

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN

SCIENZE MEDICHE GENERALI E SCIENZE DEI SERVIZI:
Progetto 1 “Medicina materno infantile e dell’età evolutiva e fisiopatologia
dello sviluppo sessuale”

Ciclo XXV

Settore Concorsuale di afferenza: 06/H1

Settore Scientifico disciplinare: MED/40

TITOLO TESI


COMBINAZIONI ANDROGENO-PROGESTINICHE PER LA
CONTRACCZIONE MASCHILE

Presentata da: Antonietta Costantino

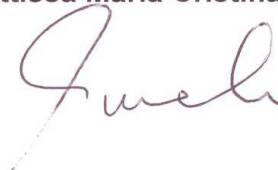
Coordinatore Dottorato

Relatore

Prof. Nicola Rizzo



Dott.ssa Maria Cristina Meriggiola



Esame finale anno 2013

INTRODUZIONE

La pianificazione familiare rimane un pilastro per lo sviluppo e il progresso dell'umanità perché fondata sul principio inalienabile del diritto delle donne di decidere se e quando avere una gravidanza. Le gravidanze indesiderate infatti rappresentano oltre che un enorme problema globale anche un'importante questione che richiede maggiori costi sociali e spese per la salute. Fornire a donne e uomini l'opportunità di condividere le responsabilità della pianificazione familiare soddisfa non solo un individuale e fondamentale diritto ma anche un bisogno della società civile. Se si considera che in questo momento la popolazione mondiale ha raggiunto i 6.9 miliardi di persone e cresce con una velocità di 80 milioni all'anno circa, le previsioni dicono che nel 2050 la popolazione mondiale raggiungerà i 9 miliardi di persone. Questa crescita della popolazione ha un importante impatto sull'ambiente in termini di sfruttamento di risorse quali acqua e cibo che potrebbero non essere sufficienti per tutti.

Recenti indagini hanno dimostrato che quando vengono messe in atto strategie per promuovere la pianificazione familiare quali la prevenzione delle gravidanze, la promozione della salute sessuale, l'utilizzo di metodi contraccettivi sicuri, queste risultano essere molto utili ed efficaci (1,2,3). I numerosi anni di esperienza clinica con la contraccezione femminile dimostrano come la possibilità di scegliere nell'ambito di una gamma ampia di opzioni contraccettive ne migliori sia l'accesso che l'utilizzo.

Oggi, i metodi contraccettivi esistenti per l'uomo sono il condom e la vasectomia. Questi metodi sono generalmente poco accettati sia per la loro scarsa efficacia (condom) che per la bassa reversibilità nel caso della vasectomia. Nonostante ciò un terzo delle coppie nel mondo che fa utilizzo di metodi contraccettivi si affida ad un metodo maschile. Questo suggerisce che se ci fossero nuove alternative contraccettive per gli uomini, molte più coppie potrebbero utilizzarle e ciò contribuirebbe inoltre ad una maggiore equità tra uomini e donne nel condividere le scelte contraccettive e dunque la pianificazione familiare.

Garantire un nuovo contraccettivo per l'uomo significherebbe offrire una opportunità di condivisione della responsabilità della pianificazione familiare (4) dando all'uomo in generale la possibilità di controllare la propria fertilità.

Un contraccettivo ideale per l'uomo dovrebbe avere alcune importanti caratteristiche quali:

- essere accettabile per entrambi i partner
- avere un utilizzo che sia indipendente dall'atto sessuale
- non avere effetti collaterali
- non interferire con la libido, la potenza e l'attività sessuale

- non avere effetti sulla prole
- essere rapidamente efficace e totalmente reversibile
- avere un'efficacia comparabile ai principali metodi femminili (5,6,7,8)

Tra gli approcci recentemente utilizzati per lo sviluppo di un nuovo contraccettivo maschile, quello probabilmente più studiato e che più si avvicina ad un utilizzo clinico è l'approccio ormonale.

