

Aglepristone: impiego clinico nel cane, nel gatto e nei nuovi animali da compagnia



L'aglepristone è uno steroide con affinità recettoriale per i recettori del progesterone. È registrato per l'induzione d'aborto nella cagna entro il 40° giorno di gravidanza. Il suo utilizzo è tuttavia, molto più ampio, essendo farmaco principe del trattamento di diverse patologie indotte dal progesterone. È utilizzato nella terapia medica della piometra, in associazione alle prostaglandine o in terapia unica, e nell'iperplasia endometriale cistica. Nella cagna è stata dimostrata l'efficacia in corso di diabete diestrato al fine di stabilizzare le curve glicemiche del paziente contrastando l'insulino-resistenza. Nella gatta la molecola trova impiego con totale efficacia in corso di fibroadenomatosi mammaria, alterazione dipendente dall'azione del progesterone e della conseguente produzione di GH nella ghiandola mammaria. È stato descritto un uso anche in corso di acromegalia canina e nella riduzione del volume dei tumori vaginali in associazione al protocollo chirurgico. Viene inoltre inserito in protocolli per l'induzione del parto naturale, e come molecola per indurre maturazione fetale in caso di cesareo elettivo.



Simona Attard
MedVet, Spec. Fisiopat.
Riproduzione, Gp Cert SAR,
Palermovet -
Centro Diagnostico
Veterinario,
90125 Palermo, Italy



Maria Carmela Pisu
MedVet, Dipl. College
Europeo ECAR, VRC -
Centro di Riferenza
Veterinario,
10138 Torino, Italy

L'aglepristone (RU-46534; RU-534; 11β-[4-(Dimethylamino)phenyl]-17β-hydroxy-17α-[(Z)-propenyl]estra-4,9-dien-3-one) è uno steroide sintetico derivato dalla struttura del progesterone (Figura 1). Si tratta di una piccola molecola idrofoba in grado di attraversare la membrana plasmatica delle cellule. È un antagonista del progesterone, capace di legarsi ai recettori progestinici con legame inattivo, impedendo quindi il legame con l'ormone endogeno senza attivare i recettori e senza, di conseguenza, alcun effetto progestinico simile. Ha un'affinità per i recettori del progesterone 3 volte superiore all'ormone endogeno nel cane, e 9 volte superiore nel gatto. Sono stati condotti studi di sovradosaggio in topi e ratti che hanno evidenziato la dose letale 50 per somministrazione orale superiore a 2000 mg/kg mentre sottocutanea superiore a 1000 mg/kg. Non sono stati evidenziati segni di tossicità a dosaggi terapeutici e anche

L'aglepristone è un farmaco sicuro, utilizzabile per via sottocutanea, ai dosaggi pubblicati, per un massimo di 3 ml a sede di inoculo nel gatto, 5 ml a sede di inoculo nel cane.

test a medio e lungo termine hanno dimostrato l'assenza di proprietà mutagene. Sono invece stati descritti segni locali (eritema, edema, ingrossamento dei linfonodi con o senza ulcerazione) se si superano le dosi consigliate, ma comunque risolte in poche settimane¹.

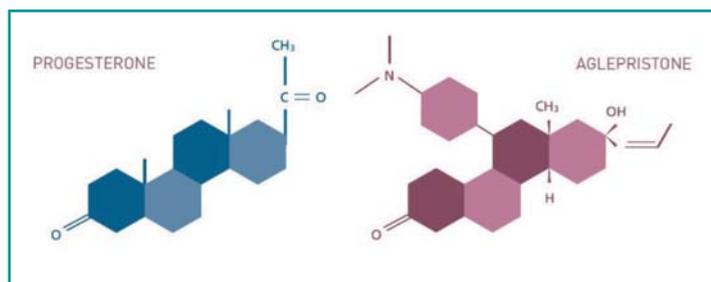


Figura 1 - Confronto tra la struttura chimica del progesterone e dell'aglepristone.

Scopo del lavoro è classificare tutte le indicazioni ad oggi conosciute e utilizzate dell'aglepristone nel cane, nel gatto e nei nuovi animali da compagnia. È importante sottolineare che la molecola è registrata unicamente per l'induzione di aborto medico nella cagna entro il 40° giorno di gravidanza. Tutti gli altri utilizzi che se ne fanno sono sicuramente supportati da bibliografia scientifica, ma restano off label. Il Medico Veterinario, pertanto, è tenuto a esplicitare gli effetti benefici e collaterali del trattamento e a far firmare un consenso informato per l'utilizzo off label del farmaco registrato per un'altra specie o per un'altra patologia. Mentre l'uso nella specie felina è ampiamente supportato dalla comunità scientifica tramite lavori e pubblicazioni, l'efficacia nei nuovi PET è sostenuta da un numero di pubblicazioni ridotte, anche se sicuramente promettenti.

INDUZIONE DI ABORTO: CANE

Il progesterone è l'ormone essenziale per l'instaurarsi e per il mantenimento della gravidanza. Questo steroide endogeno ha diversi ruoli fondamentali nel mantenimento dello stato gravidico: in primo luogo stimola la moltiplicazione e l'azione delle ghiandole endometriali, induce la contrazione delle fibre trasverse della cervice, mentre riduce l'attività della muscolatura longitudinale dell'utero favorendo quindi l'annidamento degli embrioni a livello endometriale. Nello stesso tempo è in grado di inibire l'azione del sistema immunitario sia a livello locale che sistemico per impedire il riconoscimento degli embrioni come "non self" e la loro conseguente distruzione.

L'aglepristone come farmaco sicuro per l'aborto nel cane, precoce, dal giorno 0 a 45 giorni. In stadio avanzato, associare le prostaglandine.

Antagonizzando l'azione del progesterone, l'aglepristone inibisce queste attività fondamentali per la gravidanza, portando a conseguente interruzione della stessa. L'effetto ottenuto è dipendente dalla fase di gravidanza in

cui il farmaco viene somministrato: dal riassorbimento embrionale senza sintomi clinici, all'aborto con espulsione sino all'induzione di parto.

