

ASPETTI CLINICI DELL'INTERRUZIONE DI GRAVIDANZA NELLA CAGNA MEDIANTE AGLEPRISTONE: CONFRONTO CON ALTRI METODI

DANIELE ZAMBELLI, MARCO CUNTO, ANDREA PELLANDRA, ANNA RONDOLOTTI*

Dipartimento Clinico Veterinario - Sezione di Ostetricia e Ginecologia - Alma Mater Studiorum-Università di Bologna

*Direzione medica - Virbac Italia

Riassunto

I metodi oggi a disposizione per l'interruzione di gravidanza nella cagna, di tipo medico o chirurgico, sono correlati a rischi di diversa entità per la salute degli animali. In questo studio sono stati valutati gli aspetti clinici, l'efficacia e la "maneggevolezza" di una nuova molecola ad azione antiprogestiva, l'aglepristone, confrontandola con due tra i principi attivi più usati per l'induzione dell'aborto nella cagna: l'estradiolo benzoato ed il cloprostenolo. L'aglepristone è un antiprogestivo sintetico di natura steroidea, sviluppato recentemente per uso veterinario che, nella cagna, compete con il progesterone, per i recettori uterini, con affinità 3 volte superiore al progesterone stesso.

Il lavoro è costituito da due parti in cui l'aglepristone è stato utilizzato per l'interruzione precoce (parte A) e tardiva (parte B) della gravidanza. I risultati ottenuti evidenziano un'elevata efficacia dell'aglepristone associata all'assenza di effetti collaterali rilevanti, la semplicità del protocollo terapeutico ed il vantaggio di poter utilizzare tale molecola durante buona parte della gravidanza.

Summary

There are different medical or surgical methods for terminating pregnancy, but each one has side effects on the animal. The aim of our study is to value clinical aspects and demonstrate the efficiency and safety of a new molecule with an antiprogestinic action, aglepristone. Aglepristone is an antiprogesterin recently developed specifically for animal use. This molecule competes with progesterone for uterine receptors with a fixating rate of 3 (versus 1 for progesterone) in the bitch. In the queen, the fixating rate is 9. Aglepristone was compared with 2 of the most used drugs for pregnancy termination in the bitch: estradiol benzoate and cloprostenol.

In the present work early pregnancy interruption (experiment A) and the late abortion induction (experiment B) have been studied separately. Results obtained evidence a high efficacy of aglepristone; it is demonstrated to be more advantageous than other protocols for the almost total lack of side effects and for the possibility to use this molecule during the most part of the pregnancy.

INTRODUZIONE

Il problema degli accoppiamenti indesiderati nella specie canina ha spesso indotto molti proprietari a richiedere, presso strutture veterinarie, l'interruzione della gravidanza.

Numerosi sono i principi attivi ed i protocolli farmacologici che, in alternativa all'ovarioisterectomia, si possono impiegare per indurre aborto, pochi giorni dopo l'accoppiamento o in fasi più avanzate della gravidanza.

I farmaci più utilizzati sono: estrogeni, prostaglandine (PGF_{2α} o analoghi sintetici), antiprolattinici ed antiprogestinici¹.

Gli estrogeni, generalmente, vengono somministrati dopo pochi giorni dall'accoppiamento in non più di tre somministrazioni^{2,3,4}. La loro azione abortigena consiste nel modificare il tempo di trasporto degli embrioni attraverso gli ovidotti, facendone fallire l'impianto nella mucosa uterina. Il periodo di somministrazione è determinante per la comparsa di effetti collaterali. Animali trattati in fase estrale possono manifestare calori prolungati; il trattamento in corrispondenza con l'inizio della fase diestrale del ciclo può invece determinare la comparsa di iperplasia cisti-

“Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 11/11/2004 ed accettato per pubblicazione dopo revisione il 12/5/2005”.

ca endometriale e di endometrite/piometra. In entrambi i casi, elevati dosaggi di estrogeni possono indurre soppressione midollare.

