionsproblem, ökad kroppsbehåring och akne. Svårighetsgrad av PRS rapporterades varje månad de första sex månaderna och sedan varannan månad under resten av studietiden.
PANSS	Användes för att utvärdera psykopatologi
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale användes som ett screeningverktyg vid studiestart.

För att identifiera riskfaktorer för prolaktin relaterade symtom användes en stegvis logistisk regressionsanalys. Med hjälp av mixedmodel-analyser kunde man observera

hur symtomen förändras över tid i de olika grupperna, där variabler som PANSS-poäng och risperidon-dos inkluderades.

### Resultat:

Vid studiestart rapporterades PRS hos 18,4% i 4-veckorsgruppen, 15,0% i 26-veckorsgruppen och 14,0% i gruppen utan dosminskning. Efter ett år kunde man se att förekomsten av symtom sjunkit hos de patienter som fullföljde studien till 9,6% i 4-veckorsgruppen, 11,1% i 26-veckorsgruppen, respektive 7,6% i gruppen utan dosreduktion. Den statistiska analysen (mixedmodell) indikerade att det inte fanns någon signifikant statistisk skillnad i hur PRS utvecklades mellan grupperna under behandlingstiden. Däremot visades en generell minskning av PRS signifikant över tid ( $P=0,013$ ) i samtliga grupper.

Tabell V: Förekomst av prolaktinrelaterade symtom (PRS)

Grupp	4-veckors dosreduktion (n=125)	28-veckors dosreduktion (n=120)	Ingen dosreduktion (n=129)	Statistisk signifikans
Baseline (0 veckor)	18,4%	15,0%	14,0%	Ingen signifikant skillnad rapporterad
Slutet (52 veckor)	9,6%	11,1%	7,6%	Nej $P= 0,684$

Med hjälp av en stegvis logistisk regressionsanalys kunde man identifiera tre riskfaktorer som var signifikanta för utveckling av prolaktinrelaterade symtom. Analysen visade att kvinnor löper större risk än män och att symtomen var mer allvarliga hos kvinnor än män. Vidare hade patienter som insjuknade i tidig ålder en ökad risk att utveckla PRS. Ett högre PANSS-poäng vid studiestart resulterade också i ökad risk att utveckla PRS.

Den statistiska modellen visade att svårighetsgraden av PRS minskade signifikant under behandlingsåret i samtliga grupper. När analysen justerades för risperidon dos upphörde

dock tidens effekt, vilket indikerar att symtomminskningen främst var kopplat till dosreduktion snarare än behandlingstid. Detta stöds ytterligare av att lägre risperidon doser var associerade med mindre allvarliga prolaktinrelaterade symtom. Sammantaget tyder resultaten på att lägre doser av risperidon kan minska risken för PRS. Studien rekommenderar att man strävar efter att använda lägsta effektiva dos för att minska risken för dessa biverkningar.

#### ***4.4 Studie 4: a randomized comparison of aripiprazole and risperidone for the acute treatment of first-episode schizophrenia and related disorders: 3-month outcomes***

Robinson et al., 2015 (28)

##### **Syfte:**

Studien utfördes i syfte att jämföra kliniska effekten av aripiprazol och risperidon vid akut behandling av patienter med förstagångsinsjuknande i schizofreni och relaterade psykotiska störningar.

##### **Metod och Material:**

Studien genomfördes som en randomiserad, dubbelblind och kontrollerad klinisk studie i 12 veckor vid 10 kliniker i New-York området, Texas och Calgary, Kanada. Datainsamlingen pågick under perioden från december 2005 till april 2013. Totalt deltog 198 deltagare i åldrarna 15–40 år som diagnostiserats med schizofreni, schizofreniformt syndrom, schizoaffektivt syndrom eller psykotiskt syndrom UNS enligt DSM-IV.

