

FoUII-centrum
Fyrbodal

Är behandling med cetirizin associerat med förlängd QT-tid?

Fredrik Swedin, ST-läkare i
allmänmedicin

Medpro Clinic Stavre
Vårdcentral, Trollhättan

Rapportnummer 2025-06

Rapport 2025:06

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/284922>

Utförd i kurs Vetenskapligt Förhållningsätt
FoUII-centrum Fyrbodal

Handledare:

Johan Granlund, med. dr
FoU primär och nära vård Fyrbodal

Maria Eriksson, med. dr
FoU primär och nära vård Fyrbodal

Sammanfattning

Syftet med denna litteraturstudie är att undersöka om behandling med cetirizin är associerat med förlängd QT-tid. Antihistaminer är bland de mest sålda läkemedlen i världen och cetirizin är ett populärt val bland dessa. Läkemedlet används huvudsakligen för att lindra allergiska symtom så som klåda, nästäppa och rinnsnuva och går att köpa receptfritt. När det i början av 1980-talet började cirkulera fallrapporter som indikerade ett samband mellan behandling med vanliga antihistaminer och allvarliga, i vissa fall dödliga, hjärtarytmier till följd av förlängt QT-intervall, ett elektrofysiologiskt uttryck för hjärtats arbetsfas, väcktes en stor oro. Det är därför av intresse att undersöka om ett sådant samband går att belägga. I denna litteraturstudie har sex artiklar valts ut efter genomsökning med en specifik söksträng i databasen PubMed. Flertalet av studierna använde en dubbelblind och randomiserad design, vilket styrkt resultaten. Studiernas sammanvägda resultat visar att det troligtvis inte finns någon association mellan cetirizin och förlängd QT-tid. Då denna litteraturstudie inte är systematiskt genomförd ska resultaten tolkas med försiktighet.

Kort populärvetenskaplig sammanfattning

Syftet med den här litteraturstudien är att undersöka om behandling med cetirizin är associerat med förlängd QT-tid. Litteraturstudiens resultat visar att det troligtvis inte finns någon sådan association. Då denna litteraturstudie inte är systematiskt genomförd ska resultaten tolkas med försiktighet.

Nyckelord

Cetirizin. Histamin H₁-blockerare, icke-sederande. Förlängd QT-tid. Korrigerad QT-tid. QTc. Torsades de pointes.

Innehållsförteckning

Introduktion.....	1
Syfte.....	2
Metod	2
Resultat.....	2
Diskussion	5
Konklusion/slutsats.....	6
Referenser.....	7

Bilaga 1

Bilaga 2

Introduktion

I denna litteraturstudie har valet gjorts att fokusera på cetirizin, ett av de mest populära antihistaminerna på marknaden (1). Försäljningen av receptfria allergimedieer ökat stadigt, vilket reflekterar en stark efterfrågan på dessa produkter (2). Cetirizin används främst för att lindra allergiska symtom och är bland de mest använda antihistaminerna i Sverige (1).

Histamin är en naturlig beståndsdel i kroppen och syntetiseras från L-histidin enbart av histidindekarboxylas, ett enzym som uttrycks i nervceller i centrala nervsystemet, parietalceller i magslemhinnan, mastceller, basofiler och andra celler i hela kroppen (3). Histamin spelar en viktig roll för människans hälsa och utövar sina olika effekter genom att binda till fyra typer av histaminreceptorer (Tabell 1). Genom H₁-receptorn är histamin involverat i cellförökning och differentiering, hematopoes, embryonal utveckling, återhämtning och sårhäkning. Det fungerar som en neurotransmittor, har antikonvulsiv aktivitet och bidrar till reglering av sömn- och vakenhetscykeln, energi- och endokrin homeostas, kognition och minne (3).

