

## Gebruik van progestagenen bij de teef en de kattin: een enquête bij Vlaamse kleine huisdierenpraktijken

*Administration of progestagens to the bitch and the cat: a survey among Flemish small animal veterinary practices*

<sup>1</sup>B. Maddens, <sup>2</sup>T. Rijsselaere, <sup>2</sup>J. Dewulf, <sup>2</sup>A. Van Soom

<sup>1</sup>Vakgroep Farmacologie, Toxicologie en Biochemie

<sup>2</sup>Vakgroep Voortplanting, Verloskunde en Bedrijfsdiergeneeskunde

Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke

Bert.Maddens@UGent.be

### SAMENVATTING

Het toedienen van progestagenen bij de teef en de kattin voor de controle van de oestrus impliceert risico's op het optreden van reproductieve en niet-reproductieve nevenwerkingen. Andere anticonceptieve methoden, zoals chirurgische sterilisatie, vormen een volwaardig alternatief. Het doel van dit artikel was na te gaan hoe en in welke mate progestagenen gebruikt worden in de kleine huisdierenpraktijk. Deze informatie werd verzameld door middel van een enquête die beantwoord werd door 80 Vlaamse dierenartsen.

Chirurgische sterilisatie wordt door 98% van de dierenartsen aan de eigenaar aangeraden voor de controle van loopsheid of krolsheid van zijn dier. Toch worden progestagenen bij de teef en de kattin nog door respectievelijk 71% en 58% van de praktijken gebruikt. Bij de teef worden vooral de injecteerbare formuleringen van medroxyprogesteronacetaat en proligeston aangewend; bij de kattin de orale toediening van megestrolacetaat. Een toenemende eetlust en gewicht, melkklierneoplasie en cysteuze endometriumhyperplasie/pyometra zijn de nevenwerkingen die door dierenartsen bij beide diersoorten het meest gezien worden.

### ABSTRACT

Progestagens can be used to control the estrus of bitches and cats for contraceptive purposes. This implies the occurrence of both reproductive and non-reproductive side effects. However, other contraceptive methods such as surgical sterilization are alternatives of equal value. To investigate this matter, a survey about the use of progestagens in small animal practices was sent to 120 Flemish veterinarians, 80 of whom responded. The results show that surgical sterilization is recommended by 98% of the veterinarians when owners require heat control of their animal. Nevertheless, the use of progestagens remains popular, with 71% of the practices using them with dogs and 58% using them with cats. The injectable formulations of medroxyprogesterone acetate and proligestone are mostly used in bitches, while the oral administration of megestrolacetate is most commonly used in cats. Increased appetite and body weight, neoplasia of the mammary gland and cystic endometrial hyperplasia/pyometra complex were the side effects most commonly noticed by veterinarians in both species.

### INLEIDING

Progestagenen zijn synthetische derivaten van progesteron. Bij de teef en de kattin vormen zij een hormonale methode voor de controle van loopsheid, respectievelijk krolsheid. Het gebruik ervan is een alternatief voor chirurgische sterilisatie of andere medicamenteuze anticonceptieve methoden (Kutzler en Wood, 2006). Progestagenen kunnen toegediend worden bij de aanvang van de pro-oestrus en zo het verdere verloop van de opkomende oestrus onderdrukken (oestrussuppressie) of vóór de te verwachten loopsheid-/krolsheidperioden zodat er een permanente onderdrukking is van de oestrus (oestruspreventie). Zij kunnen daarnaast ook gebruikt worden voor de behandeling van andere, al dan niet reproductieve

aandoeningen, zoals hypoluteïnisme, hypofysaire dwerggroei en huid- en gedragsproblemen (Gosselin *et al.*, 1981; Kooistra *et al.*, 1998; Kustritz, 2001; Jelsma, 2003). Het exacte mechanisme van de anticonceptieve werking van progestagenen is nog steeds niet duidelijk (Schaefer-Okkens en Kooistra, 1996; Beijerink *et al.*, 2007). Sommige auteurs spreken van een gecombineerde negatieve feedback op de hypothalamus en de hypofyse (England, 1998; Romagnoli en Concannon, 2003). Volgens anderen is er enkel een negatieve feedback op de hypofyse-voorkwab (Pineda, 1989; Noakes *et al.*, 2001; Kutzler en Wood, 2006). De antigonadotrope werking wordt echter algemeen aanvaard. Vroeger werd aangenomen dat progestagenen de basale gonadotropinesecretie (LH en FSH) niet verminderen maar de stijging van

de pulsatieve gonadotropinesecretie tegengaan. Daardoor werd de LH- en FSH-piek verhinderd (England, 1998; Romagnoli en Concannon, 2003). Onlangs werd echter aangetoond dat medroxyprogesteronacetaat inderdaad de basale LH-concentraties niet beïnvloedt, maar wel een toegenomen basale FSH-concentratie veroorzaakt (Beijerink *et al.*, 2007).