För att delta skulle deltagarna exponeras för antipsykotiska läkemedel i högst två veckor under sin livstid. Samt uppvisade minst måttliga positiva symtom vid, vilket bedömdes med BPRS-A (Brief Psychiatric Rating Scale - Anchored version). Patienter med substansutlöst psykos, allvarlig neurologisk sjukdom, metabolt syndrom, diabetes eller behov av samtidig behandling med antidepressiva eller stämningsstabiliserande läkemedel exkluderades från studien. Samtliga patienter fick lämna in ett skriftligt informerat samtycke.

Deltagarna stratifierades innan de slumpmässigt fördelades. Deltagarna stratifierades efter klinik, tidigare exponering för antipsykotiska läkemedel och diagnos. Efter stratifieringen, tilldelades deltagarna antingen aripiprazol (5–30 mg/dag) eller risperidon (1–6 mg/dag) på en 1:1 basis. För att säkerställa att studien var “blindad” användes identiska kapslar. Behandlingen inleddes med en låg dos (5 mg aripiprazol eller 1 mg risperidon) som gradvis titrerades enligt ett fastställt schema tills behandlingssvar uppnåddes eller dosbegränsande biverkningar uppstod. Deltagarna fick även ett utbildningspaket om en hälsosam livsstil för att förebygga viktökning.

Motoriska biverkningar bedöms med Simpson-Angus Scale och BAS (Barnes Akathisia Scale). Psykopatologi bedömdes med BPRS-A, SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) och CGI (Clinical Global Impressions Scale). Var fjärde vecka togs fastande blodprover för att mäta kolesterol, glukos, insulin och prolaktin. Samt utfördes glukosbelastningstester (OGTT) vid studiens början och slut. Ett centralt team av bedömare användes för att öka tillförlitligheten. De genomförde alla diagnostiska och psykopatologiska bedömningar, antingen på plats i klinikerna i New York eller via telefonmöten. Statistiska analyser genomfördes med mixed-modellanalyser för longitudinella data. Överlevnadsanalyser såsom Kaplan-Meier-metoden och log-rank-test användes för att utvärdera hur snabbt patienterna uppnådde behandlingssvar.

## **Resultat**

Behandlingssvar avseende positiva symtom var likvärdigt mellan aripiprazol och risperidon. Responsfrekvensen uppgick till 62,8% i aripiprazolgruppen och 56,8% i risperidongruppen, utan statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna.

Däremot observerades signifikanta skillnader i biverkningsprofil. Aripiprazol var associerat med en högre förekomst av akatysi, medan risperidon var kopplat till betydligt högre prolaktinnivåer. Metabola parametrar såsom totalkolesterol, LDL-kolesterol och fastglukos visade en mer gynnsam utveckling i aripiprazolgruppen jämfört med risperidon. Ingen signifikant skillnad sågs i viktförändring mellan grupperna (tabell VI). Sammanfattningsvis visade studien att risperidon och aripiprazol hade likvärdig effekt på positiva symtom. Däremot var risperidon associerat med betydligt högre prolaktinnivåer och mindre gynnsam metabol profil, medan aripiprazol var kopplat till akatysi.

Tabell VI: Jämförelse mellan aripiprazol och risperidon

Utfall	Aripiprazol	Risperidon	Statistisk signifikans
<b>Aktivitetsrelaterade effekter</b>			
Kliniskt svar (positiva symtom)	62,8% uppnådde behandlingssvar	56,8% uppnådde behandlingssvar	Nej
Negativa symtom	Förbättring	Lätt försämring	Ja (p= 0,003) **
<b>Biverkningar</b>			
Depressiva symtom	Större minskning	Mindre minskning	Ja (P= 0,02) *
Aktatisi	Mer frekvent och mer uttalad	Mindre frekvent	Ja (P= 0,03) *
Parkinsonism	14,8%	15,5%	Nej
Viktökning (medelvärde)	+5,04 kg	+6,12 kg	Nej
Kolesterol (total och LDL)	Lägre nivåer	Högre nivåer	Ja (P <0,01) **
Fasteglukos	Lägre nivåer	Högre nivåer	Ja (P= 0,03) *
Prolaktin	Minskning	Kraftig ökning	Ja (P <0,0001) ***

***4.5 Studie 5: increasing versus maintaining the dose of olanzapine or risperidone in schizophrenia patients who did not respond to a modest dosage: a double-blind randomized controlled trial***

Sakurai et al., 2016 (29)

**Syfte:**

Studien syftar till att undersöka om dosökning av antipsykotiska läkemedel (olanzapin eller risperidon) hos patienter med schizofreni som inte svarat på måttlig dos leder till bättre klinisk effekt jämfört med att behålla oförändrad dos.