H₁-antihistaminer är bland de mest använda läkemedlen i världen - också i Sverige - främst för förebyggande och behandling av symtom vid allergisk rinit, allergisk konjunktivit och urtikaria men också för en rad andra allergiska och icke-allergiska sjukdomar (3,4). Första generationens H₁-antihistaminer passerar blod-hjärnbarriären och kan vid vanliga doser potentiellt orsaka sederig samt påverka kognitiv funktion och psykomotorisk prestation (3). Andra generationens H₁-antihistaminer (icke-sederande) som cetirizin passerar blod-hjärnbarriären i betydligt mindre omfattning än sina föregångare (3).

I slutet av 1980-talet väcktes en oro över kardiotoxicitet med fallrapporter om livshotande hjärtarytmier vid behandling med icke-sederande antihistaminer (3). Den arytmia som rapporterades var en polymorf ventrikulär takykardi, kallad "torsades de pointes" på grund av den spolformade EKG-axeln. Denna potentiellt dödliga arytmia orsakas av blockering av kaliumkanaler vilket förlänger durationen av hjärtats aktionspotential och därmed förlänger QT-intervallet på elektrokardiogrammet under sinusrytm (3).

QT-intervallet motsvarar ungefär tiden för hjärtats kontraktionsfas och beräknas från början av QRS-komplexet till slutet av T-vågen. QT-tiden är frekvensberoende och brukar därför uttryckas som *korrigerad QT-tid* (QT_c) där hänsyn tagits till den aktuella hjärtfrekvensen (5). Vanligtvis brukar denna beräknas enligt *Bazetts formel* (Figur 1) (5). Kvinnor har vanligtvis lite längre QT-tid än män där övre gränsen för QT_c är 0,45 s för män och 0,46 s för kvinnor (5). Förlängd QT-tid kan vara medfött eller

orsakas av organsjukdom, elektrolytrubbning och vissa typer av läkemedel (12). Desto mer QT-tiden förlängs desto mer ökar risken för allvarliga hjärtrytmstörningar, ventrikelflimmer och ventrikeltakykardi - ofta av typen "torsades de pointes" (5). Denna litteraturstudie avser belysa det rådande forskningsläget i detta sammanhang och nyansera förståelsen av cetirizins kliniska säkerhet.

Syfte

Syftet med denna litteraturstudie är att efterforska om behandling med cetirizin är associerat med förlängd QT-tid.

Metod

Under februari månad 2025 genomfördes PubMed sökning med söksträngen "Cetirizine"[MeSH] AND ("Electrocardiography"[MeSH] OR "Arrhythmias, Cardiac"[MeSH]) och genererade 26 sökträffar utan sökfilter eller andra begränsningar. Efter genomläsning av samtliga rubriker och abstracts bedömdes sex artiklar relevanta för forskningsfrågan avseende studietyp, urval, interventions- och kontrollgrupper samt utfall.

Cetirizin är ett racemat bestående av levocetirizin och dextrocetirizin, där levocetirizin har dubbelt så hög affinitet för H₁-receptorn som cetirizin och 30 gånger högre än dextrocetirizin (6). Detta gör att cetirizins verkan huvudsakligen kan tillskrivas levocetirizin, och kliniska studier har visat att effekt och biverkningar är lika mellan de två (6). För den här litteraturstudiens ändamål har därför även studier som undersöker levocetirizin inkluderats.

Resultat

Hampel et al (7) publicerade 2010 resultaten av två amerikanska multicenter dubbelblinda randomiserade parallellgrupstudier där sextionio barn i åldrarna 6–11 månader, första studien, och 1–5 år, andra studien, antingen erhölet levocetirizin 1,25 mg en eller två gånger dagligen eller placebo under två veckors tid, där en 2:1 ratio användes. För att bedöma säkerheten registrerades behandlingsrelaterade biverkningar med bland annat EKG-undersökningar innan och efter intervention. Ett bortfall på 5,8% rapporteras i första studien och 2,3% i den andra. Ingen patient i någon av de undersökta grupperna hade ett förlängt korrigerat QT-intervall i samband med EKG-undersökningar. I den första studien observerades nytillkomna EKG-avvikelser hos sju (15,6%) av deltagarna som behandlades med levocetirizin. I placebogruppen noterades nya EKG-avvikelser hos tre (12,5%) deltagare. I den andra studien sågs nytillkomna EKG-avvikelser hos fyra (3,5%) deltagare i interventionsgruppen. Inga nya