Talrijke fysiologische effecten van endogeen progesteron worden ook gezien na de toediening van progestagenen. De meeste progestagenen hebben echter een veel grotere affiniteit met de progesteronreceptor en kunnen daardoor meer uitgesproken fysiologische effecten uitlokken (Selman *et al.*, 1996). Klinisch kan dit zich vertalen in de nevenwerkingen van de molecule, hoewel deze vooral gelinkt zijn aan de dosering die gebruikt wordt en de duur van de behandeling (Von Berky en Townsend, 1993; Schaefer-Okkens en Kooistra, 1996). Daarnaast zijn de fysiologische status van het dier, de leeftijd en de eventuele aanwezigheid van subklinische aandoeningen van groot belang bij het klinisch tot expressie komen van de nevenwerkingen (Romagnoli en Concannon, 2003). Omwille van die talrijke nevenwerkingen, zoals een toegenomen eetlust en gewicht, melkklierhyperplasie en -neoplasie, cysteuze endometriumhyperplasie (CEH)/pyometra, acromegalie en diabetes mellitus, ontstond een zoektocht naar andere medicamenteuze methoden voor de controle van de oestrus bij de teef en de kattin (Kutzler en Wood, 2006). Deze niet-chirurgische alternatieven voor progesteron worden in andere landen vaak al toegepast. Het gebruik van androgenen, zoals dat in de USA gebeurt, heeft echter bij de teef en de kattin ook te veel nevenwerkingen om hier toegepast te worden. Gonadotropine releasing hormone (GnRH) agonisten, zoals deslorelin, zijn in bepaalde landen, zoals Australië, Nieuw-Zeeland en sinds kort ook België, op de markt gebracht voor de contraceptie bij de reu. Dit preparaat zal binnenkort waarschijnlijk ook een licentie krijgen voor zijn toepassing als contraceptivum bij de teef (Rubion *et al.*, 2006; Trigg *et al.*, 2006). Ook onderzoek naar immunocontraceptie zou een interessant alternatief zijn voor de controle van de reproductie bij gezelschapsdieren. Bij dit proces wordt het immuunstelsel van het dier gebruikt om de eigen fertiliteit of dracht te blokkeren. Het concept is hetzelfde als bij de vaccins tegen bacteriële of virale agentia (Kutzler en Wood, 2006; Purswell en Kolster, 2006), maar er zijn momenteel nog geen betrouwbare methoden ontwikkeld. Daarom is men in de diergeneeskunde in België nog steeds aangewezen op de progestativa als men aan tijdelijke of niet-chirurgische anticonceptie wil doen bij gezelschapsdieren. De progestagenen megestrolacetaat (MA), medroxyprogesteronacetaat (MPA) en proligeston (PROL) worden hierbij het frequentst gebruikt.

In een enquête die naar een aantal Vlaamse kleine huisdierenpraktijken werd verstuurd, wordt nagegaan hoe en in welke mate progestagenen gebruikt worden en of de veelvuldig door de literatuur geciteerde

nevenwerkingen daadwerkelijk worden waargenomen bij de verschillende producten.

## MATERIAAL EN METHODEN

De enquête bestond uit 10 vragen en werd verstuurd naar 120 willekeurig gekozen Vlaamse kleine huisdierenpraktijken. Deze selectie gebeurde op basis van een lijst dierenartsen ingeschreven bij de Orde der Dierenartsen.

Vraag 1 en 2 handelen over het algemene kader van de praktijk. Vervolgens wordt in vraag 3 en 4 gepeild naar wat de dierenarts aanraadt als oestruscontrole, naar het al dan niet gebruiken van progestagenen in zijn of haar praktijk en naar wat de redenen zijn voor het niet toedienen van progestagenen. Vraag 5, 6 en 7 handelen over de indicaties voor het gebruik van progestagenen, de voordelen daarvan en de visie van de dierenarts (voor- of tegenstander en de bijhorende reden). Vraag 8 gaat over de producten die in de praktijk aangewend worden en wat de voorkeursproducten zijn bij de teef en de kattin. Voor deze voorkeursproducten wordt in vraag 9 (teef) en 10 (kattin) gevraagd naar het behandelingsschema dat de dierenarts hanteert, de nevenwerkingen die hij of zij ziet bij het gebruik van het product, naar de duur tot de oestrus terugkeert en het aantal cycli of seizoenen dat het product opeenvolgend toegediend wordt.

Tachtig enquêtes werden verstuurd per post naar kleine huisdierenpraktijken verspreid over Vlaanderen. Veertig enquêtes werden persoonlijk afgegeven. De gegevens werden achteraf gerangschikt en verwerkt. Enkel volledig ingevulde enquêtes kwamen hiervoor in aanmerking.

Per product werd een lijst bekomen van het aantal dierenartsen die een bepaalde nevenwerking ziet na de toediening van hun voorkeursproduct. Om na te gaan of op basis van deze lijst een bepaalde nevenwerking meer voorkomt bij een product dan bij een ander, werd logistische regressie uitgevoerd met SPSS 15.0. Deze analyses werden uitgevoerd op de meest voorkomende nevenwerkingen afzonderlijk en op het totaal aantal aangeduide nevenwerkingen bij dat product. Het significantieniveau werd bepaald op  $P = 0,05$ .

## RESULTATEN

### Respons op de enquête

Van de 120 enquêtes werden er 80 volledig ingevuld en terugbezorgd (67%). Van deze 80 waren er 39 afkomstig van eenmanspraktijken (49%) en 41 van groepspraktijken (51%).

### Loopsheid- en krolsheidpreventie

Op de vraag wat dierenartsen aanraden wanneer een teef wordt aangeboden voor loopsheidpreventie, adviseerden 78 van de 80 dierenartsen chirurgische sterilisatie (97,5%). Vijf raden zowel chirurgie als het gebruik van progestagenen aan (6,3%) en twee

**Tabel 1. Voordelen bij het gebruik van progestagenen voor oestruscontrole bij de teef en de kattin.**

	Teef	Kattin
Omkeerbaarheid	47 (82%)	25 (54%)
Prijs	19 (33%)	27 (59%)
Geen chirurgische ingreep nodig	10 (18%)	4 (9%)
Efficaciteit	9 (16%)	5 (11%)
Geen risico op urine-incontinentie	6 (11%)	
Geen risico op verandering van vachtstructuur	5 (9%)	
Duur van de behandeling	3 (5%)	3 (7%)
Nabehandeling door eigenaar		9 (20%)
Andere (bijv. (*))	7 (12%)	12 (26%)
Totaal aantal praktijken	57	46

(\* ) Geen voordelen, gebruik bij zwerfkatten, tijdelijke oplossing tot chirurgische sterilisatie.

dierenartsen enkel progestagenen (2,5%). Voor krolsheidpreventie bij de kattin adviseren eveneens 78 van de 80 dierenartsen chirurgische sterilisatie (97,5%). Drie dierenartsen stellen zowel chirurgische sterilisatie als progestagenen voor (3,8%) en twee dierenartsen raden het gebruik van progestagenen als manier van krolsheidpreventie aan (2,5%). In de 80 praktijken worden geen androgenen of immunologische methoden voor de oestruspreventie bij de teef of de kattin gebruikt.

