

CONTRACCEZIONE ORMONALE MASCHILE: STATO DELL'ARTE

Maria Cristina Meriggiola, Antonietta Costantino, Silvia Cerpolini, Laura D'Emidio, Francesca Armillotta, Giuseppe Pelusi

I Clinica Ostetrica e Ginecologica - Ospedale S. Orsola

Indirizzo per corrispondenza: Dott. Maria Cristina Meriggiola

I Clinica Ostetrica e Ginecologica - Ospedale S. Orsola - Via Massarenti, 13 - 40138 Bologna

tel: +39 051 6363716; fax: +39 051 6363716; e-mail: crismeri@med.unibo.it

ABSTRACT

At present, family planning still caters for a predominantly female clientele. Modern science and technology have led to the development of various female contraceptives. In contrast, the only two methods available to men, condoms and vasectomy, are based on pre-industrial practices and have low efficacy or are irreversible. In spite of the shortcomings of currently available male contraceptives, a third of the couples that use contraception worldwide rely on male methods. Recent surveys suggest that the potential acceptability of new male hormonal contraceptives is high among both men and women. This chapter will discuss the efforts performed over the past decades to develop a male hormonal contraceptive analogous to the hormonal methods so successful in women.

Key words: *male contraception, spermatogenesis, testosterone*

RIASSUNTO

Attualmente la pianificazione familiare è ancora totalmente affidata alle donne. Scienza e tecnologia degli ultimi decenni hanno portato allo sviluppo di diversi contraccettivi per la donna, mentre gli unici due contraccettivi disponibili per l'uomo, il condom e la vasectomia, sono metodi vecchi di secoli e scarsamente efficaci o irreversibili. Nonostante la mancanza di contraccettivi maschili, un terzo delle coppie che fa uso di contraccettivi nel mondo utilizza metodi maschili. Studi recenti riportano che l'introduzione di un contraccettivo ormonale maschile potrebbe essere accolto positivamente sia dagli uomini che dalle donne. Questo articolo descrive i progressi realizzati negli ultimi 10 anni per lo sviluppo di un contraccettivo ormonale maschile, analogo al contraccettivo ormonale che ha avuto un così largo successo tra le donne.

Parole chiave: *contraccezione maschile, spermatogenesi, testosterone*

INTRODUZIONE

Il meccanismo attraverso il quale gli ormoni sopprimono la produzione degli spermatozoi è l'inibizione del rilascio di LH ed FSH e la riduzione delle concentrazioni intratesticolari di testosterone (Fig. 1). Considerando che la presenza anche solo di una delle due gonadotropine può ancora mantenere una certa produzione spermatica, per ottenere una profonda soppressione della spermatogenesi, la somministrazione ormonale deve indurre una profonda inibizione della secrezione sia di LH che di FSH. Poiché questa manovra provoca anche una riduzione dei livelli sierici di testosterone, si rende necessaria la somministrazione di testosterone esogeno allo scopo di mantenerne le concentrazioni entro il range di normalità e quindi provvedere alle funzioni fisiologiche androgeno-dipendenti. Con questo meccanismo, la contraccezione ormonale agisce bloccando la maturazione dei gameti a livello degli spermatozoi. Le cellule germinali non vengono così danneggiate, pertanto alla sospensione del trattamento ormonale segue la ripresa della secrezione di gonadotropine e quindi della spermatogenesi. Questo meccanismo d'azione pone le basi per quelle che sono le

caratteristiche di questo tipo di contraccettivo: 1) la reversibilità, dato che alla sospensione dell'assunzione ormonale gli spermatozoi riprendono il loro processo maturativo 2) la necessità di circa 12 settimane per ottenere un blocco della spermatogenesi 3) il lento ritorno della spermatogenesi ai livelli di pretrattamento alla sospensione dell'assunzione ormonale. Queste caratteristiche indicano anche che questo contraccettivo non è adatto per un utilizzo occasionale.

