

# Verhinderung der Trächtigkeit bei Hündinnen mit dem Progesteronantagonisten Aglépristone (Alizine)

Autor(en): **Hubler, M. / Arnold, S.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires**

Band (Jahr): **142 (2000)**

Heft 7

PDF erstellt am: **20.06.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-592954>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

# Verhinderung der Trächtigkeit bei Hündinnen mit dem Progesteronantagonisten Aglépristone (Alizine®)

M. Hubler, S. Arnold

Departement für Fortpflanzungskunde der Universität Zürich

## Zusammenfassung

Von April 1997 bis Oktober 1998 wurde eine prospektive Studie mit dem Progesteronantagonisten Aglépristone (Alizine®) zur Verhinderung einer unerwünschten Trächtigkeit durchgeführt. Insgesamt wurden 93 Hündinnen nach unerwünschtem Decken vorgestellt und mit Aglépristone behandelt. Die Besitzer wurden erstmals 2 Wochen, danach im Zeitraum von 6 bis 12 Monaten nach der Behandlung über den weiteren Verlauf befragt. Dabei war von besonderem Interesse, ob die Hündinnen trotz Behandlung trächtig geworden waren, ob Nebenwirkungen aufgetreten oder Metropathien diagnostiziert worden waren. Im Weiteren wurde der Beginn der nächsten Läufigkeit und das Konzeptionsergebnis bei Hündinnen, die belegt worden waren, registriert. Mit einer Ausnahme blieb die Trächtigkeit bei allen Hündinnen aus. Bei 51 Hündinnen konnten eine oder mehrere minimale Nebenwirkungen wie vorübergehender Juckreiz, Scheidenausfluss, reduzierter Appetit, Müdigkeit oder Anhänglichkeit beobachtet werden. Die Fertilität wurde durch die Behandlung nicht beeinträchtigt und das Metropathierisiko blieb unverändert.

**Schlüsselwörter:** Hund – Verhinderung der Trächtigkeit – Progesteronantagonist

## Prevention of pregnancy in bitches with the progesterone antagonist Aglépristone (Alizine®)

A study was carried out between April 1997 and October 1998 to determine the effect of the progesterone antagonist, Aglépristone (Alizine®), for the prevention of pregnancy. 93 bitches were treated, because of mismating, with Aglépristone. The owners were then contacted 2 weeks and 6 to 12 months after treatment to gather any information on effects noted over this period. The major questions were, was pregnancy prevented and if so what side effects were observed, if any, and whether any metropathies were diagnosed. Also noted was the beginning of the next heat and, if the bitch was mated, the fertility rate. Pregnancy was seen in only one bitch. In 51 bitches minor side effects, either singularly or in combination, such as a transient itch, vaginal discharge, reduced appetite, tiredness or attachment were observed. The fertility was not influenced by the treatment and the incidence of metropathies was unchanged.

**Key words:** dog – prevention of pregnancy – progesterone antagonist

## Einleitung

Die Verhinderung einer unerwünschten Trächtigkeit bei der Hündin ist nach wie vor ein häufiges Anliegen an den Tierarzt. Wird eine Ovariohysterektomie vom Besitzer abgelehnt, standen in den letzten Jahrzehnten lediglich – und bis vor kurzem ausschliesslich – Östrogene zur Nidationsverhütung zur Verfügung. Diese Behandlung ist allerdings mit grossen Nachteilen behaftet. Am meisten gefürchtet ist wohl die Knochenmarksdepression, die fatal verlaufen kann. Dieser Nebeneffekt tritt allerdings nur selten nach Behandlung mit lang wirkenden Östrogenen in Erscheinung, bei Anwendung von kurz wirkenden Präparaten überhaupt nicht (Sutton, 1997). Aber auch die kurz wirken-

den Östrogene stellen keine befriedigende Lösung dar. Das Metropathierisiko wird stark erhöht (Ruckstuhl, 1977; Sutton, 1997), und zudem führt die Östrogengabe in manchen Fällen zu einer verlängerten Läufigkeit, die Hündinnen zeigen weiterhin Deckbereitschaft und können sogar konzipieren (Sutton, 1997). Für eine bereits bestehende Trächtigkeit bietet sich die artifizielle Abortauslösung an. Zwar sind praxistaugliche Methoden beschrieben (Hubler et al., 1991; Onclin und Versteegen, 1996; Post et al., 1988), aber die Behandlung ist zeitaufwändig und wird von manchen Besitzern aus ethischen Gründen abgelehnt.