### Gebruik van progestagenen

#### Frequentie

In 57 van de 80 praktijken worden progestagenen bij de teef gebruikt (71%). Zesenviertig van de 80 praktijken dienen progestagenen bij de kattin toe (58%). Negentien van de 80 praktijken (24%) gebruiken geen progestagenen bij de teef, noch bij de kattin. Zowel bij de teef (96%) als de kattin (85%) zijn de nevenwerkingen de belangrijkste redenen om progestagenen niet te gebruiken. De gebrekkige efficaciteit van de producten en de hoge prijs komen respectievelijk op de tweede en derde plaats.

#### Indicaties

Alle 57 dierenartsen die progestagenen bij de teef gebruiken, dienen deze toe met het oog op de controle van loopsheid (100%). Daarnaast wendden 11 van de 57 ze ook aan voor de behandeling van schijndracht (19%), één voor metrorragie (2%) en één voor huidproblemen (2%). Bij de kattin gebruiken alle 46 dierenartsen progestagenen voor de controle van krolsheid (100%). Vijf van de 46 dienen ze ook toe bij andere indicaties (10,9%): twee bij huidproblemen (4,3%), één bij gedragsproblemen (2,2%), één bij onzindelijkheid (2,2%) en één dierenarts specificeerde de reden niet (2,2%). Hypoluteïnisme als een mogelijke oorzaak van herhaaldelijke abortus wordt door geen enkele dierenarts aangeduid als indicatie bij de teef noch bij de kattin.

#### Voordelen

Bij de teef komt het feit dat progestagenen geen definitieve methode van anticonceptie zijn op de eerste plaats (82%), gevolgd door de prijs ervan (33%). Bij de kattin is de prijs het belangrijkste voordeel voor het gebruik van progestagenen als anticonceptieve methode (59%), gevolgd door de omkeerbaarheid van de behandeling (54%) (Tabel 1).

#### Visie van de Vlaamse dierenarts

Tweeënvijftig van de 57 (91%) en 39 van de 46 (85%) dierenartsen die progestagenen bij respectievelijk de teef en de kattin gebruiken, zijn tegen het gebruik van progestagenen voor loopsheid- of krolsheidcontrole. De weigering van de eigenaar tot chirurgische sterilisatie en de mogelijkheid om nog te kweken met het dier vormen de belangrijkste redenen om progestagenen te gebruiken.

#### Producten

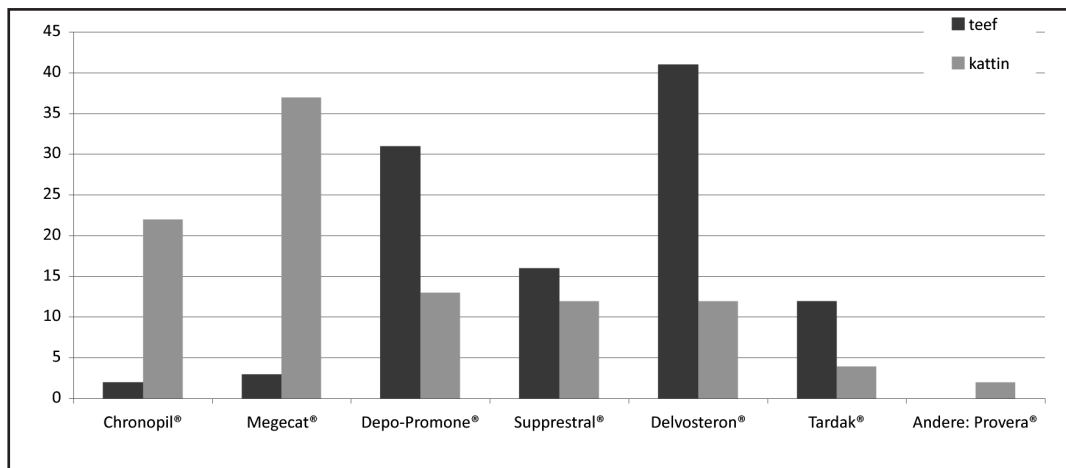
Bij de teef worden de injecteerbare producten het meest frequent gebruikt, met vooral Depo-Promone® (MPA) en Delvosteron® (PROL), en bij de kattin vooral Megecat® en Chronopil® (orale formuleringen van MA) (Figuur 1).

#### De meest gebruikte producten bij de teef

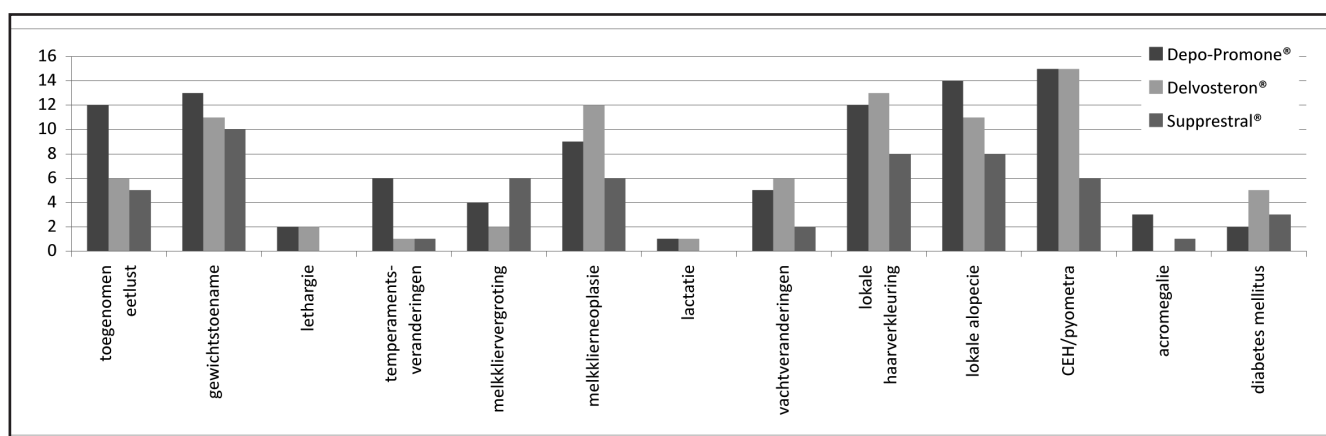
Vierentwintig van de 57 dierenartsen gebruiken Depo-Promone® het meest (42%), 20 gebruiken Delvosteron® (35%) en 13 Supprestral® (23%).

