

Utilizarea și eficacitatea implantului cu deslorelină la animalele de companie

The use and effectiveness of deslorelin implant in companion animals

Diana Mihaela Alexandru^{1,*}, Diana Larisa Ancuța², Maria Crivineanu¹

1. Universitatea de Științe Agronomice și Medicină Veterinară, Facultatea de Medicină Veterinară, București, România

2. Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare Medico-Militară „Cantacuzino”, București, România

*Corresponding author: albu.dm@gmail.com

Cuvinte cheie: *deslorelină, GnRH agonist, sterilizarea chimică*

Keywords: *deslorelin, GnRH agonist, chemical sterilization*

Rezumat

Controlul reproducerii la animalele de companie este asigurat atât prin sterilizarea chirurgicală, cât și prin administrarea medicației contraceptive. Întrucât majoritatea progestativelor prezintă frecvente efecte adverse severe, în prezent sunt mai des utilizați agoniștii cu acțiune prelungită ai hormonului de eliberare a gonadotropinei (GnRH), precum deslorelină. Avantajele implantului cu deslorelină sunt administrarea ușoară, eficiența crescută pe o perioadă îndelungată, siguranța utilizării și reversibilitatea sterilizării. În afara utilizării implantului ca metodă contraceptivă, acesta poate fi administrat în terapia unor afecțiuni precum hiperplazia benignă a prostatei sau în tratamentul tulburărilor de comportament (agresivitate, marcare excesivă). Scopul acestui scurt review este de a prezenta avantajele utilizării implantului cu deslorelină la animalele de companie și de a evidenția eficiența acestuia în controlul reproducerii acestora.

Abstract

Control of reproduction in companion animals is ensured both by surgical sterilization and by the administration of contraceptive medication. Since most progestogens have frequent severe adverse effects, long-acting gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists, such as deslorelin, are now more commonly used. The advantages of the deslorelin implant are easy administration, increased efficiency over a long period of time, safety of use and reversibility of sterilization. Apart from using the implant as a contraceptive method, it can be administered in the therapy of conditions such as benign prostatic hyperplasia or in the treatment of behavioral disorders (aggression, excessive marking). The purpose of this short review is to present the advantages of using the deslorelin implant in pets and to highlight its effectiveness in controlling their reproduction.

Introducere

Controlul reproducerii la animalele de companie devine din ce în ce mai important în prezent și reprezintă o preocupare activă a proprietarilor.

Se recurge la sterilizare/ castrare în primul rând pentru a reduce sau elimina o serie de afecțiuni care pot apărea în timp, precum cancerul mamar, ovarian, piometru la femele;

cancer testicular, hiperplazia de prostată la masculi sau diseminarea TVT (tumorilor veneriene transmisibile) dar și pentru a reduce considerabil rata abandonului animalelor de companie (12).

De-a lungul anilor, mai multe medicamente contraceptive au fost dezvoltate pentru animalele de companie, dar frecvența și severitatea efectelor adverse secundare au limitat utilizarea acestora.

Majoritatea tipurilor de progestative, orale sau injectabile, au fost evitate atât de către proprietari, cât și de veterinari, astfel că sterilizarea chirurgicală a fost cea mai folosită metodă, fiind sigură și permanentă (12, 25).

Atunci când intervenția chirurgicală nu era posibilă, controlul reproducerii a fost realizat folosind progestogeni, până în prezent, când au devenit disponibile opțiuni noi și provocatoare, cum ar fi agoniștii cu acțiune prelungită ai hormonului de eliberare a gonadotropinei (GnRH).

O nouă abordare terapeutică a fost dezvoltarea analogilor hormonului de eliberare a gonadotropinei (GnRH). GnRH este un hormon hipotalamic decapeptidic care are aceeași secvență de aminoacizi la toate mamiferele (12).

Modificările structurii decapeptidice ale unui agonist GnRH oferă două tipuri de analogi: antagoniști GnRH și agoniști GnRH.

Antagoniștii GnRH se leagă de receptorul GnRH (GnRHr) și blochează complet secreția de LH/FSH și activarea căilor de semnalizare din aval care stimulează biosinteza gonadotropinei.

