

Biverkningar hos djur och barn efter sekundär exponering för transdermala hormoninnehållande läkemedel

Läkemedelsverket påvisar risker för att djur och barn kan utsättas för sekundär exponering av transdermala hormoninnehållande läkemedel som används av människor i deras närhet. Fallen i artikeln kan användas som vägledning för att identifiera potentiella fall hos djur.

FÖRFATTARE **KARIN SJÖSTRÖM**, LEG VETERINÄR, PHD, UTREDARE, VETERINÄRMEDICIN. **JAMES MOUNT**, LEG VETERINÄR, BSC, BVSC, PHD, UTREDARE, VETERINÄRMEDICIN. **ANNA-KARIN KLOCKER**, LEG SJUKSKÖTERSKA, UTREDARE, VETERINÄRMEDICIN. **SUSANNE LINDAHL**, LEG VETERINÄR, PHD, GRUPPCHEF, VETERINÄRMEDICIN. **VERONICA ARTHURSON**, DOCENT, DIREKTÖR, VERKSAMHETSOMRÅDE ANVÄNDNING. ENHETEN FÖR LÄKEMEDELS-SÄKERHET, LÄKEMEDELSVERKET.

Risker för sekundär exponering hos djur och barn för transdermala hormoninnehållande läkemedel som används av människor i deras närhet är viktigt för veterinärer att känna till för att kunna identifiera sekundär exponering som möjlig orsak vid till synes oförklarliga symtom. Även forskrivare bör uppmärksammas på riskerna och betydelsen av korrekt patientinformation kring hur dessa risker kan minskas.

Hormonsubstitutionsbehandling, hormonal replacement therapy (HRT), används i stor omfattning för att behandla flera medicinska tillstånd hos människor. Ett av de vanligaste är behandling med östrogen för klimakteriebesvär (1). Behandling med testosteron är vanligt till män vid hypogonadism eller hypoandrogenism. Transdermala läkemedelsformer för HRT, såsom plåster, gel, kräm och spray, har blivit vanligare det senaste årtiondet, bland annat då dessa visats ge färre komplikationer jämfört med orala beredningar (1, 2).

Sekundär exponering för transdermala hormoninnehållande läkemedel (Transdermal hormone containing product; THCP) kan utgöra en risk för både djur och människor (3). Små djur, till exempel hundar och katter, och barn löper en större risk på grund av sin storlek, tidiga utvecklingsstadier och att de oftare har en mer nära fysisk kontakt med vuxna i sin närhet (3–6). Det finns få publikatio-

ner inom området; dock är alopeci hos hundar relaterat till exogen exponering av östrogen beskrivet i flera artiklar, bland annat av Berger et al 2015 (5). För katt har exogen exponering för östrogen tidigare endast beskrivits i en fallrapport från 2013 (7). Hos människor, framförallt barn, finns ett fåtal publicerade fall av sekundär exponering för THCP (3, 4, 8), dock tyder vår granskning på att det finns betydligt fler fall.

Under de senaste åren har Läkemedelsverket mottagit flera rapporter om misstänkta biverkningar hos katter, hundar och barn som har blivit sekundärt exponerade för THCP. Dessa rapporter har, tillsammans med ett urval av rapporter som inkommit till den europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA:s) databaser, EudraVigilance data analysis system (EVDAS) och EudraVigilance Veterinary (EVVet), granskats av artikelförfattarna. Rapporterna beskrivs här i syfte att underlätta för veterinärer och annan djurhjälsopersonal att kunna upptäcka potentiella fall av sekundär exponering hos djur, genom att belysa riskerna och visa på olika kliniska symtom som observerats hos dessa patienter.

Rapporter om misstänkta biverkningar är en viktig källa i Läkemedelsverkets säkerhetsövervakning av godkända läkemedel. Rapporterna används för att upptäcka och minimera potentiella risker med läkemedel i användning. Läkemedelsverket

vill uppmuntra veterinärer och annan djurhjälsopersonal att fortsätta rapportera misstänkta biverkningar av läkemedel både hos djur och människor. Det är tack vare de rapporter som veterinärer och djurägare skickat in som riskerna med sekundär exponering för THCP hos djur har uppmärksammats.