Nella cagna l'interruzione di gravidanza viene richiesta in caso di accoppiamento indesiderato o per patologie intercorse. Il farmaco è efficace dall'ottavo giorno post ovulazione sino a termine di gravidanza ma per motivi etici è stato registrato l'uso sino al 45° giorno post accoppiamento. Poiché spesso non è nota la data ovulatoria, trattandosi di accoppiamento indesiderato, il consiglio è quello di effettuare un esame colpocitologico che accerti la fase di estrale prima di somministrare il farmaco. La dose raccomandata è di 10 mg/kg di peso corporeo da somministrare per due volte a distanza di 24 ore l'una dall'altra per via sottocutanea². Gli effetti che si ottengono in seguito alla somministrazione del farmaco antiprogesterinico sono: una prevenzione sull'impianto se viene somministrato entro 12 giorni dall'ovulazione, un riassorbimento embrionale dal giorno 13 a 28-30 giorni ed espulsione oltre il 30° giorno². Più precoce è il suo utilizzo, maggiore è la percentuale di efficacia. Entro i 25 giorni dall'ovulazione, l'aglepristone induce riassorbimento delle vescicole embrionali nel 100% dei soggetti^{3,4,5}. L'incompleto successo del trattamento è raro ma possibile^{4,5}, in tal caso si potrebbero ripetere le somministrazioni del farmaco e saranno efficaci nell'indurre l'aborto⁶. Gli effetti avversi sono limitati: dolore al punto di inoculo^{7,3,4,8}, scolo mucoso vulvare^{9,7} lieve depressione, anoressia o aumento dell'appetito⁴. Il 5,7% dei soggetti ha sviluppato endometrite post trattamento⁷ solitamente di grado lieve. La letteratura è concorde sul fatto che non ci siano effetti negativi sulla fertilità^{7,4,5} e la percentuale di gravidanze al primo estro post trattamento è del 90%⁵. Se il farmaco viene utilizzato tra i 25 e i 34 giorni di gravidanza la percentuale di efficacia scende al 95% di soggetti in cui si ha un aborto completo². La morte embrionale o fetale si ha entro 1-4 giorni dalla prima somministrazione². Anche in questo caso è possibile che ci siano degli aborti parziali, con percentuali superiori rispetto all'intervento di aborto precoce. Per questo si ritiene necessario effettuare dei controlli ecografici al 7° giorno post trattamento al fine di individuare questi soggetti e procedere con nuove somministrazioni di aglepristone². A questo stadio di gravidanza, l'induzione dell'aborto, può determinare sintomi clinici più severi. Lo scolo vulvare da mucoso ad emorragico ha inizio entro due giorni dalle prime somministrazioni e può durare fino a due settimane^{7,3,6,4,5,9,8}. Possono esserci segni di parto, con entità maggiore tanto più avanzato è lo stadio di gravidanza che viene interrotto. Molto poco frequenti anoressia e/o disoressia, segni gastroenterici associati a perdita di peso⁸. Rilevanza clinica possono avere anche congestione mammaria⁶ e calo della temperatura corporea¹⁰.

Poiché in gravidanza avanzata l'aglepristone riduce la sua efficienza, può essere associato alla somministrazione di prostaglandine per aumentarne l'efficacia. Il protocollo prevede:

- Aglepristone 10 mg/kg SC SID ai giorni 1-2, PGF2 α 1 μ g/kg ai giorni 3-4¹¹.

L'aglepristone come farmaco sicuro per l'aborto nel gatto, precoce, dal giorno 0 a 50 giorni. In stadio avanzato, associare le prostaglandine.

INDUZIONE DI ABORTO: GATTO

L'effetto abortigeno è stato rilevato anche nella specie felina. L'aglepristone, infatti, previene l'impianto degli embrioni se somministrato entro 5 giorni dall'accoppiamento. Un unico lavoro ha testato l'efficacia a questo stadio di gravidanza con il 100% di successo. La dose utilizzata è di 10 mg/kg per via sottocutanea al quinto e sesto giorno dopo l'accoppiamento. Il trattamento è molto ben tollerato e l'unico segno che si rileva è un prurito della sede di inoculo. Altro rilievo clinico è la manifestazione di segni di calore nella metà delle gatte entro 5-8 giorni dal trattamento¹². Non ci sono pubblicazioni che hanno testato l'efficacia del protocollo entro il 21° giorno dalla monta ma l'esperienza indica un successo prossimo al 100%. L'aglepristone può essere utilizzato a 10-15 mg/kg in due dosi somministrate a distanza di 24 ore l'una dall'altra, oltre il 21° giorno di gravidanza. L'efficacia del trattamento si aggira tra il 66,7 e il 100%^{13,14,15,16}. La massima efficacia nel realizzare l'aborto si ha nel momento in cui si utilizza l'aglepristone al giorno 21-22 e 35-38 di gravidanza¹⁷. Mentre se si realizza il trattamento 25-26 giorni dopo l'accoppiamento, l'efficacia è pari al 87%¹⁴. Alcuni autori hanno provato ad alzare la dose di trattamento a 15 mg/kg, ma la percentuale è risultata più o meno sovrapponibile (88,5%)¹³. Gatte trattate a vari stadi di gravidanza, tra il giorno 21 e 50 con quest'ultimo dosaggio abortiscono nel 90% dei casi¹⁶. La percentuale di efficacia scende ancora nel momento in cui si induce l'aborto al giorno 45-46 post accoppiamento, abbassandosi al 66,7% di efficacia¹⁵. Gli autori suggeriscono che, probabilmente, questa riduzione dell'efficacia sia legata alla fisiologia della gravidanza nella gatta: esiste infatti, un effetto luteotrofico indotto dalla prolattina e una produzione di progesterone locale da parte della placenta che, insieme, collaborano per il mantenimento della gravidanza e che quindi interferiscono con l'azione dell'aglepristone¹⁵. Fiéni e collaboratori però hanno ottenuto fino al 90% di efficacia in gatte trattate sempre dal 21° al 50° giorno post accoppiamento¹⁶. Trattamenti fallimentari sono stati descritti in letteratu-

ra: è possibile che rimangano feti vivi o morti dentro l'utero, che la gatta partorisca gattini vitali o macerati. Nel caso in cui ci sia un'evidenza ecografica di aborto parziale, è possibile ripetere il trattamento. La sintomatologia correlata al trattamento è di solito lieve ed autolimitante: sono state descritte perdite vulvari, da brunastre ad emorragiche a purulente, entro pochi giorni dalle somministrazioni e/o durante l'aborto². In caso di aborto tardivo, è possibile associare le prostaglandine per il loro effetto contrattile. In bibliografia esiste un lavoro pubblicato con questo protocollo: aglepristone 10 mg/Kg SC SID giorno 1-2, cloprostenolo 5 μ g/kg a 24 ore dalla somministrazione del precedente¹⁸. Nella pratica clinica, l'esperienza di numerosi Autori e Colleghi suggerisce l'utilizzo dell'aglepristone sempre a un dosaggio di 15 mg/kg.

INDUZIONE DI ABORTO: CONIGLIO, RODITORI

Nel **coniglio** l'impianto delle blastocisti si ha entro 7 giorni dall'accoppiamento e la gravidanza termina entro 30-32 giorni¹⁹. L'aglepristone può essere usato per indurre l'aborto anche in questa specie^{20,21,22}. Il dosaggio utilizzato è 10 mg/kg al giorno 6-7 dall'accoppiamento e previene l'impianto nel 100% dei casi²¹. Anche la somministrazione al giorno 15-16 dall'accoppiamento sempre allo stesso dosaggio, dopo diagnosi di gravidanza, ha determinato aborto nel 100% dei casi^{20,22}. Ciò dimostra che l'aglepristone possa essere usato con successo nella prevenzione dell'impianto e nell'aborto nel coniglio. Anche in questa specie è possibile che ci siano fallimenti nella terapia, per cui è necessario effettuare dei controlli ecografici che accertino l'avvenuto aborto². Non sono stati descritti effetti avversi, la fertilità non risulta intaccata dal trattamento, i soggetti trattati hanno portato a termine gravidanze successive²¹.

L'aglepristone come farmaco sicuro per l'aborto nel coniglio dal giorno 6 al giorno 16; e nei roditori a 11-12 giorni dall'accoppiamento.