MECCANISMO D'AZIONE

L'approccio ormonale alla contraccezione maschile si basa sulla possibilità di sopprimere le gonadotropine, LH ed FSH, con conseguente soppressione della spermatogenesi. In particolare la somministrazione di ormoni steroidei attraverso un meccanismo di feedback negativo sull'asse ipotalamo-ipofisi-testicolo, inibisce il rilascio di LH ed FSH sopprimendo la produzione intratesticolare di testosterone (T) e quindi della spermatogenesi. Dato che questa manovra sopprime anche la produzione sierica di T, è necessario somministrare dall'esterno l'androgeno, al fine di ripristinarne i livelli sierici e mantenere così le funzioni fisiologiche androgeno-dipendenti. In questo modo gli spermatozoi arrestano la loro divisione meiotica allo stadio di spermatogoni e non vi è danneggiamento cellulare, dunque alla sospensione del trattamento ormonale viene garantita una completa ripresa della spermatogenesi.

La validità di questo concetto è stata inizialmente provata in due importanti studi supportati dall'OMS nei quali è stato somministrato T enantato alla dose di 200 mg alla settimana a volontari sani (9,10). In questi studi non sono state riportate gravidanze tra i soggetti che avevano raggiunto l'azoospermia, ne sono state riportate 2 in quei soggetti che avevano una conta spermatica ≤ 1 milione/mL e 4 gravidanze in quei soggetti la cui conta era ≤ 3 milioni/mL. Questi risultati hanno suggerito che la condizione ottimale per ottenere una buona protezione contraccettiva è il raggiungimento dell'azoospermia o la severa oligozoospermia (9,10). In questi studi sono stati però riportati alcuni effetti collaterali dovuti alle dosi sovra fisiologiche di T.

Allo scopo di ottenere una più profonda soppressione della spermatogenesi evitando gli effetti collaterali, è stato deciso di aggiungere all'androgeno un progestinico. Il rationale per la combinazione dei due steroidi si basa sull'effetto sinergico e additivo che i due steroidi hanno sull'asse ipotalamo-ipofisi-testicolo con il risultato di ottenere una più rapida e profonda soppressione delle gonadotropine e quindi della spermatogenesi evitando gli effetti collaterali dovuti a dosaggi sovra fisiologici di androgeno (11). Sulla base di questo

razionale sono stati condotti numerosi studi in cui sono stati utilizzati differenti tipi di progestinici quali il medrossiprogesterone acetato, il ciproterone acetato, il levonorgestrel, il desogestrel e il noretisterone enantato (11).

Recentemente sono state scoperte ed utilizzate nuove formulazioni di Testosterone come ad esempio il testosterone Undecanoato (TU), un estere del T a lunga durata d'azione, una molecola biologicamente favorevole che per le sue caratteristiche potrebbe essere piu' accettabile per un suo utilizzo nella contraccezione maschile.

Quando e' stato utilizzato in uno studio di efficacia in Cina, il TU somministrato mensilmente alla dose di 500 mg, ha dimostrato una efficacia contraccettiva nel 96.7% dei soggetti (12). Questo studio e' stato confermato da un altro studio di efficacia svoltosi sempre in Cina in cui il TU veniva somministrato alla dose di 1000 mg seguito da 500 mg ogni 4 settimane a 733 coppie (13). Gli autori mostrarono che la protezione contraccettiva ottenuta con questo regime era eccellente non solo se paragonata ai condoms e al coito interrotto ma anche ai contraccettivi femminili.

Quando al TU 1000 mg e' stato aggiunto il progestinico NETE anch'esso con una formulazione depot, alla dose di 200 mg somministrato ogni 6 settimane, e' stata ottenuta una profonda soppressione della spermatogenesi con 13 soggetti che raggiungevano l'azoospermia su 14 (14). E quando lo stesso regime e' stato utilizzato con un intervallo di somministrazione di 8 settimane, il 90% dei soggetti aveva ottenuto l'azoospermia e il 100% aveva una conta spermatica ≤ 1 M/mL (15).