Beskrivning av misstänkta biverkningar hos djur

Läkemedelsverket mottog mellan oktober 2019 och maj 2022 sex rapporter om misstänkta biverkningar efter sekundär exponering för THCP (gel, spray och krämform) hos totalt 15 djur. I de svenska rapporterna hade kvinnliga djurägare använt östrogenläkemedel (transdermal oestrogen containing product; TOCP) som enligt produktinformationen ska sprayas på insidan av underarmarna och fördelas på upp till tre hudområden. Vid en kumulativ sökning av rapporter i EVVet om misstänkta biverkningar av THCP hos djur fanns ytterligare två rapporter som omfattade totalt åtta hundar från andra länder än Sverige.

Rapport 1 – okastrerad hanhund, rhodesian ridgeback

Rapporten beskriver en hanhund som hade bott hos djurägaren sedan 2 månaders ålder och var 6 månader gammal vid rapporteringstillfället.

Veterinär uppsökte efter att hunden

utvecklat symmetrisk alopeci framför allt ventralt på halsen, bogen och bröstet samt kaudala delarna av låren med hyperpigmenterad hud (Figur 1a och b). Vid undersökningen fann man att hunden hade mycket små underutvecklade testiklar, varav den ena fortfarande låg i inguinalkanalen. Vidare påvisades förhornade epitelceller i förhudsslemhinnan, en cytologisk bild som överensstämmer med en tik i löp eller vid hyperöstrogenism. Hunden hade också förstörade juverdelar och en så kallad preputialrand, ett kliniskt fynd som normalt bara ses vid testikelstumörer. Ultraljudsundersökning visade små testiklar, men med normal struktur, medan blodprov visade ovanligt höga nivåer av estradiol och testosteron under detekterbar nivå. Efter diskussion med djurägaren framkom att djurägaren brukade lyfta upp hunden i sängen på kvällen ungefär 5 minuter efter applikation av TOCP-spray på samma arm. Djurägaren avbröt TOCP-behandlingen och sju veckor senare hade hundens päls börjat växa ut igen, testiklarna hade ökat i storlek (dock ej normaliserats) och juverdelarna hade minskat i storlek.

Rapport 2 - tre hanhundsvalpar, korthårig tax

I den här rapporten hade djurägaren behandlats med TOCP, två spraydoser per dag, under en tvåårsperiod. Vid veterinärbesiktning av djurägarens tre hanhundsvalpar, 8 veckor gamla, upptäcktes att de hade förstörade juverdelar, hypertroferad hud och alopeci på ventrala buken, nedhängande preputium och bilateralt icke palperbara testiklar (Figur 2a). Vid samtal mellan djurägaren och veterinären väcktes misstanken att valparnas symtom var biverkningar på grund av exponering för TOCP. Djurägaren berättade att valparna hade burits på samma arm som hon sprayade TOCP på, men att hundarna aldrig hade burits direkt efter appliceringen. TOCP-behandlingen avslutades och ett år senare var valparna nästan helt återställda (Figur 2b).

Rapport 3 - tre katter, sphynx

Djurägaren uppsökte veterinär ungefär två veckor efter det hon påbörjat användning av TOCP, eftersom hennes 3,5 år gamla kastrederade sphynxhona uppvisade extremt och ihållande löpbeteende (jamade, nedsatt aptit, mer kärvligt beteende och upplyft bakdel). Vid den kliniska undersökningen hade katten gott AT trots symtomen. Veterinären misstänkte kvar-

varande äggstocksvävnad och behandling med deslorelin påbörjades. Djurägaren hade även en 2,5 år gammal kastrederad hankatt, samma ras, som också utvecklade symtom såsom oro, började markera revir inomhus och visade sexuellt intresse för honkatten.

