



Utgör exponering för exogen östrogen en fara för våra sällskapsdjur?

Sandra Friberg och Ulrika Svedman

Självständigt arbete i djuromvårdnad • 15 hp
Sveriges lantbruksuniversitet, SLU
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Djursjukskötarprogrammet
Uppsala 2022



Utgör exponering för exogent östrogen en fara för våra sällskapsdjur?

Does exposure to exogenous estrogen pose a risk to our companion animals?

Sandra Friberg och Ulrika Svedman

Handledare: Stina Blomqvist, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för kliniska vetenskaper

Bitr. handledare: Karin Sjöström, LäkeMedelsverket

Examinator: Carl Ekstrand, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: Grundnivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i djuromvårdnad

Kurskod: EX0994

Program: Djursjukskötprogrammet

Kursansvarig inst.: Institutionen för kliniska vetenskaper

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2022

Upphovsrätt: Alla bilder används med upphovspersonens tillstånd

Nyckelord: biverkning, hund, hyperöstrogenism, katt, sekundär exponering, transdermal, östrogenbehandling

Sveriges lantbruksuniversitet, SLU

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Institutionen för kliniska vetenskaper

Sammanfattning

Läkemedelsverket har fått in ett fåtal rapporter angående biverkningar hos sällskapsdjur som exponerats för transdermal östrogenbehandling som använts av djurägaren. Human användning av östrogenpreparat vid exempelvis klimakteriebesvär eller könskorrigering ökar. Detta utgör en potentiell risk för exponering för deras sällskapsdjur. Det är därmed viktigt att undersöka både förekomst och typ av biverkningar av djurskyddsskäl.

I detta arbete har en litteraturstudie i form av fallbeskrivningar utgjort majoriteten av resultatet. Detta har kompletterats med kontakt med Läkemedelsverket som bistått med rapporter, samt mailkontakt med veterinärer som beskrivit fall. Resultatet visar att sällskapsdjur som blivit exponerade för östrogenpreparat har sökt veterinärvård för symtom såsom alopeci, mamillhypertrofi, löpbeteende hos kastrerade tikar och honkatter, vulvahypertrofi, blödningar från vulva, blodiga och/eller variga flytningar. I samtliga fall har djurens symtom förbättrats eller försvunnit helt när djurägaren ändrat appliceringsställe eller avslutat sin östrogenbehandling.

Forskning inom ämnet är bristande och mer information behövs då det exempelvis i dagsläget är svårt att uttala sig om vilken dos som skulle kunna ge biverkningar hos hund och katt.

För att öka kännedomen inom ämnet behövs det att djurhälsopersonal har kunskap om att det finns sällskapsdjur som påverkats av djurägarens transdermala behandling med östrogen.

Om ämnet uppmärksammas mer kommer det kunna leda till att symtom som kan beror på exponering för hormonet tidigt upptäcks och åtgärdas, vilket i sin tur reducerar lidandet för djuret och gynnar djurägarens ekonomi.

Nyckelord: biverkning, hund, hyperöstrogenism, katt, sekundär exponering, transdermal, östrogenbehandling

Abstract

Swedish medical products agency have received a few reports regarding the adverse reactions of pets who have been exposed to transdermal estrogen therapy used by their owners. It is becoming more popular using estrogenic pharmaceuticals when treating for example menopausal symptoms and gender reassignment. Therefore, knowing the potential risks it could bring to exposed pets is valuable.

The data collected for this study has been composed of mainly case descriptions, but also reports provided by Swedish medical products agency and veterinarians' personal experiences. The results indicate that pets who have been exposed to estrogenic pharmaceuticals have sought medical care for the following symptoms: alopecia, nipple enlargement, heatbehavior, swelling of the vulva, vaginal bleeding, bloody and/or purulent vaginal discharges. In all these cases, the symptoms either improved or completely disappeared when the owners changed the area of application or terminated the estrogen therapy.

The already existing research in this area is inadequate, and more is needed. For example, it is difficult to calculate the amount of pharmaceuticals needed for adverse reactions in dogs and cats. In order to bring this subject to light, animal health professionals need more knowledge of pets experiencing symptoms due to their owners' transdermal estrogen therapy.

Spreading this knowledge could lead to early detection and treatment of symptoms that may be due to exposure to the hormone. This will in return reduce the suffering of the animal and also benefit the pet owners' economy.

Keywords: adverse reaction, cat, dog, hyperestrogenism, secondary exposure, transdermal, estrogen therapy

Innehållsförteckning

Tabellförteckning	8
Förkortningar	9
1. Inledning	10
2. Syfte och frågeställning	11
3. Bakgrund	12
3.1 Östrogenets funktion	12
3.2 Östrogen som hormonbehandling.....	12
3.3 Oönskade effekter av exogent östrogen	12
4. Material och metod	14
5. Resultat	15
5.1 Symtom hos hund	15
5.1.1 Alopeci	15
5.1.2 Andra förekommande symtom.....	15
5.2 Symtom hos katt	16
5.3 Diagnostik	16
5.4 Djurägarens östrogenbehandling	18
5.4.1 Gel	18
5.4.2 Kräm	18
5.4.3 Spray.....	19
5.4.4 Ospecifikt	19
5.5 Behandlingar och åtgärder.....	19
5.6 Biverkningsrapportering	21
6. Diskussion	25
6.1 Alopeci som symtom	25
6.2 Andra symtom och biverkningar	26
6.3 Östrogen- och progesteronkoncentrationer	27
6.4 Exponering	28
6.5 Förekomst och rapportering	30
6.6 Behandlingar och åtgärder.....	32
6.7 Felkällor.....	33

7. Konklusion.....	34
Referenser.....	35
Tack 38	
Bilaga 1.....	39

Tabellförteckning

Tabell 1. Sammanställning av fall beskrivna i publicerade fallbeskrivningar, via kontakt på Läkemedelsverket samt vid mailintervju med veterinärer som arbetar på svenska kliniker.....	22
---	----

Förkortningar

AMH	Anti Müllerian Hormone
hCG	Humant koriongonadotropin

1. Inledning

Östrogenbehandling används idag inom humansjukvården exempelvis av kvinnor med klimakteriebesvär där det anses vara den mest effektiva behandlingen (Kohn et al. 2019). Efter att förskrivningen minskat under början av 2000-talet så har forskningen och intresset kring östrogenbehandling ökat under de senaste åren (SFOG 2019). Ett annat exempel där östrogen används är vid en könskorrigering behandling där en feminisering önskas, efter att diagnosen könsdysfori ställts (1177 Vårdguiden 2020). De senaste åren har det skett en markant ökning av antalet personer som fått diagnosen könsdysfori (Socialstyrelsen 2020).

I dagsläget har endast ett fåtal rapporter inkommit där misstänkta biverkningar av exogen östrogen hos sällskapsdjur beskrivits och litteraturen på området är sparsam. Huruvida detta är ett omfattande problem och en potentiell fara för våra sällskapsdjur är i dagsläget inte helt klarlagt.

Ytterligare forskning och studier inom området skulle kunna öka kunskapen hos såväl djurhälsopersonal som förskrivande läkare. I förlängningen skulle detta kunna bidra till att djurhälsopersonal uppmärksammar symtom som kan vara orsakade av exogena hormoner och att läkare kan informera personer som använder sig av transdermal hormonbehandling om lämpligt användningssätt.

Med kunskap om orsak till symtomen kan veterinären ställa en korrekt diagnos och sätta in lämplig behandling tidigare samt att åtgärder för att minska exponeringen för östrogen kan vidtas. I förlängningen skulle det kunna bidra till att undvika onödiga undersökningar för djuret och kostnader för djurägaren. Det skulle också innebära att felaktiga behandlingar eller åtgärder kan undvikas samt att djurlidandet minskar med en korrekt och tidigare diagnos.

Vidare så skulle djurägare kunna bli mer medvetna om att transdermal östrogenbehandling utgör en risk för sällskapsdjur i närheten och att dessa preparat bör hanteras på adekvat sätt.

2. Syfte och frågeställning

Syftet är att undersöka vilka biverkningar som observerats hos sällskapsdjur som lever i närheten av människor som genomgår behandling med transdermalt östrogen, hur vanligt förekommande dessa biverkningar är samt vilka behandlingar och åtgärder som vidtagits.

- Vilka biverkningar har observerats hos sällskapsdjur som exponerats för exogent östrogen via djurägares transdermala östrogenbehandling?
- Hur vanligt förekommande är biverkningar hos sällskapsdjur som exponerats för exogent östrogen via djurägares transdermala östrogenbehandling?
- Vilka behandlingar och åtgärder har vidtagits vid en misstänkt biverkning hos sällskapsdjur som exponerats för exogent östrogen via djurägares transdermala östrogenbehandling?

3. Bakgrund

3.1 Östrogenets funktion

Östrogen är ett könshormon som påverkar kroppens funktion och struktur. Hormonet har betydelse i både kvinnlig och manlig reproduktion samt i det neuroendokrina systemet, immunsystemet, det vaskulära systemet och skelettsystemet. Då östrogen påverkar många olika system så kan det även vara en bidragande orsak till olika sjukdomstillstånd såsom infertilitet, cancer, fetma och endometriosis (Hamilton et al. 2019)

Enligt Behl (2002) har östrogen även viktiga neuroprotektiva effekter. Detta innebär att vid akuta tillstånd och kroniskt neurodegenerativa förändringar är hormonet med och bidrar till att förhindra försämringar och nervskador i det centrala nervsystemet (Karolinska Institutet u.å.).