L'uso di PGF_{2α} o di analoghi sintetici per favorire la luteolisi e indurre l'aborto è stato largamente studiato^{5,6,7,8,9,10,11,12}.

Il loro utilizzo, specialmente nella seconda metà della gravidanza, ha dato buoni risultati. I limiti nell'uso di questi prodotti consistono nella numerosa serie di effetti collaterali quali vomito, agitazione, scialorrea, minzione frequente, defecazione, tremori, anoressia ed in alcuni casi morte.

Tali manifestazioni si osservano generalmente da 10 a 60 minuti dopo la prima somministrazione. Il loro utilizzo richiede un'elevata precisione nelle dosi somministrate e, in alcuni casi, l'associazione con altri farmaci per ridurne gli effetti indesiderati.

In alternativa, gli antiprolattinici quali cabergolina e metergolina permettono di sopprimere, nella seconda metà della gravidanza, la secrezione di prolattina, indispensabile per il trofismo del corpo luteo^{13,14,15,16}.

L'uso di antiprolattinici in associazione con prostaglandine è stato proposto allo scopo di ridurre i dosaggi dei due farmaci^{17,18,19,20}; sebbene si verifichi riassorbimento o aborto praticamente nella totalità dei soggetti trattati con questa associazione, non sembra possibile eliminare tutti gli effetti collaterali conseguenti alla somministrazione di prostaglandine.

Negli ultimi anni, sono stati condotti numerosi studi per verificare l'efficacia abortigena di antiprogestinici sintetici di natura steroidea, come aglepristone e mifepristone^{21,22,23,24,25,26}; tali molecole si legano ai recettori per il progesterone provocando l'interruzione della gravidanza generalmente entro 70 ore dalla somministrazione, senza determinare alcun effetto ormonale. In particolare l'aglepristone, sviluppato recentemente specificamente per uso veterinario, compete con il progesterone con affinità, per i recettori uterini, 3 volte superiore nella cagna e 9 nella gatta²². La sua azione antiprogestinica appare molto efficace in qualsiasi momento della gravidanza e senza effetti collaterali che possano scoraggiarne l'uso da parte del veterinario o la scelta da parte del proprietario²².

MATERIALI E METODI

L'interruzione di gravidanza, mediante la somministrazione di aglepristone, può essere indotta durante tutto il periodo della gestazione.

In questo studio è stata testata l'efficacia di tale molecola somministrata subito dopo l'accoppiamento (n=15) e dal 30° al 40° giorno di gravidanza (n=18), confrontandola con due tra i principi attivi più in uso nella pratica clinica per l'induzione dell'aborto.

Il lavoro è stato diviso in due parti, comparando gli effetti clinici dell'aglepristone con quelli degli estrogeni (parte A) e dell'associazione prostaglandine-antiprolattinici (parte B). I risultati riportati nel lavoro sono stati ricavati da casi clinici osservati presso la sezione Ostetrico-Ginecologica del Dipartimento Clinico Veterinario dell'Alma Mater Studiorum - Università di Bologna.

Parte A

Casi clinici

All'insieme delle cartelle cliniche di cagne sottoposte ad interruzione di gravidanza mediante somministrazione di estrogeni negli ultimi anni (gruppo 1, n=13), è stato aggiunto un gruppo di soggetti (gruppo 2, n=15) trattati recentemente con aglepristone allo stesso scopo; durante l'esperimento è stato inoltre esaminato un terzo gruppo di controllo, composto da 35 cani, a cui non è stato applicato nessun protocollo terapeutico, per un totale di 63 casi clinici.

Allo scopo di uniformare i 3 gruppi, i criteri di scelta delle cagne utilizzate nello studio sono stati i seguenti: età compresa tra 4 ed 8 anni, peso compreso tra 10 e 25 kg, almeno una gravidanza portata a termine.