En månad efter insatt behandling med deslorelin hade honkatten inte blivit bättre utan fått ännu kraftigare symtom; starkt vokaliserande (skrek), kissade utanför kattlådan, ännu sämre aptit, sov väldigt lite och betedde sig nästan psykotiskt och behandling med gabapentin sattes in. Den följande månaden undersöktes honkatten igen och då hade allmäntillståndet försämrats, trots behandlingen med gabapentin. Behandling med progesteron inleddes, men en vecka senare kvarstod de kraftiga löpsymtomen och allmäntillståndet hade försämrats ytterligare. Ultraljudsundersökning visade anekoisk vätska vid uterus stumpen och en rest av höger äggstock kunde inte utslutas. En provlapparotomi utfördes, varvid ingen äggstocksrest kunde hittas. Katten avlivades på djurägarens begäran under narkosen på grund av det påtagligt och snabbt försämrade hälsoläget och fortsatta löpbeteendet.

En 12 veckor gammal okastrederad hankatt, även denna en sphynx, kom till djurägaren. Kort därefter upptäckte djurägaren att katten utvecklat förstörade juverdelar. När veterinär undersökte kattungen noterades även att de kaudala juverdelarna hade fått infekterade sår och att testiklarna var underutvecklade (Figur 3). Efter samtal med djurägaren misstänktes sekundär exponering av hennes TOCP som orsak till symtomen hos katterna och djurägaren avslutade sin behandling. Kattungungen behandlades med aglepristone och efter en veckas behandling, i kombination med att djurägaren avslutade TOCP-behandlingen, återhämtade sig båda hankatterna och tillfrisknade helt. Vid uppföljande kontakt med djurägaren berättade hon att hon svettades så mycket, på grund av klimakteriebesvär, att det rann ner för armarna. Hon funderade på om hormonläkemedlet då också rann ner till hudområden som katterna lättare kom i kontakt med.

Rapport 4 - fyra katter, huskatter

Rapporten beskriver två honkatter (katt nummer 1 och 2), med kattungar. Djurägaren hade behandlats med TOCP under fyra års tid, till en början som plåster, men sedan i sprayform, vilket var det som



Figur 1a.

FOTO: PRIVAT



Figur 1b.

FOTO: PRIVAT

Figur 1. Symmetrisk alopeci hos en 6 månader gammal, okastrederad hanhund, Rhodesian ridgeback, efter sekundär exponering för ett transdermalt östrogeninnehållande läkemedel (TOCP). A: Symmetrisk alopeci av bröst och hals. B: Alopeci på delar av låren. Alla detaljer återfinns i rapport 1.

användes när katterna kom till djurägaren vid 12 veckors ålder. Båda honkatterna hade växt dåligt sedan de kom till djurägaren och var fortsatt små som vuxna; de vägde mellan 2–3 kg. Djurägaren hade inte sett någon av dem löpa, trots att de inte fick p-piller och var utekatter. Den ena av honkatterna (katt nummer 1) blev dräktig och födde två kattungar, en hane (katt nummer 3) och en hona (katt nummer 4). Ett år senare fick katt nummer 1 även en dödfödd kattunge. Sex månader senare fick den andra honkatten (katt nummer 2) också en dödfödd kattunge. De två honkatterna (nummer 1 och 2) blev därefter avlivade på grund av att de utvecklade neurologiska symtom, knölar över hela kroppen och snabb försämring av allmäntillståndet. Enligt djurägaren var de två kattungarna (katt nummer →

3 och 4) också små till växten och vägde cirka 2 kg vid 2 års ålder.

Under samtal mellan veterinären och djurägaren misstänktes TOCP-behandlingen vara orsaken. Efter det djurägaren avslutat sin behandling sågs en ökad tillväxt av de två kvarvarande kattungarna (katt nummer 3 och 4), då som vuxna katter.