Allo scopo di confermare i dati preliminari ottenuti negli studi precedenti e nell'ottica di sviluppare un contraccettivo ormonale che rappresenti un metodo sicuro ed efficace nella regolazione della fertilità maschile e con la dose di ormone piu' bassa, nel nostro studio abbiamo somministrato NETE 200 mg + TU in due diverse formulazioni da 750 mg e 1000 mg ogni 8 settimane per 24 settimane.

Obiettivi Primari

Obiettivi primari dello studio sono stati quelli di valutare:

1. Il grado di soppressione spermatica indotto da un regime composto da NETE e TU somministrato ogni 8 settimane fino a 3 iniezioni; e
2. Gli effetti del regime sui vari parametri seminali (Concentrazione, Motilità e Morfologia, Volume e Ph)

3. Quale dosaggio di testosterone (750 o 1000 mg) aveva l'effetto migliore in termini di soppressione delle gonadotropine e dunque della spermatogenesi.

Obiettivi Secondari

1. La reversibilità del regime definita come il ripristino della concentrazione spermatica ai livelli di almeno 15 milioni/mL o al livello generalmente considerato come fertile, in base alle raccomandazione del WHO;
2. Grado di sicurezza attraverso la valutazione dei sintomi, delle visite mediche e degli esami di laboratorio

Popolazione di Studio

Settantadue volontari maschi sani, di età compresa tra i 18 e i 50 anni sono stati reclutati per la partecipazione allo studio. Tutti gli uomini dovevano essere in possesso dei Criteri di inclusione e non possedere nessun Criterio di esclusione. Tutti dovevano avere esami di routine nella norma e una normale funzione riproduttiva confermata sia dagli esami di laboratorio che dall'esame del liquido seminale.

Disegno dello studio

E' stato utilizzato un disegno di studio prospettico, di fase IIb, controllato e randomizzato. Il protocollo di studio consisteva in una Fase di Screening/Arruolamento della durata di 8 settimane, una Fase di Trattamento della durata di 24 settimane e una Fase di Recupero della durata massima di 32 settimane.

A ciascun volontario è stato chiesto di firmare il Consenso Informato. Il volontario ha dovuto fornire due campioni di liquido seminale, un campione di sangue, ha dovuto sottoporsi a una visita medica e andrologica, un esame delle urine e un esame manuale della prostata.

Quando le procedure di screening sono state completate i soggetti considerati idonei alla partecipazione sono stati arruolati, randomizzati ed inseriti nella Fase di Trattamento durante la quale hanno ricevuto:

- NETE 200 mg + TU 750 mg IM ogni 8 settimane per 24 settimane, (n° 20) (NETE+TU750);
- NETE 200 mg + TU 1000 mg IM ogni 8 settimane per 24 settimane, (n° 42) (NETE+TU1000)
- Placebo + Placebo IM ogni 8 settimane per 24 settimane, (n° 10) (NETE+TU00):

Durante questo periodo, ai volontari è stato chiesto di utilizzare un metodo contraccettivo alternativo e di fornire regolarmente campioni di liquido seminale.

Alla fine della fase di Trattamento della durata di 24 settimane i volontari sono entrati nella fase di Recupero, i partecipanti non hanno ricevuto più iniezioni, ma sono stati regolarmente seguiti fino a che le concentrazioni del liquido seminale non sono tornate ai valori basali o a 15 Milioni/mL che rappresentano le concentrazioni di spermatozoi minime per le quali un soggetto e' considerato fertile dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

Farmaci impiegati nello studio

Il **noretisterone enantato** (NETE) è un estere a catena lunga del noretisterone, disciolto in una soluzione di olio di ricino e benzil benzoato alla concentrazione di 200 mg/mL.

Prodotto da Bayer Schering Pharma, Berlino, Germania

Il **testosterone undecanoato** (TU) è disciolto in olio di ricino e benzil benzoato alla concentrazione di 250 mg/mL Prodotto da Bayer Schering Pharma, Berlino, Germania

RISULTATI

Parametri seminali

Sono stati arruolati 72 uomini di cui 69 hanno completato lo studio. Dei 3 uomini che hanno abbandonato lo studio 1 apparteneva al gruppo NETE+TU00, e 2 al gruppo NETE+TU1000. Le ragioni per cui hanno abbandonato lo studio sono state il trasferimento in un'altra città, ad un volontario non piacevano le iniezioni e il terzo per calo della libido. Le iniezioni sono state ben tollerate da tutti i volontari che hanno completato lo studio.