Die Entdeckung spezifischer Hormonrezeptoren in den Zellen verschiedener Zielorgane eröffnete ein neues Forschungsgebiet. Dabei wurde festge-

stellt, dass sich gewisse hormonähnliche Substanzen zwar an die Rezeptoren binden, jedoch keine Wirkung auslösen und daher Antagonisten sind. Seit 1975 wird an einer neuen Klasse von hormonähnlichen Steroiden gearbeitet, wobei unter Beibehaltung des Sterangerüsts an der 11 $\beta$ - und 17 $\alpha$ / $\beta$ -Position verschiedene Seitenketten angehängt wurden. Auf diese Weise konnte u.a. eine hormonähnliche Substanz synthetisiert werden, welche vor allem eine hohe Affinität für die Progesteronrezeptoren aufweist. 1986 wurde das Mifépristone, RU-38.486 für die Kontrazeption und Abortauslösung bei Frauen entwickelt. Zum Nachweis seiner antiprogesteragenen Wirkung wurden erste Versuche an präpubertären Kaninchen (Ulmann et al., 1986), Meerschweinchen (Elger et al., 1986), und Hunden (Concannon et al., 1988) ausgeführt. Mit diesen Experimenten wurde gezeigt, dass sich nach vorgängiger Konditionierung mit Östrogenen die Konzentration von Progesteronrezeptoren erhöhte und bei anschliessender Verabreichung von Progesteron das Endometrium mit einer entsprechenden Proliferation reagierte. Wurde nun anstelle von Progesteron das Mifépristone appliziert, so blieb die Endometriumsproliferation vollständig aus. Daraus lässt sich ableiten, dass Mifépristone keinen agonistischen Effekt ausübt. Wurde den Tieren zuerst Progesteron und erst nachher das Mifépristone verabreicht, so bildete sich die progesteroninduzierte Endometriumsproliferation deutlich zurück. Diese Resultate belegen, dass Mifépristone die Wirkung von Progesteron weitgehend antagonisiert.

Bei Frauen verhindert die Behandlung mit Mifépristone in der frühen Lutealphase die Sekretion der Uterindrüsen und verursacht verschiedene Veränderungen der Vaskularisation des Endometriums, sodass eine Implantation von befruchteten Eizellen in den meisten Fällen verhindert wird (Baulieu, 1989; Li et al., 1988).

Die erste Studie über die Wirkung von Mifépristone zur Verhinderung bzw. Unterbrechung einer Trächtigkeit bei Hündinnen erschien im Jahre 1988 (Lavaud, 1988). Aufgrund der viel versprechenden Resultate dieser Studie wurde ein Derivat für die Veterinärmedizin entwickelt, das Aglépristone (Alizine®, Hoechst Roussel). Unmittelbar nach Erscheinen der ersten klinischen Studie, welche die kontragestative Wirkung und unbedenkliche Anwendung von Aglépristone bei Hündinnen belegte (Fieni et al., 1996), ersuchten wir die Kantonale Heilmittelkontrollstelle Zürich um Bewilligung für den therapeutischen Einsatz von Alizine® am Tierspital Zürich. Am 1.4.97 wurde der Antrag gutgeheissen. Mittels eines Beilageblattes im SAT (Band 139, Heft 5, 1997) wurden die Kolleginnen und Kollegen in der Praxis auf die Sonderbewilli-

gung des Tierspitals Zürich für das neue Medikament aufmerksam gemacht. Mit dieser Aktion verfolgten wir drei Ziele:

- Fehlgedeckte Hündinnen sollten sofort von der besseren Alternative zur herkömmlichen Östrogenbehandlung profitieren können.
- Im Rahmen einer prospektiven Studie sollten eigene Langzeiterfahrungen über die Wirksamkeit und allfällige Nebenwirkungen bei einer Vielzahl von Patientinnen gesammelt und die Resultate mit denen anderer Autoren verglichen werden.
- Bei Erzielung von überzeugenden Resultaten sollte sich die eigene Studie unterstützend auf die Zulassung von Aglépristone für die Schweiz auswirken.