Nei **roditori** esistono poche pubblicazioni sull'efficacia abortigena dell'aglepristone. Si ha un'efficacia del 100% somministrando l'aglepristone a 10 mg/kg SC SID in due dosi a distanza di 24 ore, 11-12 giorni dopo l'accoppiamento. Si nota uno scolo vulvare a 24 ore dalla prima somministrazione di antiprogestinetico. La sintomatologia clinica associata è lieve e comprende disoressia e perdita di peso. Gli studi dimostrano che la fertilità dei soggetti non viene ridotta dal trattamento: non si rilevano differenze con il gruppo di controllo nella lunghezza delle gestazioni future, nella numerosità o nel peso del-

le figliate, nel peso dei nascituri, nella percentuale di prole viva alla nascita^{23,24}.

INDUZIONE DI UN PARTO NATURALE, LA PREPARAZIONE AD UN PARTO CESAREO NELLA CAGNA

L'induzione del parto naturale può essere realizzata per motivi medici o programmata per specifiche esigenze. Potrebbe essere necessario indurre un parto naturale per alleviare disturbi della cagna, specie nel caso in cui il numero dei cuccioli sia superiore rispetto allo standard di razza e questo comporti dispnea da compressione, anoressia, difficoltà nella deambulazione.

È noto, d'altronde, come in determinate razze di cani brachicefali, si preferisca programmare un taglio cesareo per inefficienza/impossibilità nella realizzazione del parto vaginale. In origine le razze maggiormente coinvolte erano bouledogue francesi e bull dog inglesi, oggi affiancate da american staffordshire bull terrier, american bully, carlino e tutti i soggetti in cui ci sia una evidente sproporzione tra le dimensioni della testa dei soggetti rispetto al bacino, nonché al canale pelvico. L'uso dell'aglepristone a termine di gravidanza determina l'induzione di un travaglio nel 100% dei soggetti^{25,26,27,28}. Ovviamente, per l'uso di questo protocollo, è necessario che venga correttamente monitorata la gravidanza ed individuata la data del parto al fine di scongiurare la nascita di cuccioli prematuri. Esistono diversi protocolli di utilizzo dell'aglepristone a tale scopo:

- Aglepristone 15 mg/kg SC SID al giorno 58 e 59 PGF2 α 0,08 mg/kg SC ogni 2 ore giorno 59 fino all'avvio del parto²⁵
- Aglepristone 15 mg/kg SC SID giorno 58 e 59 seguito dall'ossitocina 0,15 ui/kg giorno 59 ogni 2 ore fino all'avvio del parto²⁵
- Aglepristone 15 mg/kg al giorno 58 ad intervalli di 9 ore seguita dall'ossitocina 2 ui/kg solo in caso di ritardo nell'espulsione dei cuccioli²⁶
- Aglepristone 15 mg/kg giorno 60 e 61, seguito dall'ossitocina 0,15 ui/kg SC, ogni ora fino all'avvio del parto²⁷
- Aglepristone 15 mg/kg SC tra il giorno 59 e 61, ossitocina 0,15 ui/kg SC 24 ore dopo e ogni 2 ore fino all'avvio del parto²⁸

Nulla esiste in letteratura riguardo l'induzione del travaglio nella **gatta**.

L'aglepristone come farmaco sicuro per l'induzione di un parto naturale, per la preparazione ad un parto cesareo, per la preparazione dei cuccioli alla nascita. Efficace anche nell'induzione del parto nella cavia domestica.

Altro uso recente ed entrato nella routine di molti Colleghi, è l'attivazione fetale in preparazione alla realizzazione del cesareo programmato nella cagna. Ci sono condizioni che richiedono infatti la programmazione dell'intervento di isterotomia al fine di garantire la salute della madre e dei cuccioli. Tra queste ricordiamo la "single puppy syndrome", le gravidanze di razze predisposte alla distocia per sproporzione materno-fetale (le stesse suddette) o i casi in cui si rilevi macrosomia fetale in ecografia o ancora in soggetti con anamnesi di precedenti parti distocici o alterazioni acquisite al bacino. In tutti questi casi è fondamentale monitorare bene la gravidanza, individuare precisamente la data in cui si esplicherebbe il parto naturale e fissare dunque la data del cesareo. Questa dovrà indubbiamente essere antecedente alla data fisiologica del termine della gravidanza per evitare l'instaurarsi del travaglio. Il rischio più grave di una datazione non perfetta è la prematurità dei cuccioli che li condurrebbe a morte certa. A tale scopo Levy e i suoi collaboratori hanno ipotizzato un uso dell'aglepristone finalizzato alla preparazione della madre e dei feti al parto. Somministrando quindi 15 mg/kg di aglepristone per via sottocutanea al giorno 59 o 60 di gravidanza, specificatamente 20-24 ore prima della realizzazione del parto cesareo programmato²⁹, si riduce anche il rischio di prematurità della prole. In uno studio del 2018, Fontbonne e il suo gruppo hanno confermato l'efficacia del protocollo con cesarei programmati a 59 giorni senza alcun aumento di mortalità neonatale e perinatale³⁰.

È stata valutata l'efficacia nell'induzione del parto anche nella **cavia domestica**. In letteratura sono stati pubblicati due protocolli che prevedono l'utilizzo dell'aglepristone ed è stato dimostrato abbiano la stessa efficacia:

- Aglepristone 10 mg/kg al giorno 61 e 62 dalla monta
- Aglepristone 10 mg/kg al giorno 61 e 62 e ossitocina 1 UI/Kg al giorno 62 dalla monta³¹.

TRATTAMENTO DELLA PIOMETRA: CANE, GATTO, RODITORI

Gli effetti del progesterone, precedentemente riportati, oltre a permettere e tutelare la gravidanza, espongono purtroppo la cagna, la gatta e alcuni roditori al rischio di sviluppare piometra, che di conseguenza è una patologia tipica del diestro. A causa dell'inefficacia della sola terapia antibiotica e della bassa efficacia delle prostaglandine nel lisare il corpo luteo, nella specie canina sino a pochi anni fa l'unico trattamento sicuro, efficace e risolutivo per questa patologia era la procedura chirurgica, specificatamente l'ovarioisterectomia. Ad oggi, è noto che è possibile instaurare un protocollo medico, come unica alternativa di gestione dei pazienti o in associazione alla terapia chirurgica e che è risolutivo allo stesso modo

di quest'ultima. È possibile utilizzare l'aglepristone in terapia unica o combinata ad altri farmaci per la risoluzione della piometra e delle altre raccolte uterine. Sin dal 1975 è noto come sia impossibile indurre, anche sperimentalmente, piometra in cagne con progesteronemia basale e che sia questo ormone a rendere l'endometrio facilmente infettabile da parte di E. Coli e altri Gram -. Spaziando il progesterone

dai siti recettoriali, l'aglepristone è in grado di ripristinare le condizioni fisiologiche di contrattilità miometriale, di difese uterine e di aprire la cervice. I candidati al protocollo medico sono soggetti giovani, riproduttrici in salute e soggetti senza cisti ovariche³². Negli ultimi decenni,

L'aglepristone come farmaco sicuro per il trattamento della piometra nella cagna, come farmaco unico o in associazione alle prostaglandine.

si è promossa l'idea che il protocollo medico vada utilizzato ogni qual volta la situazione clinica del paziente lo permetta e il proprietario, allevatore o privato, opti per questa scelta. L'aglepristone viene utilizzato in caso di piometra "a cervice chiusa", proprio per promuoverne

il rilassamento, l'apertura della stessa e la successiva somministrazione di prostaglandine serve a realizzare delle contrazioni

efficaci nello svuotamento del contenuto uterino² (Figura 2).