Gli esami del liquido seminale sono stati effettuati seguendo le linee guida del WHO 1999 e 2010 (16,17).

Nel gruppo NETE+TU1000 la concentrazione degli spermatozoi e' risultata profondamente soppressa con una concentrazione media di spermatozoi alla settimana 24 di 0.5 ± 0.22 M/mL (media \pm SD). Alla settimana 24 il 90% dei soggetti (36/40) aveva una conta spermatica ≤ 1 M/mL di cui il 62.5 % (25/40) avevano raggiunto l'azoospermia; dei rimanenti 4 soggetti uno aveva una conta di 2 M/mL mentre gli altri 3 una conta superiore ai 3 M/mL. Il tempo medio per raggiungere l'azoospermia e' stato 16.2 ± 0.98 settimane (media \pm SD) con un intervallo compreso tra 8 e 24 settimane (Fig. 1).

Nel gruppo NETE+TU750 la concentrazione degli spermatozoi media alla settimana 24 era 12.4 ± 6.2 M/mL (media \pm SD). Alla settimana 24 il 65% dei soggetti (13/20) aveva una conta spermatica ≤ 1 M/mL di cui il 40% (8/20) avevano raggiunto l'azoospermia; dei 7 soggetti rimanenti 6 avevano una conta compresa tra 3.9 e 108.5 M/mL e il settimo aveva

una conta di 2.5 M/mL. Il tempo medio per raggiungere l'azoospermia e' stato 16.5 ± 1.59 settimane (media \pm SD) con un intervallo compreso tra 8 e 16 settimane (Fig. 1).

Nel gruppo NETE+TU00 non sono state riportate variazioni significative nelle concentrazioni degli spermatozoi per l'intera durata dello studio (Fig. 1).

Alla settimana 24 la percentuale di soggetti con una conta ≤ 1 M/mL era significativamente maggiore nel gruppo NETE+TU1000 vs il NETE+TU750 ($p = 0.018$), mentre e' stata riportata solo una tendenza alla significatività nella percentuale di soggetti azoospermici ($p = 0.09$).

La Motilita' (% progressiva e lenta) e la Morfologia (% forme normali) degli spermatozoi hanno seguito l'andamento della concentrazione degli spermatozoi (Fig. 2 e 3). Questi parametri sono diventati non valutabili nel gruppo NETE+TU1000 nelle settimane 20-24 quando la concentrazione degli spermatozoi era ≤ 1 M/mL mentre sono rimasti sempre valutabili e senza alcuna differenza significativa nel gruppo NETE+TU750.

La conta spermatica è ritornata ai valori di normalità (almeno 15 M/mL) in tutti i soggetti. Il tempo medio di recupero della concentrazione spermatica è stato 14.3 ± 1.3 (media \pm SD) con un intervallo compreso tra 8 e 24 settimane nel gruppo NETE+TU750 vs 19.0 ± 0.89 (media \pm SD) del gruppo NETE+TU1000, range 8-32 settimane (Fig. 4).

Anche la Motilità e Morfologia sono ritornate ai valori di pretrattamento durante la fase di recupero in entrambi i gruppi NETE+TU750 e NETE+TU1000 (Fig.5 e 6).

Non sono state riportate variazioni nel pH e nel Volume dei liquidi seminali che sono rimaste costanti per tutta la durata dello studio e in tutti i gruppi di trattamento.

Ormoni

Non sono state riportate variazioni nei livelli sierici di LH, FSH e T nel gruppo NETE+TU00 durante l'intero studio (Fig.7).

I livelli sierici di LH e FSH sono stati profondamente soppressi in entrambi i gruppi NETE+TU750 e NETE+TU1000. Nel gruppo NETE+TU1000 i livelli di LH e FSH erano significativamente piu' bassi rispetto al gruppo NETE+TU750 alle settimane 8 e 16 di trattamento ($p = 0.002$ e 0.008) e ($p = 0.002$ e 0.002) per LH e FSH rispettivamente.