Diversi studi preliminari hanno posto le basi per lo sviluppo di un contraccettivo ormonale maschile, dimostrando innanzi tutto la validità dei meccanismi d'azione precedentemente menzionati. Si sono così succeduti vari trials che hanno visto l'impiego di testosterone (T) somministrato da solo o in associazione con ormoni peptidici o progestinici.

IL TESTOSTERONE

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha condotto due importanti studi multicentrici utilizzando il testosterone enantato (TE) somministrato da solo alla dose di 200 mg/settimana. Lo

scopo di questi studi era quello di stabilire il grado di soppressione spermatica che deve essere raggiunto per ottenere una buona protezione contraccettiva. Dei 271 soggetti arruolati nel primo studio (1) il 60% è divenuto azoospermico. Questi volontari sono stati inseriti nella fase di efficacia, è stato cioè chiesto loro di utilizzare questo metodo come unica forma contraccettiva. In questo studio è stata riportata solo 1 gravidanza (rate 0.8 per 100 anni-uomo). Questa percentuale è paragonabile a quella ottenuta con i più comuni contraccettivi ormonali femminili. Nel secondo studio è stata valutata la fertilità sia degli uomini divenuti azoospermici che di quelli oligospermici (conta spermatica <3 milioni/mL). Dei 399 uomini arruolati nello studio, il 98% è divenuto azoospermico o oligospermico. Non sono state registrate gravidanze nelle partners degli uomini divenuti azoospermici, mentre l'indice di Pearl è stato calcolato essere 8.1 gravidanze per 100 anni-uomo tra coloro che avevano una conta spermatica tra 0.1-3.0 milioni/mL (2%). Il grado di fertilità combinato tra azoospermici e oligospermici era 1.4 per 100 anni-uomo (Tav. I). La failure rate, incluso quel 2% di soggetti in cui non si è ottenuta neanche l'oligospermia, era 3.4% con una efficacia contraccettiva generale del metodo del 96.6%. Questi studi hanno dimostrato chiaramente che l'efficacia del regime ormonale è proporzionale al grado di soppressione spermatica e che il raggiungimento della completa azoospermia è il requisito fondamentale per una contraccezione ormonale sicura (2, 3). Un punto importante definito in questo studio è che con i dosaggi di testosterone utilizzati, TE 200 mg/settimana, comparivano effetti collaterali come la diminuzione del colesterolo HDL, acne e aumento del peso corporeo, dovuti ai livelli circolanti sovralfisiologici che si ottenevano in seguito alle iniezioni di TE a tali dosi. Sebbene la rilevanza clinica di questi effetti non sia chiara, potrebbero ridurre l'accettabilità del contraccettivo per un utilizzo a lungo termine.

ANALOGHI DEL GnRH IN ASSOCIAZIONE CON IL TESTOSTERONE

Allo scopo di ottenere una più profonda soppressione delle gonadotropine ed allo stesso tempo evitare gli effetti collaterali, il testosterone è stato somministrato in combinazione con molecole proteiche quali i GnRH agonisti e antagonisti. In 12 studi clinici nei quali gli agonisti del GnRH sono stati utilizzati in associazione con il TE su più di 100 uomini, solo il 23% ha raggiunto l'azoospermia (4).

Risultati più promettenti sono stati invece riportati con l'utilizzo degli antagonisti del GnRH. Tre studi clinici sono stati effettuati utilizzando il Nal-Glu in associazione al testosterone: nei primi due studi 7 soggetti su 8 hanno raggiunto l'azoospermia entro le 6-10 settimane di trattamento (5, 6, 7). Nel terzo studio non c'era differenza nel raggiungimento dell'azoospermia tra il gruppo trattato con Nal-Glu in combinazione con il TE (7 soggetti su 10) e il gruppo trattato con il TE da solo (6 soggetti su 9). Molto interessante sembra essere l'utilizzo degli antagonisti del GnRH nella fase iniziale della soppressione della spermatogenesi. In uno studio recente è stato utilizzato il Nal-Glu in combinazione con il TE per 12 settimane per indurre l'azoospermia che è poi stata mantenuta dal TE da solo per le successive 20 settimane (8). Recentemente un altro antagonista del GnRH, il Cetrorelix è stato utilizzato in un piccolo studio clinico nel quale sei soggetti su sei hanno raggiunto l'azoospermia (9). Tuttavia, l'utilizzo degli antagonisti del