EKG-avvikelse dokumenterades i placebogrupperna. Inga relevanta skillnader i EKG-parametrar, däribland QTc intervall, uppmärksammades över tid inom interventionsgrupperna i någon av studierna och genomsnittliga förändringar jämfört med referens-EKG var likartade i interventions- och placebogrupperna.

I en kanadensisk dubbelblindad placebokontrollerad randomiserad kontrollerad studie från 2003 undersökte *Simons et al* (8) kardiella effekter av behandling med cetirizin bland barn i 6–11 månaders ålder. Nittio barn screenades och åttiofem randomiserades till behandling med 0,25 mg/kg cetirizin eller motsvarande placebo två gånger dagligen *per os* under två veckor. Totalt 67 barn genomgick hela studien (89,4%). Nio barn föll ur studien av olika anledningar, fem från interventionsgruppen och fyra från placebogrupperna. Innan randomisering genomgick alla deltagare en grundlig klinisk undersökning som inkluderade en EKG-undersökning där referens-QT-intervall mättes och korrigerades enligt *Fridericias formel* (QTcF). Vid det första och andra besöket sju dagar senare genomfördes en EKG-undersökning cirka två timmar efter att de erhållit den senaste dosen studieläkemedel. Digitala mätningar användes för att inhämta och registrera data från EKG-undersökningarna vid baslinjemätningen och vid det andra besöket som sedan sändes elektroniskt till laboratorium för analys av en pediatrik kardiolog som var blindad i förhållande till vilken behandlingsgrupp barnen tillhörde. Ingen signifikant förlängning av QT-tid av cetirizin gick att påvisa (cetirizin vs placebo: $P = .98$; [95% konfidensintervall (KI) -4.74 till 4.60]).

I en brasiliansk kohortstudie som publicerades 1998 efterforskade *Delgado et al* (9) kardiella biverkningar av behandling med cetirizin i rekommenderad dos med eller utan samtidig antibiotikabehandling med erytromycin. Åttio barn i 5–12 års ålder som var diagnostiserade med perenn allergisk rinit deltog i studien. Ingen av dem hade någon historia av hjärtsjukdom och de undersöktes med ett normalt EKG innan studien påbörjades. Av barnen som hade både allergisk rinit och sinusit indelades tio av dem i en subgrupp som fick cetirizin och erytromycin i 14 dagar. Tio av barnen som endast hade allergisk rinit indelades i en subgrupp som enbart fick cetirizin. EKG undersöktes före och efter studien och analyserades med blindad metod av tre sinsemellan oberoende läkare. Inom undergrupperna som behandlades med cetirizin, cetirizin och erytromycin, drabbades sex respektive tre av QT-förlängning. När QT-värdena hade korrigerats enligt *Bazetts formel* var QTc-värdena dock ej längre signifikanta.

I en kanadensisk prospektiv dubbelblindad parallellgrupp studie 1998 undersökte *Simons* (10) om cetirizin är lika säkert med hänseende till biverkningar vid långtidsanvändning som placebo bland mycket unga barn. Av 817 barn med atopisk dermatit i åldrarna 12–24 månader randomiserades 399 till att behandlas med cetirizin 0,25 mg/kg två gånger