Nella **cagna** sono stati pubblicati diversi protocolli di utilizzo dell'aglepristone:

- Aglepristone 10 mg/Kg SC SID 1-2-7 giorni, tasso di

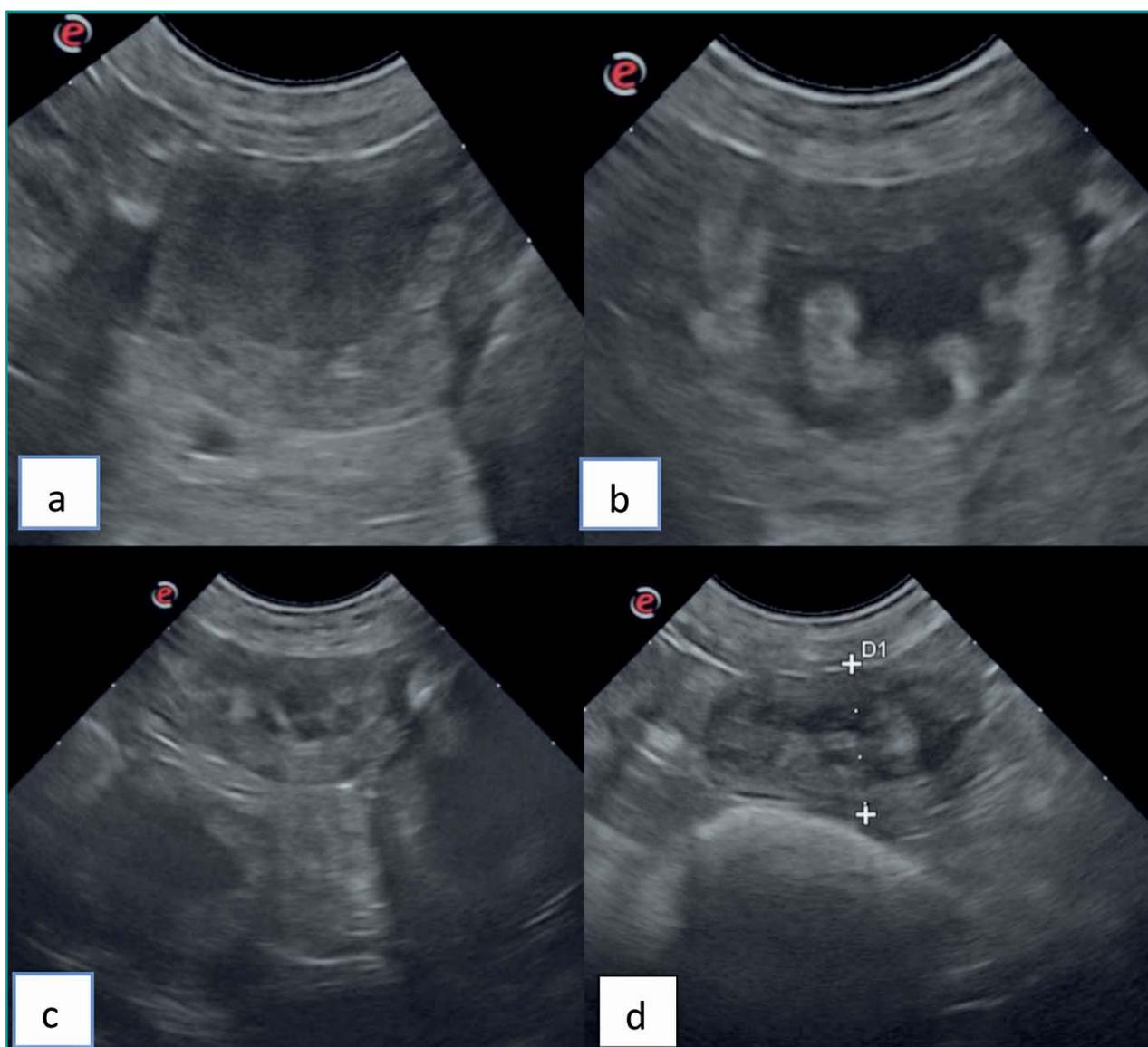


Figura 2 - Immagini ecografiche di una raccolta uterina in una cagna. 2a- raccolta uterina al 1° giorno di trattamento; 2b- raccolta uterina al 3° giorno di trattamento, dopo le due somministrazioni di aglepristone; 2 c/d- raccolta uterina dopo due somministrazioni di prostaglandine al giorno 3-4.

- successo che varia dal 46% al 100%^{33,34,35,36}
- Aglepristone 10 mg/Kg SC SID 1-3-6-9, tasso di successo del 100%³⁷
 - Aglepristone 10 mg/Kg SC SID 1-2-7-14-28, cloprostenolo 1,5-2 µg/kg SC SID 3-4-5-6-7, tasso di successo 84,4-100%^{33,35,38}
 - Aglepristone 10 mg/kg SC SID 1-2-7³⁶
 - Aglepristone 10 mg/kg SC SID 1-2-7-14, tasso di successo 46,1%³⁹
 - Aglepristone 10 mg/kg SC giorni 1, 2, 7, and 14, som-

ministrazione intrauterine di antibiotico nei giorni 1, 2, 4, 6, and 8³⁹.

Tutti i trattamenti proposti consentono di salvaguardare la fertilità della cagna, ma in alcuni il tasso di recidiva è alto, sino al 40%. La presenza di cisti ovariche o iperplasia endometriale cistica può aumentare il rischio di recidiva, anche se non è riportato in nessuno studio². Melandri e altri collaboratori hanno pubblicato dei dati riguardanti modifiche del protocollo suddetto. Si tratta di ripetere la somministrazione di aglepristone una volta

