

Retrospektiv studie

Fenobarbitals inverkan på den hematologiska blodbilden hos tio katter

Fenobarbital används som förstahandsval vid behandling av primär epilepsi hos katt. Substansen har visat sig kunna ge flertalet biverkningar, bland annat hematologiska avvikelser som trombocytopeni, leukopeni och neutropeni. Syftet med studien var att se om hematologiska avvikelser hos katt kan påvisas genom en jämförelse av den hematologiska bilden före och efter insatt behandling med fenobarbital.

Artikeln utgör författarens examensarbete för specialistkompetens i sjukdomar hos hund och katt.



granskad artikel

INLEDNING

Fenobarbital är för tillfället förstahandsval för behandling av primär epilepsi hos katt (2, 9, 19, 21) (Figur 1). Diazepam har traditionellt använts som antikonvulsivt läkemedel (2, 9, 19, 21) men har associerats med akut hepatisk nekros och dödsfall vid långtidsbehandling peroralt (PO) (7, 11), vilket gör att diazepam inte längre rekommenderas som behandling vid primär epilepsi hos katt (2, 9, 19, 21). Även kaliumbromid, använt som antikonvulsivt läkemedel till hundar, har setts orsaka biverkningar i form av eosinofil bronkoalveolit hos katter och bör därför inte användas till katt (5). För flertalet andra läkemedel som används till hund, exempelvis levetiracetam, pregabalin och zonisamid, behöver effekten och säkerheten hos katt utredas vidare innan de kan rekommenderas som behandling av primär epilepsi hos katt (3, 9, 24).

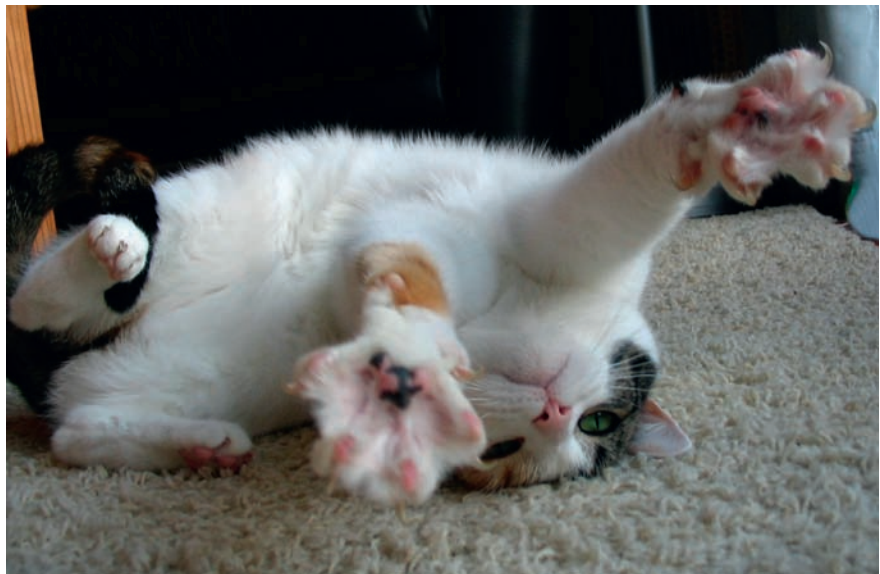


FOTO: NEUSHORN

FIGUR 1. Katt med ett epileptiskt anfall. Fenobarbital är idag förstahandsval för behandling av primär epilepsi hos katt.

Fenobarbital har hos katt visat sig vara ett effektivt antikonvulsivt läkemedel i dosen 2,5 mg/kg två gånger dagligen PO (9, 18, 19). Fenobarbital verkar antiepileptiskt genom att potentierna effekten av gammaaminosmörtsyra (gamma-aminobutyric acid, GABA), minska kalciumflödet in i neuronerna och hämma glutamatutsöndringen (23). Halveringstiden, då multipla orala doser ges, är 43 timmar hos katt. Halveringstiden har setts variera mellan olika kattpopulationer vilket gör att dosen måste kontrolleras och justeras individuellt (8).

Biverkningar

Läkemedelsbiverkningar kan generellt delas upp i två kategorier, typ A och typ B. Typ A är en akut toxicitet som är dosrelaterad och som hör samman med den kända farmakologiska effekten av läkemedlet. Typ B är en fördröjd överkänslighetsreaktion som inte är dosrelaterad

och är oberoende av läkemedlets kända farmakologiska egenskaper. Typ B-reaktioner kan vara svårare att diagnostisera och ofta behöver man avbryta behandlingen för att förändringarna ska gå tillbaka (25).

Biverkningar av fenobarbital som noteras av kattägare är få och inkluderar trötthet, ataxi, polyuri (PU), polydipsi (PD) och polyfagi (PF) (2, 9, 18, 20). Katter verkar mindre benägna att utveckla PU, PD och PF än hundar (9). Trötthet och ataxi är exempel på typ A-biverkningar (25). Dessa biverkningar är dosrelaterade (25) och förbättras oftast när steady-state uppnåtts (18, 20).