Deze producten worden vooral gebruikt voor de oestruspreventie, met uitzondering van Delvosteron® dat ook frequent voor oestrussuppressie toegepast wordt (45% van de dierenartsen gebruikt Delvosteron® als voorkeursproduct). De producten worden iets meer voor tijdelijk uitstel dan voor permanent uitstel van de oestrus gebruikt (84% tegenover 53%). Acht procent van de dierenartsen die Depo-Promone® gebruiken, wendt het aan voor schijndracht.

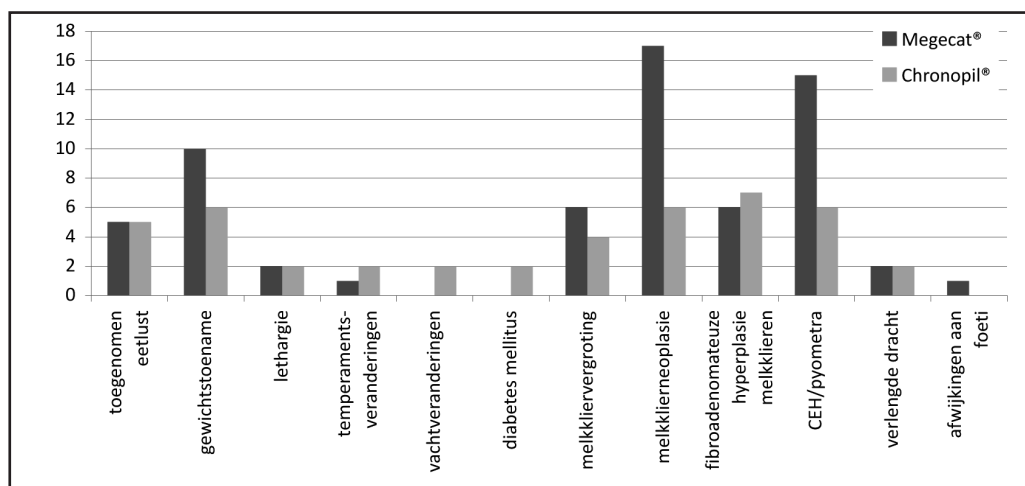
De behandelingsschema's die door de dierenartsen



**Figuur 1.** Producten die gebruikt worden voor de oestruscontrole bij de teef en de kattin door Vlaamse dierenartsen.



**Figuur 2.** Nevenwerkingen bij het gebruik van Depo-Promone®, Delvosteron® en Supprestral® bij de teef gezien door Vlaamse dierenartsen (aantallen op basis van 24 dierenartsen die Depo-Promone® als voorkeursproduct toedienen, 20 Delvosteron® en 13 Supprestral®).



**Figuur 3.** Nevenwerkingen bij het gebruik van Megecat® en Chronopil® bij de kattin gezien door Vlaamse dierenartsen (aantallen op basis van 24 dierenartsen die Megecat® als voorkeursproduct toedienen en 9 Chronopil®).

gehanteerd worden, stemmen grotendeels overeen met de richtlijnen van de fabrikant die in de bijsluiting vermeld staan.

Gewichtstoename, toegenomen eetlust, melkklier-vergroting en -neoplasie, huidveranderingen ter hoogte van de injectieplaats en CEH/pyometra zijn de meest frequent opgemerkte nevenwerkingen (Figuur 2). Er worden geen statistisch significante verschillen tussen de verschillende producten gevonden in de frequentie van het optreden van deze meest voorkomende nevenwerkingen ( $P > 0,05$ ). Op basis van de enquête kan niet worden afgeleid dat een van de producten (Depo-Promone<sup>®</sup>, Delvosteron<sup>®</sup> of Supprestral<sup>®</sup>) meer of minder nevenwerkingen geeft dan een ander ( $P = 0,918$ ). Afwijkingen van foeti en een verlengde dracht worden door geen enkele dierenarts aangeduid als nevenwerkingen.

Binnen de 6 tot 12 maanden na het einde van de behandeling wordt voor alle producten een terugkeer naar de loopsheid opgemerkt door 43 dierenartsen (86%). Zeven van de 50 dierenartsen (14%) melden een langere periode dan 12 maanden tussen de beëindiging van de toediening en de eerstvolgende loopsheid. Het antwoord van 7 dierenartsen ontbrak voor dit onderdeel.

Twintig van de 47 dierenartsen (43%) dienen de producten maximum 3 tot 4 opeenvolgende cycli toe, wat ongeveer overeenkomt met maximum twee opeenvolgende jaren. Zevenentwintig dierenartsen dienen ze langer dan 4 cyli toe (57%), waarvan 16 langer dan 8 cycli (34%). Tien dierenartsen vulden deze vraag niet in.