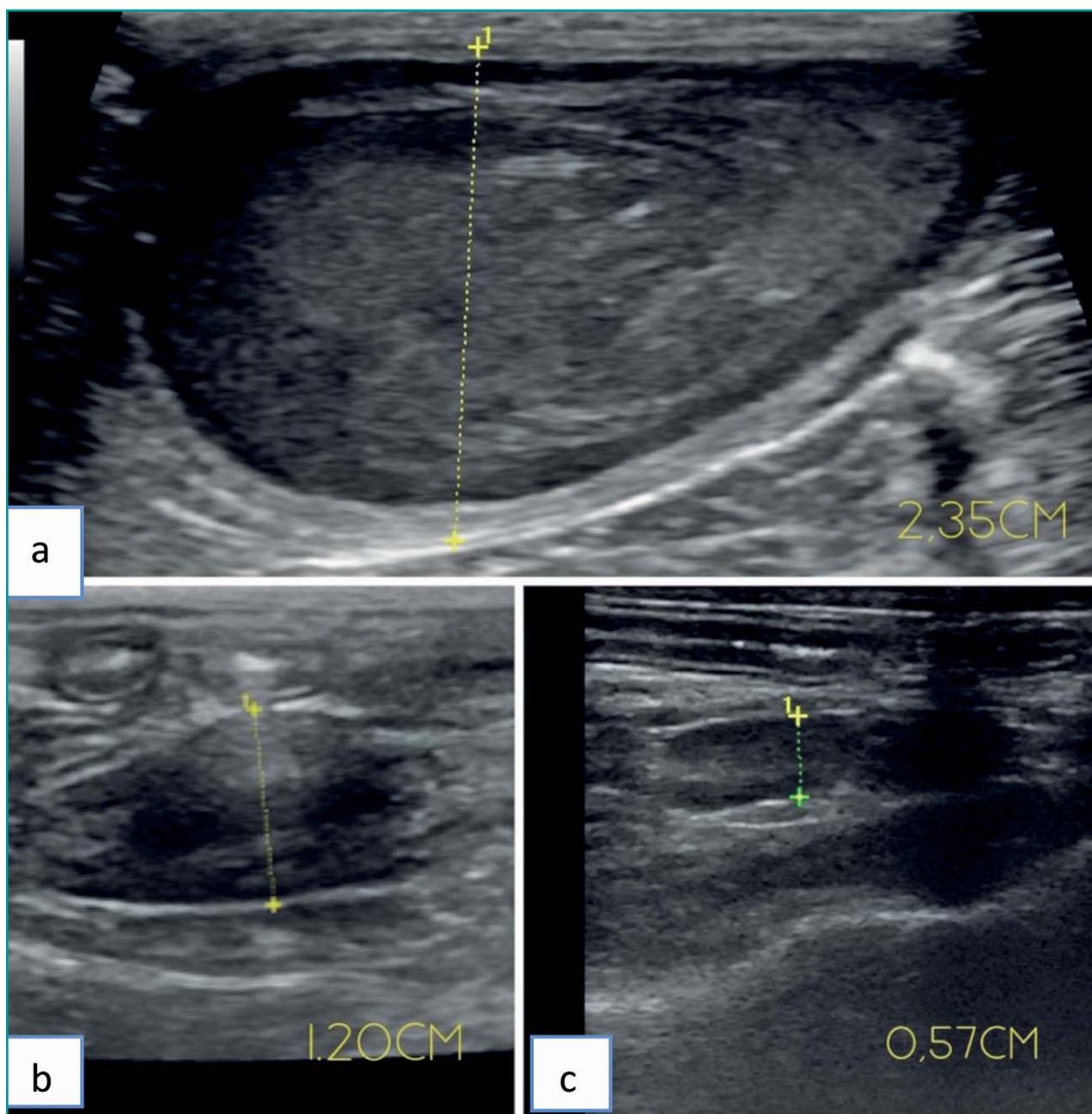


Figura 3 - Immagini ecografiche di una raccolta uterina in una gatta. 3a- raccolta uterina al 1°giorno di trattamento; 3b- raccolta uterina al 3° giorno di trattamento; 3c- raccolta uterina al 5° giorno di trattamento⁴³.
Mod. da Attard S, Bucci R, Parrillo S *et al.* Effectiveness of a Modified Administration Protocol for the Medical Treatment of Feline Pyometra. Veterinary sciences. 9, 517, 2022.

a settimana finché il dosaggio del progesterone ematico non sia al di sotto della soglia minima di attività, attestata a 1 ng/ml⁴⁰. L'efficacia del trattamento è stata del 100%.

La comunità scientifica concorda sul fatto che, anche in questo caso il trattamento non intacca la fertilità dei soggetti trattati². Considerando il ciclo vitale delle pazienti, il tasso di recidiva, con questo protocollo, è stato abbassato al 8.62%. Il tasso di gravidanza negli accoppiamenti successivi si attesta al 92.14%, con accoppiamenti avvenuti 418.62±129.03 giorni dal trattamento e la numerosità della prole è perfettamente in linea con quelle riportate in letteratura per razza⁴⁰.

L'aglepristone per il trattamento della piometra nella gatta, come farmaco unico o in associazione alle prostaglandine; nonostante non si conosca il meccanismo eziologico, utilizzabile anche in cavia e criceto.

Indubbiamente il trattamento medico non è indicato in caso di peritonite da rottura uterina². In caso invece di insufficienza renale o di alterazioni dell'equilibrio acido base, in pazienti con alta classe di rischio anestesiológico, il trattamento medico può essere utilizzato al fine di stabilizzare il soggetto e procedere con l'approccio chirurgico quando la condizione clinica del paziente sia migliorata.

È doveroso fare un piccolo accenno alla ulteriore possibilità di associare il protocollo medico e chirurgico, al fine di affrontare la chirurgia al meglio delle possibilità del medico e del paziente. Al momento della diagnosi infatti, se il dosaggio del progesterone indica attività dell'ormone (> 2 ng/ml), è possibile effettuare la somministrazione di aglepristone 10 mg/kg SC SID in giornata 1-2 e programmare la chirurgia in un secondo momento. Ciò ha lo scopo di operare con un utero che abbia ridotto notevolmente le sue dimensioni e con una paziente che ha sicuramente migliorato le sue condizioni cliniche e dunque con una classe anestesiológica di rischio molto più bassa.

Anche in corso di mucometra, il protocollo con aglepristone ha evidenziato completa efficacia, perfino in monosomministrazione senza uso di prostaglandine.

Altresì nella **gatta** si diagnosticano raccolte uterine di varia natura e varia entità. Presupposto fondamentale perché si instauri una fase diestrale e dunque potenzialmente una raccolta uterina in questa specie, è che la gatta ovuli. Essendo infatti una specie ad ovulazione indotta, deve esserci uno stimolo per portare i follicoli ad ovulazione e determinare quindi la produzione di progesterone e dunque le condizioni favorevoli all'instaurarsi di una rac-

colta. In bibliografia vengono riportati diversi protocolli di utilizzo dell'aglepristone che hanno come scopo lo svuotamento dell'utero dal materiale patologico:

- Aglepristone 10 mg/kg nei giorni 1-2-7-14 con un tasso di successo del 90%⁴¹
- Aglepristone 10 mg/kg nei giorni 1-2-7 con tasso di successo del 100%⁴²

Studi sull'emivita del farmaco, hanno sottolineato che nella specie felina l'aglepristone oltre ad avere un'affinità recettoriale molto maggiore, ha un'emivita invece molto ridotta¹. Ciò ha indotto i Colleghi esperti del settore ad alzare il dosaggio a 15 mg/kg. Si è rilevata anche l'efficacia di due protocolli precedentemente descritti nella cagna:

- Aglepristone 15 mg/kg SC SID 0-2-5-8⁴³ (Figura 3)
- Aglepristone 15 mg/kg SC SID nei giorni 1-2, cloprostenolo 1,5-2 µg/kg SC SID 2-3-4.

Nei **roditori**, il ruolo del progesterone nell'eziopatogenesi della piometra non è noto. Nonostante ciò, ci sono due pubblicazioni che riguardano l'uso dell'aglepristone nel trattamento curativo della piometra nel criceto e nella cavia^{44,45}. Nella cavia il protocollo utilizzato prevede 10 mg/kg nei giorni 1-2-8⁴⁴. Nel criceto, l'aglepristone è somministrato al dosaggio di 20 mg/Kg nei giorni 1-2-8-15⁴⁵.