Hos katt finns enstaka fallbeskrivningar med misstänkta typ B-biverkningar mot fenobarbital (1, 10). Dessa liknar en typ av överkänslighetssyndrom utlöst av antikonvulsiva läkemedel hos människor (anticonvulsant hypersensitivity syndrom) (16, 22). I två fall har kat- ➤

► terna tre veckor efter insatt behandling med fenobarbital utvecklade lymfadenopati (1, 10) och en katt drabbades även av mukokutana reaktioner och hudförändringar (1). I båda fallen gick de kliniska sjukdomstecknen tillbaka när behandlingen med fenobarbital avslutades (1, 10). Andra typer av ovanliga reaktioner beskrivna hos katter behandlade med fenobarbital är ansiktsklåda och generaliserad klåda med lymfödem i huden (18, 20). Även trombocytopeni, leukopeni och neutropeni har rapporterats hos enstaka katter under fenobarbitalbehandling (18, 20).

Hos hund har flertalet typ B-reaktioner utlösta av behandling med fenobarbital beskrivits (4, 9, 14, 15), däribland hematologiska avvikelser (phenobarbital induced haematological abnormalities, PBIHA). PBIHA finns väl beskrivet hos hund, både hos hundar som behandlats med underhållsdos av fenobarbital (4, 13) och hos en hund med akut intoxikation av hög dos fenobarbital (14).

Syftet med studien var att undersöka om PBIHA hos katt kunde påvisas och i så fall vilka typer av PBIHA som kunde observeras. Studien genomfördes retrospektivt och grundades på journaler från Anicura Läckby Djursjukhus. Katternas hematologiska parametrar jämfördes

före och efter insatt behandling med fenobarbital.

MATERIAL OCH METODER

De katter som ingick i studien hade alla besökt Anicura Läckby Djursjukhus under tidsperioden 1 oktober 2008 till 1 juni 2013. Inklusionskriterier för katterna var diagnosen epileptiforma kramper (diagnoskod AA01311, Svenska Djursjukhusföreningens diagnosregister för häst, hund och katt), påbörjad behandling med fenobarbital och analys av hematologi före och efter insatt behandling med fenobarbital (Figur 2). Exklusionskriterier var förekomst av ytterligare kronisk sjukdom som bedömdes kunna göra provsvaren svårtolkade. Endast blodprov som var tagna vid återbesök relaterade till fenobarbitalbehandlingen inkluderades.

De hematologiska parametrar som undersöktes i studien var hemoglobin (Hb), referensområde 80,00–150,00 gram per liter (g/l), hematokrit (Htk), referensområde 25,00–45,00 procent (%), trombocyter, referensområde 200,00–500,00 $\times 10^9/l$, leukocyter (LPK), referensområde 5,50–19,50 $\times 10^9/l$, lymfocyter, referensområde 1,80–7,00 $\times 10^9/l$ och granulocyter, referensområde 2,80–13,00 $\times 10^9/l$.

Alla de hematologiska parametrarna analyserades med Medonic CA 620 Vet, Boule, (Boule Diagnostic AB, Stockholm, Sverige). Enligt tillverkaren ska proverna analyseras minst 15 minuter efter blodprovstagning, men inom åtta timmar. För trombocyter rekommenderas analys inom två timmar. Medonic CA 620 Vet är en impedansanalysator. Resultaten för leukocyter ges i trepartsdifferentiering, lymfocyter, "mid-sized cells" (framför allt monocyter) och granulocyter. Korrelationskoefficienten (r-värden) för katt är 0,99 för Hb, 0,97 för Htk, 0,84 för trombocyter, 0,99 för LPK, 0,93 för lymfocyter och 0,79 för granulocyter. Variationskoefficienten (coefficient of variation, CV) har hos katt i en studie uppmätts till 0,8 procent för Hb, 2,6 procent för trombocytantal och 1,6 procent för leukocytantal (6), jämfört med tillverkarens uppgifter på humansidan med 0,8 procent för Hb, 3,2 procent för trombocytantal och 2,0 procent för leukocytantal.

Data analyserades med SPSS Statistics (version 21). De parametrar där vidare statistisk analys bedömdes som önskvärd kontrollerades för statistisk signifikant skillnad med t-test för parade mätningar, efter att materialet kontrollerats och befunnits normalfördelat (Kolmogorov-Smirnov-test och Shapiro-Wilk-test). De parametrar som testades var leukocytantal, lymfocytantal och granulocytantal före och efter insatt behandling med fenobarbital. En signifikansnivå på $<0,05$ tillämpades.

RESULTAT

Totalt studerades journaler för 26 katter med diagnosen epileptiforma kramper som behandlades med fenobarbital. Av dessa katter var det tio som uppfyllde samtliga uppställda inklusionskriterier. Alla tio katter i studien var huskatter eller blandraskatter. Sex av katterna var hanar och fyra var honor. Åtta av katterna var kastrerade medan en av hanarna och en av honorna var registrerade som okastrerade. Katternas medianålder var, vid första besöket med diagnosen epileptiforma kramper, 3,5 år med ett spann på 1,4–9 år.