#### De meest gebruikte producten bij de kattin

Vierentwintig van de 46 dierenartsen gebruiken het meest Megecat<sup>®</sup> bij de kattin (52%), 9 geven de voorkeur aan Chronopil<sup>®</sup> (20%), de eerste keuze van 5 dierenartsen voor krolsheidcontrole is Supprestral<sup>®</sup> (11%) en nog 5 andere opteren voor Depo-Promone<sup>®</sup> (11%). Daarnaast geeft telkens één dierenarts de voorkeur aan Delvosteron<sup>®</sup>, Tardak<sup>®</sup> of Provera<sup>®</sup> als favoriete progestativum bij de kattin. De orale formuleringen worden dus het meest gebruikt bij de kattin: 34 van de 46 dierenartsen opteren ervoor (74%). Twaalf dierenartsen verkiezen de injecteerbare producten (26%).

De orale producten worden gebruikt voor zowel de suppressie als preventie van krolsheid, de injecteerbare producten hoofdzakelijk voor de preventie ervan. Hoewel de fabrikanten van Chronopil<sup>®</sup> en Depo-Promone<sup>®</sup> het product afraden voor oestrussuppressie, gebruikt een beperkt aantal dierenartsen het toch voor deze indicatie. Ook hier volgt het overgrote deel van de dierenartsen de richtlijnen van de fabrikant omtrent het behandelingsschema op.

Gewichtstoename, toegenomen eetlust, melkklier-aandoeningen en CEH/pyometra zijn de meest vastgestelde nevenwerkingen bij het gebruik van de orale formuleringen (Figuur 3). Lactatie en adrenocorticale suppressie worden niet gezien. Er kunnen

geen statistisch significante verschillen tussen Megecat<sup>®</sup> en Chronopil<sup>®</sup> aangetoond worden in de frequentie van het optreden van de bovenvermelde vaak voorkomende nevenwerkingen ( $P > 0,05$ ). Als uitzondering hierop wordt fibroadenomatieuze hyperplasie van de melkklieren meer gezien bij het gebruik van Chronopil<sup>®</sup> dan Megecat<sup>®</sup>. Wanneer nagegaan wordt of het totaal aantal voorkomende nevenwerkingen tussen beide producten verschilt, wordt geconstateerd dat Chronopil<sup>®</sup> meer nevenwerkingen veroorzaakt dan Megecat<sup>®</sup> ( $P < 0,01$ ).

Bij de injecteerbare producten worden eveneens huidveranderingen opgemerkt. Metabole en endocriene nevenwerkingen worden bij deze niet gerapporteerd.

Veertien van de 23 dierenartsen (61%) die Megecat<sup>®</sup> en Chronopil<sup>®</sup> gebruiken, stellen een terugkeer naar krolsheid vast tussen 1 tot 4 weken na het einde van de behandeling. Het aantal opeenvolgende seizoenen dat deze producten gebruikt worden, is zeer variabel: 9 van de 22 dierenartsen (41%) dienen het maximum 4 krolsheidseizoenen toe en 11 dienen het langer toe (50%). Elf dierenartsen vulden deze vraag niet in. Supprestral<sup>®</sup> en Depo-Promone<sup>®</sup> worden vooral gebruikt voor een langere termijn, met telkens 2 dierenartsen van de 5 die het product gedurende 4 tot 8 seizoenen toedienen (40%).

#### DISCUSSIE

Enkele resultaten uit de enquête vallen op. Vooreerst is er de aanvaardbare tot hoge respons op de enquête. Daarnaast blijkt duidelijk dat progestagenen voornamelijk gebruikt worden voor de controle van de oestrus, ook al raadt de dierenarts in de eerste plaats chirurgische sterilisatie aan. De overgrote meerderheid van de dierenartsen is dan ook tegenstander van het gebruik van progestagenen voor loopsheid- of krolsheidcontrole. Toch worden ze nog frequent toegediend, ondanks de vele nevenwerkingen die ermee gepaard gaan.

De populatie dierenartsen die de enquête beantwoordde, was gelijk verdeeld in éénmans- en groepspraktijken. De hoge respons van de at random geselecteerde praktijken kan duiden op een sterke interesse van de praktiserende dierenarts voor dit onderwerp. De controle van loopsheid of krolsheid is dan ook een zeer frequente vraag van eigenaars van gezelschapsdieren.

Chirurgische sterilisatie en progestagenen blijken de meest gebruikte anticonceptieve methoden te zijn. Naast het definitief karakter van de chirurgie en bijgevolg de eenmaligheid van de ingreep, biedt deze manier het voordeel als preventie te dienen voor bepaalde reproductieve ziekten, zoals melkklierneoplasieën. Androgenen, immunologische of andere contraceptieve methoden worden niet gebruikt, wat logisch is omdat deze producten momenteel niet commercieel beschikbaar zijn in België voor anticonceptie bij de teef ([www.bcfi-vet.be](http://www.bcfi-vet.be)). Van deze alternatieven lijkt het gebruik van de langwerkende

GnRH-agonist, deslorelin, als implant het meest beloftevol om in de toekomst aan oestruscontrole en drachtpreventie te doen (Gobello, 2007). De laatste tien jaar werden er trouwens verschillende nieuwe hormonen op de Europese markt gebracht voor diverse toepassingen in verband met de reproductie van kleine huisdieren (Gobello, 2006).