Rapport 5 - okastrerad honkatt, huskatt

Rapporten beskriver en 1,5 år gammal honkatt, utekatt. Katten växte inte normalt efter det den kommit till familjen vid 12 veckors ålder. Den var fortsatt liten och vägde bara 2 kilo som fullvuxen. Katten födde senare en kattunge med ryggmärgsbräck och missbildade ben som var förlamad. Kattungen avlivades. Efter samtal mellan veterinär och djurägaren misstänktes djurägarens TOCP i sprayform, som hon använt under två års tid, vara orsaken och TOCP-behandlingen avslutades. Djurägaren berättade senare att kattens hälsa förbättrats och att den börjat öka i vikt.

Rapport 6 - två kastrerade honkatter, huskatter

Två kastrerade honkatter, 7 år gamla, kom till djurägaren efter omplacering. Kort därefter började den mindre av kattarna uppvisa tilltagande tecken på löp (vokaliserade mycket, rastlöshet, mer tillgivet beteende och stod med upphöjd bakdel). Den andra katten visade inga onormala kliniska tecken. Djurägaren kontaktade veterinär för rådgivning som frågade om pågående behandlingar och misstänkte att det var djurägarens TOCP-behandling som orsakat symtomen hos den mindre katten. Djurägaren bytte från TOCP i sprayform till plåster och ungefär två veckor senare hade de kliniska symtomen hos katten successivt minskat. Ett år senare, på våren, sågs inga tecken på återkommande löp. Enligt djurägaren var den andra katten överviktig och hade mycket lite fysisk kontakt med människor, vilket skulle kunna förklara varför den inte fick några symtom.

Rapport från Tyskland (2020) - fyra okastrerade hundvalpar, fransk bulldogg och chihuahua

En kvinnlig hunduppfödare använde TOCP spray som sprayades på underarmen under ungefär ett års tid mot klimakteriebesvär. Mellan 5 till 8 månader efter det hon påbörjat TOCP-

behandlingen föddes elva valpar av fyra tikar. Vid födseln uppvisade tre tikvalpar förstorad vulva och en hanvalp förstorade juverdelar. Vid någon tidpunkt uppvisade också några av de vuxna tikarna förstorade juverdelar. Djurägaren bytte till oral administration av estradiol och efter det hade hundarnas kliniska symtom gradvis minskat.

Rapport från Portugal (2022) - kastrerad tik, dvärgtax

En kvinnlig djurägare till en 2 år gammal kastrerad dvärgtaxtik behandlades för klimakteriesymtom med ett östrogen TOCP som applicerades på underarmen. Efter påbörjad behandling upptäckte ägaren att hunden hade utvecklat vulvaödem, förstorade juverdelar, bilateral, symmetrisk alopeci på nosen och att hanhundar visade intresse för tiken. Vid en veterinärundersökning misstänktes först att kvarvarande äggstocksvävnad kunde vara orsaken, men efter detaljerat samtal med djurägaren konstaterades sambandet med hormonläkemedlet. Efter att djurägaren avslutat TOCP-behandlingen avtog de kliniska symtomen hos hunden. Intressant att nämna är att djurägaren beslutade att rapportera detta fall efter att ha läst en pressrelease från the General Directorate of Food and Veterinary Medicine i Portugal som uppmärksammade risken för sekundär exponering för TOCP hos djur.

Beskrivning av misstänkta biverkningar hos människor

Läkemedelsverket har, förutom inkomna rapporter om misstänkta biverkningar hos djur, även mottagit en rapport om ett allvarligt fall av misstänkt biverkan hos ett barn efter sekundär exponering för testosteronläkemedel (transdermal testosterone containing product; TTCP) som beskrivs nedan. Till artikeln inhämtades även ett urval av relevanta rapporter gällande människor från EVDAS. Rapporterna delades upp utifrån aktiv substans, det vill säga östrogen och testosteron, se tabeller i ursprungliga artikeln (9).