3.2 Östrogen som hormonbehandling

Kohn et al. (2019) framhäver att hormonterapi med östrogen idag anses vara den mest effektiva behandlingen mot klimakteriebesvär som påverkar livskvalitén för kvinnor. Behandlingen kan i många fall vara transdermal i form av plåster, kräm, gel eller spray. Gemensamt för dessa är att de absorberas genom huden och tas upp direkt till blodomloppet (WebMD 2021).

Östrogen användas även vid könskorrigering behandling. Speciellt hos kvinnor födda som män så spelar östrogenbehandling stor roll då det bidrar till bröstkörtelväxt, minskad hårväxt och ökat höftomfång (den Heijer et al. 2017).

3.3 Önskadade effekter av exogent östrogen

Negativa effekter av exogent östrogen har beskrivits inom olika områden inom human- och veterinärmedicinen. Danzo (1998) beskriver hur östrogen påverkar den normala reproduktionen hos djur efter att dessa har exponerats för hormonet via miljön. Ett annat område är inom pediatriken där exogent östrogen kan framkalla gynekomasti, det vill säga utveckling av bröstkörtlar, hos pojkar (Aksela et al. 2006) samt för tidig pubertet hos både flickor och pojkar (Partsch & Sippell 2001).

Gällande biverkningar hos våra sällskapsdjur så har det till Läkemedelsverket inkommit sammanlagt fyra rapporter som beskriver misstänkta biverkningar efter att djuret varit i kontakt med människor som har använt sig av transdermal behandling med östrogen. En av dessa rapporter beskriver ett extremt löpbeteende som uppkommit plötsligt hos en honkatt och där det inte framkom varför symtom

uppkommit. Då katten försämrades beslutades det att låta katten somna in. Samma djurägare skaffade sedan en hankatt som började utveckla juver och det var i detta skede som det noterades ett samband mellan katternas uppvisade symtom och djurägarens transdermala behandling med östrogen.

4. Material och metod

För detta kandidatarbete i djuromvårdnad har en litteraturstudie utgjort majoriteten av datainsamlingen.

Initialt söktes artiklar som handlade om biverkningar hos sällskapsdjur efter exponering för exogent östrogen. Sökord som har använts är topical, oestrogen/estrogen, side effect, animal/animals, dog/dogs, canine, cat/cats, feline, hormones, exposure, secondary exposure, exogen, pet/pets. Sökmotorer som har använts är PubMed, Google Scholar och Web of Science. Endast artiklar skrivna på engelska inkluderades i litteraturstudien. Detta resulterade i sex olika artiklar innehållande fallbeskrivningar som har använts till att sammanställa ett resultat i detta arbete. Detta för att en korrekt översättning inte kunde garanteras baserat på befintlig språkkunskap hos författarna samt tillgängliga hjälpmedel såsom Google translate.

För andra delar i detta arbete har flertalet sökningar via PubMed Google Scholar och Web of Science gjorts. Kriterierna för att använda olika artiklar har varit att de har bidragit till att förklara olika begrepp som används i arbetet eller berört ämnet östrogen med fokus på generella funktioner, biverkningar samt i form av olika behandlingar. Dessa sökningar har förutom tidigare omnämnda sökord även innehållit sökorden environment, pediatric och concentration. Det har använts åtta olika reviewartiklar för dessa övriga delar förutom resultatet.

För att erhålla mer information om biverkningar observerade i praktiken har författarna haft mailkontakt med djursjukhus och djurkliniker samt skrivit inlägg i Facebook-gruppen "Vetbase" där den initiala frågan var om någon inom djurhjälsopersonalen kommit i kontakt med något fall där sällskapsdjur exponerats för exogent östrogen och utvecklat misstänkta biverkningar. Två veterinärer som haft sammanlagt tre fall har deltagit i en kortare mailkontakt för att svara på vidare frågor om vilka biverkningar som förekommit i samband med exponering av en exogen östrogenkälla (Bilaga 1). Ytterligare en veterinär som författarna varit i kontakt med har haft bekräftade fall, men på grund av tidsbrist valde hon att inte delta i en vidare mailkontakt för att besvara ytterligare frågor.

Utöver litteraturstudie och kontakt med djurkliniker och djursjukhus har information också inhämtats från Läkemedelsverket. Läkemedelsverket har genom mejl givit ut information om rapporter som inkommit där misstänkta biverkningar hos sällskapsdjur relaterade till östrogenbehandling hos människa har beskrivits. Därutöver har en genomgång av biverkningsrapporter rörande både humana preparat samt läkemedel avsedda för djur också utförts för att ge mer information kring ämnet.

All data som erhållits har hanterats deskriptivt då denna litteraturstudie handlar om att återberätta information och sammanställa detta till ett resultat.

5. Resultat

5.1 Symtom hos hund

5.1.1 Alopeci

Alopeci har uppvisats i 14 av de 25 fall som presenteras i detta arbete (Tabell 1). Två fallbeskrivningar (Berger et al. 2015; Wiener et al. 2015) innehåller sammanlagt elva olika hundar där alopeci har varit det mesta framträdande symtomet och anledningen till varför djurägarna har sökt veterinärvård initialt. Alopeci har i vissa fall förekommit som enda symtom. I andra fall har alopeci förekommit i kombination med andra, något mildare symtom. Vidare så förekommer alopeci som ett symtom i ytterligare två fallbeskrivningar, där har alopecin dock inte varit det mest framträdande symtomet (Schwarze & Threlfall 2008; Ganz & Wehrend 2021). Ytterligare ett fall med alopeci har delgetts via kontakt på Läkemedelsverket.

Vanliga lokalisationer där alopeci förekommit är ventralt, lateralt på bröstkorgen samt på proximala extremiteter (Schwarze & Threlfall 2008; Berger et al. 2015; Wiener et al. 2015; Ganz & Wehren 2021). Durationen, tiden från symtomdebut till initial veterinärkontakt, har i 12 av de 14 fallen beskrivits och har varierat från två månader upp till fyra år (Schwarze & Threlfall 2008; Berger et al. 2015; Wiener et al. 2015; Ganz & Wehrend 2021). I ett fall presenterat av Wiener et al. (2015) går det ej att utläsa durationen på alopecin, dock omnämns att alopecin började tio månader efter att hunden börjat exponeras för djurägarens transdermala östrogenbehandling.

I fallet som delgetts via kontakt på Läkemedelsverket framgår inte heller durationen på alopecin.

5.1.2 Andra förekommande symtom

Utöver alopeci som det vanligast beskrivna symtomet så förekommer även en rad andra symtom hos hundar (Tabell 1). Dessa inkluderar bland annat löpsymtom, blödningar från vulva samt vulvahypertrofi hos tikar (Serman et al. 2019, Ganz & Wehrend 2021; Schwarze & Threlfall 2008; Berger et al. 2015). Hos hanar har bland annat mamillhypertrofi och förstorade preputium beskrivits (Berger et al. 2015; Wiener et al. 2015). Samtliga av dessa symtom kan på något sätt kopplas till könsorganen.

Serman et al. (2019) presenterar ett fall gällande en sexårig chihuahuatik som genomgått en ovariehysterektomi vid ett års ålder och som inte uppvisat några

löpbeteenden alls förrän vid fyra och ett halvt års ålder. Då uppvisades tecken på letargi, alopeci, stranguri samt vaginala blödningar som varade i uppskattningsvis en till två dagar två gånger i månaden. Dessa symtom kvarstod under ett och ett halvt års tid och föranledde den initiala veterinärkontakten.

Sex månader senare uppvisade tiken ytterligare symtom i form av anorexi och purulenta flytningar från vulva. Efter ytterligare sex månader uppvisar tiken fortsatt blödningar från vulva, återkommande flytningar, letargi, kräkningar och stranguri.

Ganz och Wehrend (2021) presenterar ett fall gällande en sex och ett halvt år gammal kastrerad blandrastik som uppvisat återkommande tecken på löp under ett och ett halvt års tid. Under denna tid förekom också flytningar, klåda runt vulva samt periodvis vulvaförstoring. Tiken utvecklade också alopeci på båda flankerna och det föranledde att djurägaren sökte veterinärvård.

Schwarze och Threlfall (2008) presenterar ett fall gällande en intakt fyra månader gammal bichon frisé-tik med ihållande blodiga flytningar och svullen vulva sedan fyra veckor.

I fem av fallen där alopeci har varit det mest framträdande symtomet så har även ytterligare symtom i form av vulvaförstoring, mamillhypertrofi, flytningar samt förhudsförstoring förekommit (Berger et al. 2015; Wiener et al. 2015).

Via kontakt på LäkeMedelsverket beskrivs mamillhypertrofi i ett fall, vulvahypertrofi i ett andra fall samt hypertroferad hud, nedhängande preputium och rudimentära testiklar i ett tredje fall.

Vid kontakt med två veterinärer på svenska kliniker beskrivs persisterande löpsymtom hos en intakt tik i ett fall samt vulvahypertrofi med hyperemisk slemhinna hos en intakt tik i ett andra fall.

5.2 Symtom hos katt

Hos katt finns symtom på löp beskrivet i ett publicerat fall av Dresner och Norsworthy (2013), ett fall via kontakt på LäkeMedelsverket samt ett fall via kontakt med en veterinär på en svensk klinik, samtliga kastrerade honkatter. Förutom löpsymtom så har även minskad aptit och törst förekommit som symtom (Dresner & Norsworthy 2013).

Vidare beskrivs via kontakt på LäkeMedelsverket ett fall med en intakt honkatt som fött missbildade och dödfödda ungar samt ett fall med en hankatt som utvecklat juver som har blivit inflammerade.