dagligen och 396 till behandling med placebo. Den genomsnittliga patientföljsamheten var över 90% i båda grupperna. Sammanlagt 99 barn (12,1%) avbröt studien i förtid. Allvarliga biverkningar eller händelser var ovanliga och inträffade mer sällan i gruppen som fick cetirizin, även om skillnaden inte var statistiskt signifikant. Vid studiens utgångspunkt saknades tretton EKG i cetirizingruppen och nio EKG saknades i placebogrupperna. Under studiens gång visade sig 49 EKG saknas i cetirizingruppen och 54 EKG i placebogrupperna. Totalt granskades 2165 EKG och alla var normala vid baslinjeundersökningen och uppföljande undersökningar efter 1 månads och 18 månaders behandling. Det genomsnittliga QTc-intervallet varierade inte signifikant mellan de cetirizin- och placebobehandlade grupperna och inget barn drabbades av förlängt QTc-intervall. Man konkluderade således att behandling med läkemedlet kunde anses som säkert.

Hulhoven et al (11) undersökte 2007 i en belgisk enkel dos, placebo- och positivkontrollerad, farvägs crossover, randomiserad studie där femtiotvå friska män och kvinnor deltog. Administrering av levocetirizin, 5 och 30 mg, och placebo var dubbelblind, och den positiva kontrollen, moxifloxacin 400 mg, var oblandad. Deltagarna randomiserades till fyra olika behandlingssekvenser som varade i tre dagar (fyra dagar för den första perioden) och åtskildes med en sju dagar lång urskölningsperiod. EKG inhämtades genom kontinuerlig Holter registrering vid valda tidpunkter under en 24-timmars period efter varje behandlingstillfälle. En större protokollavvikelse rapporterades där Holter registrering påbörjades för sent och ledde till exkludering från per-protocolpopulationen men inkluderades fortsatt i intention-to-treatpopulationen. Resultaten avlästes på ett blindat sätt av kardiolog vid ett centralt laboratorium. QT intervallen korrigerades för hjärtfrekvens med en *köns- och studiespecifik formel* (QTcSS) och *Fridericias formel* (QTcF). Det gick inte att påvisa några statistiskt signifikanta skillnader i korrigerade QT intervall i någon av levocetirizin- eller placebogrupperna. Man konkluderade att levocetirizin inte hade någon effekt på hjärtats repolarisation i vare sig terapeutiska eller supra-terapeutiska doser.

En amerikansk studie som publicerades 1994 av Sale et al (12) undersöktes om behandling med cetirizin i upp till sex gånger den rekommenderade dosen hos normala frivilliga potentiellt kan förlänga QTc intervallet. Tjugofem friska volontärer undersöktes i en prospektiv, dubbelblindad, överkorsningsstudie. Studiens primära målutfallsmått var QTc förlängning på EKG. Totalt 21 deltagare (84%) mottog alla doserna, de övriga föll ur studien. Deltagarna mottog i slumpmässig ordning antingen placebo, cetirizin 20mg/dag eller cetirizin 60 mg/dag i sju sammanhängande dagar. En serie med utgångs-EKG-undersökningar registrerades under två dagar innan varje behandlingstillfälle medan försökspersonerna fick placebo. Effekter på EKG av behandlingarna jämfördes sedan med

utgångs-EKG. Variansanalys visade ingen skillnad avseende effekt på QTc jämfört med utgångspunkt mellan de behandlade grupperna (placebo, cetirizin 20 mg och cetirizin 60 mg dagligen). Man konkluderade därför att cetirizin inte förlängde QTc intervallet hos friska frivilliga trots sex gånger högre dos än vad som rekommenderas.