Fem av katterna blev inskrivna på djursjukhuset för att kramperna skulle hävas i samband med att medicinering



FOTO: ARKIVFOTO

FIGUR 2. Inklusionskriterier för katterna var diagnosen epileptiforma kramper, påbörjad behandling med fenobarbital och analys av hematologi före och efter insatt behandling med fenobarbital.

med fenobarbital påbörjades. Alla fem behandlades med fenobarbital intravenöst och/eller intramuskulärt och två av dessa behandlades dessutom med diazepam intravenöst. Alla katterna påbörjade behandling med fenobarbital PO. Sju fick fenobarbital två gånger dagligen i en mediansdos på 2,68 mg/kg per doseringstillfälle med ett spann på 1,67–3,68 mg/kg per doseringstillfälle. Tre fick enbart medicinering en gång dagligen i doseringen 2,51–3,95 mg/kg.

Hos åtta av katterna justerades fenobarbitaldosen vid senare tillfälle. Orsaker till justeringar i dosen var kliniska tecken på t ex trötthet och ataxi, icke tillfredsställande behandlingsvar, serumkoncentration av fenobarbital som låg utanför referensområdet eller påverkan på blodbildningen som leukopeni. Ingen av katterna var tvungen att avbryta behandlingen med fenobarbital på grund av biverkningar.

Hematologi innan insatt behandling

Blodprov som inkluderade hematologi togs på alla tio katterna innan medicinering med fenobarbital sattes in. Tre av katterna hade före insatt behandling med fenobarbital förhöjt Hb och en av dessa hade även förhöjt Htk. En av katterna hade mycket lindrig trombocytopeni. En hade leukopeni och samma katt hade även lymfopeni och granulocytopeni. Ytterligare två katter hade lymfopeni och en granulocytopeni.

Hematologi efter insatt behandling med fenobarbital

Första återbesöket som inkluderade analys av hematologiska parametrar gjordes två månader (medianvärde) efter insatt behandling med fenobarbital. För sju av katterna gjordes återbesöket efter tio dagar till två månader, för två av katterna efter cirka ett år och för en av katterna efter 2,5 år. Fyra katter hade gjort återbesök relaterade till sina epileptiforma kramper tidigare, vilka inte inkluderade blodprov avseende hematologi.

Vid den första kontrollen av hematologiska parametrar efter insatt behandling med fenobarbital hade Hb stigit hos sex av katterna och sjunkit hos fyra av dem. Fyra av katterna uppvisade nu ett Hb över referensområdet (Tabell 1a). Även Htk hade efter insatt behandling

Tabell 1a. Hb hos tio katter med epileptiforma kramper före och efter insatt behandling med fenobarbital.

Hb	Före insatt behandling med fenobarbital	Efter insatt behandling med fenobarbital
Variationsvidd	120–168 g/l	83–170 g/l
Median	143,5 g/l	146,5 g/l
Kvartilavstånd	29 g/l	38 g/l

Tabell 1b. Htk hos tio katter med epileptiforma kramper före och efter insatt behandling med fenobarbital.

Htk	Före insatt behandling med fenobarbital	Efter insatt behandling med fenobarbital
Variationsvidd	32,6–48,9 %	24,2–49,1 %
Median	41,2 %	41,6 %
Kvartilavstånd	9 procentenheter	12,1 procentenheter

Tabell 1c. Trombocytantal hos tio katter med epileptiforma kramper före och efter insatt behandling med fenobarbital.

Trombocyter	Före insatt behandling med fenobarbital	Efter insatt behandling med fenobarbital
Variationsvidd	199–479 x 10 ⁹ /l	127–536 x 10 ⁹ /l
Median	321 x 10 ⁹ /l	361 x 10 ⁹ /l
Kvartilavstånd	126 x 10 ⁹ /l	204 x 10 ⁹ /l

med fenobarbital stigit hos sex av katterna och sjunkit hos fyra. Tre av katterna uppvisade nu en Htk över referensområdet och en katt hade en Htk under referensområdet (Tabell 1b). Ingen statistisk analys gällande Hb eller Htk utfördes.

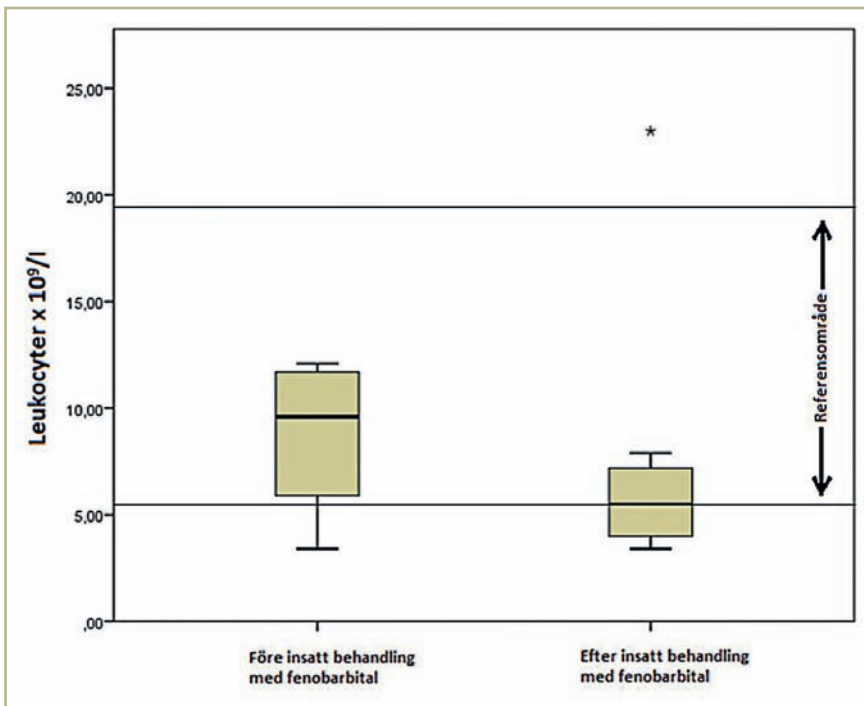
Sju av katterna uppvisade stigande trombocytantal vid första hematologin efter insatt behandling med fenobarbital och tre av katterna sjunkande trombocytantal. En katt hade nu trombocytopeni och en katt trombocytos (Tabell 1c). Inte heller för trombocytantal utfördes statistisk analys.