Rapport om misstänkta biverkningar hos ett barn i Sverige

En 14 månader gammal flicka konstaterades vid undersökning av läkare på sjukhus ha utvecklat virilisering med klitorishypertrofi, acne och ökad kropps- och genitalbehåring. Efter utredning framkom det att pappan använde testosteroninnehållande gel på grund av låga testosteronnivåer. Pappan upplevde sig



Figur 2a.

FOTO: PRIVAT



Figur 2b.

FOTO: PRIVAT

Figur 2. En 8 veckor gammal, okastrerad hanhund, korthårig tax, efter sekundär exponering för ett transdermalt östrogeninnehållande läkemedel (TOCP) (A) och ett år senare (B). A: Förstoring av juverdelar, hypertrofierad hud på buken, nedhängande preputium och bilateralt icke palperbara testiklar efter långvarig exponering för djurägarens TOCP. B: Ett år efter avslutande av TOCP-behandlingen av djurägaren. De kliniska symtomen har nästan helt gått tillbaka. Alla detaljer hittas i rapport 2.

inte informerad om risken för överföring via huden till andra personer. Han använde täckande kläder, men hade inte alltid varit noggrann med handtvätt efter applicering av gelen. Flickans symtom gick inte tillbaka efter det exponeringen avslutats.

Rapporter från Europa och övriga världen om sekundär exponering för läkemedel som innehåller östrogen (TOCP)

I artikeln granskades tio rapporter från 2018 till 2021, varav sju klassades som allvarliga, som beskrev olika symptom hos åtta pojkar och två flickor i åldrar mellan 3 och 14 år med misstänkt sekundär exponering för östrogen. De flesta misstänkta biverkningarna var relaterade till exponering för östrogen, främst estradiol, via huden i form av spray, kräm eller gel efter kontakt med en nära familjemedlem. De symptom som barnen uppvisade var bland annat för tidig pubertet, ökad tillväxttakt och skelettmognad, sen mental utveckling och gynekomasti.

Rapporter från Europa och övriga världen om sekundär exponering för läkemedel som innehåller testosteron (TTCP)

Totalt 21 rapporter från 2007 till 2020, varav sju klassades som allvarliga, granskades i artikeln. Rapporterna beskrev misstänkta biverkningar hos tio pojkar och elva flickor i åldrar mellan 6 månader och 7 år efter misstänkt sekundär exponering för testosteron. De flesta misstänkta biverkningarna var relaterade till exponering för testosteron i gelform i en nära familjemedlem. Symtom såsom virilisering, klitorishypertrofi, penisförstoring, ökad tillväxttakt och skelettmognad, aggressivitet och onormal längdtillväxt observerades. I en av rapporterna beskrevs att barnets klitorishypertrofi behövde åtgärdas kirurgiskt. I en annan rapport framkom att modern i hushållet också blev kliniskt påverkad av exponeringen för testosteron med infertilitet, missfall och amenorré som följd.

Diskussion

Fallen som beskrivits här visar att sekundär exponering för THCP kan innebära en risk för en rad olika kliniska tillstånd som kan få svåra konsekvenser för både djur och människor. Sekundär exponering för THCP kan även ge andra allvarliga konsekvenser så som hepatotoxicitet, benmärgsuppression, dödfödsel och missbildningar hos såväl djur som människor (10–13). I vissa av de här beskrivna fallen har exponeringen hos djur lett till onödiga kirurgiska ingrepp och avlivningar som hade kunnat undvikas.

I majoriteten av de svenska rapporterna gick biverkningarna hos djuren tillbaka efter att THCP-behandlingen satts ut

eller att administrationssättet ändrades. Sekundär exponering för THCP, eller andra typer av transdermala läkemedel, bör ingå som differentialdiagnos vid utredning av fall med till synes oförklarliga kliniska tecken.