Nella fase di recupero i livelli sierici di entrambe le gonadotropine sono ritornati ai livelli di pretrattamento nei gruppi NETE+TU750 e NETE+TU1000.

I livelli sierici di T non hanno subito variazioni in ciascun gruppo per tutta la durata dello studio (Fig. 7).

Non sono stati riportati cambiamenti nei parametri ematologici, biochimici e clinici.

Fig. 1

Soppressione della Spermatogenesi

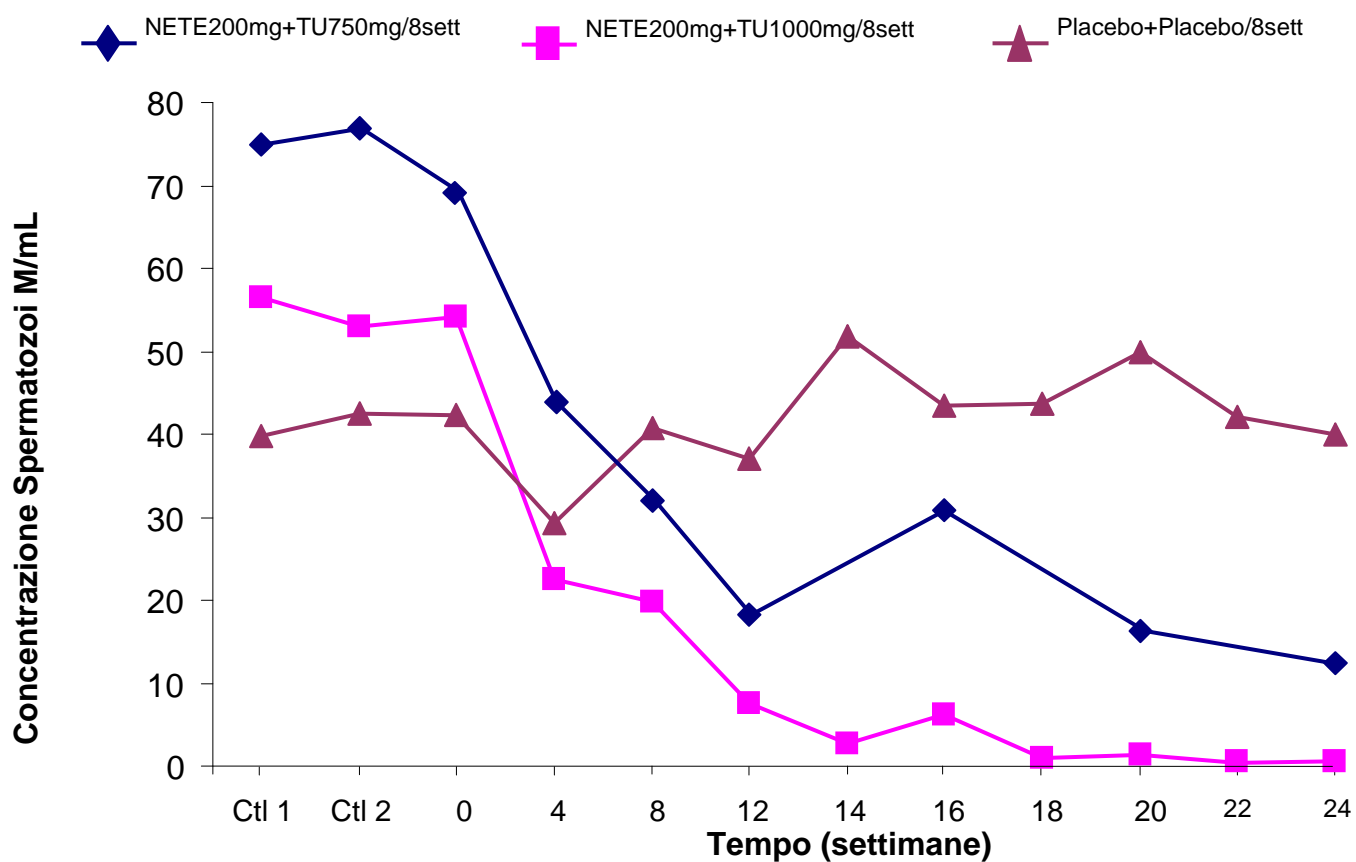


Fig. 2

Motilita' degli Spermatozoi

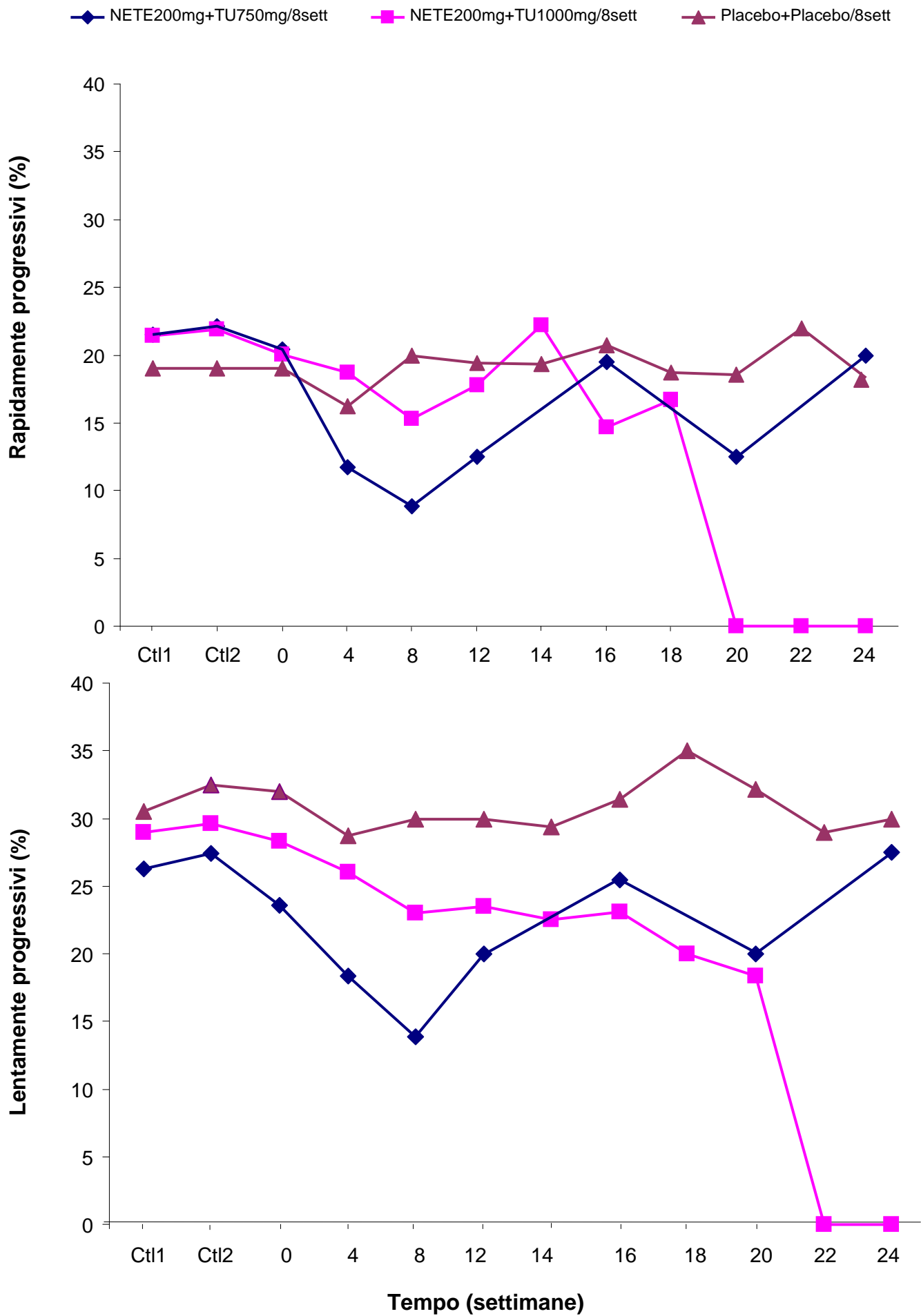


Fig. 3

Morfologia degli Spermatozoi