5.3 Diagnostik

Under utredning av fallen presenterade i detta arbete har olika former av diagnostik använts. Det vanligaste har varit blodprov där östrogenkoncentration i serum har

analyserats (Serman et al. 2019; Ganz & Wehrend 2021; Schwarze & Threlfall 2008; Berger et al. 2015; Wiener et al. 2015). Andra diagnostikmetoder som använts har varit ultraljud, röntgenundersökning och vaginala cytologier (Serman et al. 2019; Ganz & Wehrend 2021; Schwarze & Threlfall 2008).

I fallet som beskrivs av Serman et al. (2019) så genomfördes en röntgenundersökning och ett bukultraljud vid den initiala veterinärkontakten. Ultraljudet visade att tiken hade en kvarvarande livmodervävnad som blivit infekterad och varfyllt. Vid ett senare undersökningstillfälle då tiken fortsatt hade symtom så genomfördes ett ultraljud som påvisade en förstorad kvarvarande livmodervävnad med förtjockade väggar. En laparotomi gjordes där den förstorade livmodervävnaden avlägsnades och där det inte gick att finna någon kvarvarande äggstocksvävnad. En mikroskopisk undersökning av livmodervävnaden visade kronisk vaginit med endometrit och nekros. En bakterieodling från vävnaden visade växt av *Enterococcus species* samt *Escherichia coli*. Det utfördes också en urinodling där ingen bakterieväxt kunde påvisas samt ett blodprov som visade en östrogenkoncentrationen i blodet på 56,4 pg/ml, referensvärde <50 pg/ml.

I fallet som beskrivs av Ganz och Wehrend (2021) så genomfördes en gynekologisk undersökning av tiken vid den initiala veterinärkontakten. Ett utstryk av vaginalt sekret taget vid undersökningen visade att symtomen troligen berodde på en stark östrogenpåverkan. Ultraljud av buken visade en kvarvarande livmodervävnad men inga tecken på kvarvarande äggstocksvävnad kunde påvisas. Senare analyserades även blodprov för kontroll av hormonnivåer. Koncentrationerna av Anti Müllerian Hormone (AMH) progesteron, östrogen och luteiniserande hormon undersöktes. En låg halt av AMH tydde i detta fall på att inga äggstocksrester fanns kvar. Detta bekräftas också av låg koncentrationen av progesteron i blodet. Dock hade denna tik en låg halt av luteiniserande hormon, vilket i de flesta fall tyder på att tiken inte är kastrerad.

Ultraljudsundersökning genomfördes även i fallet presenterat av Schwarze & Threlfall (2008) där äggstockarna var inom normalvariation och det inte fanns några tecken på follikulära cystor som var den föreslagna diagnosen. Livmodern var också inom normalvariation och innehöll ingen vätska. Livmoderväggen var dock något förtjockad. Blodprover visade att tikens progesteronnivåer låg inom de normala referensintervallen. Östrogenkoncentrationen låg på över 500 pg/ml där referensintervallet angavs till under 15 pg/ml för en tik där ingen follikulär aktivitet sker och mellan 15-50 pg/ml för en tik med en normal follikulär aktivitet.

I fallen där alopeci tas upp som det mest främträdande symtomet så har hudbiopsier tagits och de histopatologiska svaren har visat på en icke-inflammatorisk alopeci hos samtliga fall (Berger et al. 2015; Wiener et al. 2015)

En förhöjd östrogenkoncentration i blod har påvisats i samtliga fall där detta utvärderats förutom hos ett fall beskrivet av Wiener et al. (2015). Även en förhöjd progesteronkoncentration i blod har påvisats i fyra fall (Berger et al. 2015).

I två fall gällande hanhundar så har ett preputialt utstryk gjorts där det funnit tecken på hyperöstrogenism i ett av fallen (Wiener et al. 2015).

I fallbeskrivningen av Dresner och Norsworthy (2013) genomfördes en klinisk undersökning som inte visade något avvikande och kattens vitala parametrar var normala. Ett blodprov samt ett urinprov togs och dessa visade på en mild kreatininstegring samt en mild hematuri. En ultraljudsundersökning av urinblåsan genomfördes där inget avvikande kunde ses. En urinodling visade ingen växt av anaeroba bakterier. En analys av luteiniserande hormon gjordes som visade tecken på att katten utsatts för någon form av endogent eller exogent östrogen. En röntgenundersökning av buken visade inte på något avvikande. Vid ultraljudsundersökning av buken gick det inte att finna några äggstocksrester eller avvikelser på binjurarna. En analys av östrogenkoncentrationen visade på en förhöjd koncentration i blodet.

Vid kontakt med veterinärer på svenska kliniker så har det i ett fall med en intakt tik i konstant löp genomförts ultraljud, blodprov, urinprov och cytologi från vaginalt sekret. I ett annat fall gällande en intakt tik med vulvahypertrofi har en cytologi från vaginalt sekret utförts.

5.4 Djurägarens östrogenbehandling

5.4.1 Gel

I samtliga fall beskrivna av Wiener et al. (2015) så har djurägaren använt sig av en transdermal östrogenbehandling i form av en gel innehållande östradiol. I ett av fallen var tiden mellan att hunden först började exponeras och när alopecin först uppträdde okänd. I ett annat fall är tiden oklar då artikeln nämner två olika tidsperioder som inte går ihop, å ena sidan står det att hunden som är fem år gammal utvecklade symtom vid två års ålder, å andra sidan står det att hunden utvecklade symtom tre år efter exponeringsstart. Hos övriga fall har tiden mellan exponeringsstart och utveckling av symtom varierat från, vad författarna beskriver som, kort därefter till tio månader.

5.4.2 Kräm

Användning av kräm har förekommit i tre fall beskrivna i litteraturen (Berger et al. 2015; Schwarze & Threlfall 2008; Dresner & Norsworthy 2013) samt i ett fall beskrivet av en veterinär på en svensk klinik.

I ett av fallen beskrivna av Berger et al. (2015) hade djurägaren deltagit i en klinisk studie där en kräm innehållande östradiol och progesteron smörjdes på underarmarna. Det framgår inte någon tid mellan exponeringsstart och symtomdebut i detta fall.

I fallbeskrivningen av Schwarze & Threlfall (2008) hade djurägaren använt sig av en östrogenkräm men det framgår ej vilken sort av östrogen. Enligt djurägaren ville hunden ofta slicka på underarmarna där hon applicerat krämen. Djurägaren hade använt sig av denna kräm när hunden introducerades till hushållet och symtom uppträdde efter fem dagar.

I fallbeskrivningen av Dresner och Norsworthy (2013) hade djurägaren använt en kräm innehållande östradiol, progesteron och dehydroepiandrosteron. Denna kräm hade smörjts på underarmarna dagligen och djurägaren hade haft katten i famnen kort efter appliceringen. Djurägaren hade inlett sin östrogenbehandling tolv dagar innan kattens symtom debuterade.

I ett fall beskrivet av en veterinär på svensk klinik beskrivs användning av östrogeninnehållande kräm men med oklar substans.

5.4.3 Spray

Spray med östradiol som verksamt substans finns beskrivet i sju fall i litteraturen (Berger et al. 2015; Ganz & Wehrend 2021; Sterman et al. 2019) samt i ett fall beskrivet av en veterinär på en svensk klinik. Symptomdebuten varierade mellan anslutning till insatt behandling och sex månader (Ganz & Wehrend 2021; Berger et al. 2015) och total exponeringstid var upp till flera år vilket väl korrelerade till durationen på hundarnas kliniska sjukdomstecken (Berger et al. 2015).

Via kontakt på LäkeMedelsverket beskrivs användning av östrogenspray hos sju djurägare, det framgår dock ej vilken substans sprayen innehållit. I ett fall har valpar enligt uppgift blivit exponerade sedan födseln och modern har även blivit exponerad under dräktigheten.

5.4.4 Ospecifikt

I en rapport som delgivits via kontakt på LäkeMedelsverket beskrivs att djurägaren använt sig av ett preparat innehållande både östrogen och testosteron, det är dock oklart vilken substans och beredningsform detta preparat haft.

I ett fall beskrivet av en veterinär på svensk klinik framgår användning av östrogenpreparat med oklar substans och beredningsform.

5.5 Behandlingar och åtgärder

När ett samband mellan djurens symtom och djurägarens östrogenbehandling hade konstaterats valde majoriteten av djurägarna att antingen avsluta sin östrogenbehandling helt eller byta behandlingsstrategi (Berger et al. 2015; Wiener et al. 2015; Ganz & Wehrend 2021; Schwarze & Threlfall 2008; Dresner & Norsworthy 2013). I cirka hälften av fallen sattes ingen ytterligare behandling in hos djuren (Berger et al. 2015; Wiener et al. 2015; Ganz & Wehrend 2021). Utöver

en avbruten exponering har i vissa fall ytterligare behandling utförts antingen innan ett samband med djurägarens östrogenbehandling konstaterats (Schwarze & Threlfall 2008), som nödvändig behandling för allvarligare tillstånd (Serman et al. 2019) eller som en del i att avbryta pågående löpsymtom (Dresner & Norsworthy 2013). En förbättring har setts hos djuren efter avslutad exponering och hos majoriteten av fallen har symtom helt gått i regress inom några månader (Berger et al. 2015; Wiener et al. 2015; Ganz & Wehrend 2021; Serman et al. 2019; Schwarze & Threlfall 2008; Dresner & Norsworthy 2013).

I ett fall beskrivet av Wiener et al. (2015) kvarstod hårlösa områden efter några månader, ett preputialt utstryk visade dock inga tecken på hyperöstrogenism.