TRATTAMENTO DEL DIABETE DIESTRALE NELLA CAGNA

Il diabete mellito è una patologia metabolica comune nel cane. La produzione endogena di progesterone tipica della fase diestrale, gravidica o no, o la somministrazione di progesterone esogeno, può stimolare ipersecrezione mammaria dell'ormone della crescita (GH, growth hormone) che secondariamente induce insulino-resistenza^{46,47}. L'ovariectomia limita l'insulino-resistenza indotta dalla produzione di progesterone da parte del corpo luteo ed è ampiamente raccomandata in caso di chetoacidosi diabetica^{46,48}. La somministrazione di aglepristone 10 mg/kg SC, nei giorni 1-2-9-17, durante la fase luteinica può aiutare a controllare fenomeni di iperglicemia in soggetti diabetici in fase diestrale e dunque in condizioni di resistenza all'insulina esogena. L'effetto significativo si evidenzia dopo alcuni giorni dalla somministrazione con importanti riduzioni delle dosi di insulina necessarie al mantenimento del controllo glicemico⁴⁹.

L'aglepristone come farmaco coadiuvante la terapia del diabete diestrale nella cagna, per sconfiggere l'insulino-resistenza indotta dal diabete.



Figura 4 - Fibroadenomatosi mammaria gatto.

TRATTAMENTO DELLA FIBROADENOMATOSI MAMMARIA NELLA GATTA

Patologia tipica della specie felina è la fibroadenomatosi mammaria: patologia non neoplastica, caratterizzata da una rapida iperplasia di una o più ghiandole mammarie. Come il diabete diestrone della cagna, la fibroadenomatosi mammaria della gatta è causata dall'azione del progesterone che induce la produzione a livello mammario di GH. A differenza di ciò che avviene nella cagna, l'ormone resta in loco e esplica la sua azione sul tessuto mammario. È importante sottolineare che la fibroadenomatosi in alcuni casi può regredire da sola e che non sempre risponde all'ovariectomia². Ciò perché la patologia è il risultato di un'azione indipendente di steroidi locali, supportata da fattori di crescita insulino-simile IGFs, insulin-like growth factors), GH o entrambi⁵⁰. I protocolli di utilizzo che si trovano in letteratura sono vari:

- Aglepristone 10 mg/kg SC SID 1-2 e una volta a settimana fino a completa regressione della patologia; percentuale di successo è quasi il 100%.
- Aglepristone 10 mg/kg SC SID per 4 giorni consecutivi⁵¹
- Aglepristone 10 mg/kg al giorno 1-2 e poi una volta a settimana o 20 mg/kg SC SID una volta a settimana⁵⁰

L'aglepristone come unico farmaco risolutivo per la fibroadenomatosi mammaria della gatta.

Particolarità di questa patologia è che possa interessare anche soggetti di sesso maschile o femmine sterilizzate, nel caso di somministrazione di progestinici o ci sia un contatto accidentale ma prolungato⁵². I casi in cui è stato richiesto più tempo per la risoluzione sono quelli in cui i gatti sono stati trattati con progestinici long-

acting⁴⁹. Alcuni di questi casi sono stati trattati chirurgicamente tramite mastectomia, per richiesta del proprietario, altri, prolungando le somministrazioni settimanali, sono stati risolti. Alla luce di quanto detto prima relativamente al dosaggio dell'aglepristone, case report più recenti utilizzano l'aglepristone al dosaggio di 15 mg/kg SC SID per la risoluzione della patologia^{54,55} (Figura 4).

TRATTAMENTO DELL'ACROMEGALIA PROGESTERONE INDOTTA

L'acromegalia è una sindrome caratterizzata da una crescita eccessiva di tessuto connettivo, ossa e visceri in soggetti adulti, causata da ipersecrezione di GH e IGF-1. La forma indotta dal progesterone è la più comune nel cane, usualmente compare dopo somministrazioni prolungate di progestinici o durante la fase diestrone in femmine in calore. Il trattamento prevede ovariectomia o la sospensione dell'assunzione di farmaci progestinici⁴⁶. L'aglepristone può essere una soluzione terapeutica alternativa nei casi di acromegalia indotta dal progesterone. Il trattamento prevede 10 mg/kg di peso corporeo SC nei giorni 1-8-15-22 che determina in una riduzione della concentrazione di GH e IGF-1 nelle cagne affette⁵⁶.

L'aglepristone come soluzione terapeutica nei casi di acromegalia indotta dal progesterone o coadiuvante la terapia dei tumori vaginali della cagna femmina.

TRATTAMENTO DEI TUMORI VAGINALI NELLA CAGNA

Nella cagna, si possono diagnosticare tumori vaginali benigni della muscolatura liscia^{57,58}. Caratteristica di questi è un potenziale importante aumento volumetrico, tale da richiedere una chirurgia, localmente demolitiva e dolorosa^{57,59}.

I tumori vaginali benigni nella cagna sono solitamente estrogeno-dipendenti; tuttavia, la presenza di recettori per il progesterone ha suggerito la possibilità di trattamento medico. In alcuni lavori l'aglepristone è stato somministrato nei giorni 1-2-8-15-28-35, al dosaggio di 10 mg/kg SC SID, ottenendo un dimezzamento della lesione. La riduzione della dimensione della neoplasia può dare sollievo al soggetto, ridurre la compressione locale sul tratto digestivo, facilitare l'approccio chirurgico di neoplasia localizzate vicino lo sbocco uretrale^{60,61}.

Sono stati riassunti in tabella i protocolli in uso dell'aglepristone in relazione alle diverse patologie (Figura 5).

Figura 5 - Tabella riassuntiva delle patologie in cui si può usare l'aglepristone.

Patologia	Specie	Trattamento	Bibliografia
Aborto	Cane	Aglepristone 10 mg/kg SC 0-1 (0-45 gg di gravidanza)	[2]
		Aglepristone 10 mg/kg SC SID 1-2 gg, PGF2 α 1 μ g/kg 3-4gg	[11]
	Gatto	Aglepristone 10-15 mg/kg 0-1 gg	[13-14-15-16]
Induzione del parto	Cane	Aglepristone 10 mg/Kg SC SID 1-2 gg cloprostenolo 5 μ g/kg 3 giorno	[18]
		Aglepristone 15 mg/kg SC SID 58-59 gg o 60-61 (in associazione ad ossitocina con vari protocolli)	[25,26,27,28]
	Cavia domestica	Aglepristone 10 mg/kg al giorno 61 e 62 dalla monta	[31]
Preparazione al taglio cesareo	Cane	Aglepristone 10 mg/kg al giorno 61 e 62 dalla monta	[29,30]
	Cavia domestica	Aglepristone 10 mg/kg al giorno 61 e 62 dalla monta	[31]
	Criceto	Aglepristone 20 mg/kg 1-2-8-15	[45]
Piometra	Cane	Aglepristone 10 mg/Kg SC SID 1-2-7-14-28 gg, cloprostenolo 1,5-2 μ g/kg SC SID 3-4-5-6 gg	[33,35,38]
		Aglepristone 10 mg/Kg SC SID 1-3-6-9 gg	[37]
	Gatto	Aglepristone 15 mg/kg SC SID nei giorni 1-2, cloprostenolo 1,5-2 μ g/kg SC SID 2-3-4	[43]
Fibroadenomatosi mammaria felina	Gatto	Aglepristone 15 mg/kg SC SID 0-2-5-8	[44,45]
		Aglepristone 10 mg/kg 1-2-8 gg	[45]
Diabete diestrare	Cane	Aglepristone 10 mg/kg SC SID 1-2-9-17 gg	[54,55]
Acromegalia progesterone indotta	Cane	Aglepristone 10 mg/kg SC SID nei giorni 1-8-15-22	[49]
Tumori vaginali	Cane	Aglepristone 10 mg/kg SC SID nei giorni 1-2-8-15-28-35	[56]
			[60,61]