Ongeveer een kwart van de praktijken gebruikt geen progestagenen meer bij de teef, noch bij de kattin. Bij de dierenartsen die deze producten wel nog toedienen, is de overgrote meerderheid tegenstander. De omkeerbaarheid van progestagenen als anticonceptieve methode en het feit dat veel eigenaars tegenstanders zijn van chirurgische sterilisatie zijn de belangrijkste redenen om toch progestagenen te gebruiken. Ethische overwegingen, de kostprijs en gedragsveranderingen kunnen voor eigenaars redenen zijn om chirurgische sterilisatie te weigeren (Kutzler en Wood, 2006). Daarnaast vinden veel dierenartsen de prijs van een medicamenteuze methode voor oestruscontrole een voordeel ten opzichte van de chirurgische sterilisatie, terwijl anderen de prijs van een behandeling met progestagenen net te hoog vinden. Nochtans zal de kostprijs van een langdurige behandeling met progestagenen op lange termijn waarschijnlijk vergelijkbaar zijn met de eenmalige hoge kost van een chirurgische sterilisatie. Zo bedraagt een levenslange anticonceptieve behandeling voor een hond van 20 kg met Delvosteron<sup>®</sup> om en bij de 200 euro, met Depo-Promone<sup>®</sup> ongeveer 120 euro. Hierbij dienen nog de consultaties geteld te worden (500 euro). Voor een kattin zal een behandeling met Megecat<sup>®</sup> gedurende elk krolsheidseizoen van haar leven ongeveer 150 euro kosten, zonder dierenartsvisites. De gemiddelde prijs van een ovariëctomie bedraagt voor een grote hond ( $\pm 20$  kg) ruwweg 350 euro en voor een kattin rond de 110 euro. Beide prijzen zijn sterk praktijkafhankelijk. Daarenboven dient de eventuele behandeling van mogelijke nevenwerkingen ten gevolge van het langdurig toedienen van progestagenen mee in de prijs berekend te worden.

Enkele dierenartsen gebruiken progestagenen niet alleen voor oestruscontrole. Ook voor schijndracht bij de teef worden ze aangewend. Initieel kunnen de symptomen verbeteren wegens de negatieve feedback op de secretie van prolactine door de hypofyse. Bij het stopzetten van de therapie treedt echter een situatie op die gelijkaardig is met deze bij een teef gedurende de tweede helft van de metoestrus: de dalende spiegels van progestagenen induceren de vrijstelling van prolactine en de symptomen kunnen opnieuw optreden. Andere farmaca, zoals de ergolinederivaten, zijn meer geschikt voor de behandeling van schijndracht (Romagnoli en Concannon, 2003).

Er is geen enkele indicatie om progestagenen toe te dienen bij een uterusbloeding na de partus bij de teef (metrorragie). Chirurgie blijft in veel gevallen aangewezen als behandeling. Nochtans worden in veel bijsluiters schijndracht en metrorragie vermeld als mogelijke indicaties en gebruiken sommige dierenartsen dan ook daarvoor progestagenen. Romagnoli en

Concannon (2003) zien deze aandoeningen als tegenindicaties.

Het gebruik van progestagenen als behandeling van huidproblemen is controversieel en wordt met wisselend succes toegepast (Romagnoli en Concannon, 2003). De corticoïde werking van progestagenen ligt aan de basis van deze toepassing. Enkele auteurs beschrijven het gebruik van megestrolacetaat bij miliaire dermatitis, eosinofiel granuloomcomplex en van proligeston bij vlooiën-allergiedermatitis bij de kat (Gosselin *et al.*, 1981; Weeber, 1985). Agressie werd met succes behandeld met progestagenen bij de hond en de kat (Knol en Egberink-Alink, 1989). Het gebruik ervan zou meer geschikt zijn bij mannelijke dieren (Jelsma, 2003). Er zijn echter zowel voor dermatologische als gedragsproblemen talrijke farmacologische alternatieven beschikbaar die minder nevenwerkingen veroorzaken dan progestagenen.

Proligeston en MPA werden reeds met succes gebruikt bij de behandeling van congenitale dwerggroei bij de hond. Zij induceren namelijk de vorming van groeihormoon in de melkklier dat bij de hond in de circulatie komt waar het het tekort aan hypofysaire groeihormoon opvangt (Selman, 1995; Kooistra *et al.*, 1998; Romagnoli en Concannon, 2003). Geen enkele van de geënquêteerde Vlaamse dierenartsen wendt echter progestagenen aan voor deze aandoening, die ook niet frequent voorkomt.

De injecteerbare formuleringen van MPA (Depo-Promone<sup>®</sup> en Supprestral<sup>®</sup>) en PROL (Delvosteron<sup>®</sup>) worden het meest gebruikt bij de teef. De cyclus van de teef leent zich hier ook makkelijker toe dan die van de kattin: het tijdstip van de eerste toediening kan eenvoudig bepaald worden aan de hand van vaginale cytologie en de herhaling van de injectie dient pas enkele maanden later te gebeuren. Daarnaast is de efficaciteit van deze methode hoog (Romagnoli en Concannon, 2003). Deze producten worden het meest voor de preventie van de oestrus gebruikt.

Proligeston wordt iets frequenter gebruikt dan MPA. Dit komt overeen met wat in de literatuur aangeraden wordt. De zwakkere progestatieve werking van PROL, de vaak lagere doseringen en minder geconcentreerde formuleringen zouden belangrijke voordelen zijn ten opzichte van MPA (Schaefer-Okkens en Kooistra, 1996; Selman *et al.*, 1996). De introductie van PROL als nieuwe progestatieve molecule met minder nevenwerkingen zette aan tot verder onderzoek. Zo onderzocht Selman (1995) het verschil tussen PROL en MPA op de groeihormoonproductie, glucosehomeostase en de hypothalamo-hypofysaire-adrenocorticale as bij de teef. In deze studie werden dosissen dubbel zo hoog als aanbevolen door de fabrikant gebruikt en aan een hogere frequentie toegediend. De onderzoeker kwam tot de conclusie dat beide producten in gelijkaardige mate acromegalie, diabetes mellitus en adrenocorticale suppressie kunnen veroorzaken. Bovendien werd eenzelfde prevalentie van benigne melkkliertumoren gezien. Meer dan 50% van de met PROL behandelde

teven ontwikkelde tastbare melkkliernodules. Deze resultaten verschillen merkbaar met de resultaten van het onderzoek van van Os *et al.* (1981). Daarin werd na de toediening van MPA volgens aanbevolen dosis gedurende een gelijkaardige periode bij een groter aantal teven melkkliernodules opgemerkt dan bij teven behandeld met PROL. De dosering en de frequentie van de toediening verschilden echter in beide onderzoeken. In aansluiting daarmee concludeerde Selman (1995) dat enkel farmacokinetische verschillen tussen MPA en PROL of het gebruik van lagere doses PROL in de oestruspreventie de geclaimde voordelen van PROL ten opzichte van MPA met betrekking tot de ontwikkeling van acromegalie en melkkliertumoren kan verklaren.