I fallet beskrivet av Ganz och Wehrend (2015) hade hundens flytningar upphört och vulvhypertrofin hade förbättrats två veckor efter avslutad exponering, alopecin kvarstod dock. Ytterligare tre veckor senare hade vulvahypertrofin gått helt i regress och det fanns inga tecken på några flytningar. Alopecin var fortfarande påtaglig, dock noterades att pälsen hade börjat växa ut.

Hunden i fallet beskrivet av Serman et al. (2019) behandlades vid tre olika tillfällen då djurägaren sökte veterinärvård för hundens symtom. Vid första behandlingstillfället var hunden inlagd i tre dagar på vårdavdelning med intravenös antimikrobiell medicin. Vid det andra behandlingstillfället fick hunden peroral antimikrobiell medicin. Vid det tredje behandlingstillfället var hunden inlagd i sju dagar på djursjukhus där kvarvarande livmodervävnad opererades bort. Samtidigt rekommenderas djurägaren att applicera sprayen på en annan del av kroppen för att minska hundens exponering. Vid återbesök sex veckor senare visade hunden inga av de tidigare beskrivna symtomen förutom alopeci som fortfarande var synlig men på väg till förbättring. Ytterligare nio månader senare hade alopecin återkommit, dock visade hunden inga andra symtom. Djurägaren hade då börjat applicera östrogensprayen på underamarna igen.

Hunden i fallet beskrivet av Schwarze och Threlfall (2008) behandlades vid tre olika tillfällen då djurägaren sökte veterinärvård. Vid första behandlingstillfället diagnosticerades tiken med vaginit efter att det genomförts en vaginal cytologi och tiken skickades hem på amoxicillin i 14 dagar. Ingen förbättring skedde och vid ett andra behandlingstillfälle erhöll tiken 750 enheter hCG (humant korigonadotropin) subkutant. Hormonet hCG förväntas eliminera eventuella cystiska folliklar. Ingen förbättring noterades efter två veckor av denna behandling varför tiken erhöll ytterligare 500 enheter hCG subkutant vid ett tredje behandlingstillfälle. Efter att det framkommit att djurägaren använt sig av en transdermal östrogenbehandling gjordes inga ytterligare behandlingar. Djurägaren bytte behandlingsstrategi för att minska hundens exponering för östrogenet. Drygt två månader senare hade samtliga hundens symtom förutom en mild vulvahypertrofi gått helt i regress. Östrogenkoncentrationen i blod hade gått ner från över 500 pg/ml till 22,3 pg/ml.

I fallet beskrivet av Dresner och Norsworthy (2013) övervägdes initialt diagnosen urinvägsinfektion och katten fick antibiotika utskrivet för tio dagar som provbehandling. Efter att det framkommit att djurägaren använde sig av en transdermal östrogenbehandling erhöll katten peroral behandling med ett syntetiskt progestin som används för att avbryta ett löp. Två dagar efter insatt behandling visade katten inga tecken till löp varpå behandlingen avslutades. Uppföljande kontroller av östrogenkoncentrationer visade på sjunkande men fortfarande förhöjda koncentrationer. Djurägaren övergick till en annan behandlingsstrategi avseende östrogenbehandlingen med en sublingual administrering istället. Efter tolv månader hade katten inte visat på några ytterligare tecken på löp.

Kontakt via LäkeMedelsverket beskriver ett fall där djurägaren valt att byta behandlingsstrategi och gå från spraybehandling till tablettbehandling vilket gjorde att symtomen minskade hos hundarna. I ett annat fall kvarstod symtom i cirka en månad efter att djurägaren avslutat sin östrogenbehandling.

I fall beskrivna av veterinärer på svenska kliniker har djurägare valt att ändra behandlingsstrategi och applicera östrogenpreparat på andra ställen på kroppen för att minska exponeringen för djuret. Det har också rekommenderats användning av täckande kläder vid kontakt med djuret i ett fall. I ett fall har användning av krage på djuret rekommenderats för att minska exponeringen. Dessa åtgärder har i samtliga fall lett till förbättring hos djuret.

5.6 Biverkningsrapportering

Enligt den publicerade årsrapporten för veterinärmedicinska biverkningar 2020 (LäkeMedelsverket 2020) så finns det angivet ett humanläkemedel under ATC-kod för urin- och könsorgan samt könshormoner som gett misstänkta biverkningar hos hund och katt.

Enligt kontakt via LäkeMedelsverket har det inkommit fyra rapporter om misstänkta biverkningar efter exponering för exogent östrogen.

Vidare har det till motsvarande myndighet i andra länder inkommit två rapporter totalt.

Av fallen som beskrivits av veterinärer på svenska kliniker så är två fall ej rapporterade till LäkeMedelsverket och ett fall ska vara rapporterat.

Tabell 1. Sammanställning av fall beskrivna i publicerade fallbeskrivningar, via kontakt på Läkemedelsverket samt vid mailintervju med veterinärer som arbetar på svenska kliniker.

Källa	Fall	Art (ras)	Ålder	Kön	Symtom	Duration	Hormonkonc.	Östrogenkälla	Start exponering	Åtgärd	Symtomfri
Sterman, Mankin & Barton 2019	1	Hund (Chihuahua)	6 år	Kastrerad tik	Blodiga flytningar, stranguri, letargi, alopeci, kräkningar	1,5 år	Förhöjt östrogen	Spray	Vid symtomdebut	Operation av stumpnytt, byte av appliceringssstrategi	Alopeci kvarstående då ägare gick tillbaka till ursprungsupplicering
Ganz & Wehrend 2021	1	Hund (blandras)	6,5 år	Kastrerad tik	Löpsymtom, vulvahypertrofi, alopeci	1,5 år	Lätt förhöjt östrogen	Spray	Vid symtomdebut	Avslutat östrogenbehandling	Efter två månader endast alopeci men med tecken till återväxt av päls
Schwarze & Threlfall 2008	1	Hund (Bichon Frise)	4 månader	Intakt tik	Blodiga flytningar, vulvahypertrofi	1 månad	Förhöjt östrogen	Kräm	5 dagar innan symtomdebut	Byte av appliceringssstrategi	Blodiga flytningar avtagit efter tre veckor, kvarstående vulvahypertrofi
Berger et al. 2015	1	Hund (Boston terrier)	19 månader	Kastrerad hane	Alopeci	1 år	Förhöjt östrogen och progesteron	Kräm (+progesteron)	Oklart	Avslut östrogenbehandling	Efter 3,5 månad
	2	Hund (Mops)	3 år	Kastrerad tik	Alopeci, vulvahypertrofi, flytningar, mamillhypertrofi	2-6 månader	Förhöjt östrogen och progesteron	Spray	4 månader innan symtomdebut	Avslut östrogenbehandling	Efter 4 månader
	3	Hund (Mops)	4,5 år	Kastrerad hane	Alopeci, preputiehypertrofi, mamillhypertrofi	2-6 månader	Förhöjt östrogen och progesteron	Spray	4 månader innan symtomdebut	Avslut östrogenbehandling	Efter 4 månader
	4	Hund (Mops)	5,5 år	Kastrerad tik	Alopeci, vulvahypertrofi	2-6 månader	Förhöjt östrogen	Spray	4 månader innan symtomdebut	Avslut östrogenbehandling	Efter 4 månader
	5	Hund (Basenji)	7 år	Kastrerad hane	Alopeci, mamillhypertrofi	1 år	Förhöjt östrogen och progesteron	Spray	6 månader innan symtomdebut	Avslut östrogenbehandling	Efter 4,5 månad
	6	Hund (Basenji)	11 år	Kastrerad tik	Alopeci, mamillhypertrofi, vulvahypertrofi	2,5 år	Förhöjt östrogen	Spray	6 månader innan symtomdebut	Avslut östrogenbehandling	Efter 5,5 månad

Källa	Fall	Art (ras)	Ålder	Kön	Symtom	Duration	Hormonkonc.	Östrogen källa	Start exponering	Åtgärd	Symtomfri
Wiener et al. 2015	1	Hund (Whippet)	5 år	Intakt hane	Alopeci	3 år	Preputialt utstryk visat tecken på hyperöstrogenism	Gel	Oklart	Avslutat/bytt appliceringssstrategi	Kvarvarande alopeci
	2	Hund (Blandras)	3 år	Kastrerad hane	Alopeci, mild mamillhypertrofi	Oklart	Förhöjt östrogen	Gel	10 månader innan symtomdebut	Avslutat/bytt appliceringssstrategi	Efter några månader
	3	Hund (Italiensk vinthund)	5 år	Kastrerad tik	Alopeci	4 år	Ej utvärderat	Gel	Kort innan symtomdebut	Avslutat/bytt appliceringssstrategi	Efter några månader
	4	Hund (Italiensk vinthund)	5 år	Kastrerad tik	Alopeci	4 år	Ej utvärderat	Gel	Kort innan symtomdebut	Avslutat/bytt appliceringssstrategi	Efter några månader
	5	Hund (Miniaturtax)	2,5 år	Kastrerad tik	Alopeci	7 månader	Ej utvärderat	Gel	Oklart	Avslutat/bytt appliceringssstrategi	Efter några månader
Dresner & Norsworthy 2013	1	Katt (huskatt)	13 år	Kastrerad honkatt	Löpsymtom	1 dag	Förhöjt östrogen, lågt LH	Kräms (+progesteron och dehydroepiandrosteron)	12 dagar innan symtom	Syntetiskt hormon per oralt för att avbryta löp. Då bytt behandlingssstrategi	Efter två dagar med syntetiskt hormon. Inga nya symtom efter ett år
Läkemedelsverket (svenska rapporter)	1	Katt	-	Kastrerad honkatt	Löpsymtom	-	-	Spray	-	-	-
	2	Katt	-	Intakt honkatt	Fött missbildade och dödfödda ungar	-	-	Spray	-	-	-