Odată ce administrarea agonistului GnRH este întreruptă, animalul devine fertil, dar perioada de timp este imprevizibilă (12, 25, 26, 27).

Dezvoltarea unor implanturi eficiente cu doze mici, cu eliberare lentă, cu agonisti GnRH potenți precum deslorelina (Suprelorin, Virbac) (Figura 1) a permis ca utilizarea lor să devină larg răspândită la animalele de companie (12).



Figura 1. Implant cu deslorelină (Virbac)

Utilizarea implantului cu deslorelin la câini

Primul studiu care a implicat administrarea deslorelinei la câini masculi a fost realizat în 2001 de către Trigg și colab., și a utilizat un implant de 6 mg. Ulterior, au fost efectuate mai multe studii (Ponglowhapan și colab 2002, 2011; Junaidi și colab 2003, 2009; Romagnoli et al. 2012; Trigg și colab 2006) folosind diferite concentrații (2,1, 4,7, 6, 9,4 și 12 mg/implant).

Aceste studii au raportat că implanturile cu deslorelin reprezintă o metodă de sterilizare sigură și bine tolerată la câini (12).

În plus, este posibilă implantarea repetată și indiferent de concentrația implantului de deslorelină, în urma pierderii eficacității acestor implanturi, toți câinii tratați au atins nivelurile fiziologice de testosteron în 7-9 săptămâni, iar calitatea seminală a revenit complet.

Reluarea completă a funcției sexuale reprezintă un avantaj enorm în situațiile câinilor valoroși, folosiți pentru montă (9, 10, 11, 17, 18, 19, 22, 25, 26).

În general, o creștere a nivelurilor plasmatice este observată încă de la 20 de minute după implantarea deslorelinei (10).

Aceste niveluri scad la valori bazale după 3 zile și nu sunt detectabile la aproximativ 12 zile după implantare. Indiferent de mărime, toți câinii tratați cu un implant de deslorelină de 4,7 mg prezintă niveluri de testosteron de <0,4 ng/ml de la 22 la 33 de zile la cel puțin 180 de zile (25).

Nivelurile scăzute de gonadotropine și concentrațiile plasmatice de testosteron explică reducerea semnificativă a volumului testicular și azoospermia la câinii tratați cu deslorelină.

Relația doză-răspuns nu este exprimată în gradul de suprimare a funcției de reproducere, ci în durata supresiei, cu un implant cu eliberare lentă de 6 mg sau 9,4 mg reducând producția de testosteron și spermatozoizi timp de până la un an (26).

Scăderea nivelului de testosteron este de obicei însoțită de o scădere a volumului testicular (10, 12, 25, 26).

Recuperarea completă a calității seminale a fost obținută pentru toți câinii la toate dozele testate. Timpul de recuperare a steroidogenezei a fost raportat a fi variabil, la câinii mai mici (<10 kg) durând mai mult să se recupereze decât la câinii medii sau mari (25). Este de așteptat ca câinii să rămână incompetenți sexual până la încă 9 săptămâni după încetarea tratamentului cu deslorelină (21, 22, 24, 25).

Pe lângă contracepție, agonistii GnRH provoacă, de asemenea, o contracție semnificativă a glandei prostatei (11, 16), ceea ce reprezintă un avantaj clinic pentru câinii cu hiperplazie benignă de prostată (HBP), o afecțiune comună în câini masculi necastrați (11, 16). Efectele deslorelinei asupra volumului prostatei la câinii sănătoși și bolnavi clinic cu HBP au fost evaluate de mai mulți autori (12), indicând astfel eficiența deslorelinei în terapia HBP.

Studiul efectuat de Niżański și colab în 2020 a demonstrat că administrarea acetatului de deslorelină are o eficiență mai de durată față de administrarea acetatului de osateronă în HBP (14).

Conform studiului efectuat de De Gier și Vinke (2010), o altă indicație pentru utilizarea deslorelinei la câinii masculi este controlul anumitor comportamente inacceptabile legate de acțiunea testosteronului, cum ar fi agresivitatea, frica/nesiguranța și comportamentul sexual la câini (3).

Implantul de deslorelină mai este utilizat și pentru a amâna pubertatea, fără a afecta funcția ovariană și dezvoltarea corpului atât la câinii masculi, cât și la femele.