Östrogeninducerad alopeci, feminisering, förlängda löp och stump-pyometra (hos kastrerad tik) kopplat till exogen hormon-exponering finns beskrivet hos hundar (5, 6), men sekundär exponering för THCP kan också förbises som differentialdiagnos hos både människor och djur (4, 7, 8). Det problemet har beskrivits bland annat för en hund med tecken på kvarvarande äggstocksvävnad (ovarian remnant syndrome) (6) och så var även fallet med katten i rapport 3 som tyvärr hann avlivas innan sambandet med östrogenläkemedlet blev tydligt. Dessutom förekommer det omvända, det vill säga att misstanken om sekundär exponering för THCP kan fördröja diagnosticering av andra allvarliga sjukdomar. Detta finns beskrivet i en artikel där en 8 månader gammal flickas symptom först associerades med exponering för pappans TTCP. Trots att symptomen inte klingade av efter avslutad exponering dröjde det 5 månader innan hon diagnosticerades med metastaserande adrenokortikalt karcinom (14).

Sekundär exponering för THCP kan få allvarliga konsekvenser även på humansidan. I en av rapporterna från EVDAS blev två unga pojkar viriliserade efter exponering för testosteron via pappans TTCP-behandling. I samband med det upptäcktes dessutom att moderns amenorré, missfall och infertilitet också berodde på sekundär exponering för testosteron. Fall av allvarliga medfödda defekter, låg födelsevikt, toxicitet och utveckling av tumörer hos människor efter exponering för exogena hormoner (östrogen, progesteron och testosteron) finns beskrivet (10, 13, 15). Det finns inga dokumenterade fall av sekundär exponering för testosteroninnehållande THCP hos djur.

Sammantaget visar detta på hur viktigt det är att inkludera relevanta frågor i sin anamnestagning, för både djur och humana patienter, där det kan finnas en misstanke om sekundär hormonpåverkan eller vid andra oklara fall.

Läkemedelsverkets analys av de granskade biverkningsrapporterna har även visat att informationen till patienter kan behöva göras tydligare vid förskrivning av THCP. En genomgång av produktinformationerna för THCP visade också



Figur 3. Förstorade juverdelar hos en 12 veckor gammal hankatt, Sphynx, efter sekundär exponering för ett transdermalt östrogeninnehållande läkemedel (TOCP). Kattungen utvecklade kliniska symptom kort efter att den kommit till djurägaren som behandlade med TOCP i sprayform. Alla detaljer återfinns i rapport 3. Bilden är från en video med låg upplösning. Ett segment av videon finns som supplement till den publicerade artikeln (doi.org/10.1002/vro2.48).

att det finns brister när det gäller tydlig och tillräcklig information samt varningstexter för vissa av dessa läkemedel. En åtgärd skulle kunna vara att harmonisera produktinformationerna för de olika produkterna. Om patienterna har fått och följt informationen korrekt bör risken för sekundär exponering vara låg. I vissa situationer kan åtgärder för att minska riskerna behöva övervägas, till exempel användning av andra applikationsställen som ljumskar eller nedre delen av magen, vilket finns som alternativ i produktinformationen för vissa THCP. En annan åtgärd skulle kunna vara att endast förskriva transdermala plåster, i stället för gel eller spray, till patienter med barn eller djur i sin närhet för att minska risken för sekundär exponering.

Flera veterinärer som har varit i kontakt med Läkemedelsverket uppger att de har sett ett ökat antal kliniska fall av sekundär exponering för hormoninnehållande läkemedel och även en ökning av diskussioner om detta mellan djurägare i sociala medier. Många av dessa fall har ännu inte rapporterats till Läkemedelsverket som misstänkta biverkningar, vilket försämrar våra förutsättningar för att tidigt kunna upptäcka nya risker och vidta åtgärder. Försäljningssiffrorna i Sverige har ökat med 31 procent för TTCP och 100 procent för TOCP de senaste fem åren enligt →

E-hälsomyndighetens statistik, vilket ger en misstanke om att det kan finnas en underrapportering av misstänkta biverkningar hos både människor och djur.