PUNTI CHIAVE

- Il progesterone, steroide sessuale, ha azioni fondamentali per l'instaurarsi della gravidanza. Gli stessi effetti però permettono lo svilupparsi di alterazioni cliniche.
- Antagonizzando gli effetti del progesterone, l'aglepristone, permette di interrompere farmacologicamente la gravidanza dall'inizio della fase diestrare sino al parto
- Antagonizzando gli effetti del progesterone, l'aglepristone permette di trattare anche la piometra a cervice chiusa con successo sia nella cagna che nella gatta
- L'aglepristone può essere utilizzato con successo anche nei NAC
- Antagonizzando gli effetti del progesterone, l'aglepristone entra con successo nel trattamento di diabete diestrare e fibroadenomatosi mammaria
- È possibile indurre il travaglio o preparare i feti alla nascita antagonizzando gli effetti del progesterone

Aglepristone: clinical use in dogs, cats, and new companion animals

Summary

Aglepristone is a steroid that has an affinity for progesterone receptors. It is registered for abortion induction in the bitch by day 40 of pregnancy. However, its use is much broader, being a major drug in the treatment of several progesterone-induced diseases. It is used in the medical therapy of pyometra, in combination with prostaglandins or as a single therapy, and in cystic endometrial hyperplasia. In the bitch, it is effective during diestral diabetes to stabilize the patient's blood glucose curves by counteracting insulin resistance. In female cats, aglepristone is highly effective in the course of mammary fibroadenomatosis. Indeed, such a condition depends on progesterone-induced GH production by the mammary gland. The use of aglepristone has also been described in the course of canine acromegaly and in reducing the volume of vaginal tumors in association with the surgical protocol. It is also included in protocols to prepare bitch for parturition, before elective caesarean or natural birth.

BIBLIOGRAFIA

1. Aglepristone, scientific update, 2010, Virbac.
2. Gogny A, Fiéni F. Aglepristone: A review on its clinical use in animals. *Theriogenology* 85:555-566, 2016.
3. Fiéni F, Martal J, Marnet PG *et al.* Hormonal variation in bitches after early or mid-pregnancy termination with aglepristone (RU534). *Journal of Reproduction and Fertility*. 57: 243-8, 2001.
4. Hubler M, Arnold S. Prevention of pregnancy in bitches with the progesterone antagonist aglepristone (alizione). *Schweiz Archiv Tierheilkunde*. 142:381-6, 2000.
5. Kanca H, Karakas K. Effectiveness of aglepristone at lower-than-standard doses in prevention of pregnancy in mismated bitches. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 29:517-21, 2012.
6. Fiéni F, Bruyas JF, Battut I *et al.* Clinical use of anti-progestins in the bitch. Recent advances in small animal reproduction. International Veterinary Information Service, Ithaca NY (www.ivis.org), accessed February 23, 2001.
7. Fiéni F, Tainturier D, Bruyas J-F *et al.* Etude clinique d'une anti-hormone pour provoquer l'avortement chez la chienne: l'aglepristone. *Recueil de Médecine Vétérinaire*. 172:359-67, 1996.
8. Pettersson CH, Tidholm A. Safety and efficacy of mid-term pregnancy termination using aglepristone in dogs. *Journal of Small Animal Practice*. 50:120-3, 2009.
9. Günzel-Apel AR, Höftmann T, Nottorf S *et al.* Influence of progesterone withdrawal on pregnancy-related parameters during post-implantation early pregnancy loss. *Reproduction of Domestic Animal*. 44(Suppl 2):174-81, 2009.
10. Corrada Y, García P, de la Sota PE *et al.* Decrease of body temperature after aglepristone treatment in bitches. *Animal Reproduction Science*. 87:295-9, 2005.
11. Hoffmann B, Schuler G. Receptor blockers general aspects with respect to their use in domestic animal reproduction. *Animal Reproduction Science*. 60-61:295-312, 2000.
12. Goericke-Pesch S, Georgiev P, Wehrend A. Prevention of pregnancy in cats using aglepristone on days 5 and 6 after mating. *Theriogenology*. 74:304-10, 2010.
13. Fiéni F, Martal J, Marnet PG *et al.* Clinical, biological and hormonal study of mid-pregnancy termination in cats with aglepristone. *Theriogenology*. 66:1721-8, 2006.
14. Georgiev P, Wehrend A. Mid-gestation pregnancy termination by the progesterone antagonist aglepristone in queens. *Theriogenology*. 65:1401-6, 2006.
15. Georgiev P, Bostedt H, Goericke-Pesch S *et al.* Induction of abortion with aglepristone in cats on day 45 and 46 after mating. *Reproduction of Domestic Animal*. 45:e161-7, 2010.
16. Fiéni F, Bruyas J-F, Tainturier D. Interruption de la gestation chez la chatte par administration d'Alizine. *Veterinary Reproduction and obstetrics*. 1:11, 2000.
17. García Mitacek MC, Stornelli MC, Praderio R *et al.* Efficacy of cloprostenol or aglepristone at 21-22 and 35-38 days of gestation for pregnancy termination in queens. *Reproduction of Domestic Animal*. 47(Suppl 6):200-3, 2012.
18. Alkan KK, Alkan H, Tez G *et al.* Aglepristone and cloprostenol combination in the termination of late-term pregnancy in queens. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. Oct;22(10):907-915, 2020.
19. Denker HW. Role of proteinases in implantation. *Prog Reprod Biol*. 7:28-4, 1980.
20. Özalp GR, Seyrek-İntaş K, Çalışkan C *et al.* Mid-gestation pregnancy termination in rabbits by the progesterone antagonist aglepristone. *Theriogenology*. 69:1056-60, 2008.
21. Özalp GR, Çalışkan C, Seyrek-İntaş K *et al.* Effects of the progesterone receptor antagonist aglepristone on implantation administered on days 6 and 7 after mating in rabbits. *Reproduction of Domestic Animal*. 45:505-8, 2010.
22. Özalp GR, Temizel EM, Özocak-Batmaz E. Clinical, ultrasonography and haematology of aglepristone-induced mid-gestation pregnancy terminations in rabbits. *Journal of the South African Veterinary Association*. 84:E1-5, 2013.
23. Oguejiofor CF, Ochiogu IS, Uchendu CN. Changes in peripheral hormone levels after mid-gestation termination of pregnancy with aglepristone in rats. *Veterinarski Arhiv*. 83:81-91, 2013.
24. Oguejiofor CF, Ochiogu IS. Prolonged interval before conception following aglepristone-induced abortion in albino rats. *Animal Reproduction*, 10:41-4, 2013.
25. Fiéni F, Marnet PG, Martal J *et al.* Comparison of two protocols with a progesterone antagonist aglepristone (RU534) to induce parturition in bitches. *Journal of Reproduction and Fertility*. 57:237-42, 2001.
26. Baan M, Taverne MA, Kooistra HS *et al.* Induction of parturition in the bitch with the progesterone-receptor blocker aglepristone. *Theriogenology*. 63:1958-72, 2005.
27. Fiéni F, Gogny A. Clinical evaluation of the use of aglepristone associated with oxytocin to induce parturition in bitch. *Reproduction of Domestic Animal*. 44(Suppl 2):167-9, 2009.
28. Fontbonne A, Fontaine E, Lévy X *et al.* Induction of parturition with aglepristone in various sized bitches of different breeds. *Reproduction of Domestic Animal*. 44(Suppl 2):170-3, 2009.
29. Levy X, Fontaine E, Segalini V *et al.* Elective caesarean operation in the bitch using aglepristone before the pre-partum decline in peripheral progesterone concentration. *Reproduction of Domestic Animal*. 44(Suppl 2):182-4, 2009.
30. Roos J, Maenhoudt C, Zilberstein L *et al.* Neonatal puppy survival after planned caesarean section in the bitch using aglepristone as a primer: A retrospective study on 74 cases. *Reproduction of Domestic Animal*. 3:85-95, 2018.
31. Sara T, Reza N, Morteza K *et al.* Evaluation of aglepristone and oxytocin on induction of parturition in guinea pig. *Veterinary Medicine & Science*. Jan 12, 1-7, 2023.
32. Hagman R. Pyometra in Small Animals 2.0. *Veterinary Clinics of North America*. 52 631-657, 2022.
33. Fiéni F. Clinical evaluation of the use of aglepristone, with or without cloprostenol, to treat cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in bitches. *Theriogenology*. 66:1550-6, 2006.
34. Gürbulak K, Pancarci M, Ekici H *et al.* Use of aglepristone and aglepristone β intrauterine antibiotic for the treatment of pyometra in bitches. *Acta Veterinaria Hungarica*. 53:249-55, 2005.
35. Thirumurugan K, Rajasundaram RC. Efficacy of antiprogestin (aglepristone) and prostaglandin F2a (cloprostenol) in treatment of