In der vorliegenden Studie werden die Daten von den fehlgedeckten Hündinnen präsentiert, die in den Jahren 1997 und 1998 mit Aglépristone zur Verhinderung einer Trächtigkeit behandelt wurden.

## Tiere, Material und Methoden

Vom 1. April 1997 bis 30. September 1998 wurde von allen Hündinnen, die wegen unerwünschter Belegung in der Kleintierklinik des Tierspitals Zürich vorgestellt wurden, folgende Daten registriert: Signalement, Beginn der Läufigkeit, gesichertes bzw. mutmassliches Deckdatum, Anzahl vorangegangener Läufigkeiten, Läufigkeitsintervall, Anzahl Geburten und allfällige Behandlungen mit Gestagenen. Alle Hündinnen wurden mit Aglépristone (Alizine®, Hoechst Roussel, F-93230 Romainville) gemäss Packungsprospekt in einer Dosierung von 10 mg/kg KG sc. an zwei aufeinander folgenden Tagen behandelt. Bei grösseren Hunden wurde jeweils das Injektionsvolumen auf zwei subkutane Depots verteilt. Die Besitzer wurden angewiesen, auf allfällige Nebenwirkungen zu achten. Diejenigen Besitzer, die unser Angebot annahmen und ihre Hündin ca. 4 Wochen nach dem Deckakt zur ultrasonographischen Untersuchung auf Trächtigkeit vorstellten, wurden bei dieser Gelegenheit über Nebenwirkungen befragt. Alle anderen wurden 2 Wochen nach der Behandlung telefonisch kontaktiert. Weitere Nachfragen erfolgten im Zeitraum von 6 bis 12 Monaten nach der Behandlung. Dabei interessierten allfällige Trächtigkeit, Beginn und Verlauf der nächsten Läufigkeit und das Konzeptionsergebnis bei Hündinnen, die zur Zucht verwendet worden waren. Im Weiteren wurde registriert, ob Massnahmen zur Zykluskontrolle getroffen worden waren (Kastration oder Gestagenbehandlung), oder ob eine Metropathie aufgetreten war.

**Resultate**

Von insgesamt 93 Hündinnen konnten auswertbare Daten erhoben werden. 73 Hündinnen waren reinrassig, 20 waren Mischlinge. Sie waren 7 Monate bis 12 Jahre, durchschnittlich 49 Monate alt. 12 Hündinnen waren bereits in der ersten Läufigkeit ungewollt belegt worden. 21 Hündinnen hatten mindestens einmal geworfen, und bei 3 Hündinnen war mindestens einmal eine Läufigkeitsverschiebung mit Progestagenen vorgenommen worden. 60 Tiere waren sicher, 33 mutmasslich belegt worden. Das Intervall zwischen dem vermuteten bzw. gesicherten Deckakt und erster Injektion betrug bei 74 Hündinnen weniger als 15 Tage, in 12 Fällen 15–20 Tage und bei 7 Hündinnen 21–28 Tage. Vor der Behandlung war der Uterus nur bei einer Riesenschnauzerhündin ultrasonographisch untersucht worden. In diesem Fall hatte der Privattierarzt 27 Tage nach dem Deckakt die Trächtigkeit bestätigt und überwies die Hündin umgehend ans Tierspital.

**Erste Nachfrage und Ultraschallkontrolle**

Bei 51 Patientinnen traten eine oder mehrere kurzfristige Nebenwirkungen auf (Tab.1).

Eine Retrieverhündin zeigte einen stark ausgeprägten Juckreiz an den Injektionsstellen während mehreren Tagen. Sie kratzte intensiv mit den Hinterpfoten, sodass die Haut schliesslich ulzerierte.

Beide Hündinnen mit Scheinträchtigkeit waren mit Sicherheit belegt und erst 3,5 Wochen nach dem Deckakt behandelt worden.