Källa	Fall	Art (ras)	Ålder	Kön	Symtom	Duration	Hormonkonc.	Östrogen källa	Start exponering	Åtgärd	Symtomfri
Läkemedelsverket (svenska rapporter)	3	Katt	-	Hankatt	Utvecklat juver som blivit inflammerade	-	-	Spray	-	-	-
	4	Hund	-	Intakt hanvalpar	Mamillhypertrofi, hypertroferad hud, nedhängande preputium, rudimentära testiklar	-	-	Spray	Vid födsel	Avslutat östrogenbehandling	Efter en månad
Läkemedelsverket (utländska rapporter)	1	Hund	-	Intakt hanvalp	Mamillhypertrofi	-	-	Spray	-	Byte till tablettbehandling	-
	2	Hund	-	Intakt tikvalpar	Vulvahypertrofi	-	-	Spray	-	Byte till tablettbehandling	-
	3	Hund	8 år	-	Alopeci	-	-	Spray (+ testosterongel)	-	-	-
Mailkontakt	1	Katt	5-10 år	Kastrerad honkatt	Löpsymtom	3-6 månader	Ej utvärderat	Kräm	-	Byte av appliceringssstrategi och använde mer kläder vid kontakt	Ja, oklart när
	2	Hund (Fransk bulldog)	2 år	Intakt tik	Persisterande löp	3-6 månader	-	Oklart vilken typ	-	Råd att hunden skulle sluta slicka på djurägarens armar	Ja, oklart när
	3	Hund (Bichon Havanais)	4 månader	Intakt tik	Vulvahypertrofi med hyperemisk slemhinna	1 vecka	Ej utvärderat	Spray	-	Byte av appliceringssstrategi	Efter en månad

6. Diskussion

6.1 Alopeci som symtom

Det finns en del gemensamma nämnare i resultatet. Av de 25 fall som presenteras i resultatet så har 14 hundar visat tecken på alopeci. Av dessa har åtta stycken varit kastrerade tikar, fyra kastrerade hanar, en intakt tik samt en där hundens kön inte framgår.

Karaktäristiskt för alopeci orsakad av en hyperöstrogenism är att den är bilateral och symmetrisk samt oftast ses i flanker, ljumskar och perinealt. Alopecin kan också ses på halsen, bröstkorgen och bakbenen (Ghubash 2008).

I samtliga presenterade fall i de publicerade fallbeskrivningarna, med undantag för fallet beskrivet av Schwarze & Threlfall (2008) samt fallet av Dresner & Norsworthy (2013), har alopeci varit ett utmärkande symtom. Gemensamt för dessa är att de har exponerats för östrogen under en längre tid och i många fall har även durationen varit lång.

Det är anmärkningsvärt att alla hundar i artiklarna som tagit upp alopeci varit korthåriga, något som skulle kunna vara en potentiell orsak för utveckling av symtom. Deras hud kan lättare ha kommit i kontakt med östrogenet då pälsen inte har samma täthet som skyddar huden från exponering jämfört med hundar med längre och tjockare päls. I ett fall presenterat av Wiener et al. (2015) hade djurägaren två andra hundar som inte utvecklat symtom. Dessa hundar delade inte gemensam säng med djurägaren. En tänkbar orsak kan vara att det krävs en direktkontakt mellan djuret och östrogenkällan för att exponeringen ska orsaka symtom. Detta är ett område som skulle kunna gynnas av mer forskning, för att avgöra hur ett upptag sker och vad som krävs för att uppnå en så hög östrogenkoncentration hos djuren att det ger biverkningar.

Det finns en risk att alopeci kan blandas ihop med andra hudsjukdomar till exempel demodex eller allergier. Här är det av värde att hyperöstrogenism finns med som en differentialdiagnos vid undersökning av djur med alopeci, något som inte framgått i artiklarna om de behandlande veterinärerna har haft.

Vid felaktigt diagnosticering finns det risk att veterinären väljer att behandla djuret med preparat som inte är indikerat för hyperöstrogenism. Detta medför att symtomen kan kvarstå längre än nödvändigt, dessutom kan återkommande besök hos veterinären bli stressande för djuret. Påverkan på djurägarens ekonomi kan bli

ett faktum, då det kommer kunna bli stora kostnader för återkommande besök och behandlingar.

Alopeci till följd av hyperöstrogenism kräver ingen specifik medicinsk behandling enligt presenterade resultat. Samtliga fall gällande hundar har blivit återställda genom avslutad exponering.

6.2 Andra symtom och biverkningar

Östrogen spelar en viktig roll i feminiserade drag vilket många av de presenterade fallen visat exempel på i form av mamill- och vulvahypertrofi. Även löpsymtom har förekommit där östrogen också spelar en stor roll med olika funktioner relaterade till de honliga reproduktionsorganen (Sjaastad et al. 2016:827). Ganz och Wehrend (2021) diskuterar att när de får in tikar som har symtom på löp så misstänks det oftast att en ofullständig kastrering skett, det vill säga att kvarvarande äggstockrester existerar. De anser att differentialdiagnosen för dessa symtom bör inkludera eventuella upptag av exogena östrogener.

Vid en granskning av bipacksedeln för läkemedlet Lenzetto (FASS 2021), en transdermal spray med den aktiva substansen estradiol, står det följande angående biverkningar:

”Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare): Huvudvärk, buksmärta, illamående, utslag, klåda, oregelbunden blödning från livmodern eller blödning från slidan (till exempel stänklödning), ömma bröst, bröstsmärta, viktökning eller viktninskning”.

Här omnämns liknande symtom som setts i fallen som presenteras i resultatet.

Det är dock svårt att utvärdera ibland om djur uppvisar till exempel illamående, buksmärta och bröstsmärta, då symtomen kan vara diffusa eller bero på andra sjukdomstillstånd. Det är möjligt att det finns fler symtom hos djur liknande de beskrivna hos människa, men som inte uppmärksammas då de kan vara svårupptäckta om djuren inte visar tydliga symtom.

Uppmärksamhet på symtom kan resultera i tidigare veterinärvård och därmed hämma uppkomsten av onödigt lidande för djuret och möjligheten att behandla sjukdomstillståndet tidigare förstärks.

Två biverkningar värda att nämna är viktökning och viktninskning som ses hos människa vid användning av Lenzetto. Detta skulle kunna vara ett symtom som visas hos våra sällskapsdjur som exponerats för preparatet. Dock är det djurägaren som behöver uppmärksamma detta, då de utövar daglig tillsyn över sina djur. Utan en tidigare fastställd vikt hos veterinären och bristande uppmärksamhet hos djurägaren blir det svårare att fastställa ett samband till östrogenexponering. Dessutom kan en förändring i vikten hos våra sällskapsdjur bero på andra

patologiska orsaker eller över- eller underutfodring som kan vara svår att urskilja om djuret inte har andra symtom på hyperöstrogenism.

Endast en av de fallbeskrivningar som presenteras i resultatet beskriver fall hos katt. Läkemedelsverket har fått in tre rapporter gällande misstänkta biverkningar hos katt och en av de veterinärer som kontaktats beskriver ett fall hos katt. Detta arbete har 25 olika fall beskrivna under resultat där fallen hos katt endast utgör cirka 20 %. En bidragande faktor till den lägre frekvensen hos katt skulle kunna vara det faktum att katter inte är lika benägna att slicka på sina ägare som hundar. En annan bidragande faktor som skulle kunna spela roll är pälsens kvalitet och tjocklek. Flera av hundarna i fallbeskrivningarna har varit korthåriga och har därmed en mindre barriär för östrogenet att nå huden än en hund med tjockare päls. En möjlig förklaring kan vara att kliniska symtom hos katter är annorlunda, alopeci till exempel är förekommande i nästan samtliga hundfall medan inget av fallen gällande katt beskriver detta. För katter är den toxiska effekten av östrogen i form av benmärgsuppression och levertoxicitet en större risk då de är känsligare för detta (Gruffydd-Jones 2008). Katter kan ha inkommit med symtom på hyperöstrogenism där utgången varit dödlig eller där fokus har legat mot annan diagnos.

I rapporterna till läkemedelsverket är majoriteten fall gällande katt. Skillnaden gentemot hund är att det är olika typer av biverkningar som rapporterats. Hos katterna har det varit allvarligare fall med exempelvis dödfödda och missbildade ungar medan det hos hundar varit valpar med tecken på feminisering. Det är tänkbart att djurhälsopersonal vid allvarligare fall är mer benägen att rapportera in det som en biverkning medan det i lättare fall inte görs av olika anledningar.

6.3 Östrogen- och progesteronkoncentrationer

De blodprover som analyserats i de presenterade fallen visade alla ökade östrogenkoncentrationer, exklusive i ett fall av Berger et al. (2015), vilket skulle kunna tolkas som en hyperöstrogenism orsakad av någon form av endogen eller exogen källa.

Frank et al. (2010) har studerat östrogenkoncentration i serum hos kastrerade tikar och hanar som bedömts vara friska vid provtagning. De konstaterar att det finns en stor variation både hos olika hundar men också inom samma individ vid olika mättillfällen. Denna studie innehåller dock inga intakta tikar varför det inte går att uttala sig gällande dessa. I fallen presenterade i detta arbete kan dock studien av Frank et al. (2010) styrka att det kan vara svårt att enbart använda sig av en förhöjd östrogenkoncentration som diagnostik hos kastrerade tikar och hanhundar, det bör istället kombineras med den kliniska bilden och en anamnes.