Bij de kattin wordt vooral de orale toediening van MA (Megecat® en Chronopil®) aangewend voor de oestruscontrole en vooral -preventie. Nochtans zijn de injecteerbare producten PROL en MPA in België ook geregistreerd voor gebruik bij de kattin. Dit kan mogelijk verklaard worden door de kortere werkingsduur van MA die zo meer geschikt is voor de kortere oestrusperiode van de kattin dan die van de teef. Bovendien is de kans op dekking kort na het voor de eerste maal toedienen van progestativa groter bij de kat dan bij de teef. Het toedienen van langwerkende progestagenen aan een drachtige kattin leidt dan ook tot een verlengde dracht met de bijhorende risico's (Verstegen, 1998). In de enquête werden afwijkingen van foeti en een verlengde dracht bij de teef door geen enkele dierenarts aangeduid als een nevenwerking. Hoogstwaarschijnlijk dienen dierenartsen dan ook met de nodige voorzorg en de bijhorende diagnostische middelen progestagenen toe indien er een kans bestaat dat de teef gedekt is. Cryptorche mannelijke foeti, gemasculiniseerde vrouwelijke foeti en een verlengde dracht kunnen immers uitgelokt worden bij het toedienen van progestagenen gedurende de dracht (England, 1998; Romagnoli en Concannon, 2003).

De talrijke nevenwerkingen vormen voor dierenartsen de belangrijkste reden om progestagenen zo weinig mogelijk te gebruiken. Ze werden reeds uitgebreid beschreven in de literatuur (Misdorp, 1991; Von Berky en Townsend, 1993; Selman, 1995; Chatdarong *et al.*, 2005). Dit feit kan bijdragen tot het besef dat progestagenen met een zekere voorzichtigheid aangewend dienen te worden. Mogelijk volgen dierenartsen, wanneer ze beslissen om toch progestagenen te gebruiken, deze patiënten zorgvuldig op met het oog op klinische uitingen van de nevenwerkingen (Romagnoli en Concannon, 2003). In die enquête werd echter niet gepeild naar de monitoring van dieren die met progestagenen behandeld worden.

Een toegenomen eetlust en gewicht, melkklierneoplasië en CEH/pyometra zijn de meest frequent waargenomen nevenwerkingen bij het gebruik van progestagenen bij zowel de teef als de kattin. Endocriene en metabole afwijkingen worden echter zelden gezien. Deze zijn dan ook vaak gelinkt met hogere doseringen (Watson *et al.*, 1989; Church

*et al.*, 1994; Selman, 1995). Er blijkt ook geen significant verschil te bestaan tussen de verschillende producten wat betreft het optreden van bepaalde nevenwerkingen. Dit staat in contrast met wat van Os *et al.* (1981) beweerden aangaande het gebruik van PROL bij de teef. In de enquête werd echter niet gevraagd naar de incidentie van de verschillende aandoeningen bij dieren die niet behandeld werden met progestagenen. Bijgevolg kan uit dit onderzoek niet geconcludeerd worden dat het gebruik van progestagenen gerelateerd is met een hogere incidentie van bovengenoemde nevenwerkingen.

Na ongeveer 6 tot 12 maanden stelt 84 % van de dierenartsen een terugkeer naar de loopsheid vast na het gebruik van zowel PROL als MPA. In de literatuur wordt voor MPA melding gemaakt van een zeer variabele terugkeer: 0,5 tot 26 maanden met een gemiddelde van 6 maanden (Romagnoli en Concannon, 2003).

Ongeveer de helft van de dierenartsen dient progestagenen langer dan twee opeenvolgende jaren toe. Romagnoli en Concannon (2003) raden een ononderbroken behandeling van langer dan één jaar bij een ouder dier of twee jaar bij een jong gezond dier echter af.

## CONCLUSIE

Progestagenen worden nog frequent gebruikt voor de controle van de oestrus bij de teef en de kattin, meestal op uitdrukkelijke vraag van de eigenaar. Wegens de talrijke nevenwerkingen van progestagenen gaat de voorkeur van dierenartsen uit naar chirurgische sterilisatie. In de toekomst zullen GnRH-agonisten, zoals desloreline, dat ondertussen in België en Nederland al op de markt is, en immunocontraceptieve methoden, zoals GnRH-vaccins, mogelijk een volwaardig alternatief vormen. Bij de teef worden vooral MPA en PROL in injecteerbare vorm gebruikt voor de loopsheidcontrole en bij de kattin de orale toediening van MA voor de controle van krolsheid. De Vlaamse dierenarts wendt deze producten bij kleine huisdieren het meest aan voor de preventie van de oestrus en volgt hierbij de behandelingsschema's die aangeraden worden door de verschillende fabrikanten. Toegenomen eetlust en gewicht, melkklierneoplasië en CEH/pyometra zijn nevenwerkingen die het meest optreden bij het toedienen van progestagenen.

## DANKWOORD

De respons van talrijke Vlaamse dierenartsen op de enquête maakte het mogelijk om een relevant inzicht te verwerven in het gebruik van progestagenen bij kleine huisdieren. Zij worden dan ook van harte bedankt voor hun bereidwillige medewerking.

## REFERENTIES

Beijerink N.J., Bhatti S.F.M., Okkens A.C., Dieleman S.J., Mol J.A., Duchateau L., Van Ham L.M.L., Kooistra H.S.