Diskussion

Ingen av studierna kunde se någon statistiskt signifikant förlängning av QTc-intervallet påvisas vid behandling med cetirizin. Detta tyder på att läkemedlet, i terapeutiska doser, inte är associerat med förlängd QT-tid, även om vissa EKG-avvikelse sågs i några av studierna (7,8). I ett par av studierna användes högre doser än vad som rekommenderas i klinisk praxis utan att det gick att påvisa någon signifikant påverkan på QTc (11,12), vilket indikerar att cetirizins effekt på QT-tiden troligtvis är negligierbar. I en studie saknades en liten andel EKG (10). Bortfallen var dock balanserade mellan grupperna och hade ingen uppenbar relation till behandling och borde därför inte ha påverkat resultaten på ett betydande sätt. I alla studier utom *Delgado et al* rapporteras avhopp (9). Avhoppet var dock få och har troligtvis inte påverkat resultaten i någon större utsträckning. Endast en studie dokumenterade hur väl patienterna följde behandlingen (10), medan två studier inte berörde frågan alls (7,11). Bristande följsamhetsdata kan göra det svårt att bedöma resultatets trovärdighet och hur giltiga de är i klinisk praxis.

Flertalet av studierna använde en dubbelblind och randomiserad design vilket stärker resultatens tillförlitlighet. Resultatets jämförbarhet kan ha påverkats av olikheter i metod där Holtermonitorering användes i en studie (11) och standard-EKG i de övriga. Även olika formler för att justera QT-tiden har använts vilket kan ha påverkat resultaten. De flesta av studierna hade även en liten stickprovsstorlek vilket minskar resultatets styrka. Alla studier utom *Simons et al* (8) hade korta uppföljningstider vilket innebär att potentiella långsiktiga kardiella biverkningar kan ha missats. Då det förekommer variationer mellan studierna i val av metod, skillnader i population, dosering och mätmetoder bör resultaten tolkas med viss försiktighet. Standardisering av mätmetod och justering av QT-tid hade bidragit till mer konsekventa och jämförbara resultat sinsemellan studierna.

Trots studiernas positiva resultat råder det fortfarande viss osäkerhet huruvida läkemedlet kan orsaka QT-förlängning vid längre tids användning. Det skulle därför vara av intresse att genomföra större studier som sträcker sig över längre tid för att bekräfta resultaten. Det vore även intressant att undersöka effekten av cetirizin i specifika riskgrupper, till exempel barn med underliggande hjärtproblem eller äldre.

Denna litteraturstudie är inte systematisk och urvalet av studier baserades på en sökning med en specifik söksträng i en databas och en individuell granskning av abstracts. Detta innebär en risk att vissa relevanta studier missats vid sökning och därmed inte inkluderats.

Eftersom urvalsprocessen inte följde en strikt, förutbestämd metod finns även en möjlighet för bias, vilket kan ha påverkat resultatens tillförlitlighet och generaliserbarhet. Därmed ger studien inte en fullständig bild av den aktuella forskningen om cetirizins påverkan på QT-tiden. För att uppnå mer robusta och generaliserbara resultat skulle en systematisk översikt vara att föredra, där alla relevanta studier identifieras och granskas enligt en standardiserad metod för att minska risken för bias.

Konklusion/slutsats

Resultaten av denna litteraturstudie visar att cetirizin troligtvis inte är associerat med förlängning av QT-tiden. Då denna litteraturstudie inte är systematiskt genomförd ska resultaten tolkas med försiktighet.