I soggetti appartenenti a ciascun gruppo sono stati presentati alla prima visita il giorno dopo un probabile accoppiamento avvenuto nella fase estrale del ciclo; in numerosi casi, il proprietario non aveva visto l'animale accoppiarsi.

Al momento della visita, tutte le cagne presentavano un quadro colpocitologico compatibile con la fase estrale del ciclo (90% di cellule superficiali cheratinizzate, con cellule anucleate o con nucleo piccolo e picnotico) ed una progesteronemia superiore a 2 ng/ml.

Trattamento

Ai soggetti trattati con estrogeni è stato somministrato estradiolo benzoato (Estradiolo Amsa® - Amsa) secondo il seguente protocollo: 0,01 mg/kg sottocute (pari a 0,02 ml ogni 10 kg) al 3° e 5° giorno dall'accoppiamento.

Per i soggetti trattati con aglepristone è stato utilizzato Alizin® (Virbac), secondo il protocollo indicato nel foglietto illustrativo dalla casa farmaceutica produttrice: 2 iniezioni a 24 ore di distanza, per via sottocutanea, nel piatto interno della coscia, alla dose di 10 mg/kg (pari a 0,33 ml/kg), seguite da un delicato massaggio nel punto d'iniezione.

Ai 35 soggetti di controllo non è stato somministrato nessun principio attivo.

In tutti i casi è stato eseguito un esame clinico quotidiano fino al 25° giorno dopo il presunto accoppiamento, durante il quale un esame ecografico ha permesso di evidenziare o escludere una gravidanza.

Tutti i soggetti sono stati seguiti clinicamente per i successivi 5 mesi.

Parte B

Casi clinici

Per l'esperimento condotto nella parte B del lavoro, sono state prese in esame le cartelle cliniche (n=15, gruppo 1) concernenti casi di aborto indotto mediante somministrazione di prostaglandine+antiprolattinici negli ultimi anni. Tali casi sono stati comparati con un gruppo di soggetti (n=18, gruppo 2) trattati recentemente con aglepristone per interrompere una gravidanza indesiderata.

Anche in questo caso, allo scopo di uniformare i 2 gruppi, i soggetti sono stati scelti in base ad alcune caratteristiche comuni: età compresa tra 4 ed 8 anni, peso compreso tra 10 e 25 kg, almeno una gravidanza portata a termine.

Le cagne, risultate gravide all'esame ecografico, sono state trattate 30-40 giorni dopo l'accoppiamento indesiderato secondo i protocolli sotto riportati.

Alcuni dei soggetti risultati gravidi (n=27) nel gruppo di controllo della parte A del lavoro sono stati inseriti nel gruppo 2 della parte B e quindi trattati con aglepristone.

Trattamento

Ai soggetti trattati con l'associazione prostaglandine-antiprolattinici sono stati somministrati cloprostenolo (Estrumate® - Schering-Plough) + cabergolina (Galastop® - Vetem); il protocollo utilizzato è il seguente: 1 µg/kg/die sottocute (pari a 0,04 ml ogni 10 kg/die) per 5 giorni + 5 µg/kg/die per os (pari a 0,1 ml/kg/die) per 10 giorni.

L'aglepristone è stato somministrato secondo lo stesso protocollo riportato nella parte A del lavoro.

In tutti i casi sono stati eseguiti una visita clinica ed un esame ecografico quotidiani fino a completo svuotamento dell'utero. Tutti i soggetti sono seguiti clinicamente durante i 5 mesi successivi alla somministrazione dei principi attivi.

RISULTATI

Parte A

Dall'esame colpocitologico, eseguito in soggetti presentati 24 ore dopo il presunto accoppiamento, è risultata evidente la presenza di spermatozoi nel 69% (9/13), 73% (11/15) e 69% (24/35) dei casi, rispettivamente per i gruppi trattati con estrogeni, aglepristone e di controllo.