Studiul efectuat de Schäfer-Somi și colab. în 2022 a arătat că la cățelele prepuberale, atât implantul de 4,7 mg, cât și 9,4 mg s-au dovedit a întârzia pubertatea până la vârsta de >2 ani. Impactul local al deslorelinei asupra suprimării ovariene și reluării activității ovariane a fost evidențiat și nu s-a găsit niciun efect negativ

asupra funcționalității ovariene după recurența ciclicității (23).

Datele de reproducere colectate pe termen lung (până la doi ani după apariția primului estru) de către Gontier și colab în 2022, susțin ipoteza că femelele implantate cu deslorelină s-au întors la fertilitate, au prezentat cicluri regulate de căldură, au putut să se reproducă și au continuat să conceapă și să nască fără probleme majore de siguranță (8).

Astfel, acest implant oferă o alternativă sigură și foarte eficientă de sterilizare reversibilă, studiile arătând că nu s-au evidențiat efecte secundare sau probleme de sănătate induse la utilizarea repetată a implantelor (8).

Inițial, implantul cu deslorelină a fost destinat doar contracepției masculilor, în Uniunea Europeană fiind aprobat doar pentru administrarea la câini masculi însă, în prezent, este testat și pentru utilizarea la femele (2).

Utilizarea implantului cu deslorelin la pisici

În controlul reproducerii la feline, agonistii GnRH sunt din ce în ce mai utilizați. Primul studiu privind sterilizarea chimică a motanilor prin administrarea deslorelinei (implant de 4,7 mg) a fost realizat de Goericke-Pesch și colab. (2010).

Similar câinilor, efectul de sterilizare chimică apare prin scăderea nivelului de testosteron (după efectual inițial de creștere); cu toate acestea, la motani, creșterea inițială a testosteronului nu a fost semnificativă, spre deosebire de constatările la câini.

Cercetătorii au descoperit că nivelurile de testosteron au scăzut rapid în ziua 20 după implantare (<0,1 ng/ml) și au fost la concentrații bazale timp de 11 săptămâni la majoritatea motanilor tratați (6, 7).

Similar câinilor, este posibil să se folosească implantarea repetată iar după oprirea utilizării implantelor cu deslorelină, funcția sexuală este reluată (4, 6, 7).

Efectul principal la motani apare asupra comportamentului sexual și de asemenea, se observă modificarea dimensiunii testiculelor.

Cu toate acestea, există informații limitate despre efectul deslorelinei asupra calității spermei și a revenirii producției de spermă la această specie. Studiile histologice au confirmat o restabilire rapidă a spermatogenezei la 1 lună după îndepărtarea implantului (Novotny și colab. 2012), dar sunt necesare mai multe studii despre revenirea activității sexuale (5, 15).

Studiul efectuat de Amaral și colab. în 2023, a evidențiat eficiența implantului cu deslorelină în diminuarea comportamentelor sexuale la motani, inclusiv reducând vocalizarea, marcarea urinei și agresivitatea (1).

La femelele pisici principala utilizare a implantului cu deslorelină este inhibarea estrului. Studiul efectuat de Munson și colab. (2001) a confirmat că deslorelina poate fi utilizată pentru a suprima eficient activitatea ovariană, dar durata inhibării a fost foarte variabilă (media de 14 luni) (13, 20).

Concluzii

Sterilizarea chimică prin administrarea implantului cu deslorelină este o opțiune fiabilă, oferind o reducere sigură și eficientă a fertilității la masculi.

Avantajul principal al acestui implant este reprezentat de reversibilitatea acțiunii, funcția sexuală putând fi reluată în întregime la oprirea utilizării. În același timp, deslorelina ajută la diminuarea comportamentului sexual, oferind o alternativă de terapie a unor tulburări comportamentale întâlnite la animalele de companie datorită testosteronului.

La masculi deslorelina reprezintă și o opțiune de terapie foarte eficientă în hiperplazia benignă de prostată.

Deși în prezent implantul cu deslorelină este administrat la scară largă doar la masculi, se fac din ce în ce mai multe studii care susțin utilizarea acestui produs și la femele.