Att öka medvetenheten om risken för sekundär exponering för THCP är en viktig del av Läkemedelsverkets säkerhetsarbete för att minska antalet djur och barn som drabbas. Vi ser även att förskrivande läkare samt veterinärer, djurhälsopersonal och farmaceuter har en betydande roll i det arbetet. Det är viktigt att fortsätta rapportera fall av misstänkta biverkningar relaterade till THCP eller liknande fall till Läkemedelsverket för den fortsatta säkerhetsövervakningen. Underrapportering av misstänkta biverkningar vid läkemedelsanvändning har i tidigare studier uppskattats vara upp till 90 procent, både inom veterinär- och humanmedicin (16, 17). Flera faktorer har identifierats som påverkar motivationen eller möjligheten att rapportera där brist på tid och tillgång till bra, enkla digitala rapporteringsverktyg var de främsta hindren hos veterinärer i Sverige och Storbritannien (17, 18, 19). För att underlätta inrapportering av misstänkta biverkningar så arbetar Läkemedelsverket just nu med utveckling av en E-tjänst samt även med möjligheten att rapportera via journalsystemen för djurhälsovården. Läkemedelsverket arbetar också kontinuerligt med effektiva kommunikationsstrategier inom EU mellan veterinärmedicinska och human-

medicinska discipliner.

Artikeln i sin helhet går att läsa på: Vet Record Open, *doi.org/10.1002/vro2.48*.

Sekundär exponering för transdermala hormoninnehållande läkemedel – att tänka på:

- Var medveten om riskerna med sekundär exponering och ha med det som differentialdiagnos vid potentiella fall.
- Fråga djurägare om eventuella behandlingar som skulle kunna påverka vid fall med oförklarliga symptom eller symptom på hormonell påverkan.
- Rapportera misstänkta biverkningar för alla typer av läkemedelsbehandlingar, inklusive sekundär exponering, till Läkemedelsverket.

Summary

A review of adverse events in animals and children after secondary exposure to transdermal hormone-containing medicinal products.

Hormonal replacement therapy is widely used to treat conditions in humans, the most well-known indication being the relief of menopausal symptoms in women. Transdermal delivery is more common now and poses a risk to animals and humans through secondary exposure, especially when product information is not strictly followed. The aim of this article is to raise awareness amongst

veterinarians and human healthcare providers of this risk; based on evidence from spontaneous reporting of suspected adverse events (AE) in animals and humans. Interventions are also explored to mitigate the risk of secondary exposure to transdermal hormone-containing products (THCP).

The Swedish Medical Products Agency has received several, mainly serious, AE reports in animals and children following secondary exposure to THCPs. The AE reports were reviewed together with worldwide data from the EudraVigilance Veterinary database and human EudraVigilance Data Analysis System. The clinical signs reported in animals included persistent signs of oestrus, poor growth rate and birth defects. In humans, reported clinical signs included precocious puberty, unresolved virilisation, accelerated growth rate and female infertility.

It is important that THCP are used according to manufacturer's instructions and users are made aware of risks and mitigating measures. This review of AEs in animals and children provides evidence to show that the use of THCP poses a risk for secondary exposure. Efficient communication strategies which stretch across veterinary and human medicinal disciplines are required to raise mutual awareness and minimise the risk of AEs in animals and humans. ■