Gli effetti collaterali sono risultati differenti in base al protocollo farmacologico seguito.

I soggetti trattati con estrogeni hanno presentato, nel 69% (9/13) dei casi, un prolungamento o una ricomparsa delle manifestazioni estrali, con il rischio di nuovi accoppiamenti indesiderati. Nello stesso gruppo, durante i cinque mesi successivi al trattamento, il 38% (5/13) dei sog-

getti ha presentato effetti collaterali maggiori, come iperplasia cistica endometriale di grado variabile o endometrite-piometra, frequentemente comparsi nell'arco di 60 giorni dalla somministrazione degli estrogeni.

I soggetti trattati con aglepristone hanno presentato, nel 7% (1/15) dei casi, una lieve reazione nel punto di inoculo, scomparsa spontaneamente nei giorni successivi l'iniezione.

Nell'85% (11/13) e nel 93% (14/15) dei casi, i soggetti trattati rispettivamente con estrogeni ed aglepristone sono risultati non gravidi. Le cagne trattate, che al 25° giorno dall'accoppiamento sono risultate positive all'esame ecografico di gravidanza, hanno partorito, con parto eutocico, un numero di cuccioli ritenuto adeguato alla taglia e alla razza del soggetto. I dati relativi sono riportati in Tabella 1.

Il 77% (27/35) degli animali di controllo sono risultati gravidi ed in particolare, solo 3 cagne, in cui erano stati evidenziati spermatozoi all'esame colpocitologico, non sono risultate gravide.

Parte B

I 15 soggetti trattati con cloprostenolo e cabergolina hanno presentato vomito nel 13% (2/15) dei casi, mentre, nel 33% (5/15), sono stati osservati sintomi più gravi, quali vomito ripetuto, diarrea, prostrazione.

Nelle 18 cagne trattate con aglepristone si è verificata esclusivamente una lieve reazione nel punto di inoculo nell'11% dei soggetti (2/18), senza altri effetti collaterali rilevanti.

Rispettivamente nel 93% (14/15) e nel 94% (17/18) dei casi, la somministrazione di cloprostenolo-cabergolina e aglepristone ha comportato il riassorbimento di tutti i feti; in alcuni casi sono state osservate perdite vaginali di materiale rosso cupo per 4-5 giorni dall'inizio del trattamento. È stata riscontrata frequentemente, per entrambi i protocolli, la presenza di congestione mammaria nei soggetti trattati verso il 40° giorno.

In una sola occasione, tra i soggetti trattati con aglepristone, si è verificato il parto di 2 cuccioli normali e vitali, rispetto ai 6 evidenziati all'esame ecografico di gravidanza.

Dei 15 soggetti trattati con cloprostenolo-cabergolina solo uno ha partorito 2 cuccioli, normali e vitali, su 4 evidenziati all'ecografia.

Tabella 1
Risultati ottenuti nella parte A del lavoro

Principio attivo	N° cani	Età media (anni)	Presenza spermatozoi® (%)	Effetti collaterali minori (%)	Effetti collaterali maggiori (%)	Efficacia trattamento (%)	Soggetti gravidi (%)
ESTROGENI	13	6	69	69*	38^	85	15
AGLEPRISTONE	15	6	73	7°	0	93	7
CONTROLLO	35	6	69	-	-	-	77

®Rilevati all'esame colpocitologico 24 ore dopo l'accoppiamento; *Prolungamento della sintomatologia estrale; °Reazione nel punto di inoculo;

^Endometrite entro 5 mesi dal trattamento.

Tabella 2
Risultati ottenuti nella parte B del lavoro

Principio attivo	N° cani	Età media (anni)	Effetti collaterali minori (%)	Effetti collaterali maggiori (%)	Efficacia trattamento (%)	Parti (n)	Feti partoriti (n)
AGLEPRISTONE	18	9	11°	0	94	1	2
CLOPROSTENOLO + CABERGOLINA	15	6	13*	33^	93	1	2

°Reazione nel punto di inoculo; *Vomito; ^Vomito, diarrea, prostrazione.