## **Metod och Material:**

Studien var en fyra veckors dubbelblind, randomiserad kontrollerad studie som genomfördes i Japan mellan september 2012 och mars 2015. Totalt inkluderades 103 patienter med schizofreni, schizoaffektivt syndrom eller persistent vanföreställningssyndrom, enligt ICD-10 som används i Japan. För att delta i studien skulle deltagarna behandlas med antingen olanzapin 10 mg/dag eller risperidon 3 mg/dag i minst fyra veckor. Samt skulle de uppvisa ett PANSS-poäng på 60, ett CGI-S poäng på 3 och 70 på Global Assessment of Functioning (GAF). Deltagarna skulle även lämna in ett informerat samtycke. Exklusionskriterierna inkluderade samtidigt behandling med annat antipsykotikum de senaste fyra veckorna. Tidigare intolerans eller bristande effekt på olanzapin 20 mg eller risperidon 6 mg. Aktiv suicidrisk eller allvarlig somatisk sjukdom ingick även i exklusionskriterierna.

Patienterna randomiserades (1:1) till antingen en dosökningsgrupp eller en fortsättningsgrupp. I dosökningsgruppen fördubblades dosen till 20 mg/dag för de som behandlades med olanzapin och till 6 mg/dag för de som behandlades med risperidon. I fortsättningsgruppen behölls den ursprungliga dosen, 3 mg risperidon respektive 10 mg olanzapin. För att säkerställa blindning gavs läkemedlen som ett identiskt pulver (vit för risperidon och gult för olanzapin) där laktos tillsattes. Patienternas sjukdomsgrad mättes vid studiestart och efter fyra veckor med hjälp av PANSS, CGI-S och GAF. Medan motoriska biverkningar mättes med skalorna SAS, BARS och Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS). Det togs även blodprover vid studiestart och efter fyra veckor för att mäta koncentrationen av olanzapin eller risperidon aktiv substans (risperidon + 9-OH-risperidon).

I studien använde forskarna både intention-to-treat (ITT)-analys där alla inkluderade patienter räknas med och per-protocol (PP), där endast de som fullföljde studien räknas med. Det primära utfallsmåttet var andelen patienter som fullföljde hela studien, vilket användes för att bedöma genomförbarheten av dosökning av antipsykotiska läkemedel. Det sekundära utfallsmåttet inkluderade förändring i PANSS-totalpoäng med behandlingsrespons definierad som 25%.

## **Resultat:**

Resultat från studien visar att färre patienter fullföljde de fyra veckorna i dosökningsgruppen [36/52] vilket motsvarar 69,2% jämfört med fortsättningsgruppen

[44/51] som motsvarar 86,3%. Den vanligaste orsaken till att patienter i dosökningsgruppen avbröt studien var biverkningar (23,1%), jämfört med 2,0% i fortsättningsgruppen. Det fanns ingen statistisk signifikant skillnad mellan grupperna när det gällde förbättring i PANSS-poäng. Däremot sågs en förbättring i ITT-analys av positiva symtom hos dosökningsgruppen. Det upptäcktes att patienter i dosökningsgruppen som hade låga koncentrationer olanzapin vid studiestart uppvisade större förbättring i PANSS positiva symtom. I en subgruppsanalys observerades att patienter som hade behandlats kortare, i mindre än sex månader uppvisade högre behandlingsrespons vid dosökning (54,5%) jämfört med fortsättningsgruppen (15,8%) i per-protokoll-analysen.