Administrarea facilă, eficiența implantului pe o perioadă îndelungată și reversibilitatea acestuia sunt doar câteva dintre calitățile produsului care susțin utilizarea sa în controlul reproducției la animalele de companie.

Bibliografie

1. **Amaral J., Briantais P., Fontaine C., Rigaut D.** (2023). Efficacy and Safety of 4.7 mg Deslorelin Acetate Implants as a Neutering Option in Male Cats: A Large-Scale Multicentre Randomised Controlled Study. *Animals*, 13(3): 379. <https://doi.org/10.3390/ani13030379>
2. **Brändli Sp., Palm J., Kowalewski Mp., Reichler Im.** (2021). Long-term effect of repeated deslorelin acetate treatment in bitches for reproduction control. *Theriogenology*, 173: 73-82. doi: 10.1016/j.theriogenology.2021.07.015.
3. **De Gier J., Vinke C.M.** (2010) Use of deslorelin to control hypersexuality in male dogs. In 7th European Veterinary Society Small Animal Reproduction (EVSSAR) Congress, Louvain-la-Neuve, Belgium, May 14–15, pp. 9–11.
4. **Ferré-Dolcet L., Bordogna M., Contiero B., Fontaine C., Bedin S., Romagnoli S.** (2023). Anti-Müllerian Hormone Concentrations for Determining Resumption of Sertoli Cell Function following Removal of a 4.7 mg Deslorelin Implant in Tomcats. *Animals*, 13(16): 2552. <https://doi.org/10.3390/ani13162552>
5. **Fontaine C.** (2015). Long-term contraception in a small implant: A review of Suprelorin (deslorelin) studies in cats. *J Feline Med Surg*, 17(9): 766-71. doi: 10.1177/1098612X15594990. PMID: 26323800; PMCID: PMC5117121.
6. **Goericke-Pesch S., Georgiev P., Antonov A., Wehrend A.** (2011). Clinical efficacy of a GnRH-agonist implant containing 4.7 mg deslorelin, Suprelorin®, regarding

- suppression of reproductive functions in tomcats. *Theriogenology*, 75, 803–810.
7. **Goericke-Pesch S., Georgiev P., Wehrend A.** (2010). The use of deslorelin in tomcats and queens. In: 7th European Veterinary Society Small Animal Reproduction (EVSSAR) Congress, Louvain-la-Neuve, Belgium, May 14–15, pp. 12–14.
 8. **Gontier A., Youala M., Fontaine C., Raibon E., Fournel S., Briantais P., Rigaut D.** (2022). Efficacy and Safety of 4.7 mg Deslorelin Acetate Implants in Suppressing Oestrus Cycle in Prepubertal Female Dogs. *Animals*, 12(24): 3504. <https://doi.org/10.3390/ani12243504>
 9. **Junaidi A., Williamson P.E., Cummins J.M., Blackberry M.A., Trigg T.E.** (2003). Use of new drug delivery formulation of the gonadotrophin-releasing hormone analogue deslorelin for reversible long-term contraception in male dogs. *Reprod Fertil Dev*, 15, 317–322.
 10. **Junaidi A., Williamson P.E., Martin G.B., Stanton P.G., Blackberry M.A., Cummins J.M., Trigg T.E.** (2007). Pituitary and testicular endocrine responses to exogenous gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) and luteinizing hormone in male dogs treated with GnRH agonist implants. *Reprod Fertil Dev*, 19, 891–898.
 11. **Junaidi A., Williamson P.E., Trigg T.E., Cummins J.M., Martin G.B.** (2009) Morphological study of the effects of the GnRH superagonist deslorelin on the canine testis and prostate gland. *Reprod Domest Anim*, 44, 757–763.
 12. **Lucas X.** (2014). Clinical use of deslorelin (GnRH agonist) in companion animals: a review. *Reprod Domest Anim.*, 49 Suppl 4:64-71. doi: 10.1111/rda.12388. PMID: 25277434.
 13. **Munson L., Bauman J.E., Asa C.S., Jöchle W., Trigg T.E.** (2001). Efficacy of the GnRH analogue deslorelin for suppression of oestrus cycles in cats. *J Reprod Fertil*, Suppl 57, 269–273.
 14. **Niżański W., Ochota M., Fontaine C., Pasikowska J.** (2020). Comparison of Clinical Effectiveness of Deslorelin Acetate and Osaterone Acetate in Dogs with Benign Prostatic Hyperplasia. *Animals*, 10(10): 1936. <https://doi.org/10.3390/ani10101936>
 15. **Novotny R., Cizek P., Vitasek R., Bartoskova A., Prinosilova P., Janosovska M.** (2012) Reversible suppression of sexual activity in tomcats with deslorelin implant. *Theriogenology*, 78, 848–857.
 16. **Polisca A., Orlandi R., Troisi A., Brecchia G., Zerani M., Boiti C., Zelli R.** (2013) Clinical efficacy of the GnRH agonist (Deslorelin) in dogs affected by benign prostatic hyperplasia and evaluation of prostatic blood flow by Doppler ultrasound. *Reprod Domest Anim*, 48, 673–680.
 17. **Ponglowhapan S.** (2002). The effects of subcutaneous GnRH agonist deslorelin implantation on the reproductive system of male dogs. MSc Doctoral Thesis. Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.
 18. **Ponglowhapan S.** (2011). Clinical applications of GnRH agonist deslorelin in dogs and cats. *Thai J Vet Med*, (Suppl. 41), 59–63.
 19. **Ponglowhapan S., Lohachit C., Swangchan-Uthai T., Trigg T.E.** (2002). The effect of de GnRH deslorelin on prostatic volume in dogs. In: 3rd European Veterinary Society Small Animal Reproduction (EVSSAR) Congress, Liege, Belgium, May 10–12, p. 150.
 20. **Romagnoli S., Baldan A., Ferro S., Righetti C., Scenna L., Gabai G., Badon T., Fontaine C., Mollo A., Stelletta C., Milani C.** (2019). Length of efficacy and effect of implant location in adult tom cats treated with a 9.4 mg deslorelin subcutaneous implant. *J Feline Med Surg*, 21(6): 507-519. doi: 10.1177/1098612X18788157.
 21. **Romagnoli S., Diana A., Ferré-Dolcet L., Fontaine C., Milani C.** (2023). Chronic Use of Deslorelin in Dogs: Six Cases (2005–