- (2007). Adenohypophyseal function in bitches treated with medroxyprogesterone acetate. *Domestic Animal Endocrinology* 32, 63-78.
- Chatdarong K., Rungsipipat A., Axné E., Linde Forsberg C.L. (2005). Hystero-graphic appearance and uterine histology at different stages of the reproductive cycle and after progestagen treatment in the domestic cat. *Theriogenology* 64, 12-29.
- Church D.B., Watson A.D., Emslie D.R., Middleton D.J., Tan K., Wong D. (1994). Effects of proligestone and megestrol on plasma adrenocorticotrophic hormone, insulin and insulin-like growth factor-1 concentrations in cats. *Research in Veterinary Science* 56, 175-178.
- England G.C.W. (1998). Chapter 16: Pharmacological control of reproduction in the dog and the bitch. In: Simpson G., England G. and Harvey M. (Editors). *BSAVA Manual of Small Animal Reproduction and Neonatology*. 1<sup>st</sup> Edition, Iowa State Press, Iowa, p. 197-204.
- Gobello C. (2006). Dopamine agonists, anti-progestins, anti-androgens, long-term-release GnRH agonists and anti-estrogens in canine reproduction: a review. *Theriogenology* 66 (6-7), 1560-1567.
- Gobello C. (2007). New GnRH analogs in canine reproduction. *Animal Reproduction Science* 100(1-2), 1-13.
- Gosselin Y., Chalifoux A., Papageorges M. (1981). The use of megestrol acetate in some feline dermatological problems. *Canadian Veterinary Journal* 22, 382-384.
- Jelsma L. (2003). Gedragsmedicatie bij honden en katten. *Dier-en-Arts* 12, 373-378.
- Knol B.W., Egberink-Alink S.T. (1989). Treatment of problem behaviour in dogs and cats by castration and progestagen administration: a review. *Veterinary Quarterly* 11, 102-107.
- Kooistra H.S., Voorhout G., Selman P.J., Rijnberk A. (1998). Progestin-induced growth hormone (GH) production in the treatment of dogs with congenital GH deficiency. *Domestic Animal Endocrinology* 15, 93-102.
- Kustritz M.V.R. (2001). Use of supplemental progesterone in management of canine pregnancy. In: Concannon P.W., England G., Verstegen J., Linde-Forsberg C. (Editors). *Recent Advances in Small Animal Reproduction*. International Veterinary Information Service (www.ivis.org), Ithaca, New York, USA.
- Kutzler M., Wood A. (2006). Non-surgical methods of contraception and sterilization. *Theriogenology* 66, 514-525.
- Misdorp W. (1991). Progestagens and mammary tumours in dogs and cats. *Acta endocrinologica*, 125 Suppl 1, 27-31.
- Noakes D.E., Parkinson T.J., England G.C.W. (2001). Endogenous and exogenous control of ovarian cyclicity. In: Noakes D.E., Parkinson T.J., England G.C.W. (Editors). *Arthur's Veterinary Reproduction and Obstetrics*. 8<sup>th</sup> Edition. W.B. Saunders company, Philadelphia, London, p. 3-46.
- Pineda M.H. (1989). Female reproductive system. In: L.E. McDonald (editor), M.H. Pineda (associate editor). *Veterinary Endocrinology and Reproduction*. 4<sup>th</sup> Edition, Lea & Febiger, Philadelphia, p. 331-349.
- Purcell B.J., Kolster K.A. (2006). Immunoneutralization in companion animals. *Theriogenology* 66, 510-513.
- Romagnoli S., Concannon P.W. (2003). Clinical use of progestin in bitches and queens : a review. In: Concannon P.W., England G., Verstegen J., Linde-Forsberg C. (editors) *Recent Advances in Small Animal Reproduction*. International Veterinary Information Service (www.ivis.org), Ithaca, New York, USA.
- Rubion S., Desmoulins P.O., Rivière-Godet E., Kinzinger M., Salavert F., Ruten F., Flochlay-Sigognault A., Driancourt M.A. (2006). Treatment with a subcutaneous GnRH agonist containing controlled release device reversibly prevents puberty in bitches. *Theriogenology* 66, 1651-1654.
- Schaefer-Okkens A.C., Kooistra H.S. (1996). Gebruik van progestagenen. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde* 121, 335-337.
- Selman P.J. (1995). Effects of progestin administration in the dog. Doctoraatsthesis Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht.
- Selman P.J., Wolfswinkel J., Mol J.A. (1996). Binding specificity of medroxyprogesterone acetate and proligestone for the progesterone and glucocorticoid receptor in the dog. *Steroids* 61, 133-137.
- Trigg T.E., Doyle A.G., Walsh J.D., Swangchan-uthai T. (2006). A review of advances in the use of the GnRH agonist deslorelin in control of reproduction. *Theriogenology* 66, 1507-1512.
- van Os J.L., van Laar P.H., Oldenkamp E.P., Verschoor J.S. (1981). Oestrus control and the incidence of mammary nodules in bitches, a clinical study with two progestogens. *Veterinary Quarterly* 3, 46-56.
- Verstegen J.P. (1998). Chapter 17: Pharmacological control of reproduction in the cat. In: Simpson G., England G. and Harvey M. (Editors) *BSAVA Manual of Small Animal Reproduction and Neonatology*, 1<sup>st</sup> edition, Iowa State Press, Iowa, p. 219-225.
- Von Berky A.G., Townsend W.L. (1993). The relationship between the prevalence of uterine lesions and the use of medroxyprogesterone acetate for population control. *Australian Veterinary Journal* 70, 249-250.
- Watson A.D., Church D.B., Emslie D.R., Middleton D.J. (1989). Comparative effects of proligestone and megestrol acetate on basal plasma glucose concentrations and cortisol responses to exogenous adrenocorticotrophic hormone in cats. *Research in Veterinary Science* 47, 374-376.
- Weeber J.O. (1985). Vlooiënallergie en proligeston. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde* 110, 662-663.