- open cervix pyometra in bitches. *Journal of Indian Veterinary Association Kerala*. 9:38-40, 2011.
36. Trasch K, Wehrend A, Bostedt H. Follow-up examinations of bitches after conservative treatment of pyometra with the antigestagen aglepristone. *Journal of veterinary medicine A Physiology, pathology, clinical medicine*. 50:375-9, 2003.
 37. Contri A, Gloria A, Carluccio A *et al*. Effectiveness of a modified administration protocol for the medical treatment of canine pyometra. *Veterinary Research Communications*. 39:1-5, 2015.
 38. Gobello C, Castex G, Klima L *et al*. A study of two protocols combining aglepristone and cloprostenol to treat open cervix pyometra in the bitch. *Theriogenology*. 60:901-8, 2003.
 39. Gurbulak K, Pancarci M, Ekici H, *et al*. Use of aglepristone and aglepristone 1 intrauterine antibiotic for the treatment of pyometra in bitches. *Acta Veterinaria Hungarica*. 53:249-55, 2005.
 40. Melandri M, Veronesi MC, Pisu MC, *et al*. Fertility outcome after medically treated pyometra in dogs. *Journal of Veterinary Science*. 20(4):e39, 2019.
 41. Nak D, Nak Y, Tuna B. Follow-up examinations after medical treatment of pyometra in cats with the progesterone-antagonist aglepristone. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 11:499-502, 2009.
 42. Hecker BR, Wehrend A, Bostedt H. Konservative behandlung der pyometra bei der Katze mit dem antigestagen aglepristone. *Kleintierpraxis*. 45:845-8, 2000.
 43. Attard S, Bucci R, Parrillo S *et al*. Effectiveness of a Modified Administration Protocol for the Medical Treatment of Feline Pyometra. *Veterinary sciences*. 9, 517, 2022.
 44. Baron von Engelhardt A. Treatment of the metritis pyometra complex with aglepristone in a guinea pig. *Praktischer Tierarzt*. 87: 14-7, 2006.
 45. Pisu MC, Andolfatto A, Veronesi MC. Pyometra in a six-month-old nulliparous golden hamster (*Mesocricetus auratus*) treated with aglepristone. *Veterinary Quarterly*. 32:179-81, 2012.
 46. Feldman EC, Nelson RW. Canine diabetes mellitus. *Canine and feline endocrinology and reproduction*. Philadelphia: WB Saunders. p. 486-538, 2003.
 47. Strage EM, Lewitt MS, Hanson JM *et al*. Relationship among insulin resistance, growth hormone, and insulin-like growth factor I concentrations in diestrous Swedish Elkhounds. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 28:419-28, 2014.
 48. Pöpl AG, Mottin TS, González FH. Diabetes mellitus remission after resolution of inflammatory and progesterone-related conditions in bitches. *Research in Veterinary Science*. 94:471-3, 2013.
 49. Bigliardi E, Bresciani C, Callegari D *et al*. Use of aglepristone for the treatment of P4 induced insulin resistance in dogs. *Journal of Veterinary Science*. 15:267-71, 2014.
 50. Görlinger S, Kooistra HS, Van den Broek A *et al*. Treatment of fibroadenomatous hyperplasia in cats with aglepristone. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 16:710-3, 2002.
 51. Wehrend A, Hospes R, Gruber A. Treatment of feline mammary fibroadenomatous hyperplasia with a progesterone antagonist. *Veterinary Record*. 148: 346-7, 2001.
 52. MacDougall LD. Mammary fibroadenomatous hyperplasia in a young cat attributed to treatment with megestrol acetate. *Canadian Veterinary Journal*. 44: 227-229, 2003.
 53. Jurka P, Max A. Treatment of fibroadenomatosis in 14 cats with aglepristone changes in blood parameters and follow-up. *Veterinary Record*. 165:657-60, 2009.
 54. Mayayo SL, Bo S, Pisu MC, Mammary fibroadenomatous hyperplasia in a male cat. *Journal of feline medicine and surgery open reports*. 4(1): 2055116918760155, 2018.
 55. Marino G, Pugliese M, Pecchia F, *et al*. Conservative treatments for feline fibroadenomatous changes of the mammary gland. *Open Veterinary Journal*. 11(4):680-685, 2021.
 56. Bhatti SF, Duchateau L, Okkens AC *et al*. Treatment of growth hormone excess in dogs with the progesterone receptor antagonist aglepristone. *Theriogenology*. 66:797-803, 2006.
 57. Johnston SD, Root Kustritz MV, Olson PNS. Disorders of the canine vagina, vestibule, and vulva. *Canine and feline theriogenology*. Philadelphia: WB Saunders. p. 225-42, 2001.
 58. Ferré-Dolcet L, Romagnoli S, Banzato T, *et al*. Progesterone-responsive vaginal leiomyoma and hyperprogesteronemia due to ovarian luteoma in an older bitch. *BMC Veterinary Research Res*. Aug 10;16(1):284. doi: 10.1186/s12917-020-02507-z. PMID: 32778114, 2020.
 59. Thomson MJ, Britt TA. Reproductive system. *Veterinary Surgical Oncology*. Chichester, West Sussex, UK: Wiley-Blackwell. p. 341-63, 2012.
 60. Millan Y, Gordon A, De Los Monteros AE *et al*. Steroid receptors in canine and human female genital tract tumours with smooth muscle differentiation. *Journal of Comparative Pathology*. 136:197-201, 2007.
 61. Rollón E, Millán Y, de las Mulas JM. Effects of aglepristone, a progesterone receptor antagonist, in a dog with a vaginal fibroma. *Journal of Small Animal Practice*. 49:41-3, 2008.