Tabell VII: Sammanställning av studiens viktigaste resultat

Utfallsmått	Dosökningsgrupp	Fortsättningsgrupp	Signifikans (P <0,05)
Primärt utfall	69,2%	86,3%	Ja p=0,038 *
PANSS-total (ITT)	-5,6	-6,3	Nej P=0,22
PANSS positiv förändring (ITT)	-1,9 (3,2)	-2,7 (2,5)	Ja P=0,037 *
Responsfrekvens (PP)	22,2%	15,9%	Nej P=0,47
Fullföljande (patienter <6 månader)	61,1%	95,0%	Ja P=0,016 *
Responsfrekvens (PP) (patienter <6 månader)	54,5%	15,8%	Ja P=0,041 *

Studien visade att generell dosökning inte gav någon signifikant förbättring jämfört med oförändrad dos och var associerad med lägre fullföljning och fler biverkningar. Dock indikerades det att patienter med låga plasmakoncentrationer vid studiestart har nytta av dosökning.

#### ***4.6 Studie 6: assessing the metabolic impact of aripiprazole versus risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized double-blind controlled clinical trial***

Rahimi Darehbagh et al., 2025 (30)

##### **Syfte:**

Studien utfördes i syfte att jämföra den kortsiktiga metabola påverkan av aripiprazol och risperidon hos patienter med schizofreni. Förändringar i Body Mass Index (BMI), aptitreglering, lipidprofiler samt kardiometabola mått undersöktes under sju veckor.

##### **Metod och Material:**

Studien genomfördes som en randomiserad, dubbelblind, kontrollerad klinisk studie under sju veckor. Totalt inkluderades 60 patienter med schizofreni diagnostiserad enligt DSM-5-TR i åldrarna 18–60 år. Studien genomfördes vid Shiraz University of Medical Sciences i Iran mellan april 2019 och maj 2020. För att inkluderas i studien skulle deltagarna ha en PANSS-totalpoäng på 50 och antingen var helt nya för antipsykotisk medicinering eller var fria från antipsykotiska läkemedel minst en vecka före studiestart. Exklusionskriterierna omfattade pågående substansmissbruk (förutom nikotin), schizofreni sekundär till medicinskt eller substansrelaterat tillstånd, graviditet eller amning, kardiovaskulär sjukdom samt oförmåga att ge informerat samtycke. Patienterna delades slumpmässigt (1:1) till två grupper med hjälp av datorgenererade slumpantal. Aripiprazol-gruppen hade en startdos på 5 mg/dag som titrerades upp till 10–30 mg/dag baserat på klinisk respons och tolerabilitet. Risperidon-gruppen hade en startdos på 2 mg/dag som titrerades upp till 4–10 mg/dag. Studien var dubbelblind och varken deltagare, läkare eller personal som utvärderade resultaten visste vilken grupp patienterna tillhörde. Kapslarna var även identiska till utseendet.

Det primära utfallsmåttet undersökte förändring i BMI från studiestart till vecka sju. Det sekundära utfallsmåttet undersökte kardiometabola mått såsom midjemått, blodtryck och fastande lipidprofil (kolesterol och triglycerider). Aptitförändringar som bedömdes genom strukturerade intervjuer och checklistor vid varje besök. Förändring av schizofrenisymtom mättes även med skalan PANSS. Slutligen undersöktes även behandlingsrelaterade biverkningar (TEAEs). Bedömningar gjordes vid baseline samt efter vecka 1, 3 och 7. Blodprover togs för lipidprofiler efter en 12 timmars fasta vid

baseline och vecka 7. Analyserna utfördes enligt intention-to-treat (ITT)-principen, vilket innebär att alla som randomiserades inkluderades i analysen. För att analysera förändringar över tid och hantera saknade data användes GEE (generalized estimating equations). För att kompensera för risken för slumpmässiga fynd vid flera statistiska tester av de sekundära utfallsmåtten användes Bonferroni-korrigeringsmetod.

### Resultat:

Totalt randomiserades 60 patienter till aripiprazol (n=30) eller risperidon (n=30). Tre patienter avbröt studien, vilket motsvarar en fullföljningsgrad på 95%. Grupperna var jämförbara vid baseline med hänsyn till ålder, kön, sjukdomsduration och PANSS-poäng. Det primära utfallsmåttet var förändring i BMI och det sekundära utfallsmåttet omfattade metabola parametrar, aptitförändringar, PANSS-reduktion samt behandlingsrelaterade biverkningar.