GnRH presenta degli svantaggi dovuti al fatto che i peptidi sintetici sono molto costosi, vengono degradati dall'intestino, pertanto devono essere iniettati sottocute ed avendo una emivita breve, le iniezioni sono frequenti. Tutte queste caratteristiche riducono la compliance a lungo termine. Sono stati inoltre riportati effetti collaterali quali bruciore nel sito di iniezione e la comparsa di noduli che si risolvono nell'arco di alcune settimane. L'Acyline, un altro antagonista più nuovo e potente, si è dimostrato in grado di sopprimere molto profondamente le gonadotropine e gli androgeni fino a tre settimane dopo la somministrazione (10). Ulteriori studi sono necessari per valutare se questo nuovo antagonista del GnRH possa avere proprietà più favorevoli dei composti precedentemente testati in termini di potenza nella soppressione delle gonadotropine e di durata di azione.

PROGESTINICI IN ASSOCIAZIONE CON IL TESTOSTERONE

Il razionale per l'utilizzo dei progestinici in combinazione con il T si basa sull'effetto sinergico ed additivo dei due steroidi sulla secrezione di gonadotropine che permette l'induzione di una profonda soppressione della spermatogenesi. L'aggiunta di un progestinico consente anche di ridurre la dose di testosterone i cui livelli vengono quindi mantenuti entro valori fisiologici. In base a questo principio razionale sono stati effettuati vari studi nei quali alcuni progestinici sono stati utilizzati in diverse dosi e a differenti intervalli di somministrazione.

Fra i vari progestinici testati ricordiamo il levonorgestrel (LNG) (11-13), il desogestrel (DSG) (14-16), il medrossiprogesterone acetato (MPA) (17), il ciproterone acetato (CPA) (18, 19) e più recentemente il noretisterone enantato (NETE) (20).

Il levonorgestrel è stato somministrato insieme al TE 100 mg/settimana alle dosi di 500, 250, 125 ug/die per 24 settimane a gruppi di 18 uomini. Circa il 60% dei volontari è divenuto azoospermico, mentre il 94% alla fine del trattamento aveva una conta spermatica inferiore a 3 milioni/ml. Un gruppo di 18 uomini aveva invece ricevuto solo TE 100 mg/settimana. In questo gruppo solo il 30% dei soggetti è divenuto azoospermico. Anche le concentrazioni di gonadotropine erano più sopresse negli uomini che avevano ricevuto la combinazione di LNG e TE rispetto a quelli che avevano ricevuto solo TE.

Con la somministrazione di DSG alla dose di 300 e 150 mg/die insieme al TE alla dose di 100 e 50 mg/settimana per 24 settimane è stata indotta l'azoospermia nel 78% (media) degli uomini. Gli uomini che avevano ricevuto 50 mg di TE in combinazione con 300 mg /die di DSG, sono tutti divenuti azoospermici. I due gruppi di uomini che avevano ricevuto il DSG alla dose di 300 e 150 mg/die insieme al TE alla dose di 100 mg/settimana hanno raggiunto una percentuale di azoospermia del 75% e 57% rispettivamente. Una possibile spiegazione della più bassa efficacia dei regimi contenenti un alto dosaggio di TE è che una più alta concentrazione di testosterone nel sangue può aver mantenuto la produzione spermatica in alcuni soggetti.