Von 93 Hündinnen wurden 38 in einem Abstand von 2 Wochen nach Behandlung bzw. rund 4 Wochen nach gesicherter oder mutmasslicher Belegung ultrasonographisch auf eine Trächtigkeit hin untersucht, keine erwies sich als trüchtig. In einem Fall war die Uteruswand leichtgradig verdickt.

Diese Hündin zeigte 3,5 Wochen nach Behandlung während 5 Tagen schleimigen Ausfluss.

Die Riesenschnauzerhündin, welche mit einer bestätigten Trächtigkeit zur Behandlung überwiesen worden war, zeigte rund 36 Stunden nach der 2. Injektion das typische Verhalten einer Hündin unmittelbar vor Geburt: Sie wurde unruhig, hechelte und begann zu nesten. Anderntags hatte sie einen blutig-schleimigen Scheidenausfluss. Noch während mehr als einer Woche war ihr Appetit reduziert und sie «suchte ihre Jungen».

**Nachfragen innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Behandlung**

Bei allen Hündinnen (n = 93) konnten Nachforschungen bis mindestens 3 Monate nach der Behandlung angestellt werden, danach war die Kontaktnahme in 4 Fällen nicht mehr möglich. Nur eine Hündin gebar nach einer normalen Trächtigkeitsdauer einen einzelnen, gesunden Welpen. In 2 Fällen wurde zwecks Läufigkeitsunterdrückung eine Behandlung mit Progestagenen vorgenommen. Total 11 Hündinnen wurden vor Eintritt der nächstfolgenden Läufigkeit kastriert. In diese Gruppe fiel auch die Hündin, die bei der Ultraschalluntersuchung eine Uteruswandverdickung aufgewiesen hatte. Die Operation erfolgte in diesem Fall 5 Monate nach der Behandlung und der exstirpierte Uterus wurde histologisch untersucht. Dabei konnten Nekrosen fetaler Plazentaanteile ohne entzündliche Veränderungen nachgewiesen werden. Die restlichen 75 Hündinnen werden im Folgenden nach gynäkologischen Kriterien gruppiert.

- *Wiedereintritt und Intervall der Läufigkeit:* Von 75 Hündinnen wurden 69 läufig, 11 davon zweimal. In 33 Fällen war das Läufigkeitsintervall verkürzt, und zwar meistens um 1 bis 3 Monate. 32 Hündinnen wurden zum erwarteten Zeitpunkt läufig und vier Patientinnen mit einer Verzögerung von 2 bis 3 Monaten. Insgesamt 6 Hündinnen waren zum Zeitpunkt der Nachfrage noch nicht läufig geworden, was aufgrund des anamnestischen Läufigkeitsintervalls zu erwarten war.
- *Verwendung zur Zucht:* 9 Hündinnen wurden in der darauffolgenden Läufigkeit gedeckt. 7 Hündinnen brachten gesunde Welpen zur Welt, eine blieb leer. Eine Hündin wurde 60 Tage nach ungewollter Belegung mit Prolaktinhemmern auf Scheinträchtigkeit behandelt, wonach sie einen Welpen abortierte.
- *Metropathien:* Eine 11-jährige Hündin wurde ein Monat nach Behandlung mit Aglépristone wegen Pyometra ovariohysterektomiert. In zwei weiteren Fällen (Alter 9 und 11 J.) wurde die-

Tabelle 1: Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen bei 51 von 93 Hündinnen innerhalb von 2 Wochen nach Behandlung mit Aglépristone

Art der Nebenwirkung	Anzahl betroffener Hündinnen*	Dauer der Nebenwirkung
Müdigkeit, reduzierter Appetit und ausgeprägte Anhänglichkeit	26 (28 %)	maximal 1 Woche
Scheidenausfluss, mukös bis blutig	18 (19 %)	2–3, maximal 5 Tage
Schmerzreaktion bei Injektion mit anschliessendem Juckreiz	12 (13 %)	wenige Stunden (n = 11) bis mehrere Tage (n = 1)
Scheinträchtigkeit	2 (2 %)	1 Woche
Erhöhter Appetit	2 (2 %)	1 Woche

\* Bei 9 Hündinnen trat mehr als eine Nebenwirkung auf.

selbe Diagnose gestellt, allerdings erst nach Wiedereintritt der Läufigkeit.