Tabell VIII: Förändringar i metabola och kliniska parametrar (vecka 0 till vecka 7)

Parametrar	Aripiprazol (n=30)	Risperidon (n=30)	Signifikans (P <0,05)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), genomsnittlig förändring	+ 0,4 0,2	+1,1 0,3	Ja P <0,001 ***
Midjemått (cm), genomsnittlig förändring	+0,4	+1,2	Nej P = 0,066
Triglycerider (mg/dL), förändring	+7,3	+28,1	Nej P = 0,084
Totalkolesterol (mg/dL), förändring	+0,1	+5,1	Nej P = 0,511
PANSS totalpoäng, genomsnittlig förändring	-19,4 8,7	-18,7 9,2	Nej P = 0,72
Systoliskt blodtryck (mmHg), förändring	-0,7	0,0	Nej P = 0,402
Minskad aptit (%)	60,7%	20,7%	Ja P = 0,002 **
Ökad aptit (%)	39,3%	55,2%	Nej P = 0,23

## **5 DISKUSSION**

### ***5.1 Effekt på symtom***

Resultaten visar att behandling med risperidon leder till en tydlig minskning av symtom mätt med PANSS, vilket observerades i flera av de inkluderade studierna. Långtidsdata från OLE-studien visade att förbättringen kvarstod i över 12 månader och att de instabila patienterna uppvisade störst förbättring. Detta tyder på att risperidon har en stabil och kliniskt relevant effekt vid behandling av schizofreni (25). Detta resultat stöds även av tidigare forskning, där behandling med risperidon visat en tydlig minskning av PANSS-poäng över tid, vilket stärker evidensen för dess kliniska effekt (31).

Exponeringsanalysen visar att en stor del av symtomförbättringen kan bero på placeboeffekt (26). Det innebär att läkemedlets faktiska effekt kan vara mindre än vad resultaten först antyder och att förbättringen inte enbart beror på läkemedlet. Vid jämförelse med aripiprazol sågs ingen signifikant skillnad i effekt på positiva symtom, men en viss fördel för aripiprazol avseende negativa symtom (28). Detta tyder på att risperidon är effektivt men inte bättre än andra antipsykotiska läkemedel.

### ***5.2 Begränsad effekt på negativa symtom***

Trots god effekt på positiva symtom visar resultaten att risperidon har en mer begränsad effekt på negativa symtom. I jämförelsestudien med aripiprazol observerades en förbättring av negativa symtom i aripiprazol gruppen, medan risperidon inte uppvisade samma effekt (28). Detta kan förklaras av skillnader i verkningsmekanism, där risperidon fungerar som en dopaminantagonist medan aripiprazol är en partiell agonist, vilket kan ge en mer balanserad dopaminmodulering. Resultaten stämmer överens med tidigare forskning och indikerar att risperidon främst är effektiv mot positiva symtom men mindre effektiv vid negativa symtom (19, 21).

### ***5.3 Biverkningar och prolaktin***

En central observation i studierna är att risperidon är associerad med prolaktinrelaterade biverkningar. Förekomsten av dessa symtom minskade över tid och var tydligt kopplad till dosreduktion, vilket tyder på en dosberoende effekt. Detta stöds ytterligare av att lägre doser var associerade med mindre uttalade symtom. Vidare identifierades kvinnligt kön, tidig sjukdomsdebut och högre symptom som riskfaktorer, vilket visar att vissa patientgrupper är mer sårbara (27). Samtidigt bör resultaten tolkas med

försiktighet, då studien endast baserades på rapporterade symtom och inte faktiska prolaktinnivåer, vilket kan leda till underskattning av den biologiska effekten. Jämförelsen med aripiprazol visar tydligt att risperidon ger högre prolaktinnivåer, vilket har direkt klinisk betydelse vid val av behandling (28). Detta stöds även av tidigare studier där hyperprolaktinemi rapporterats som en av de vanligaste biverkningarna vid behandling med risperidon, vilket stärker sambandet mellan läkemedlet och prolaktinrelaterade symtom (32).