ARTIKELNS REFERENSER

- Kohn GE, Rodriguez KM, Hotaling J, Pastuszak AW. The History of Estrogen Therapy. Vol. 7, Sexual Medicine Reviews. Elsevier BV; 2019. p. 416–21.
- Basaria S, Lakshman KM. Safety and efficacy of testosterone gel in the treatment of male hypogonadism. Clin Interv Aging. 2009 Oct;397.
- Voelker R. Estrogen Spray Poses Risks to Children, Pets Through Contact With Treated Skin. JAMA [Internet]. 2010 Sep 1;304(9):953. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2010.1227>
- Nelson D, Ho J, Pacaud D, Stephure D. Virilization in two pre-pubertal children exposed to topical androgen. J Pediatr Endocrinol Metab [Internet]. 2013 Jan 1;26(9–10). Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpem-2013-0127/html>
- Berger DJ, Lewis TP, Schick AE, Miller RL, Loeffler DG. Canine Alopecia Secondary to Human Topical Hormone Replacement Therapy in Six Dogs. J Am Anim Hosp Assoc. 2015 Mar 1;51(2):136–42.
- Ganz S, Wehrend A. Uptake of exogenous estrogen as a differential diagnosis of ovarian-remnant-syndrome in a bitch: a case report. BMC Vet Res. 2021 Dec 1;17(1).
- Dresner EO, Norsworthy GD, Feline DA. Estrus in a Spayed Cat. Today's Vet Pract [Internet]. 2013;(April):61–3. Available from: <https://todaysveterinarypractice.com/consider-this-case-estrus-in-a-spayed-cat/>
- Yakovenko V, Choukair D, Duffert C, Mitnacht J, Klose D, Bettendorf M. Pseudo-Precocious Puberty in Children Triggered by Incidental Transdermal Contamination with Topical Sex Steroids Through Parents. In: 58th Annual ESPE [Internet]. European Society for Paediatric Endocrinology; 2019. p. 92 P-269. Available from: <https://abstracts.eurospe.org/hrp/0092/hrp0092p2-269>
- Sjöström K, Mount J, Klocker A, Arthurson V. A review of adverse events in animals and children after secondary exposure to transdermal hormone-containing medicinal products. Vet Rec Open. 2022;9(1).
- Nora JJ, Nora AH, Blu J, Ingram J, Fountain A, Peterson M, et al. Exogenous Progesterone and Estrogen Implicated in Birth Defects. JAMA J Am Med Assoc [Internet]. 1978 Sep 1;240(9):837–43. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1978.03290090031012>
- Chandler EA, Gaskell RM, Gaskell CJ. Feline Medicine and Therapeutics. third edit. Chandler EA, Gaskell RM, Gaskell CJ, editors. Oxford: Blackwell Publishing Ltd; 2008. 736 p.
- Sontas HB, Dokuzeylu B, Turna O, Ekici H. Estrogen-induced myelotoxicity in dogs: A review. Can Vet J. 2009;50(10):1054–8.
- Giorlandino C, Cignini P, Padula F, Giannarelli D, D'Emidio L, Aloisi A, et al. Effects of exogenous progesterone on fetal nuchal translucency: An observational prospective study. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2015;212(3):335.e1-335.e7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2014.10.003>
- Green AL, Srivatsa A, Rodriguez-Galindo C. Delayed Diagnosis and False Relapse Due to Paternal Testosterone Use in Adrenocortical Carcinoma. Pediatrics [Internet]. 2014 Jun 1;133(6):e1772–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24799542/>
- Wigertz A, Lönn S, Mathiesen T, Ahlbom A, Hall P, Feychting M. Risk of brain tumors associated with exposure to exogenous female sex hormones. Am J Epidemiol. 2006;164(7):629–36.
- De Briyne N, Gopal R, Diesel G, Iatridou D, O'Rourke D. Veterinary pharmacovigilance in Europe: a survey of veterinary practitioners. Vet Rec Open [Internet]. 2017 Apr 19;4(1). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1136/vetreco-2017-000224>
- Bäckström M, Mjörndal T, Dahlqvist R. Under-reporting of serious adverse drug reactions in Sweden. Pharmacoepidemiol Drug Saf [Internet]. 2004 Jul;13(7):483–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.962>
- Davies H, Pinchbeck G, Noble PM, Diesel G, Pirmohamed M, Anderson N, et al. UK veterinary professionals' perceptions and experiences of adverse drug reaction reporting. Vet Rec [Internet]. 2022 Jun 3; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/vetr.1796>
- Mount J, Sjöström K, Arthurson V, Kreuger S. A survey of veterinary professionals in Sweden: Adverse event reporting and access to product safety information. Vet Rec Open [Internet]. 2021 Dec 5;8(1). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/vro2.18>