## Diskussion

Das Aglépristone hat sich als wirksames Medikament zur Verhinderung bzw. Unterbrechung einer Trächtigkeit erwiesen. Nur eine von 93 Hündinnen entwickelte trotz Behandlung eine intakte Gravidität und warf nach normaler Trächtigkeitsdauer einen gesunden Welpen. In 51 Fällen traten Nebenwirkungen auf, die allerdings nur geringgradig und von vorübergehender Natur waren.

Das Progesteron spielt eine zentrale Rolle für die Vorbereitung und Aufrechterhaltung einer Trächtigkeit. Bis zur Implantation der befruchteten Eizellen, die bei der Hündin am 14.–17. Tag nach der Ovulation stattfindet, fördert es die Proliferation des Endometriums sowie die Sekretion von Uterinmilch zur Ernährung der Blastozysten (Concannon, 1989). Nach der Implantation ist Progesteron wichtig für die Aufrechterhaltung der plazentären Integrität und die Ruhigstellung des Myometriums.

Aufgrund der relativ späten Implantation der Embryonen bei der Hündin kann durch frühzeitige Rezeptorenbesetzung mit dem Progesteronantagonisten Aglépristone eine Nidationsverhütung im eigentlichen Sinn erreicht werden. Fieni et al. (1996) erzielten mit Aglépristone bei 35 fehlgedeckten Hündinnen die maximale Erfolgsquote von 100%. Anders als in der eigenen Studie wurden alle Hündinnen, die erst 15 bis 25 Tage nach ungewollter Belegung vorgestellt wurden, ultrasonographisch voruntersucht und nur solche in die Studie einbezogen, bei denen sich keine Hinweise auf eine Trächtigkeit ergaben.

In der eigenen Studie wurde eine Hündin trüchtig, welche 10 Tage nach dem Deckakt behandelt worden war. Diese Versagerquote von rund 1% entspricht derjenigen, die bei Frauen nach Gabe von RU-38.486 in der frühen Lutealphase festgestellt wurde (Baulieu, 1997). Ob diese Hündin als Folge der Alizinebehandlung oder rein zufällig nur einen Welpen zur Welt brachte, sei dahingestellt. Bei einer weiteren Hündin verhinderte die Aglépristonebehandlung 12 Tage nach dem Deckakt zwar eine normale Trächtigkeit, aber offensichtlich fand trotzdem eine Implantation statt, wie die histologische Untersuchung des Uterus belegte. Es fällt auf, dass in beiden Fällen die Behandlung relativ bald nach der Belegung erfolgte, und es stellt sich die für die Praxis relevante Frage, ob eine frühe Behandlung Misserfolge begünstigt. Denkbar wäre, dass bei diesen Hündinnen zum Zeitpunkt der Implantation die Konzentration von Aglépristone bereits so-

weit abgesunken war, dass die kontrazeptive Wirkung nicht mehr ausreichend war. Die Halbwertszeit von Mifépristone (RU-38.486) beträgt bei Hündinnen 20 bis 24 Stunden (Linde-Forsberg et al., 1992); entsprechende Angaben für das Aglépristone sind nicht verfügbar. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass zwischen Frühbehandlung und Misserfolgen ein kausaler Zusammenhang besteht. Einen wesentlichen Einfluss kann der Behandlungszeitpunkt jedoch kaum haben, sonst müsste die Misserfolgsrate höher sein. Ausgehend von Untersuchungen über die Konzentrationen der Progesteronrezeptoren müsste im Gegenteil eher damit gerechnet werden, dass eine späte Behandlung zu Misserfolgen führt. Die Studie von Fernandes et al. (1989) ergab, dass bei Hündinnen die Konzentration an unbesetzten Progesteronrezeptoren im Zytoplasma der Endometriumszellen im späten Östrus und zu Beginn des Metöstrus stark ansteigt, und anschliessend gleichzeitig mit dem Progesteronanstieg wieder rasch absinkt. Sobald ein Rezeptor mit dem Progesteron besetzt ist, wird der Rezeptor-Hormonkomplex in den Kern transportiert und initialisiert die Umsetzung der Hormonwirkung. Eine späte Aglépristonebehandlung fällt also in den Zeitraum der Progesteronphase, in welcher die Bildung vieler Progesteron-Rezeptorkomplexe und deren Transport in den Kern bereits stattgefunden hat, sodass nur noch geringe Konzentrationen von unbesetzten Rezeptoren im Zytoplasma überhaupt verfügbar sind.