#### ***5.4 Metabol påverkan***

Resultaten visar att risperidon är associerad med metabol påverkan, inklusive viktökning och förändringar i lipid- och glukosnivåer. I jämförelser med aripiprazol framstår risperidon som mindre gynnsamt ur ett metaboliskt perspektiv, även om resultaten inte är helt konsistenta mellan studierna. Den korta uppföljningstiden i vissa studier begränsar möjligheten att dra slutsatser om långtidseffekter, men resultaten indikerar ändå att metabola förändringar är kliniskt relevanta. Att både vikt och laboratorievärden påverkas visar att uppföljning inte bör begränsas till BMI utan även inkludera metabola parametrar. Tidigare litteratur har visat att aripiprazol leder till färre metabola utfall på grund av dess receptorspecificitet (21). Studien indikerade att risperidon var associerad med högre nivåer prolaktin och sämre metabola utfall. Vilket inte är oförutsedd då metabola förändringar förekommer vid behandling av risperidon (19). Skillnaderna i deras biverkningsprofil kan bero på deras verkningsmekanism, risperidon verkar som en antagonist till D2-receptorn medan aripiprazol är en partiell agonist.

#### ***5.5 Dosoptimering och D2-receptorockupation***

Endast en studie undersökte direkt dosoptimering och visade att dosökning inte gav bättre klinisk effekt utan i stället ökade risken för biverkningar och behandlingsavbrott (29). Detta stöds indirekt av exponeringsanalysen, där ingen skillnad i effekt observerades mellan olika dosnivåer. Förklaringen kan kopplas till D2-receptorockupation, där optimal terapeutisk effekt uppnås vid cirka 65–80% (34). När denna nivå nås uppstår en plataåffekt, där ytterligare dosökning inte ger ökad effekt men ökar risken för biverkningar. Samtidigt visade subgruppsanalyser att patienter med låga plasmakoncentrationer kunde ha nytta av dosökning, vilket indikerar att dosoptimering bör baseras på individuella faktorer (29). Detta stöds även av tidigare forskning, där

lägre doser av risperidon visat sig vara lika effektiva som högre doser men med bättre tolerabilitet, vilket ytterligare talar för att högre doser inte nödvändigtvis ger bättre klinisk effekt (33). Sammantaget stödjer resultaten användning av lägsta effektiva dos, men evidensen för dosoptimering är begränsad och bör tolkas med försiktighet.

### ***5.6 Metodologiska styrkor och svagheter***

De inkluderade studierna varierade i design, vilket påverkar evidensens styrka. Randomiserade kontrollerade studier ger hög tillförlitlighet, medan OLE-studien saknar kontrollgrupp och därmed kan överskatta behandlingseffekten. Exponeringsanalysen baserades på modellering snarare än observerade kliniska data, vilket begränsar den kliniska generaliserbarheten. Flera studier var sponsrade av läkemedelsföretag, vilket kan introducera bias. Kort uppföljningstid i vissa studier begränsar möjligheten att bedöma långtidseffekter, särskilt vad gäller metabola biverkningar. Dessutom exkluderades patienter som avbröt behandling, vilket kan leda till underskattning av biverkningar.

### ***5.7 Kliniska implikationer***

Resultaten visar att risperidon är ett effektivt behandlingsalternativ för positiva symtom vid schizofreni, men att behandlingen kräver en avvägning mellan effekt och biverkningar. Hos patienter med ökad risk för prolaktinrelaterade eller metabola biverkningar kan alternativ som aripiprazol vara lämpligare. Samtidigt kan risperidon vara ett bättre alternativ hos patienter med akatisi. I klinisk praxis bör behandling följas upp med monitorering av prolaktin, vikt och metabola parametrar. Dosjustering bör ske försiktigt med målsättningen att uppnå lägsta effektiva dos baserat på individuell respons och tolerabilitet.