Något som dock går att konstatera i två av fallen presenterade i detta arbete är att östrogenkoncentrationen har påverkats av exponeringen för exogent östrogen.

I fallet av Schwarze och Threlfall (2008) hade östrogenkoncentrationen i blodet gått ner från över 500 pg/ml till 22,3 pg/ml tre veckor efter att djurägaren bytt appliceringsställe.

Hunden i fallet av Sterman et al. (2019) visade på samma förbättring när tiken var inlagd på djursjukhuset i en vecka utan direktkontakt med ägaren, då var östrogenkoncentrationen 56,4 pg/ml. Den har sedan stigit successivt under tiden tiken har vistats hemma och haft kontakt med djurägaren. Vid återbesök nio månader efter första initiala veterinärkontakten var östrogenkoncentrationen kraftigt förhöjd och alopecin hade återkommit. Det har dock inte framkommit vad den ursprungliga koncentrationen var innan operationen och innan tiken blev inlagd på djursjukhuset.

I läkemedelsboken (2016) kan det läsas att halveringstiden för östrogen är cirka 24 timmar hos människa och att den normala östrogenkoncentrationen i blodet går tillbaka till ursprungsnivå inom 24 timmar efter att exponering för östrogenkällan avbryts.

Hos en intakt tik i en normal löpcykel sjunker östrogenkoncentrationen från ett högsta medianvärde på 80 pg/ml till ett lägsta medianvärde på 10 pg/ml på sex dagar efter att produktionen upphört (Concannon 2009). Detta skulle kunna förklara den sjunkande östrogenkoncentrationen som påvisats efter att östrogenexponeringen har upphört hos fallen där detta beskrivits (Schwarze & Threlfall 2008; Sterman et al. 2019).

Fyra av fallen presenterade i resultatet visade förhöjda progesteronnivåer i blodet. I en studie av Frank et al. (2003) undersöktes koncentrationen av progesteron i serum hos intakta och kastrerade tikar och hanar som ansågs friska vid provtagning. Det sågs ingen signifikant skillnad i progesteronkoncentrationer mellan intakta hanar, kastrerade hanar eller kastrerade tikar. Intakta tikar hade ett något högre medianvärde än övriga grupper. Även detta borde således tyda på att inte heller progesteronkoncentrationen kan användas som enda diagnostik utan även denna ska kombineras med klinisk bild och anamnes. Progesteron har en halveringstid på under en timme i plasma varför koncentrationen i princip är återställd fem timmar efter att en exponering avslutats (Sjaastad et al. 2016:828).

6.4 Exponering

Ganz och Wehrend (2021) diskuterar att symtom på permanent eller oregelbundna löp orsakat av exogent östrogen vanligtvis observerats hos småväxta raser. Detta då de bärs mer på underarmarna och då kommer åt att slicka direkt på huden eller blir direkt exponerade via hudkontakt av substansen i östrogenpreparatet. Detta kan styrkas av resultaten som framkommit i detta arbete, då majoriteten av fallen där symtom beskrivits har varit hos små raser. Precis som Ganz och Wehrend (2021)

skriver så är det troligt att dessa dvärgraser bärs mer i famnen och har därmed en större risk att bli exponerade än större raser.

Det kan också diskuteras om det är exponeringstiden som är en avgörande faktor för symtomdebut. Då de små raserna har direktkontakt med exponeringskällan under en längre period om de befinner sig i djurägarens famn under dagen. Det är tänkbart att djurets hud absorberar upp substansen under en längre tidsperiod än större raser som bara har kontakt med huden under en kortare period och då inte utvecklar symtom lika snabbt och anmärkningsvärt.

Det som också är anmärkningsvärt i fallet beskrivet av Schwarze och Threlfall (2008) är att djurägaren haft valpen kort tid innan de första symtomen upptäcktes. Hos tre av fallen beskrivna av Berger et al. (2015) hade det tagit fyra månader innan symtomdebut från det att djurägaren började använda sig av östrogen. Det skulle kunna förklaras av att de eventuellt inte hade lika nära kontakt med djurägaren som valpen i fallet av Schwarze och Threlfall (2008) som visade symtom redan efter fem dagar. Schwarze och Threlfall (2008) nämner också att valpen slickade på djurägarens armar, något som inte nämns i andra fall presenterade i resultatet. Här kan absorptions sättet spela roll, om östrogenet tas upp via huden eller via ett oralt intag.

Det kan även finnas en dosrelation, då doseringen av rätt mängd kan vara svår vid applicering av kräm och gel. Då kan det bli en utmaning att räkna ut dosen som kan ha förtärts av djuret. Valpen (Schwarze & Threlfall 2008) visade tidig symtomdebut, det är tänkbart att denna djurägare eventuellt hade en starkare kräm eller högre dos än andra djurägare i de presenterade fallen.

En viktig del i utredningen av misstänkta fall är att bekräfta att det förekommer en exponering för exogent östrogen. I fallet beskrivet av Schwarze och Threlfall (2008) har djurägaren dröjt att uppmärksamma veterinären på sin användning av östrogenpreparat. Det kan vara ett känsligt ämne och då kan svårigheter kring att framföra informationen till främmande människor som veterinären i detta fall eventuellt var för denna djurägare uppstå. För att underlätta inhämtning av emotionellt känslig information kring östrogenbehandling skulle formulering av frågorna kunna ske på ett annorlunda sätt, som till exempel:

- Är det någon i djurets hem eller närhet som använder sig av östrogenpreparat?
- Finns det någon möjlighet att ditt djur har kunnat komma i kontakt med östrogenpreparat på någon annan väg än i hemmet?

Läggs det fram med öppna frågor kan djurägaren svara på ett sätt som inte avslöjar vem som använder sig av preparatet och det i sin tur kan ge värdefull information från djurägaren i ett tidigare stadie i utredningen. Detta gör att provbehandlingar med olika preparat kan undvikas och det kommer i slutändan bli mer hållbart ekonomiskt för djurägaren då djuret inte behöver komma på återbesök för samma

symtom. Det bör förklaras som att det inte är något anklagande, utan att djurhälsopersonal vill djurets bästa och underlätta för både djurägaren och djuret.

För att uppmärksamma den potentiella fara en exogen östrogenkälla kan utgöra för ett sällskapsdjur är en varning i bipacksedeln för ett preparat innehållande östrogen av vikt. Vid en granskning av bipacksedeln för läkemedlet Lenzetto (FASS 2021), en transdermal spray med den aktiva substansen estradiol står det följande angående vad som bör tas i beaktande i det fall kontakt med husdjur förekommer:

”Låt inte husdjur slicka eller röra armen där Lenzetto har sprayats. Små husdjur kan vara speciellt känsliga för östrogenet i Lenzetto. Kontakta en veterinär om ditt husdjur uppvisar förstoring av bröstet/bröstvårtorna eller svullnad av de yttre könsorganen eller andra tecken på sjukdom”.

Här framgår det tydligt att det finns en varningstext angående att inte låta husdjur exponeras för Lenzetto. Frågan är hur många som faktiskt går in och läser bipacksedeln noggrant. Det kan anses som en självklarhet att barn inte ska exponeras för Lenzetto och inte lika stor självklarhet gällande djuren. Det finns en längre varningstext angående att preparatet ska hållas borta från barn men som inte uppmärksammar djurens exponering lika tydligt.

När preparatet hämtas ut på apoteket bör information framgå av apotekspersonalen angående att det ska hållas borta från både djur och barn. Eftersom detta inte är ett uppmärksammat problem kan det vara förklaringen på att information inte når djurägarna korrekt.

Det finns andra alternativ som skulle kunna vara en säkrare behandling för att minska att både djur och andra människor exponeras. Plåster kan bland annat vara ett bra alternativ då det appliceras fast på ett specifikt ställe och verkar lokalt. Dock bör djuret inte komma i kontakt med vare sig appliceringsställe eller ett använt plåster.

6.5 Förekomst och rapportering

I detta arbete presenteras sammanlagt 25 fall beskrivna från år 2008 till år 2021. Detta är dock inte något som fullt ut besvarar frågan hur vanligt förekommande biverkningar av exogent östrogen hos sällskapsdjur är då det finns ett antal försvårande faktorer. Sex olika vetenskapliga artiklar med fallbeskrivningar har använts i detta arbete, det finns en möjlighet att det finns fler sådana fallbeskrivningar som inte kommit till författarnas kännedom. Till Läkemedelsverket har det inkommit fyra rapporter om misstänkta biverkningar. Författarna har i detta arbete dock fått kännedom om fall som inte har rapporterats varför det är rimligt att anta att det finns fler fall som inte rapporterats. Då den sammanlagda hundpopulationen i Sverige har ökat markant under de senaste åren

(Jordbruksverket 2021) och intresset för östrogenbehandling hos människor har ökat anses det som en bra anledning att börja uppmärksamma denna differentialdiagnos i forum riktade till djurhälsopersonal.

Vad gäller rapportering av misstänkta biverkningar så finns det i Läkemedelsverkets föreskrifter förtydliganden om hur en biverkning definieras.

I Läkemedelsverkets (LVFS 2012:15) föreskrifter beskrivs biverkning som:

”En skadlig och oavsedd reaktion på ett veterinärmedicinskt läkemedel som uppträder vid doser som normalt används till djur vid profylax, diagnos, behandling av sjukdomar eller för att återställa, korrigera eller modifiera fysiologiska funktioner”.