CONCLUSIONI

Dei soggetti appartenenti al gruppo di controllo (n=35), non sottoposti quindi a nessun tipo di trattamento, solo il 77% (n=27) sono risultati gravidi. Ciò sottolinea che interventi precoci non tengono conto dell'effettivo stato di gravidanza del soggetto da trattare.

L'uso degli estrogeni per l'interruzione di gravidanza, nonostante abbia una buona efficacia, comporta un'elevata incidenza di effetti collaterali. Comunemente si osserva un prolungamento o una ricomparsa della sintomatologia estrale, nonché la comparsa di endometrite/piometra nei mesi successivi al trattamento. L'uso dell'aglepristone nei giorni successivi all'accoppiamento indesiderato ha dimostrato una buona efficacia (93%; 14/15) ed un'elevata maneggevolezza, senza incorrere negli effetti collaterali indotti dalla somministrazione di estrogeni.

Nostri dati non pubblicati, relativi alla somministrazione di specialità medicinali ad uso veterinario contenenti estradiolo benzoato, evidenziano una pressoché totale sovrapposibilità di risultati con quelli ottenuti in questo lavoro; la maggior diluizione del principio attivo nei prodotti ad uso veterinario, però, permette una più agevole somministrazione.

Per l'induzione tardiva dell'interruzione di gravidanza, sono stati proposti numerosi protocolli terapeutici basati sull'utilizzo di PGF_{2α} o di analoghi sintetici delle stesse.

Il trattamento con prostaglandine risulta molto efficace, ma, purtroppo, mantiene alcuni effetti collaterali nonostante l'utilizzo di nuovi derivati sintetici^{11,12,13}, che ne riducono i dosaggi ed il numero di trattamenti.

Da segnalare tra gli effetti collaterali: vomito profuso, diarrea e prostrazione; in alcuni casi, in letteratura, è segnalato il decesso dei soggetti trattati.

Per il loro utilizzo, è consigliato il day-hospital, se non l'ospedalizzazione dell'animale, per poter intervenire tempestivamente in caso di effetti collaterali. Un ulteriore aspetto negativo è rappresentato dall'assenza in commercio di una specialità destinata agli animali da compagnia; ciò impone una dettagliata informazione dei proprietari riguardo la regolamentazione e gli eventuali effetti collaterali derivanti dall'utilizzo delle prostaglandine.

L'uso dell'aglepristone, per l'induzione dell'aborto dal 30° al 40° giorno di gestazione, ha dato ottimi risultati, con il solo inconveniente rappresentato da una reazione nel punto di inoculo, che si manifesta in una bassa percentuale dei casi (11%) ed è in ogni caso transitoria.

Anche in seguito a somministrazione di aglepristone è consigliato seguire l'animale, per valutare l'effettiva efficacia del trattamento che, in alcuni casi (6-7% nel nostro lavoro), può produrre aborti parziali, con conseguente nascita di cuccioli normali e vitali. In letteratura sono anche riportati alcuni casi di aborto parziale con macerazione o mummificazione fetale.

Da questo studio emerge un'elevata efficacia dell'aglepristone accompagnata dalla semplicità del protocollo terapeutico e dalla sicurezza evidenziata durante e dopo l'utilizzo del farmaco, che non comporta effetti indesiderati ritenuti rilevanti. Un ulteriore vantaggio nell'utilizzo di questa molecola è rappresentato dalla possibilità di somministrarla per buona parte della gravidanza. L'aglepristone, infatti, è indicato per l'induzione dell'aborto nella cagna fino al 45° giorno di gravidanza, senza variazioni del protocollo terapeutico.

Parole chiave

Cagna, aborto, aglepristone.