## **6 SLUTSATS**

Behandling med risperidon visar god effekt på positiva symtom vid schizofreni, medan effekten på negativa symtom framstår som mer begränsad. Samtidigt är behandlingen associerad med biverkningar, framför allt hyperprolaktinemi och metabol påverkan, vilket har betydelse vid val och uppföljning av behandling. Resultaten tyder även på att högre doser inte nödvändigtvis ger bättre klinisk effekt utan snarare kan öka risken för biverkningar, vilket stödjer användning av lägsta effektiva dos. Evidensen för

dosoptimering är dock begränsad då endast ett fåtal studier direkt undersökte detta område. Sammantaget visar resultaten att behandling med risperidon bör baseras på en individuell bedömning av effekt, tolerabilitet och patientens riskprofil.

## **TACK**

Jag vill rikta ett stort tack till min handledare Ran Friedman för hans stöd och vägledning genom hela arbetets gång. Jag vill även uttrycka min tacksamhet till min familj och mina vänner som stöttat mig under hela utbildningen. Min största tacksamhet riktas till Gud.

## REFERENSER

1. Hany M, Rizvi A. Schizophrenia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Feb 23 [cited 2026 Mar 5]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539864/#article-28759.s5>
2. Picchoni MM, Murray RM. Schizophrenia. *BMJ*. 2007 Jul;335(7610):91-95.
3. Jauhar S, Johnstone M, McKenna PJ. Schizophrenia. *The Lancet*. 2022 Jan;399(10323):473–86.
4. Blackman G, MacCabe JH. Schizophrenia. *Medicine*. 2020 nov;48(11):704–8.
5. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *The Lancet*. 2016 Jul;388(10039):86–97.
6. NYU Langone Health. Diagnosing schizophrenia [Internet]. New York (NY): NYU Langone Health; [cited 2026 Mar 5]. Available from: <https://nyulangone.org/conditions/schizophrenia/diagnosis>
7. Internetmedicin. Schizofreni [Internet]. Internetmedicin; 2025 Aug 25 [cited 2026 Mar 05]. Available from: <https://www.internetmedicin.se/psykiatri/schizofreni#diagnos-och-diagnostik>
8. Socialstyrelsen. Klassifikation ICD-10 [Internet]. Socialstyrelsen; 2026 Jan 29 [cited 2026 Mar 05]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/klassifikationer-och-koder/icd-10/>
9. Cleveland Clinic. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) [Internet]. Cleveland Clinic; 2022 Oct 14 [cited 2026 Mar 05]. Available from: <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/24291-diagnostic-and-statistical-manual-dsm-5>
10. Giesbrecht CJ, O'Rourke N, Leonova O, et al. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): A Three-Factor Model of Psychopathology in Marginally Housed Persons with Substance Dependence and Psychiatric Illness. Verdejo-García A, ed. *PLoS ONE*. 2016;11(3): e0151648.
11. Liang Ky, Zeger SL. Longitudinal Data Analysis of Continuous and Discrete Responses for Pre-post Design. *Sankhya B*. 2000;62(1):134-148.
12. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261-276
13. Ito M. Neuropsychiatric Evaluations of Postictal Behavioral Changes. *Epilepsy & Behavior*. 2010;19(2):134-137
14. Busner J, Targum SD. The Clinical Global Impressions Scale; applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)*. 2007;4(7):28-37.
15. Brisch R, Saniotis A, Wolf R, et al. The Role of Dopamine in Schizophrenia from a Neurobiological and Evolutionary Perspective: Old Fashioned, but Still in Vogue. *Front Psychiatry*. 2014; 5:47.
16. Çaykara Peran B. Molecular Evidence Underlying the Dopamine Hypothesis of Schizophrenia. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2025;18(2):452-465.
17. Hu W, MacDonald ML, Elswick DE, Sweet RA. The Glutamate Hypothesis of Schizophrenia: Evidence from Human Brain Tissue Studies. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2015;1338(1):38-57.
18. Internetmedicin. Psykosbehandling (akuta psykoser och kroniska psykoser) [Internet]. Internetmedicin; 2026 Feb 18 [cited 2026 Mar 12]. Available from: <https://www.internetmedicin.se/psykiatri/psykosbehandling-akuta-psykoser-och-kroniska-psykoser>