Referenser

1. Carpman A. Allergitabletter populära i värmen. Dagens Medicin. [Internet]. 13 maj 2013 [citerad 20 mars 2025]; Hämtad från: <https://www.dagensmedicin.se/alla-nyheter/apotek/allergitabletter-populara-i-varmen/>
2. Gabriel H. Allergimedecin slår rekord. Dagens Nyheter. [Internet]. 9 juni 2011 [citerad 20 mars 2025]; Hämtad från: <https://www.dn.se/arkiv/ekonomi/allergimedecin-slar-rekord/>
3. Simons FER, Simons KJ. H1 antihistamines: current status and future directions. *World Allergy Organ J.* (2008) 1:145–55. doi: 10.1186/1939-4551-1-9-145
4. Socialstyrelsen. Statistik om läkemedel 2023. <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/statistik/alla-statistikammen/lakemedel/>. Åtkomst 13 mars 2025.
5. Jern S, Jern H. Klinisk EKG-diagnostik 2.0. Mölnlycke: Sverker Jern utbildning; 2017.
6. Tillement J-P, Testa B, Brée F. Compared pharmacological characteristics in humans of racemic cetirizine and levocetirizine, two histamine H1-receptor antagonists. *Biochem Pharmacol* 2003; 66: 1123–6.
7. Hampel F, Ratner P, Haeusler JM. Safety and tolerability of levocetirizine dihydrochloride in infants and children with allergic rhinitis or chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2010 Jul-Aug;31(4):290-5. doi: 10.2500/aap.2010.31.3349.
8. Simons FER, Silas P, Portnoy JM, Catuogno J, Chapman D, Olufade AO. Safety of cetirizine in infants 6 to 11 months of age: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:1244–8. doi: 10.1067/mai.2003.1496.
9. Delgado LF, Pferferman A, Solé D, Naspitz CK (1998) Evaluation of the potential cardiotoxicity of the antihistamines terfenadine, astemizole, loratadine, and cetirizine in atopic children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 80(4):333–337. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62979-1.
10. Simons FER. on behalf of the ETAC Study Group. Prospective, long-term safety evaluation of the H1 receptor antagonist cetirizine in very young children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;1:433–440. doi: 10.1016/S0091-6749(99)70389-1.
11. Hulhoven R, Rosillon D, Letiexhe M, Meeus M-A, Daoust A, Stockis A. Levocetirizine does not prolong the QT/QTc interval in healthy subjects: results from a thorough QT study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63:1011–7. doi: 10.1007/s00228-007-0366-5.
12. Sale ME, Barbey JT, Woosley RL, et al. The electrocardiographic effects of cetirizine in normal subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 1994;56:295–301. doi: 10.1038/clpt.1994.140.

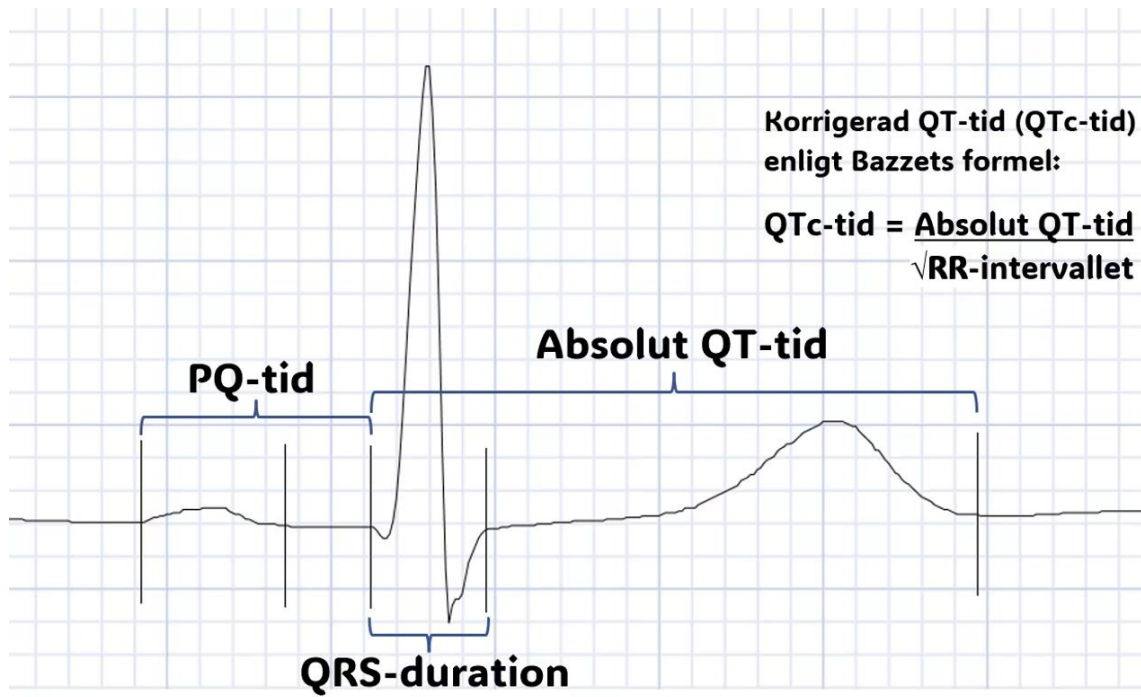
13. Läkemedelsindustriföreningen (2025). Abboticin Filmdragerad tablett 250 mg. I FASS Vårdpersonal. Hämtad 27 mars 2025 från <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20210621000011>