- 2022). *Animals*, 13(2): 265.
<https://doi.org/10.3390/ani13020265>
22. **Romagnoli S., Siminica A., Sontas B.H., Milani C., Stelletta C.** (2012). Semen quality and onset of sterility following administration of a 4.7-mg Deslorelin implant in adult male dogs. *Reprod Domest Anim*, 47(Suppl. 6), 389–392.
23. **Schäfer-Somi S., Kaya D., Aslan S.** (2022). Prepubertal Use of Long-Term GnRH Agonists in Dogs: Current Knowledge and Recommendations. *Animals*, 12(17): 2267.
<https://doi.org/10.3390/ani12172267>
24. **Stempel S., Körber H., Reifarth L., Schuler G., Goericke-Pesch S.** (2022). What Happens in Male Dogs after Treatment with a 4.7 mg Deslorelin Implant? II. Recovery of Testicular Function after Implant Removal. *Animals*, 12(19): 2545.
<https://doi.org/10.3390/ani12192545>
25. **Trigg T.E., Doyle A.G., Walsh J.D., Swangchanuthai T.** (2006). A review of advances in the use of the GnRH agonist deslorelin in control of reproduction. *Theriogenology*, 66, 1507–1512.
26. **Trigg T.E., Wright P.J., Armour A.F., Williamson P.E., Junaidi A., Martin G.B., Doyle A.G., Walsh J.** (2001). Use of a GnRH analogue implant to produce reversible suppression of reproductive function in male and female domestic dogs. *J Repro Fertil*, Suppl 57, 255–261.
27. **Vasetska A., Körber H., Pilgram C., Schuler G., Aslan S., Saral G., Binli F., Akal E., Selcuk M., Ay S., Findik M., Fontaine C.S., Goericke-Pesch S.** (2023). The use of a 4.7 mg deslorelin slow release implant in male dogs in the field. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere*, 51(4):231-241. English. doi: 10.1055/a-2142-4194. Erratum in: *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere*. 2023 Aug;51(4):e1. PMID: 37820614.