19. McNeil SE, et al. Risperidone. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan- [cited 2026 Mar 06]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459313/>
20. FASS. Risperidon [Internet]. FASS; [cited 2026 Mar 06]. Available from: <https://fass.se/health/product/20050111000042/fass-text>
21. Gettu N, Saadabadi A. Aripiprazole. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan- [cited 2026 Mar 06]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547739/>
22. FASS. Aripiprazol STADA [Internet]. FASS; [cited 2026 Mar 06]. Available from: <https://fass.se/health/product/20140611000038/fass-text>
23. Thomas K, Saadabadi A. Olanzapine. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Aug- [cited 2026 Mar 06]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532903/>
24. Hunter R, Kennedy E, Song F, Gadon L, Irving CB. Risperidone Versus Typical Antipsychotic Medication for Schizophrenia. Cochrane Schizophrenia Group, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online April 22, 2003.
25. Filts Y, Litman RE, Martínez J, Anta L, Naber D, Correll CU. Long-term Efficacy and Safety of Once-monthly Risperidone ISM® in the Treatment of Schizophrenia: Results from a 12-month Open-label Extension Study. *Schizophrenia Research*. 2022;239:83-91.
26. Lindauer A, Snoeck E, Laveille C, et al. Exposure-Efficacy Analysis and Dopamine D2 Receptor Occupancy in Adults with Schizophrenia after Treatment with the Monthly Intramuscular Injectable Risperidone ISM. *The Journal of Clinical Pharma*. 2025;65(3):350-360.
27. Bo Q, Dong F, Li X, Wang Z, Ma X, Wang C. Prolactin Related Symptoms During Risperidone Maintenance Treatment: Results from a Prospective, Multicenter Study of Schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2016;16(1):386.
28. Robinson DG, Gallego JA, John M, et al. A Randomized Comparison of Aripiprazole and Risperidone for the Acute Treatment of First-Episode Schizophrenia and Related Disorders: 3-Month Outcomes. *SCHBUL*. 2015;41(6):1227-1236.
29. Sakurai H, Suzuki T, Bies RR, et al. Increasing Versus Maintaining the Dose of Olanzapine or Risperidone in Schizophrenia Patients Who Did Not Respond to a Modest Dosage: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(10):1381-1390.
30. Rahimi Darehbagh R, Ghanizadeh A, Seyedoshohadaei SA. Assessing the Metabolic Impact of Aripiprazole Versus Risperidone in the Treatment of Schizophrenia: A Randomized Double-blind Controlled Clinical trial. *BMC Psychiatry*. 2025;25(1):1097.
31. Sampson S, Hosalli P, Furtado VA, Davis JM. Risperidone (depot) for Schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 14;4(4):CD004161. doi: 10.1002/14651858.CD004161.pub2. PMID: 27078222; PMCID: PMC10493848.
32. Lin X, Sifias S, Tian J, Wu H, Qin M, Correll CU, Schneider-Thoma J, Leucht S. Antipsychotic-Related Prolactin Changes: A Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis. *CNS Drugs*. 2025 Oct;39(10):937-947. doi: 10.1007/s40263-025-01218-z. Epub 2025 Aug 20. Erratum in: *CNS Drugs*. 2026 feb;40(2):271–273. doi: 10.1007/s40263-025-01243-y. PMID: 40830715; PMCID: PMC12423237.

33. Pajonk FG. Risperidone in Acute and Long-term Therapy of Schizophrenia—A Clinical Profile. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2004;28:15-23. doi:[10.1016/S0278-5846\(03\)00164-7](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(03)00164-7)
34. Vanover KE, Davis RE, Zhou Y, Ye W, Brašić JR, Gapasin L, Saillard J, Weingart M, Litman RE, Mates S, Wong DF. Dopamine D<sub>2</sub> receptor occupancy of lumateperone (ITI-007): a Positron Emission Tomography Study in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2019;44(3):598-605. doi: 10.1038/s41386-018-0251-1. Epub 2018 Oct 26. PMID: 30449883; PMCID: PMC6333832.