TABLE 1. Histamine Receptors

	H ₁ Receptor	H ₂ Receptor	H ₃ Receptor	H ₄ Receptor
Receptor expression	Nerve cells, airway and vascular smooth muscle, endothelial cells, epithelial cells, neutrophils, macrophages, DC, T and B cells, hepatocytes, chondrocytes	Nerve cells, airway and vascular smooth muscle, endothelial cells, epithelial cells, neutrophils, eosinophils, monocytes, DC, T and B cells, hepatocytes, chondrocytes	High expression in histaminergic neurons, eosinophils, DC, monocytes; low expression in peripheral tissues	High expression on bone marrow and peripheral hematopoietic cells, eosinophils, neutrophils, DC, T cells, basophils, mast cells
Histamine function, general	<p>↑ Pruritus, pain, vasodilation, vascular permeability, hypotension, hypotension; flushing, headache, tachycardia, bronchoconstriction, stimulation of airway vagal afferent nerves and cough receptors; ↓ atrioventricular node conduction time</p> <p>↑ Release of histamine and other mediators; ↑ cellular adhesion molecule expression and chemotaxis of eosinophils and neutrophils; ↑ antigen-presenting cell capacity, costimulatory activity on B cells; ↑ cellular immunity (Th1); ↑ autoimmunity; ↓ humoral immunity and IgE production</p>	<p>↑ Gastric acid secretion, vascular permeability, hypotension, flushing, headache, tachycardia, chronotropic and inotropic activity, bronchodilation, mucus production (airway)</p> <p>↓ Eosinophil and neutrophil chemotaxis; ↓ IL-12 by dendritic cells; ↑ IL-10 and development of Th2 or tolerance-inducing dendritic cells; ↑ humoral immunity; ↓ cellular immunity; suppresses Th2 cells and cytokines; indirect role in allergy, autoimmunity, malignancy, graft rejection</p>	<p>↑ Pruritus (no mast cell involvement), ↑ nasal congestion; prevent excessive bronchoconstriction</p>	<p>↑ Pruritus (no mast cell involvement), ↑ nasal congestion; differentiation of myeloblasts and promyelocytes</p>
Histamine function in allergic inflammation and immune modulation				<p>↑ Calcium flux in human eosinophils; ↑ eosinophil chemotaxis; ↑ IL-16 production (H₂ receptor also involved)</p>
Histamine function in the CNS	Sleep/wakefulness, food intake, thermal regulation, emotions/aggressive behavior, locomotion, memory, learning	Neuroendocrine	Presynaptic heteroreceptor; ↓ histamine, dopamine, noradrenaline, and acetylcholine release	To be defined

APC: indicates antigen-presenting cells; DC, dendritic cells; IgE, immunoglobulin E; IL, interleukin. Adapted from Simons and Akdis.

Tabell 1. Histaminreceptorer och deras funktion.



Figur 1. Bazetts formel för QTc-beräkning.

FoUII-centrum Fyrbodal
Vänerparken 15
462 35 Vänersborg

Hemsida: www.vgregion.se/fou-fyrbodal