Key words

Bitch, abortion, aglepristone.

Bibliografia

1. Johnston S.D., Root Kustritz M.V., Olson P.N.S.: "Prevention and Termination of Canine Pregnancy". In: "Canine and Feline Theriogenology". Ed by W.B. Saunders Company, 2001, pp 168-192.
2. Bowen R.A., Olson P.N., Behrendt M.D., Wheeler S.L., Husted P.W., Nett T.M.: "Efficacy and toxicity of estrogens commonly used to terminate canine pregnancy" *Journal of American Veterinary Association*, Vol. 186, No. 8, April 15, 1985, pp 783-788.
3. Bowen R.A., Olson P.N., Young S. and Withrow S.J.: "Efficacy and toxicity of tamoxifene citrate for prevention and termination of pregnancy in bitches" *American of Journal Veterinary Research*, Vol. 49, No. 1, January 1988, pp 27-31.
4. Sutton D.J., Geary M.R., Bergman J.G.H.E.: "Prevention of pregnancy in bitches following unwanted mating: a clinical trial using low dose oestradiol benzoate" *Journal of Reproduction and Fertility Supplement* 51, 1997, pp 239-243.
5. Feldman E.C., Davidson A.P., Nelson R.W., Nyland T.G., Munro C.: "Prostaglandin induction of abortion in pregnant bitches after misalliance" *Journal of American Veterinary Medical Association*, Vol. 202, No. 11, June 1993, pp 1855-1858.
6. Fieni F., Dumon C., Tainturier D., Bruyas J.F.: "Clinical protocol for pregnancy termination in bitches using prostaglandin F-2 alfa" *Journal of Reproduction and Fertility Supplement* 51, 1997, pp 245-250.