Leukocytantalet minskade efter insatt behandling med fenobarbital hos sju av katterna och ökade hos tre. Fem av katterna hade nu leukocytantal under referensområdet (Figur 3a). Vid statistisk analys av leukocytantal före och efter insättning av fenobarbital upptäcktes att en katt uppvisade ett värde för leukocytantal efter insättning av fenobarbital som var en avlägsen utliggare (extreme outlier). Värdet (23,0 x 10⁹/l) ses som en asterisk (*) i Figur 3a. Vid närmare granskning av journalen för denna katt sågs att den vid detta tillfälle varit inlagd på AniCura Läckby Djursjukhus då

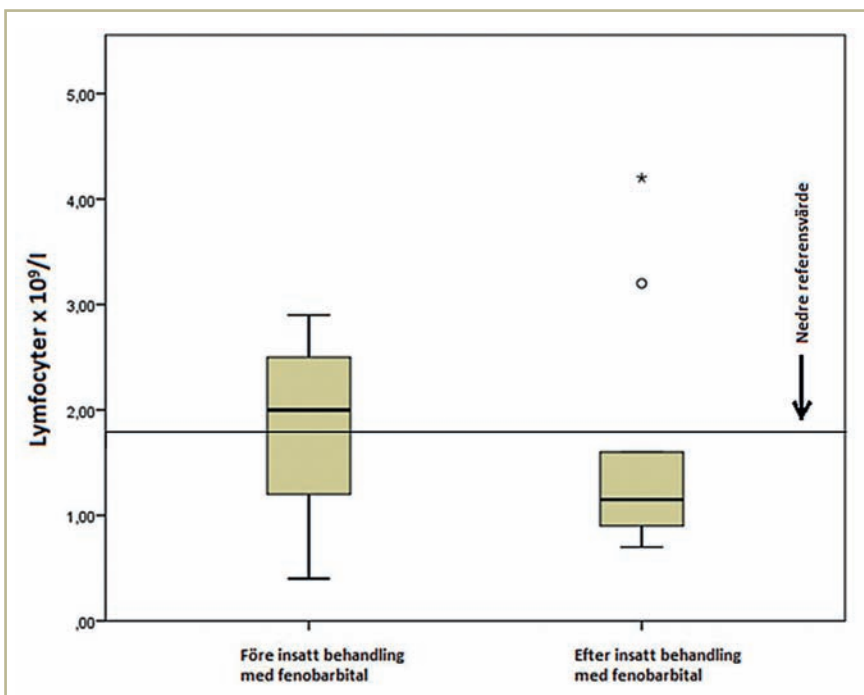
den slutat äta, eventuellt på grund av sin fenobarbitalmedicinering. Då katten vid tillfället inte utreddes vidare för andra samtidiga sjukdomar togs ett beslut om att utesluta denna katt ur den statistiska analysen för leukocytantal. Den statistiska analysen visade signifikant skillnad ($p = 0,011$) för leukocytantal före och efter insatt behandling av fenobarbital, där leukocytantalet sjönk efter insatt behandling med fenobarbital.

Vid det första återbesöket som inkluderade analys av hematologiska parametrar uppvisade åtta av katterna lymfopeni. Utliggaren och den avlägsna utliggaren för lymfocytantal, markerade med rund ring (°) respektive asterisk (*) i Figur 3b, är andra katter än den som registrerades som avlägsen utliggare för leukocytantal (Figur 3b). Statistisk analys av lymfocytantal före och efter insättning av fenobarbital visade ingen signifikant skillnad ($p = 0,379$) mellan de två grupperna.

Hos sju av katterna hade granulocytantalet minskat vid första provtagningstillfället efter insatt behandling med fenobarbital. Hos två av katterna hade granulocytantalet stigit lindrigt och hos



FIGUR 3A. Leukocytantal hos tio katter med epileptiforma kramper före och efter insatt behandling med fenobarbital. * markerar en avlägsen utliggare.



FIGUR 3B. Lymfocytantal hos tio katter med epileptiforma kramper före och efter insatt behandling med fenobarbital. ° respektive * markerar en utliggare och en avlägsen utliggare.

avlägsen utliggare för leukocytantal. Även i den statistiska analysen för granulocytantal uteslöts denna katt. En statistisk signifikant skillnad ($p = 0,007$) sågs för granulocytantal före och efter insatt behandling av fenobarbital, där granulocytantalet var lägre efter insatt behandling med fenobarbital.