En allvarlig biverkning beskrivs som:

”En biverkning som leder till döden, är livshotande, leder till allvarlig aktivitetsbegränsning eller funktionsnedsättning, utgörs av en medfödd missbildning eller defekt, eller långvariga symptom hos det behandlade djuret”.

Vidare beskrivs också veterinärens rapporteringsskyldighet. Veterinärer har rapporteringsskyldighet enligt LVFS 2012:15 13§:

”Veterinärer ska snarast rapportera till Läkemedelsverket samtliga allvarliga biverkningar hos djur, samtliga oförutsedda biverkningar hos djur, sådana biverkningar som synes öka i frekvens hos djur samt samtliga biverkningar hos människor. Rapporteringsskyldigheten gäller även misstänkta biverkningar samt biverkningar vid icke avsedd användning av ett veterinärmedicinskt läkemedel. Veterinärer ska rapportera motsvarande biverkningar som anges i första stycket avseende humanläkemedel i veterinärmedicinsk användning”.

Med detta menas att veterinären har skyldighet att rapportera både biverkningar och misstänkta biverkning som har samband med exponering av djurläkemedel samt humanläkemedel till Läkemedelsverket även om om det inte helt kan klargöras att det beror på ett specifikt läkemedel.

Det finns olika tänkbara anledningar till att rapportering inte prioriteras. Enligt en studie av Mount et al. (2021) är tidsbrist det främsta skälet till att rapportering av misstänkta biverkningar inte sker. Tidsbrist är ett faktum som förekommer i yrket och gör att prioriteringar vidtas och rapportering kan därmed komma i andra hand. Veterinärer har en hög arbetsbelastning vilket kan vara en bidragande faktor kring att rapportering inte hinns med. I studien framkommer att djurhälsopersonal önskar ett lättare sätt att rapportera. Enligt Läkemedelsverket finns det idag möjlighet att rapportera digitalt, vilket kan underlätta arbetet vid rapportering.

Veterinärer har ett lagstadgat ansvar att rapportera misstänkta biverkningar men för att öka rapporteringen så kan även djursjukskötare och djurvårdare uppmuntras till att göra detta.

Ytterligare ett förslag för att öka rapporteringen är att ta hjälp av administrativa delar på djursjukhus i de fall sådana finns. Förslagsvis kan uppdraget att rapportera biverkningarna till Läkemedelsverket överlåtas till den administrativa delen på djursjukhuset, dock fortsatt på veterinärens ansvar.

6.6 Behandlingar och åtgärder

Majoriteten av djurägarna i de presenterade fallen har valt att antingen avsluta sin transdermal östrogenbehandling eller byta behandlingsstrategi eller appliceringsställe, vilket lett till förbättring av symtomen hos djuren. I fallen med alopeci har en fullständig förbättring dröjt ett antal månader då det är en längre process för pälsen att växa tillbaka till ursprunglig längd.

Baserat på resultatet i detta arbete verkar sekundär hyperöstrogenism orsakad av exogen östrogen vara lätt att behandla om korrekt diagnos ställs. Det kräver endast att exponeringen för östrogen avbryts, inte att det tillförs djuret några mediciner eller andra åtgärder.

I fallet av Schwarze & Threlfall (2008) valde de att behandla valpen med antibiotika trots att vaginal cytologi inte påvisat bakteriell infektion. Behandling med antibiotika kan anses som olämpligt utan en säker diagnos. Antibiotikaresistens är ett växande problem i världen och något som utgör ett hot mot både djurs och människors hälsa (Folkhälsomyndigheten u.å.). Det anses också som ett säkerhetshot och som orsakat både långvarig sjukdom och dödsfall (Grönsund & Behre 2019). Därav kan det anses som olämpligt att använda antibiotika som provbehandling.

Schwarze och Threlfall (2008) hävdar att om sällskapsdjur exponeras för östrogener kan det leda till hyperöstrogenism, men att det också har upptäckts att det kan bero på follikulära cystor hos intakta tikar. Det här var något de angav som en differentialdiagnos i fallet. Som behandling administrerade de därför hormonet hCG, något som förväntades eliminera eventuella cystiska folliklar. Hormonet hCG har samma effekt som luteiniserande hormon (FASS 2020), det gör att ägglossning sker och tiken övergår från östrus till metöstrus. En risk med att behandla med hCG är pyometra varför tikar som behandlats med hormonet måste följas upp till metöstrus är över, det vill säga i 60 till 90 dagar efter injektion (Howe 2008). Med tanke på risken för pyometra kan diskuteras varför den behandlande veterinären valde att behandla tiken med hCG i detta fall. En anledning kan vara att hunden ansågs som lämplig på grund av den unga åldern och det bedömdes att risken för utveckling av pyometra var låg. I en studie av Niskanen och Thrusfield

(1998) förklaras pyometra som ett sjukdomstillstånd som framför allt förekommer hos medelålders hundar, därav skulle det kunna tänkas utgöra en mindre risk för yngre individer.

6.7 Felkällor

Då det saknas omfattande vetenskapliga studier kring sekundär hyperöstrogenism hos sällskapsdjur på grund av exponering för transdermal östrogen hos människa, baseras det här arbetet endast på fallbeskrivningar, vilket gör det svårt att fastslå hur människors användning av östrogen generellt påverkar våra sällskapsdjur.

Det finns mycket begränsad information om ämnet vid sökningar i olika databaser. Det har varit svårt att söka korrekt och hitta artiklar. Sökorden har varit svåra att anpassa korrekt till vad artiklarna skriver, så träffarna har inte varit många.

Det finns möjlighet att sekundär hyperöstrogenism är vanligare än vad som presenteras i detta arbete. Symtomen kan blandas ihop med andra sjukdomar och tillstånd samt information kring ämnet är bristande, dessa tillsammans utgör en möjlig förklaring till omedvetenhet hos djurhälsopersonal. En del av de fall som inkommit från veterinärer har inte rapporterats till Läkemedelsverket, möjlighet finns att det finns fler fall som inte rapporterats. Detta skulle kunna tyda på att det finns ett mörkertal för hur många djur som får biverkningar av en exponering för exogent östrogen.

En av veterinärerna som besvarat frågor gällande detta arbete har informerat att hon varit med om ytterligare ett fall, men kan inte hitta journalen och kan därför inte presentera det. Hon meddelar också att hon har en kollega som haft flera fall där symtomen misstänkts bero på en exponering för exogent östrogen. På grund av veterinärens tidsbrist valde hon att inte delta i arbetet.

Detta sammantaget gör att det inte går att avgöra hur vanligt förekommande det här egentligen är.

7. Konklusion

Biverkningar hos sällskapsdjur som exponerats för östrogen har rapporterats i ett mindre antal till Läkemedelsverket. Det är svårt att uttala sig om hur utbrett problemet är eftersom inte alla fall rapporteras till adekvata myndigheter. Bedömningen är att det är vanligare än vad som antagits innan detta arbete startat då det framkommit fler fall än vad som finns beskrivet i litteratur och rapporter till Läkemedelsverket.

Symtom som alopeci, löpbeteende, vaginala blödningar och flytningar har beskrivits, symtom där differentialdiagnoserna kan vara många. Det finns ingen säker diagnostik då artiklarna kommit fram till resultat på olika sätt.

När korrekt åtgärd vidtagits i form av att djurägaren ändrat appliceringsställe av östrogenkällan eller avslutat behandlingen har majoriteten av fallen beskrivit en förbättring alternativt total regress av symtom.

Arbetet är baserat på publicerade fallbeskrivningar och saknar vetenskapliga studier med högre bevisvärde kring skadligheten hos våra sällskapsdjur vid exponering för exogent östrogen för humant bruk.

Information om exempelvis överdosering och olämplig östrogenexponering kan bidra till en snabbt ställd korrekt diagnos vilket leder till att åtgärder kan vidtas och bidra till ökad välfärd och djurskydd. Det skulle även öka kunskapen om faran för våra sällskapsdjur som exponeras för östrogen för humant bruk.

Det är viktigt med kunskap om sekundär hyperöstrogenism orsakad av exponering för exogent östrogen för humant bruk hos sällskapsdjur då det kan vara en sällan uppmärksammas biverkning. Med mer kunskap kring detta hos djurhälsopersonal och djurägare kan symtom tydande på en biverkning av exogent östrogen i ett tidigare skede uppmärksammas och åtgärdas. Det är också relevant med mer forskning kring vilken dos av östrogen som krävs för att det ska utvecklas biverkningar hos våra sällskapsdjur samt vilka olika beredningsformer av östrogenpreparat som kan utgöra en högre eller lägre risk för biverkningar.