Eccellenti risultati sono stati ottenuti con la somministrazione di DMPA 300 mg più pellet di testosterone 800 mg. In questo studio 9 soggetti su 10 sono divenuti azoospermici, mentre il rimanente aveva una conta spermatica < 3 milioni /ml. Questo studio è molto importante perché per la prima volta, un progestinico è stato associato ad una formulazione di testosterone con una cine-

Figura 1. Meccanismo d'azione del contraccettivo ormonale maschile. LC= cellule del Leydig; SC= cellule del Sertoli; PTC= cellule Peritubulari; G= spermatogoni; SPC1= spermatoцитi primari; SPC2= spermatoцитi secondari; SPD= spermatoцитi

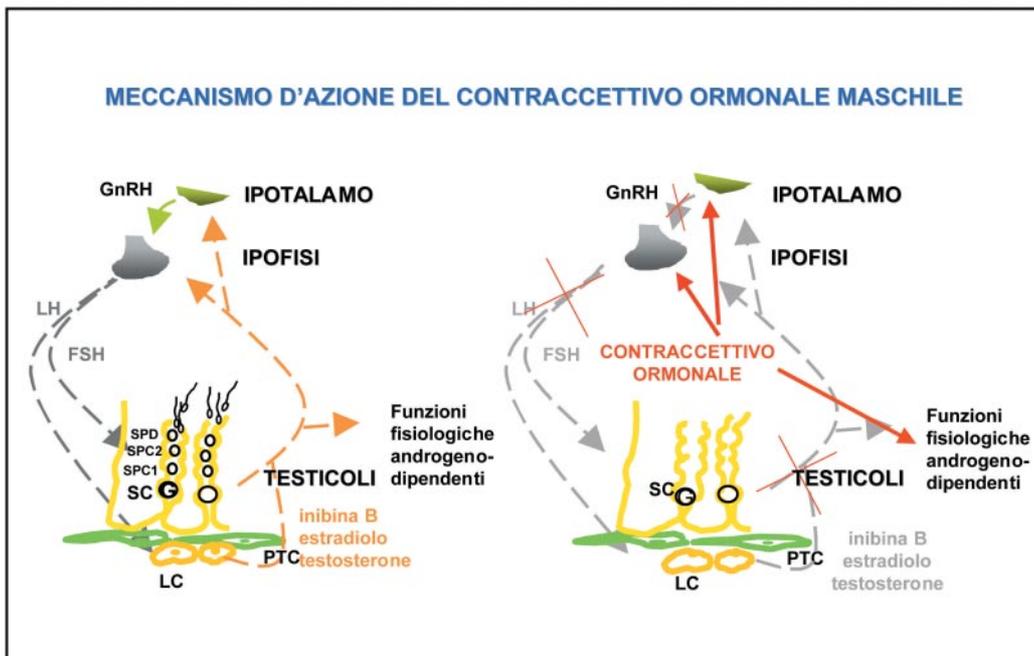
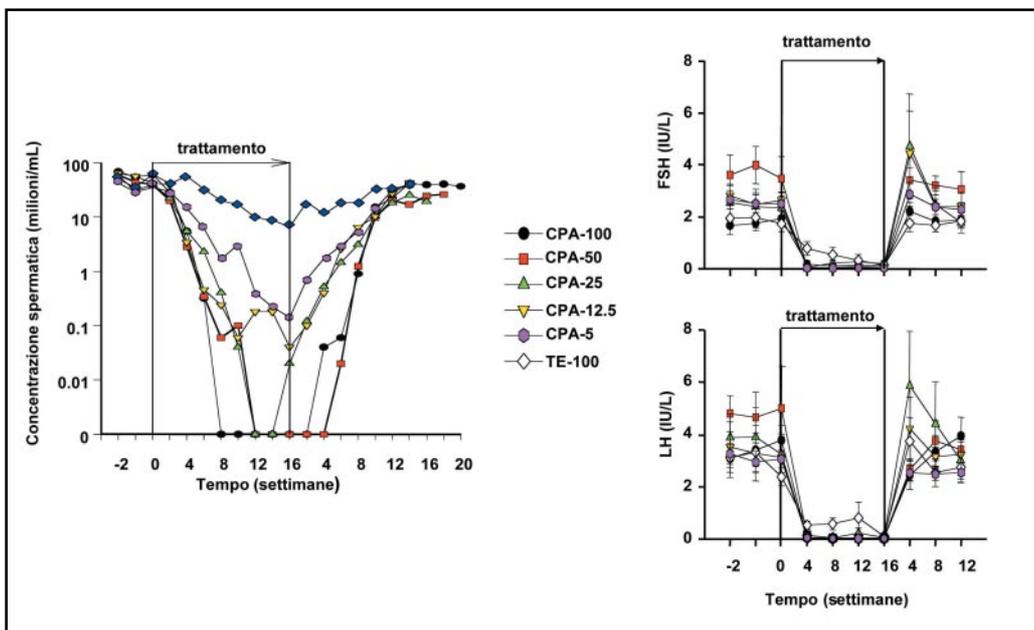