Nach der Implantation bewirkt Aglépristone eine Ablösung der Plazenta bzw. des Trophoblasten. Bei Frauen kommt es zu Ödembildung, Nekrosen und Kapillärschäden im Endometrium (Baulieu, 1989) sowie einer Steigerung der endogenen Prostaglandinsynthese (Baulieu, 1989; Cadepond et al., 1997). Die letztgenannte Wirkung wurde auch bei Hündinnen nachgewiesen (Linde-Forsberg et al., 1992). Das Zusammenspiel dieser Effekte führt zu einem Abbruch der Gravidität.

Zur Unterbrechung der Trächtigkeit ist die alleinige Behandlung mit Aglépristone weniger wirksam als zur Verhinderung der Implantation. So wurde ein Abbruch der Trächtigkeit nur in 95,7% erzielt, zur Nidationsverhütung dagegen war Aglépristone 100%-ig erfolgreich (Fieni et al., 1996). Die Resultate der eigenen Studie weisen nicht in die gleiche Richtung, so erwiesen sich alle 7 Hündinnen, die ausgehend vom Deckzeitpunkt möglicherweise 21 bis 28 Tage trüchtig waren, zum Zeitpunkt der Nachfrage als nicht trüchtig, und die Hündin mit nachgewiesener Trächtigkeit abortierte.

Vorübergehende Nebenwirkungen wurden in 55% der Fälle festgestellt. Auch in der Studie von Fieni et al. (1996) wird – entsprechend der eigenen

Beobachtungen – von Müdigkeit, Appetitverlust und Scheidenausfluss berichtet. Auf die Schmerzreaktion mit zum Teil ausgeprägtem Juckreiz, wie es in 13% der Fälle auftrat, wird jedoch in der genannten Studie nicht hingewiesen. Diese Nebenwirkung wurde an unserer Klinik als bedeutendste eingestuft und es empfiehlt sich, die Besitzer vor der Injektion entsprechend zu informieren.

Die zwei Hündinnen, die eine Scheinträchtigkeit entwickelten, waren zum Zeitpunkt der Behandlung, 25 Tage nach erfolgtem Deckakt, vermutlich trächtig. Bei Hündinnen mit gesicherter Trächtigkeit vollzieht sich der Progesteronabfall nach Aglépristonebehandlung deutlich rascher als bei nicht-trächtigen (Fieni et al., 1996), und als Folge davon steigt bei trächtigen Hündinnen der Prolaktinspiegel an (Linde-Forsberg et al., 1992), was die Scheinträchtigkeit erklären würde.

Von 75 Hündinnen, bei denen keine Massnahmen zur Zykluskontrolle vorgenommen worden waren, wurden 69 im Verlauf der Studie erneut mindestens einmal läufig. Dabei wurde bei 28 Hündinnen eine Intervallsverkürzung festgestellt, die meistens 1–3 Monate betrug. Diese erklärt sich mit dem vorzeitigen Progesteronabfall, der nach Fieni et al. (1996) teilweise nachgewiesen werden kann. Damit ent-

fällt die negative Rückkoppelung auf die Hypothalamus-Hypophysenachse und begünstigt eine vorzeitige Läufigkeit.