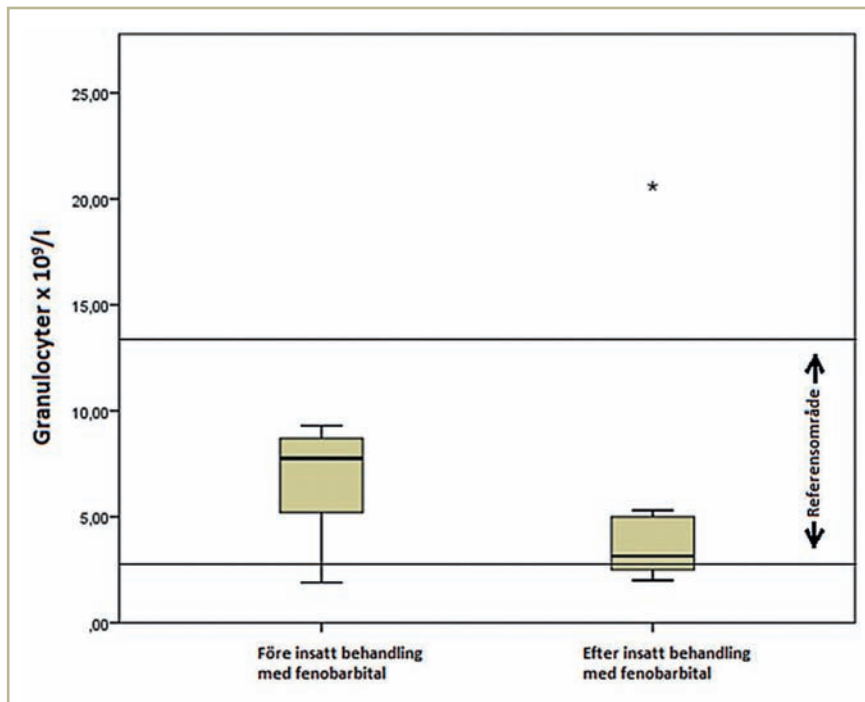
DISKUSSION

I denna studie kunde ingen fenobarbital-inducerad anemi påvisas. Liten skillnad sågs i medianvärde gällande Hb och Htk före och efter insatt behandling med fenobarbital. Variationsvidden och kvartilavståndet var större både gällande Hb och Htk efter insatt behandling med fenobarbital jämfört med före insatt behandling. Den röda blod bilden påverkas exempelvis av kattarnas dehydreringsgrad, vilken kan vara påverkad, speciellt hos de djur som presenterades med akuta kramper. Enligt författarens vetenskap har fenobarbitalinducerad anemi aldrig påvisats hos katt. Hos hund finns det väl beskrivet (4, 14). Statistisk analys för Hb och Htk utfördes inte då felkällorna, exempelvis dehydreringsgrad, i en studie av denna storlek bedömdes kunna påverka resultatet.

Inga säkra tecken på fenobarbital-inducerad trombocytopeni kunde ses i den här studien, även om en av katterna utvecklade trombocytopeni som vid ytterligare återbesök normaliserades. Trombocytopeni har dock tidigare setts hos katter under behandling med fenobarbital (18, 20). Medianvärdet för trombocytantal ändrades från $321 \times 10^9/l$ till $361 \times 10^9/l$ efter insatt behandling med fenobarbital, samtidigt som variationsvidden och kvartilavståndet ökade. När trombocytantal hos katt tolkas måste hänsyn tas till att maskinell mätning kan ge felaktiga resultat, då katter normalt sett har stora trombocyter och små röda blodkroppar och att trombocyterna har en tendens att bilda trombocyttaggregat. Medonic CA 620 Vet är en impedansanalysator som mäter storleken på blodkroppar för att skilja dem åt, vilket gör att stora trombocyter kan registreras som röda blodkroppar. Manuell trombocyträkning rekommenderas, vilket inte hade utförts i något av fallen i studien. Statistisk analys utfördes inte för trombocytantal då manuell

► en av kattarna hade granulocytantalet stigit markant till över referensområdet (Figur 3c). Även vid statistisk analys av granulocytantal före och efter insättning av fenobarbital upptäcktes att en katt

uppvisade ett värde för granulocytantal efter insättning av fenobarbital som var en avlägsen utliggare. Värdet ($20,6 \times 10^9/l$) ses som en asterisk (*) i Figur 3c. Detta var samma katt som uppvisade en



FIGUR 3C. Granulocytantal hos tio katter med epileptiforma krampor före och efter insatt behandling med fenobarbital. * markerar en avlägsen utliggare.

trombocyträkning bedömdes vara nödvändig för att resultatet skulle vara tillförlitligt.

I studien hade fem av katterna (50 %) leukopeni vid den första hematologiska analysen efter insatt behandling med fenobarbital, varav en hade leukopeni redan innan fenobarbitalbehandlingen påbörjades. Siffran är hög jämfört med en tidigare studie som visat en prevalens av leukopeni på elva procent hos katter som behandlats med fenobarbital (18). Åtta av katterna (80 %) hade lymfopeni vid första provtagningsstillfället efter insatt fenobarbitalbehandling, vilket också tolkas som en hög andel. Det är dock betydligt högre prevalens av lymfopeni (30 %) än av leukopeni (10 %) innan insatt behandling med fenobarbital. Orsaken till det är okänd. Leukocyntalet efter insatt behandling med fenobarbital var signifikant lägre än leukocyntalet innan insatt behandling. För lymfocyter sågs ingen statistisk signifikant skillnad.