Figura 2. Media + ES della concentrazione di spermatozoi e gonadotropine in soggetti trattati con ciproterone acetato (CPA) in combinazione con il testosterone enantato (TE) alla dose di 100 mg/die (CPA-100), 50 mg/die (CPA-50), 25 mg/die (CPA-25), 12.5 mg/die (CPA-12.5) o 5 mg/die (CPA-5) e con il TE da solo 100 mg/settimana, i.m. (TE-100).



tica di rilascio di ordine zero. L'assenza di picchi sovralfisiologici di testosterone ottenuta con l'utilizzo del pellet di testosterone può spiegare l'alta efficacia di questo regime ormonale. Nella nostra Clinica abbiamo testato un'altra promettente formulazione androgeno-progestinico basata sulla somministrazione combinata di CPA + TE. Il CPA è uno steroide di sintesi che è in grado di agire sia come progestinico che come antiandrogeno. Il

principio razionale nel testare questa combinazione ormonale si basa su due punti : 1) grazie alla sua attività progestinica, il CPA può agire additivamente e sinergicamente con il testosterone a livello ipotalamo-ipofisario e causare una profonda soppressione delle gonadotropine; 2) grazie alla sua attività antiandrogena, il CPA può agire direttamente a livello gonadico bloccando l'effetto stimolatore degli androgeni sulla spermatogenesi. E' stato dimostrato, infatti, che basse concentrazioni intratesticolari di testosterone possono mantenere una seppur minima produzione di spermatozoi, sia nelle scimmie che nei ratti. Il CPA, bloccando anche queste basse concentrazioni intratesticolari di testosterone presenti comunque dopo la soppressione delle gonadotropine, può indurre una più profonda soppressione della spermatogenesi rispetto agli altri progestinici. D'altra parte, le concentrazioni di testosterone nella circolazione periferica sono mantenute entro un range di normalità dall'iniezione di testosterone e le funzioni fisiologiche androgeno dipendenti quali la libido e altre funzioni metaboliche vengono così conservate. Abbiamo somministrato CPA alla dose di 100, 50, 25, 12.5 e 5 mg/die (CPA-100, CPA- 50, CPA-25, CPA-12.5 n=5 in ogni gruppo, CPA-5, n=9) in combinazione con TE 100 mg/settimana o TE 100 mg /settimana somministrato da solo (TE-solo; n=5) (Fig. 2). La soppressione della spermatogenesi ottenuta era correlata alla dose di CPA, infatti, sono divenuti azoospermici tutti i volontari del gruppo CPA-100 e CPA-50, quattro su cinque nel gruppo CPA-25, tre su cinque nel gruppo CPA-12.5, mentre i due uomini che non hanno raggiunto l'azoospermia possedevano una conta spermatica di 0.1 milioni /ml alla fine dello studio. Nel gruppo CPA-5, cinque uomini su nove sono divenuti azoospermici, mentre gli altri quattro hanno raggiunto una severa oligospermia (<1 milione /ml). Quando la dose di TE è stata aumentata a 200 mg alla settimana in combinazione



Tabella I. Numero di gravidanze ed efficacia del metodo (probabilità di una gravidanza indesiderata) in relazione al grado di soppressione della spermatogenesi nello studio dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO, 1996).