Von 9 Hündinnen, die in der ersten Läufigkeit nach der Aglépristonebehandlung belegt worden waren, blieb lediglich eine leer. Sogar die Spanielhündin, die bereits nach 2,5 Monaten in Östrus gekommen war, konzipierte. In Übereinstimmung mit anderen Studien wurde die Fertilität durch die Aglépristonebehandlung nicht beeinträchtigt (Fieni et al., 1996; Linde-Forsberg et al., 1992); auch das Risiko einer Metropathie wurde nicht erhöht. Nur 3 Hündinnen im Alter von 9–11 Jahren mussten im Anschluss an die Aglépristonebehandlung bzw. nach der darauffolgenden Läufigkeit infolge einer Pyometra ovariohysterektomiert werden. Diese Inzidenz liegt deutlich unter dem zu erwartenden Risiko von 15% bis 50% bei älteren Hündinnen (Sokolowski 1986).

## Schlussfolgerung

Das Aglépristone (Alizine®) hat sich als geeignetes Medikament zur Verhinderung bzw. Unterbrechung einer ungewollten Trächtigkeit erwiesen. Im

### Prevenzione della gravidanza nella cagna con l'antagonista del progesterone Aglépristone (Alizine®)

Uno studio prospettivo è stato eseguito tra l'aprile del 1997 e l'ottobre del 1998 con l'antagonista del progesterone Aglépristone (Alizine®), usato per impedire una gravidanza indesiderata. In totale 93 cagne sono state presentate per la prevenzione della nidazione. Per venire a conoscenza di indicazioni riguardanti il decorso, 2 settimane, come pure tra i 6 e i 12 mesi dopo il trattamento è stato preso contatto con i proprietari. Di tutto ciò interessava particolarmente se le cagne erano diventate gravide malgrado il trattamento, se erano sorti effetti collaterali o se erano state diagnosticate metropatie. Inoltre è stato registrato l'inizio del calore successivo, e il risultato del concepimento in cagne accoppiate. Tranne un'eccezione nessuna cagna è diventata gravida. In 51 cagne sono stati riscontrati effetti collaterali minori, singolarmente o in combinazione, quali prurito transitorio, scolo vaginale, riduzione dell'appetito, stanchezza o devozione. La fertilità non è stata influenzata dal trattamento e il rischio di metropatie è rimasto invariato.

### Prévention de la gestation chez la chienne avec l'antiprogestérone Aglépristone (Alizine®)

D'avril 1997 à octobre 1998, une étude prospective a été menée sur l'Aglépristone, (Alizine®), un antagoniste à la progestérone, utilisé pour empêcher une gestation non souhaitée. En tout, 93 chiennes ont été présentées dans le but d'empêcher une implantation. Elles ont été traitées à l'Aglépristone. Les propriétaires ont été contactés 2 semaines et 6 à 12 mois après le traitement, afin d'obtenir des renseignements sur l'évolution des chiennes. Il nous intéressait tout particulièrement de savoir si les chiennes étaient malgré tout devenues portantes, si elles avaient souffert d'effets secondaires ou si elles avaient par la suite développé des métropathies. De plus, des informations ont été récoltées concernant le début des chaleurs suivantes et le taux de fécondation des chiennes qui ont saillies par la suite. Mise à part une exception, aucune des chiennes n'a été portante. Chez 51 chiennes, des effets secondaires légers ont été constatés: démangeaisons passagères, écoulement vaginal, baisse d'appétit, fatigue ou besoin accru d'affection. La fertilité n'a pas été modifiée par le traitement et le risque de métropathie n'a pas été influencé.

Vergleich zur Nidationsverhütung mit Östrogenpräparaten bietet es wesentliche Vorteile: Die Fertilität bleibt erhalten, das Metropathierisiko wird nicht erhöht, verlängerte Läufigkeiten treten nicht auf, und es besteht keine Gefahr einer Knochenmarksdepression. Die Nebenwirkungen sind gering und das Allgemeinbefinden wird kaum beeinträchtigt. Am auffälligsten waren die lokalen Hautreizungen. Da sich Aglépristone zur Nidationsverhütung besser eignet als zur Unterbrechung der Trächtigkeit, wird empfohlen, die Behandlung innerhalb von 1 bis spätestens 3 Wochen nach dem Deckakt vorzunehmen.

## Dank

Diese Studie wurde finanziell unterstützt von der Firma Virbac AG, 8700 Küsnacht / ZH, welche die Vertretung für den Wirkstoff in der Schweiz übernehmen wird.