Två av katterna hade granulocytopeni före insatt behandling av fenobarbital jämfört med tre vid första hematologin efter insatt behandling. Om granulocytantalet jämförs har medianantalet minskat från $7,75 \times 10^9/l$ före insatt behand-

ling med fenobarbital till $3,15 \times 10^9/l$ efter insatt behandling med fenobarbital. Bara en katt hade ett högre granulocytantal än $5,3 \times 10^9/l$ vid första hematologin efter insatt behandling med fenobarbital. Statistisk analys gav signifikant lägre granulocytantal efter insatt behandling av fenobarbital. Eftersom granulocyterna är den större andelen av LPK är det troligt att det är dessa som ger det signifikant lägre leukocyntalet efter insatt behandling med fenobarbital.

Även om studiens underlag är litet verkar det som att fenobarbital kan påverka den vita blod bilden hos katt och ge upphov till lägre leukocyntantal och granulocytantal (Figur 4). Fenobarbitals påverkan på lymfocyter behöver studeras närmare innan någon slutsats kan fast-

ställas. Ingen av katterna i studien fick så allvarliga hematologiska avvikelser att behandlingen med fenobarbital var tvungen att avbrytas.

Vid tolkning av skillnader i leukocyntal får beaktas att antalet leukocyter i blodet påverkas av ett flertal faktorer, t ex infektioner, vävnadsskada, inflammation och stress (12). Katter hos vilka andra samtidiga sjukdomar konstaterades exkluderades ur studien men både de initiala och de uppföljande blodproverna kan ha påverkats av okända infektioner eller andra sjukdomar. Tre av katterna var provtagna och negativa för felint leukemivirus (FeLV) och felint immunosuppressivt virus (FIV), de övriga katterna hade okänd status för FeLV och FIV. En ytterligare faktor att ta hänsyn till är att katter med högre granulocytantal vid första besöket kan ha varit stressade av exempelvis kramperna i sig, transporten till veterinären eller provtagningen. Adrenalinpåslag kan ge ökat antal neutrofiler och lymfocyter i blodcirkulationen. Sjukdomar, smärta, trauma och andra tillstånd som kan ge ett ökat endogent kortikosteroidpåslag orsakar "stress-leukogram", vilket vanligen ses ➤



FIGUR 4. Även om studiens underlag är litet verkar det som att fenobarbital kan påverka den vita blod bilden hos katt och ge upphov till lägre leukocyntantal och granulocytantal.

FOTO: ANICURA LÄCKEBY DJURSUKUHUS

► som neutrofil, lymfopeni och monocytos (12). Fenobarbital verkar sederande, vilket kan ha påverkat katterna så att de kände sig lugnare vid nästa veterinärbesök och provtagning och därmed uppmätte lägre granulocytantal i blodprovet. Lymfocyterna är i detta avseende svårtolkade. Medonic CA 620 Vet gör endast skillnad mellan lymfocyter, ”mid-sized cells” och granulocyter. Är några av dessa celler onormalt stora eller små eller på annat sätt förändrade finns risk att de registreras felaktigt i resultatet. Manuella differentialräkningar skulle ha säkerställt celltyp och även kunnat skilja mellan neutrofila, basofila och eosinofila granulocyter, men utfördes inte i något av fallen. Inte heller provtagningen, tid från blodprovstagning till blodprovsanalys eller hur analysen utfördes var standardiserade i studien och det kan ha påverkat resultatet.

I denna studie har katterna med låga leukocytantal och granulocytantal innan insatt fenobarbitalbehandling uppvisat lindrigt stigande antal leukocyter och granulocyter vid påföljande provtagningstillfälle, efter insättning av fenobarbital. Det går därför inte att dra slutsatsen att leukopeni innan behandling med fenobarbital skulle vara en riskfaktor för att utveckla allvarlig fenobarbitalinducerad leukopeni.

Exakt hur fenobarbital orsakar anemi, trombocytopeni och leukopeni hos hund och katt är okänt, men flera olika hypoteser har beskrivits. En teori är misstänkt immunmedierad reaktion (typ B-biverkning, överkänslighetsreaktion). Orsaken till reaktionen kan vara att fenobarbital interagerar med ett leukocytprotein och framkallar en cytotoxisk immunrespons (13). En annan teori är en direkt dosrelaterad hämmande effekt på lymfocytfunktion och proliferation. Detta har visats hos människa (17). Vidare tros toxiska metaboliter av fenobarbital kunna påverka hematopoesen. Vid nedsatt leverfunktion hos hundar har man sett att utsöndringen av metaboliter från fenobarbital minskar (13). Benmärgsuppression anges som ytterligare en möjlig orsak(14). I en studie där hundar behandlade med fenobarbital uppvisade neutropeni som den enda hematologiska avvikelserna drogs slutsatsen att de drabbats av en fenobarbitalinducerad perifer

cellförstörelse, snarare än en benmärgspåverkan. Detta trots att benmärgsprov inte var tagna (4). Ingen av katterna i den studien uppvisar pancytopeni, vilket även det tolkas som att allvarlig påverkan på benmärgen är mindre trolig utan att det mer sannolikt är en påverkan på de perifera leukocyterna som orsakar leukopenin. Benmärgsprov var inte heller här taget i något av fallen.