Soppressione della spermatogenesi	N° Gravidanze/esposizione (mesi-uomo)	Rate (95% CI) per 100 anni-uomo
Azoospermia	0/358,7	0.0 (0.0, 1.1)
0.0-1.0	2/405,6	0.5 (0.0, 1.6)
0.0-2.0	3/418,7	0.7 (0.1, 2.0)
0.0-3.0	4/422,9	0.9 (0.1, 2.6)

con il CPA 5 mg/die, il numero dei soggetti azoospermici si è ridotto a zero e 4 soggetti su 7 ha raggiunto la severa oligospermia (<1 milione /ml). Questo conferma l'ipotesi che elevati livelli di testosterone sierico possono dar luogo a concentrazioni maggiori di testosterone intratesticolare le quali possono mantenere una discreta produzione di spermatozoi (21). Tre su cinque uomini sono divenuti azoospermici nel gruppo in cui il TE è stato somministrato da solo. Alla sedicesima settimana di somministrazione, la conta spermatica dei due soggetti che non hanno raggiunto l'azoospermia era rispettivamente 30 e 3 milioni/ml. Questi risultati dimostrano come la combinazione dei due steroidi sia più efficace in termini di soppressione delle gonadotropine e quindi della spermatogenesi rispetto alla somministrazione di solo testosterone. Le gonadotropine erano profondamente sopresse in tutti gli uomini che hanno ricevuto il CPA, mentre sono rimaste lievemente più alte in coloro che hanno ricevuto il TE da solo. Nessun effetto collaterale è stato segnalato con questo regime ormonale. E' stata registrata una riduzione dei parametri ematologici che è sembrata dipendere dalla dose di CPA somministrata. Infine, indipendentemente dalla dose di CPA somministrata, i soggetti non hanno riferito cambiamenti nella libido o nella potenza sessuale.

Recentemente sono state sviluppate nuove formulazioni di testosterone a lunga durata di azione tra cui il testosterone undecanoato, (TU). Il TU è stato formulato in olio di semi di tè come preparazione depot a lunga durata d'azione (22). In uno studio condotto sugli ipogonadici è stato dimostrato che il TU disciolto in olio di semi di tè aveva una emivita di 23.7 ± 2.7 giorni dopo una iniezione di 1000 mg (23). In uno studio comparativo in cui è stato utilizzato il TU iniettabile alla dose di 1000 mg è stato dimostrato che quando il TU viene disciolto in olio di semi di ricino la sua emivita aumenta passando a 33.9 ± 4.9 giorni, rendendo dunque questo TU un ottimo candidato per future applicazione nella contraccezione ormonale maschile (24). Nella nostra Clinica si è appena concluso uno studio, in cui è stato utilizzato il TU i.m., insieme al ciproterone acetato (25). Questo studio aveva lo scopo di valutare se una volta indotta una profonda soppressione della spermatogenesi, è possibile mantenere questa condizione con l'utilizzo di una dose ormonale più bassa e che quindi possa dare meno effetti collaterali in un lungo periodo di somministrazione. Abbiamo quindi somministrato CPA alla dose di 20 mg/die più TU alla dose di 1000 mg/6 settimane per 12 settimane. I volontari sono stati, poi, divisi in tre gruppi e hanno ricevuto CPA 20 mg/die più TU 1000 mg/8 settimane, CPA 2 mg/die più TU 1000 mg/8set-

timane e Placebo più TU 1000 mg/8 settimane. E' stata ottenuta una profonda soppressione della spermatogenesi nelle prime 12 settimane di trattamento in cui 14/24 soggetti hanno raggiunto l'azoospermia. La soppressione spermatica è stata mantenuta in tutti i gruppi, non sono state riportate variazioni alcune tra i tre gruppi durante le 32 settimane di trattamento. Il concetto che una volta raggiunta, l'azoospermia può essere mantenuta con una dose più bassa di ormone rappresenta un interessante presupposto da cui partire per la realizzazione di nuovi studi sulla contraccezione maschile.