l'otologico di prima scelta

MAIUSCO REGISTRATO

Surolan

7. Lange K., Gunzel-Apel A-R, Hoppen H-O, Mischke R., Nolte I.: "Effects of low dose of prostaglandin F-2 alfa during the early luteal phase before and after implantation in beagle bitches" *Journal of Reproduction and Fertility Supplement* 51, 1997, pp 251-257.
8. Lein D.H., Concannon P.W., Hornbuckle W.E., Gilbert R.O., Glendening J.R., Dunlap H.L.: "Termination of pregnancy in bitches by administration of prostaglandin F-2 alfa" *Journal of Reproduction and Fertility Supplement* 39, 1989, pp 231-240.
9. Romagnoli S.E., Camillo F., Cela M., Johnston S.D., Grassi F., Ferdeghini M., Aria G.: "Clinical use of prostaglandin F-2 alfa to induce early abortion in bitches: serum progesterone, treatment outcome and interval to subsequent oestrus" *Journal of Reproduction and Fertility Supplement* 47, 1993, pp 425-431.
10. Hori T., Akikawa T., Kawakami E., Tsutsui T.: "Effects of administration of prostaglandin F2 α -analogue Fenprostalene on canine corpus luteum and subsequent recurrence of estrus fecundity" *Journal of veterinary medical science* 64 (9), 2002, pp 807-811.
11. Hori T., Akikawa T., Kawakami E., Tsutsui T.: "Fenprostalene-induced abortion in bitches" *Journal of veterinary medical science* 64 (11), 2002, pp 993-998.
12. Kirihiro N., Naganawa A., Hori T., Kawakami E., Tsutsui T.: "Influence of a PGF2 α -analogue, Etiproston Tromethamine, on the functional corpus luteum of dogs" *Journal of veterinary medical science* 67 (1), 2005, pp 1-6.
13. Concannon P.W., Weinstein P., Whaley S., Frank D.: "Suppression of luteal function in dogs by luteinizing hormone antiserum and bromocriptine" *Journal of Reproduction and Fertility* 81, 1987, pp 175-180.
14. Nothling J.O., Gerber D., Gerstenberg C., Kaiser C., Dobeli M.: "Abortifacient and endocrine effects of metergoline in beagle bitches during the second half of gestation" *Theriogenology* 59, 2003, pp 1929-1940.
15. Onclin K., Silva L.D., Donnay I., Verstegen J.P.: "Luteotropic action of prolactin in dogs and the effects of a dopamine agonist, cabergoline" *Journal of Reproduction and Fertility Supplement* 47, 1993, pp 403-409.
16. Post K., Evans L.E., Jöchle W.: "Effects of prolactin suppression with cabergoline on the pregnancy of the bitch" *Theriogenology* Vol. 29, No. 6, June 1988, pp 1233-1243.
17. Gobello C., Castex G., Corrada Y., Klima L., de la Sota R.L., Rodriguez R.: "Use of prostaglandins and bromocriptine mesylate for pregnancy termination in bitches" *Journal of American Veterinary Medical Association*, Vol. 220, No. 7, April 1, 2002, pp 1017-1019.
18. Onclin K., Verstegen J.P.: "Comparisons of different combinations of analogues of PGF-2 alfa and dopamine agonists for the termination of pregnancy in dogs" *The Veterinary Record* 144, 1999, pp 416-419.
19. Onclin K., Verstegen J.P.: "Practical use of a combination of a dopamine agonist and a synthetic prostaglandin analogue to terminate unwanted pregnancy in dogs" *Journal of Small Animal Practice* 37, 1996, pp 211-216.
20. Onclin K., Silva L.D.M., Verstegen J.P.: "Termination of unwanted pregnancy in dogs with the dopamine agonist, cabergoline, in combination with the a synthetic analog of PGF-2 alfa, either cloprostenol or alphaprostol" *Theriogenology* 43, 1995, pp 813-822.
21. Concannon P.W., Yeager A., Frank D., Iyampillai A.: "Termination of pregnancy and induction of premature luteolysis by the antiprogesterone, mifepristone, in dogs" *Journal of Reproduction and Fertility* 88, 1990, pp 99-104.
22. Fieni F., Bruyas J.F., Battut I., Tainturier D.: "Clinical use of antiprogesterins in the bitch" In: *Recent Advances in Small Animal Reproduction*, Concannon P.W., England G., Verstegen J. and Linde-Forsberg C., International Veterinary Information Service (IVIS), 2001.
23. Fieni F., Marnet P.G., Martal J., Siliart B., Riou F., Bernard F., Tainturier D., Bruyas J.F.: "Efficacy, safety and hormonal kinetics in pregnancy termination in bitches with an antiprogesterin: aglepristone (RU 534)" *Advances in dog, cat and exotic carnivore reproduction*, Oslo, Norway, 2000.
24. Fieni F., Martal J., Marnet P.G., Siliart B., Bernard F., Riou M., Bruyas J.F., Tainturier D.: "Hormonal variation in bitches after early or mid-pregnancy termination with aglepristone (RU 534)" *Journal of Reproduction and Fertility Supplement* 57, 2001, pp 243-248.
25. Fieni F., Merot J., Lefay M.P., Tainturier D., Bruyas J.F.: "Mid-pregnancy termination in bitches with an antiprogesterin: aglepristone (RU 534)" *Advances in dog, cat and exotic carnivore reproduction*, Oslo, Norway, 2000.
26. Galac S., Kooistra H.S., Butinar J., Bevers M.M., Dieleman S.J., Voorhout G., Okkens A.C.: "Termination of mid-gestation pregnancy in bitches with a progesterone receptor antagonist" *Theriogenology* 53, 2000, pp 941-950.

- **Potente azione antimicotica e battericida su gram + e gram -**
- **Basso rischio di resistenza e non ototossico**
- **Attività acaricida**
- **Azione rapida: remissione dei sintomi in soli 7 giorni**



Via M. Buonarroti, 23
Cologno Monzese - MI

02/27077
www.vetlab.it