Referenser

- 1177 Vårdguiden (2020). *Könsdysfori*. <https://www.1177.se/Vastmanland/liv--halsa/konsidentitet-och-sexuell-laggning/konsdysfori/> [2022-05-02]
- Aksglaede L., Juul A., Leffers H., Skakkebæk N.E. & Andersson A-M. (2006). The sensitivity of the child to sex steroids: possible impact of exogenous estrogens. *Human Reproduction Update*. 12(4), 341–349. <https://doi.org/10.1093/humupd/dml018>
- Behl, C. (2002) Oestrogen as a neuroprotective hormone. *Nature Reviews Neuroscience*. 3, 433–442. <https://doi.org/10.1038/nrn846>
- Berger, D. J., Lewis, T. P., Schick, A. E., Miller, R. I. & Loeffler, D. G. (2015). Canine Alopecia Secondary to Human Topical Hormone Replacement Therapy in Six Dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 51(2), 136-142. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6247>
- Concannon, P. W. (2009). Endocrinologic Control of Normal Canine Ovarian Function *Reproduction in domestic animals*. 44(2), 3-15. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2009.01414.x>.
- Gruffydd-Jones, T. J. (2008). The Reproductive System. I: Chandler E. A., Gaskell, R. M. & Gaskell, C. J. (red.) *Feline Medicine and Therapeutics*, 3 uppl., Oxford: Blackwell Publishing. 345-654. https://books.google.se/books?id=jMSMaL8UnlQC&printsec=frontcover&dq=Feline+Medicine+and+Therapeutics&hl=sv&sa=X&redir_esc=y#v=onepage&q=Feline%20Medicine%20and%20Therapeutics&f=false
- Dresner, E. O. & Norsworthy, G. (2013). Estrus in a Spayed Cat. *Today's veterinary practice*. 2013(mar/apr), 61-63. <https://todaysveterinarypractice.com/consider-this-case-estrus-in-a-spayed-cat/>
- Danzo B. J. (1998). The effects of environmental hormones on reproduction. *Cellular and molecular life sciences*. 54(11), 1249–1264. <https://doi.org/10.1007/s000180050251>
- FASS (2020). *Pregnyl*. <https://www.fass.se/LIF/product?userType=2&nplId=19860131000083> [2022-04-12]
- FASS (2021). *Lenzetto*. <https://www.fass.se/LIF/product?nplId=20131112000016&userType=2> [2022-04-13]
- Frank, L. A., Mullins, R., & Rohrbach, B. W. (2010). Variability of estradiol concentration in normal dogs. *Veterinary dermatology*. 21(5), 490–493. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2010.00896.x>

- Frank, L. A., Rohrbach, B. W., Bailey, E. M., West, J. R., & Oliver, J. W. (2003) Steroid hormone concentration profiles in healthy intact and neutered dogs before and after cosyntropin administration. *Domestic Animal Endocrinology*. 24(1), 43-57. [https://doi.org/10.1016/S0739-7240\(02\)00204-7](https://doi.org/10.1016/S0739-7240(02)00204-7)
- Ganz, S. & Wehrend, A. (2021). Uptake of exogenous estrogen as a differential diagnosis of ovarian-remnant-syndrome in a bitch: a case report. *BMC Veterinary Research*. 17, 225. <https://doi.org/10.1186/s12917-021-02923-9>
- Ghubash, R. M. (2008). Disorders Causing Symmetrical Alopecia. I: Morgan, R. V. (red.) *Handbook of Small Animal Practice (Fifth Edition)*. Elsevier. 841-849. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-3949-5.50091-1>
- Grönsund, L. & Bahre, P. (2018). *Antibiotikaresistens – det förbisedda säkerhetshotet*. Lunds universitet. Statsvetenskapliga institutionen. <https://lup.lub.lu.se/student-papers/search/publication/8966543>
- Hamilton, K.J., Hewitt, S.C., Arao, Y. & Korach, K.S. (2017). Estrogen Hormone Biology. I: Forrest, D. & Tsai, S. (red.) *Current topics in developmental biology*. Elsevier. 109-146. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2016.12.005>
- den Heijer, M., Bakker, A. & Gooren, L. (2017). Long term hormonal treatment for transgender people. *The BMJ*. 359, j5027 <https://doi.org/10.1136/bmj.j5027>
- Howe, L. M. (2008). Diseases of the Ovary. I: Morgan, R. V. (red.) *Handbook of Small Animal Practice (Fifth Edition)*. Elsevier. 569-572. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-3949-5.50059-5>
- Jordbruksverket (2022). *Statistik ur hundregistret*. <https://jordbruksverket.se/e-tjanster-databaser-och-appar/e-tjanster-och-databaser-djur/hundregistret/statistik-ur-hundregistret#h-Arligasammanstallningarurhundregistret> [2022-04-29]
- Karolinska Institutet (u.å.) *Neuroprotection*. <https://mesh.kib.ki.se/term/D000066829/neuroprotection> [2022-03-09]
- Kohn, G. E., Rodriguez, K. M., Hotaling, J. & Pastuszak, A. W. (2019). The History of Estrogen Therapy. *Sexual Medicine Reviews*. 7(3), 416–421. <https://doi:10.1016/j.sxmr.2019.03.006>
- LVFS 2012:15. *Läkemedelsverkets föreskrifter om säkerhetsövervakning av läkemedel som används på djur*. Vällingby: Läkemedelsverket
- Läkemedelsboken (2016). *Estradot*. <https://lakemedelsboken.se/?imo=true&nplId=20141029000108> [2022-04-13]
- Läkemedelsverket (2020). *Årsrapport för veterinärmedicinska misstänkta biverkningar 2020*. Läkemedelsverket. <https://www.lakemedelsverket.se/4992f5/globalassets/dokument/publikationer/biverkningsrapporter/biverkningsrapportering-2020-veterinar.pdf>
- Mount, J., Sjöström, K., Arthurson, V. & Kreuger, S. (2021) A survey of veterinary professionals in Sweden: Adverse event reporting and access to product safety information. *Vet Record Open*. 8(1), e18. <https://doi.org/10.1002/vro2.18>
- Niskanen, M. & Thrusfield, M. V. (1998). Associations between age, parity, hormonal therapy and breed, and pyometra in Finnish dogs. *The Veterinary record*. 143(18), 493–498. <https://doi.org/10.1136/vr.143.18.493>

- Partsch, C-J. & Sippell, W.G. (2001). Pathogenesis and epidemiology of precocious puberty. Effects of exogenous oestrogens. *Human Reproduction Update*. 7(3), 292-302. <http://doi.org/10.1093/humupd/7.3.292>
- Schwarze R. A. & Threlfall W. R. (2008). Theriogenology Question of the Month. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 233(2), 235-237. <https://doi.org/10.2460/javma.233.2.235>
- SFOG (2019). *SFOG-råd för menopausal hormonbehandling 2019*. <https://www.sfog.se/media/337272/mht-bakgrund-210121.pdf>
- Sjaastad, Ø. V., Sand, O. & Hove, K. (2016). *Physiology of Domestic Animals*. 3 uppl., Slovenien: Scandinavian Veterinary Press.
- Socialstyrelsen (2020). *Vanligt med flera psykiatriska diagnoser hos personer med könsdysfori*. <https://www.socialstyrelsen.se/om-socialstyrelsen/pressrum/press/vanligt-med-flera-psykiatriska-diagnoser-hos-personer-med-konsdysfori/> [2020-04-29]
- Sterman, A. A., Mankin, K. T., & Barton, C. L. (2019). Stump Pyometra Secondary to Human Topical Estrogen Hormone Exposure in a Spayed Female Chihuahua. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 55(6), e556-04. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6744>
- WebMD (2021). *Which Type of Estrogen Hormone Therapy Is Right for You?* <https://www.webmd.com/menopause/guide/which-type-of-estrogen-hormone-therapy-is-right-for-you> [2022-03-09]
- Wiener D. J., Rufenacht, S., Koch, H. J., Mauldin, E. A., Mayer, U. & Welle, M. M. (2015). Estradiol-induced alopecia in five dogs after contact with a transdermal gel used for the treatment of postmenopausal symptoms in women. *Veterinary Dermatology*. 26(5), 393–e91. <https://doi.org/10.1111/vde.12242>

Tack

Författarna vill rikta ett speciellt tack till Lena Ohlsén, Karin Sjöström och Stina Blomqvist för en värdefull handledning och mycket konkret information vid skapandet av detta arbete.

Ett speciellt tack riktas också till Michelle Friberg för hjälp med formuleringen under abstract.

Till sist tackar författarna de veterinärer som tagit sig tid att besvara frågor och varit en mycket stor hjälp för att färdigställa detta arbete.

Bilaga 1

Intervjufrågor

- Kort om patienten: art/ras, kön, ålder, kastrerad/okastrerad.
- Vilka symtom hade patienten (både initialt när djuret sökte och som eventuellt utvecklats under kontakt med veterinär)?
- Hur lång duration på symtom(en)?
- När/hur kopplades det till östrogenbehandling hos ägare?
- Hur kom det sig att du frågade om djurägarens behandling med östrogen?
- Vilken typ av behandling med östrogen hade ägaren, gel/spray/plåster?
- Hur behandlades djuret?
- Mår djuret bra idag?
- Är fallet rapporterat till läkemedelsverket som misstänkt biverkning?

Publicering och arkivering

Godkända självständiga arbeten (examensarbeten) vid SLU publiceras elektroniskt. Som student äger du upphovsrätten till ditt arbete och behöver godkänna publiceringen. Om du kryssar i **JA**, så kommer fulltexten (pdf-filen) och metadata bli synliga och sökbara på internet. Om du kryssar i **NEJ**, kommer endast metadata och sammanfattning bli synliga och sökbara. Även om du inte publicerar fulltexten kommer den arkiveras digitalt. Om fler än en person har skrivit arbetet gäller krysset för samtliga författare. Läs om SLU:s publiceringsavtal här:

- <https://www.slu.se/site/bibliotek/publicera-och-analysera/registrera-och-publicera/avtal-for-publicering/>.

JA, jag/vi ger härmed min/vår tillåtelse till att föreliggande arbete publiceras enligt SLU:s avtal om överlåtelse av rätt att publicera verk.

NEJ, jag/vi ger inte min/vår tillåtelse att publicera fulltexten av föreliggande arbete. Arbetet laddas dock upp för arkivering och metadata och sammanfattning blir synliga och sökbara.