Nella nostra Clinica abbiamo anche utilizzato un regime ormonale completamente orale costituito da ciproterone acetato e testosterone undecanoato in compresse (26). Questo regime ormonale è stato molto apprezzato dai nostri volontari per il fatto che non richiedeva la somministrazione di alcuna iniezione. Purtroppo però con questa combinazione ormonale non abbiamo ottenuto una profonda soppressione della spermatogenesi, solo un volontario è divenuto azoospermico. La scarsa soppressione della spermatogenesi è sicuramente dovuta alla inadeguata soppressione delle gonadotropine dovuta a sua volta alla farmacocinetica di questa formulazione di testosterone. Infatti, le concentrazioni di testosterone nel sangue dopo assunzione di testosterone undecanoato sono molto variabili da persona a persona, ed anche nella stessa persona da un giorno all'altro, secondariamente anche a fattori quali il tipo di cibo assunto. Purtroppo non sono disponibili altre formulazioni di testosterone assumibile per via orale.

In uno studio recente è stato somministrato a 14 uomini un nuovo progestinico iniettabile il noretisterone enantato (NETE) alla dose di 200 mg/6 settimane insieme al TU alla dose di 1000 mg/6 settimane per 24 settimane (20). Tredici uomini su 14 hanno raggiunto l'azoospermia, è stata però registrata una significativa diminuzione del colesterolo HDL e un aumento dell'ematokrito e del peso corporeo. La comparsa di questi effetti collaterali potrebbe essere dovuta all'elevata attività androgenica del progestinico.

CONCLUSIONI

Sono ormai trascorsi circa 40 anni dall'introduzione del concetto dell'utilizzo degli ormoni per la regolazione della fertilità e oltre 10 anni da quando l'OMS ha confermato l'efficacia e la validità di questo approccio anche nell'uomo. Nonostante la crescita di interesse sia da parte della comunità scientifica che da parte del pubblico verso una forma di contraccezione ormonale per l'uomo, la possibilità di avere un contraccettivo maschile efficace, sicuro e reversibile ancora non esiste. Per raggiungere questo obiettivo, sarà necessario incrementare la ricerca di base sulla fisiologia del sistema riproduttivo maschile e sul controllo molecolare della spermatogenesi, sviluppare nuovi composti avendo come partner una industria farmaceutica interessata allo sviluppo di nuove formulazioni ormonali, per un utilizzo sia orale che sistemico. L'identificazione di antagonisti non-peptidici del GnRH così come di modulatori selettivi dei recettori degli androgeni e del progesterone rappresentano le linee di ricerca più nuove, interessanti e promettenti. Attualmente sono in corso studi su larga scala in cui vengono utilizzate formulazione a lunga durata di azione del testosterone insieme ai progestinici. Se i risultati di questi studi saranno buoni, pensiamo che si possa essere ottimisti e sperare che questi prototipi diventino regimi utilizzabili, quindi acquistabili in farmacia in un futuro molto prossimo.