## Literatur

- Baulieu E.E.* (1989): Contraception and other clinical applications of RU486, an antiprogesterone at the receptor. *Science* 245, 1351–1357.
- Baulieu E.E.* (1997): RU486 (Mifepristone). A short overview of its mechanisms of action and clinical uses at the end of 1996. *Ann NY Acad Sci.* 828, 47–58.
- Cadepond F, Ulmann A., Baulieu E.-E.* (1997): RU486 (Mifepristone): Mechanisms of action and clinical uses. *Annu.Rev.Med.* 48, 129–156.
- Concannon P.W., Dillingham L., Spitz I.M.* (1988): Effects of the Antiprogesterin RU486 on progesterone-dependant uterine development and bioassay of progestational activity in estrogen-primed immature female dogs. *Acta Endocrinologica* 118, 389–398.
- Concannon P.W., McCann J.P., Temple M.* (1989): Biology and endocrinology of ovulation, pregnancy and parturition in the dog. *J. Reprod. Fert. Suppl.* 39, 3–25.
- Elger W., Beier S., Chwalisz K., Fahnrich M., Hasan S.H., Henderson D., Neef G., Rohde R.* (1986): Studies on the mechanisms of action of progesterone antagonists. *J. Steroid. Biochem.* 25, 835–845.
- Fernandes P.A., Bowen R.A., Sawyer H.R., Nett T.M., Gorell T.A.* (1989): Concentration of receptors for estradiol and progesterone in canine endometrium during estrus and diestrus. *Am. J. Vet. Res.* 50, 64–67.
- Fieni F., Tainturier D., Bruyas J.F., Badinand F., Berthelot X., Ronzin P., Rachail M., Lefay M.P.* (1996): Etude clinique d'une anti-hormone pour provoquer l'avortement chez la chienne: l'aglépristone. *Rec. Méd. vét.* 172: 359–367.
- Hubler M., Arnold S., Casal M., Flückiger M., Hauser B., Corboz L., Rüschi P.* (1991): Anwendung von niedrig dosiertem Prostaglandin F2 $\alpha$  bei Hündinnen. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 133, 323–329.
- Lavaud J.* (1989): Emploi d'un antagoniste de la progésterone, le RU 38.486, abortif chez la chienne. *Prat. Med. Chir.* 24, 253–258.
- Li T.C., Dockery P., Thomas P., Rogers A.W., Lenton E.A., Cooke I.D.* (1988): The effects of progesterone receptor blockade in the luteal phase of normal fertile women. *Fertil. Steril.* 50, 732–742.
- Linde-Forsberg C., Kindahl H., Madej A.* (1992): Termination of mid-term pregnancy in the dog with oral RU 486. *J. Small An. Practice* 33, 331–336.
- Onclin K., Verstegen J.P.* (1996): Practical use of a dopamine agonist and a synthetic prostaglandin analogue to terminate unwanted pregnancy in dogs. *J. Small. Pract.* 37, 211–216.
- Post K., Evans L.E., Jöchle W.* (1988): Effects of prolactin suppression with cabergoline on the pregnancy of the bitch. *Theriogenology* 29, 1233–1243.
- Ruckstuhl B.* (1977): Probleme der Nidationsverhütung bei der Hündin. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 119: 57–65.
- Sokolowski J.H.* (1986): Metritis, Pyometritis. In: Burke I.J. (ed.): *Small animal reproduction and infertility. A clinical approach to diagnosis and treatment.* Philadelphia: Lea & Febiger, 279–283.
- Sutton D.J., Greary M.R., Bergman J.C.H.* (1997): Prevention of pregnancy in bitches following unwanted mating: a clinical trial using low dose oestradiol benzoate. *J. Reprod. Fert. Suppl.* 51, 239–243.
- Ulmann A., Teutsch G., Philibert D.* (1986): La pilule de demain: une anti-hormone. *Pour la Science* 100, 64–73.

## Korrespondenzadresse

Dr. Madeleine Hubler  
 Departement für Fortpflanzungskunde der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Zürich  
 Winterthurerstrasse 260  
 CH-8057 Zürich

Manuskripteingang: 22. September 1999  
 In vorliegender Form angenommen: 11. Januar 2000