Framtida studier

Vidare studier angående PBIHA hos katt behövs då fenobarbital är förstahandsval för behandling av primär epilepsi hos katt och få andra alternativ är tillgängliga. Få tidigare studier har undersökt fenobarbitals inverkan på den hematologiska blod bilden hos katt. Denna studie har visat en tendens till att behandling med fenobarbital hos katter med epileptiforma kramper kan orsaka sänkta leukocytantal och granulocytantal, men den bygger på ett litet underlag och tidsspannet från insatt fenobarbital till att hematologiska parametrar kontrollerades varierade stort. Även om majoriteten av katterna, sju av tio katter, provtogs mellan tio dagar och två månader efter insatt behandling med fenobarbital, provtogs tre av katterna först efter ett år till 2,5 år. Det stora tidsspannet gör att andra orsaker än fenobarbitalbehandlingen är svårare att utesluta som faktorer till variationerna i de hematologiska parametrarna. En större, prospektiv studie skulle kunna omfatta en större grupp katter, standardiserade tidpunkter

för blodprovstagningarna, blodprovstagning vid fler tillfällen, fler grundläggande provtagningar såsom FeLV och FIV, manuella differentialräkningar och friska kontrollkatter (Figur 5).

Leukopeni har hos hund visat sig ge ospecifika sjukdomstecken, som trötthet och nedsatt aptit (13, 17). Då katter sällan motioneras eller aktiveras på samma sätt som hundar är det möjligt att lindriga ospecifika sjukdomstecken inte uppfattas av ägaren. Upplevelsen för djuret kan antas vara likartad vilket gör framtida studier än mer angelägna.

SAMMANFATTNING

Fenobarbital används som förstahandsval vid behandling av primär epilepsi hos katt. Fenobarbital har hos katt visat sig kunna ge flertalet biverkningar. Dessa inkluderar lymfadenopati, klåda och hematologiska avvikelser som trombocytopeni, leukopeni och neutropeni. Få studier, om någon, har gjorts med fokus på hematologiska avvikelser utlösta av fenobarbital (phenobarbital-inducerad haematological abnormalities, PBIHA) hos katt.

Syftet med denna retrospektiva studie var att se om PBIHA hos katt kunde påvisas genom en jämförelse av den hematologiska bilden före och efter insatt behandling med fenobarbital. Journaler för katter som hade besökt Anicura Läckby Djursjukhus, fått diagnosen epileptiforma kramper och som därefter behandlats med fenobarbital granskades. Katter med andra samtidiga



FOTO: ANICURA LÄCKBY DJURSUKHUS

FIGUR 5. En framtida studie skulle kunna omfatta standardiserade tidpunkter för blodprovstagningarna vid fler tillfällen, fler grundläggande provtagningar, manuella differentialräkningar och friska kontrollkatter.

kroniska sjukdomar exkluderades. Tio katter inkluderades, där det hade tagits hematologiska blodprov före och efter insatt behandling med fenobarbital. De hematologiska parametrar som jämfördes var hemoglobin, hematokrit, trombocyter, leukocyter, lymfocyter och granulocyter.

Ingen fenobarbitalinducerad anemi eller trombocytopeni kunde påvisas hos katterna i studien. Däremot sågs statistisk signifikant lägre leukocytantal ($p = 0,011$) och granulocytantal ($p = 0,007$) efter insatt behandling med fenobarbital. För lymfocytantal sågs ingen signifikant skillnad ($p = 0,379$) före och efter insättning av fenobarbital. Ingen av katterna drabbades av så allvarliga hematologiska avvikelser att behandlingen med fenobarbital fick avbrytas.

SUMMARY

The effect of phenobarbital on the haematological blood values of ten cats

Phenobarbital is the first-choice drug for treatment of primary epilepsy in cats. Different side effects related to phenobarbital treatment in cats include lymphadenopathy, pruritus and haematological abnormalities such as leukopenia, neutropenia and thrombocytopenia. No studies have been done specifically focusing on phenobarbital induced haematological abnormalities (PBIHA) in cats.

The aim of this retrospective study was to investigate the potential existence of PBIHA in cats by comparing the haematological blood values before and after initiation of phenobarbital treatment. Medical records were reviewed for cats diagnosed with epilepsy and treated with phenobarbital at Anicura Läckeby Veterinary Hospital. Cats with concurrent chronic diseases were excluded. Hematologic measurements before and after initiation of phenobarbital treatment were available for 10 cats that were included in the study.

None of the cats showed phenobarbital induced anaemia or thrombocytopenia. There were significant lowered leukocytes ($p = 0.011$) and granulocytes ($p = 0.007$) counts after the phenobarbital therapy had started. No significant difference ($p = 0.379$) was seen regarding the lymphocytes before and after

phenobarbital therapy. These haematological changes were never severe enough for the treatment to be discontinued. Few alternatives to phenobarbital are available for cats with primary epilepsy. Further studies are needed as there is a paucity of studies on PBIHA in cats.