BIBLIOGRAFIA

1. WHO Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men. *Lancet* 1990; 336:955-95.
2. WHO Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men. *Fertil Steril* 1996; 65:821-9.
3. WHO Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Rates of testosterone-induced suppression to severe oligozoospermia or azoospermia in two multinational clinical studies. *Int J Androl* 1995; 18:157-65.
4. Cummings DE, Bremner WJ. Prospects for new hormonal male contraceptives. *Clin Endocrinol Metab North Am* 1994; 23:893-922.
5. Pavlou SN, Brewer K, Farley MG, et al. Combined administration of a gonadotropin-releasing hormone antagonist and testosterone in men induces reversible azoospermia without loss of libido. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:1360-9.
6. Tom L, Bhasin S, Salameh E, et al. Induction of azoospermia in normal men with combined Nal-Glu gonadotropin-releasing hormone antagonist and testosterone enanthate. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:476-83.
7. Bagatell CJ, Matsumoto AM, Christensen RB, et al. Comparison of a gonadotropin releasing-hormone antagonist plus testosterone (T) versus T alone as a potential male contraceptive regimes. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:427-32.
8. Swerdloff RS, Bagatell CJ, Wang C, et al. Suppression of spermatogenesis in men induced by Nal-Glu gonadotropin releasing hormone antagonist and testosterone enanthate (TE) is maintained by TE alone. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3527-33.
9. Behre HM, Kliesch S, Lemcke B, et al. Suppression of spermatogenesis to azoospermia by combined administration of GnRH antagonist and 19-nortestosterone cannot be maintained by this non-aromatizable androgen alone. *Human Reprod* 2001; 16:2570-7.
10. Karen L, Herbst BD, Anawalt JK, et al. Acyline: the first study in humans of a potent, new gonadotropin-releasing hormone antagonist. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3215-20.
11. Kamischke A, Ploger D, Venherm S, et al. Intramuscular testosterone undecanoate with or without oral levonorgestrel: a randomised placebo - controlled feasibility study for male contraception. *Clin Endocrinol* 2000; 53:43-52.
12. Bebb RA, Anawalt BD, Christesen Rb, et al. Combined administration of levonorgestrel and testosterone induces more rapid effective suppression of spermatogenesis than testosterone alone: a promising male contraceptive approach. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:757-62.
13. Anawalt BD, Bebb A, Bremner WJ, et al. A lower dosage levonorgestrel and testosterone combination effectively suppresses spermatogenesis and circulating gonadotropin levels with fewer metabolic effects than higher dosage combinations. *J Androl* 1999; 20:407-14.
14. Wu WCF, Balasubramanian R, Mulders TMT, et al. Oral progestogen combined with testosterone as a potential male contraceptive: additive effects between desogestrel and testosterone enanthate in suppression of spermatogenesis, pituitary-testicular axis and lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:112-22.
15. Anawalt BD, Herbst KL, Matsumoto AM, et al. Desogestrel plus testosterone effectively suppresses spermatogenesis but also causes modest weight gain and high-density lipoprotein suppression. *Fertil Steril* 2000; 74:707-14.
16. Kinniburgh D, Anderson RA, Baird DT. Suppression of spermatogenesis with desogestrel and testosterone pellets is not enhanced by addition of finasteride. *J Androl* 2001; 22:88-95.
17. Handelsman DJ, Conway AJ, Chris JH, et al. Establishing the minimum effective dose and additive effects of depot in suppression of human spermatogenesis by a testosterone depot. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:4113-21.
18. Meriggola MC, Bremner WJ, Paulsen AC, et al. A combined regimen of cyproterone acetate and testosterone enanthate as a potentially highly effective male contraceptive. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3018-23.
19. Meriggola MC, Bremner WJ, Costantino A, et al. Low dose of cyproterone acetate and testosterone enanthate for contraception in men. *Hum Reprod* 1998;13:1225-9.
20. Kamischke A, Venherm S, Ploger D, et al. Intramuscular testosterone undecanoate and norethisterone enanthate in a clinical trial for male contraception. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:303-9.
21. Meriggola MC, Costantino A, Bremner WJ, et al. Higher Testosterone dose impairs sperm suppression induced by a combined androgen-progestin regimen. *J Androl* 2002; 23: 684-90.
22. Li MH, Guo SB, Fang RY, et al. Pharmacological and clinical effects of testosterone undecanoate. *New Drugs Clin Rem* 1994; 13:279-81.
23. Zhang GY, Gu YQ, Wang XH, et al. A pharmacokinetic study of injectable testosterone undecanoate in hypogonadal men. *J Androl* 1998; 19:761-8.
24. Behre HM, Abshagen K, Oettel M, et al. Intramuscular injection of testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism: phase I studies. *Europ J Endocrinol* 1999; 140:414-9.
25. Meriggola MC, Costantino A, Cerpolini S, et al. Testosterone undecanoate maintains spermatogenic suppression induced by cyproterone acetate plus testosterone undecanoate in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5818-26.
26. Meriggola MC, Bremner WJ, Costantino A, et al. An oral regimen of cyproterone acetate and testosterone undecanoate for spermatogenic suppression in men. *Fertil Steril* 1997; 68:844-50.