Referenser

- Baho MJ, Hostutler R, Fenner W & Corn S. Suspected phenobarbital-induced pseudolymphoma in a cat. *J Am Vet Med Assoc*, 2011, 3, 353–355.
- Bailey KS & Dewey CW. The seizuring cat: diagnostic work-up and therapy. *J Feline Med Surg*, 2009, 11, 385–394.
- Bailey KS, Dewey CW, Boothe DM et al. Levetiracetam as an adjunct to phenobarbital treatment in cats with suspected idiopathic epilepsy. *J Am Vet Med Assoc*, 2008, 6, 867–872.
- Bersan E, Volk HA, Ros C & de Risio L. Phenobarbitone-induced haematological abnormalities in idiopathic epileptic dogs: prevalence, risk factors, clinical presentation and outcome. *Vet Rec*, 2014, 10, 247–251.
- Boothe DM, George KL & Couch P. Disposition and clinical use of bromide in cats. *J Am Vet Med Assoc*, 2002, 8, 1131–1135.
- Bourgès-Abella NH, Reynolds BS, Geffrè A et al. Validation of the Medonic CA620/530 Vet 20- μ l microcapillary sampler system for haematology testing of feline blood. *J Vet Diagn Invest*, 2009, 21, 364–368.
- Center SA, Elston TH, Rowland PH et al. Fulminant hepatic failure associated with oral administration of diazepam in 11 cats. *J Am Vet Med Assoc*, 1996, 209, 618–625.
- Cochrane SM, Parent JM, Black WD et al. Pharmacokinetics of phenobarbital in the cat following multiple oral administration. *Can J Vet Res*, 1990, 54, 309–312.
- Dewey CW. Anticonvulsant therapy in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2006, 26, 1107–1127.
- Ducote JM, Coates JR, Dewey CW & Kennis RA. Suspected hypersensitivity to phenobarbital in a cat. *J Feline Med Surg*, 1999, 1, 123–126.
- Hughes D, Moreau RE, Overall KL & VanWinkle TJ. Acute hepatic necrosis and liver failure associated with benzodiazepine therapy in six cats. *J Vet Emerg Crit Care*, 1996, 6, 13–20.
- Jacksson ML. Leukocytes in health and disease. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 7th ed. St Louis, Missouri, Saunders Elsevier, 2010, 801–809.
- Jacobs G, Calvert C & Kaufman A. Neutropeni and thrombocytopenia in three dogs treated with anticonvulsants. *J Am Vet Med Assoc*, 1998, 5, 681–684.
- Khoutorsky A & Bruchim Y. Transient leukopenia, thrombocytopenia and anaemia associated with severe acute phenobarbital intoxication in a dog. *J Small Anim Pract*, 2008, 49, 367–369.
- Kube SA, Vernau KM & Lecouteur RA. Dyskinesia associated with oral phenobarbital administration in a dog. *J Vet Intern Med*, 2006, 20, 1238–1240.
- Morkunas AR & Miller MB. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Med Toxicol*, 1997, 4, 727–739.
- Neuwelt EA, Kikuchi K, Hill SA et al. Barbiturate inhibition of lymphocyte function. *J Neurosurg*, 1982, 56, 254–259.
- Pakozdy A, Sarchahi AA, Leschnik M et al. Treatment and long-term follow-up of cats with suspected primary epilepsy. *J Feline Med Surg*, 2012, 4, 267–273.
- Platt SR. Feline seizure control. *J Am Anim Hosp Assoc*, 2001, 37, 515–517.
- Quesnel AD, Parent JM & McDonell W. Clinical management and outcome of cats with seizure disorders: 30 cases (1991–1993). *J Am Vet Med Assoc*, 1997, 1, 72–77.
- Rusbridge C. Diagnosis and control of epilepsy in the cat. In *Practice*, 2005, 27, 208–214.
- Shear NH & Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *J Clin Invest*, 1988, 82, 1826–1832.
- Thomas WB & Dewey C. Seizure and narcolepsy. In: Dewey C, ed. *A practical guide to canine and feline neurology*, 2nd ed. Ames, Iowa, Iowa State University Press, 2008, 237–259.
- Volk HA, Matiasek LA, Feliu-Pascual AL et al. The efficacy and tolerability of levetiracetam in pharmacoresistant epileptic dogs. *Vet J*, 2008 176, 310–319.
- Zaccara G, Franciotta D & Perucca E. Idiosyncratic adverse reactions to anti-epileptic drugs. *Epilepsia*, 2007, 7, 1223–1244.

*KRISTINA JOHANSSON, leg veterinär, AniCura Läckeby Djursjukhus, Örntrorp 201, 395 98 Läckeby.

Rättelse

I veterinärtidningen nummer 8–9/16, sidan 18, finns en tabell med översikt av vaccinationsbiverkningar hos hund 2015. Ett av de vacciner som räknas upp är Nobivac Parvo live vet, med två rapporter. Detta har tyvärr blivit fel, det aktuella preparatet är **Nobivac DHP live vet**, med två rapporter. Redaktionen beklagar denna felskrivning.

JOHAN BECK-FRIIS