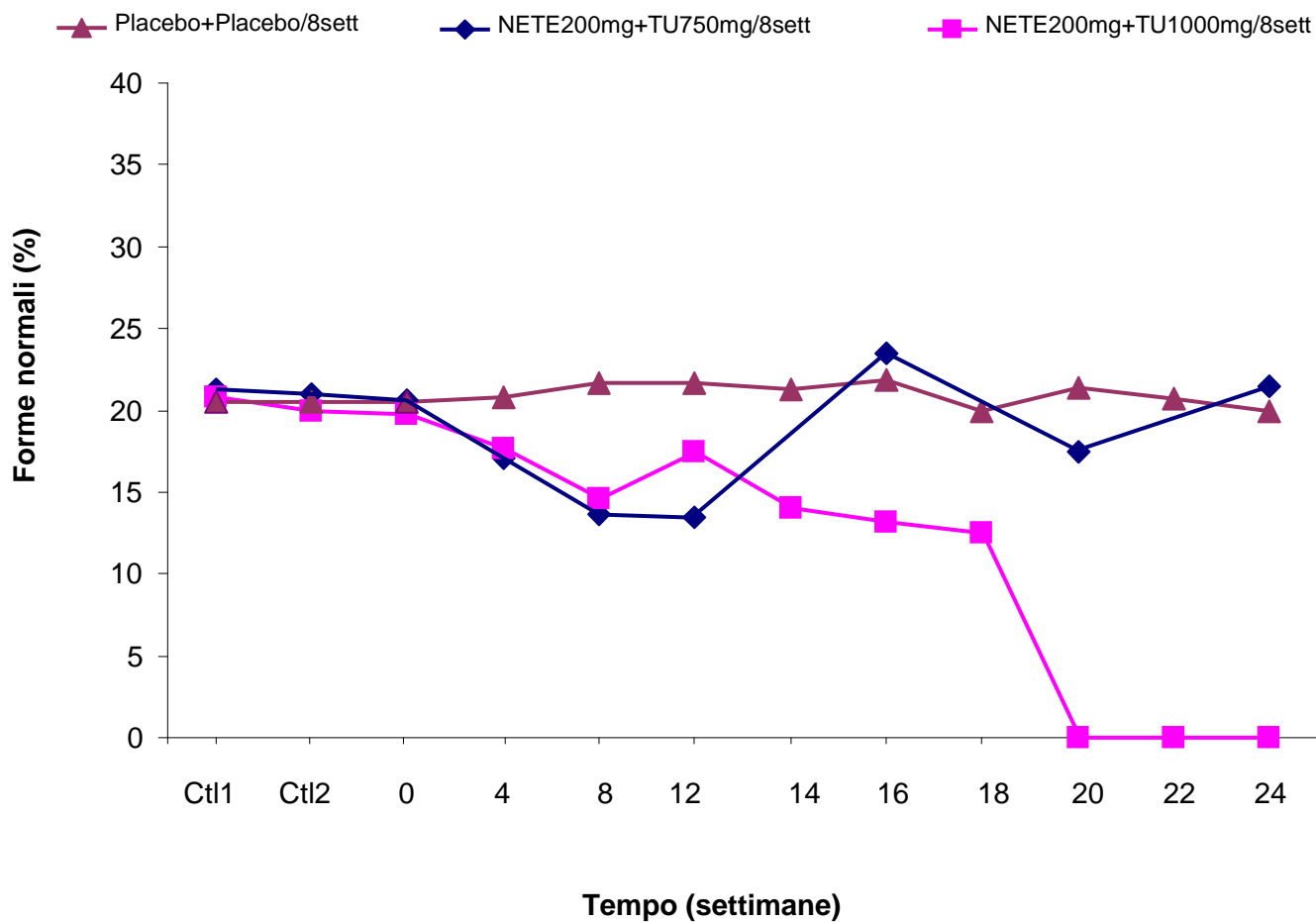


Fig. 4

FASE DI RECUPERO

Concentrazione degli Spermatozoi

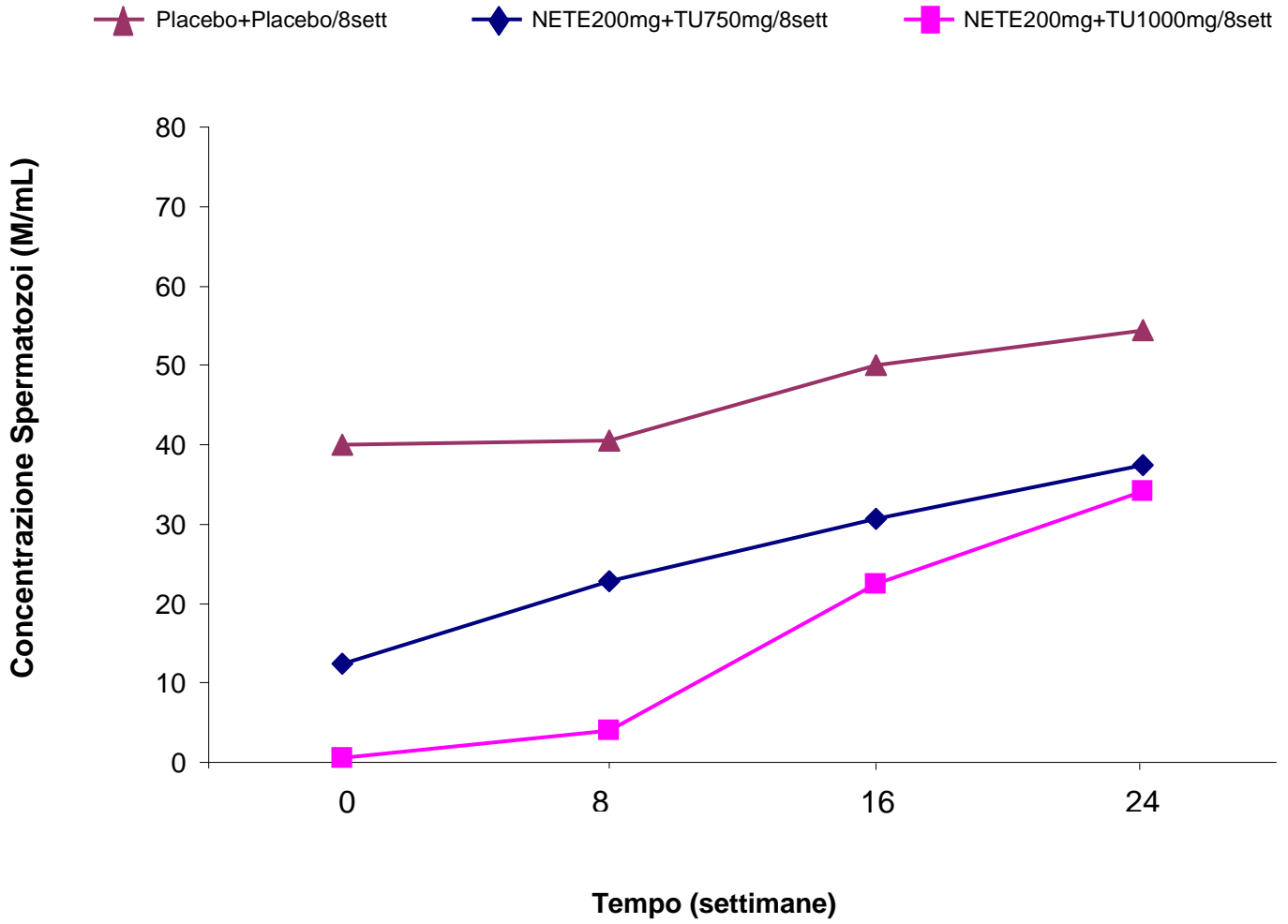


Fig. 5

Motilita' degli Spermatozoi

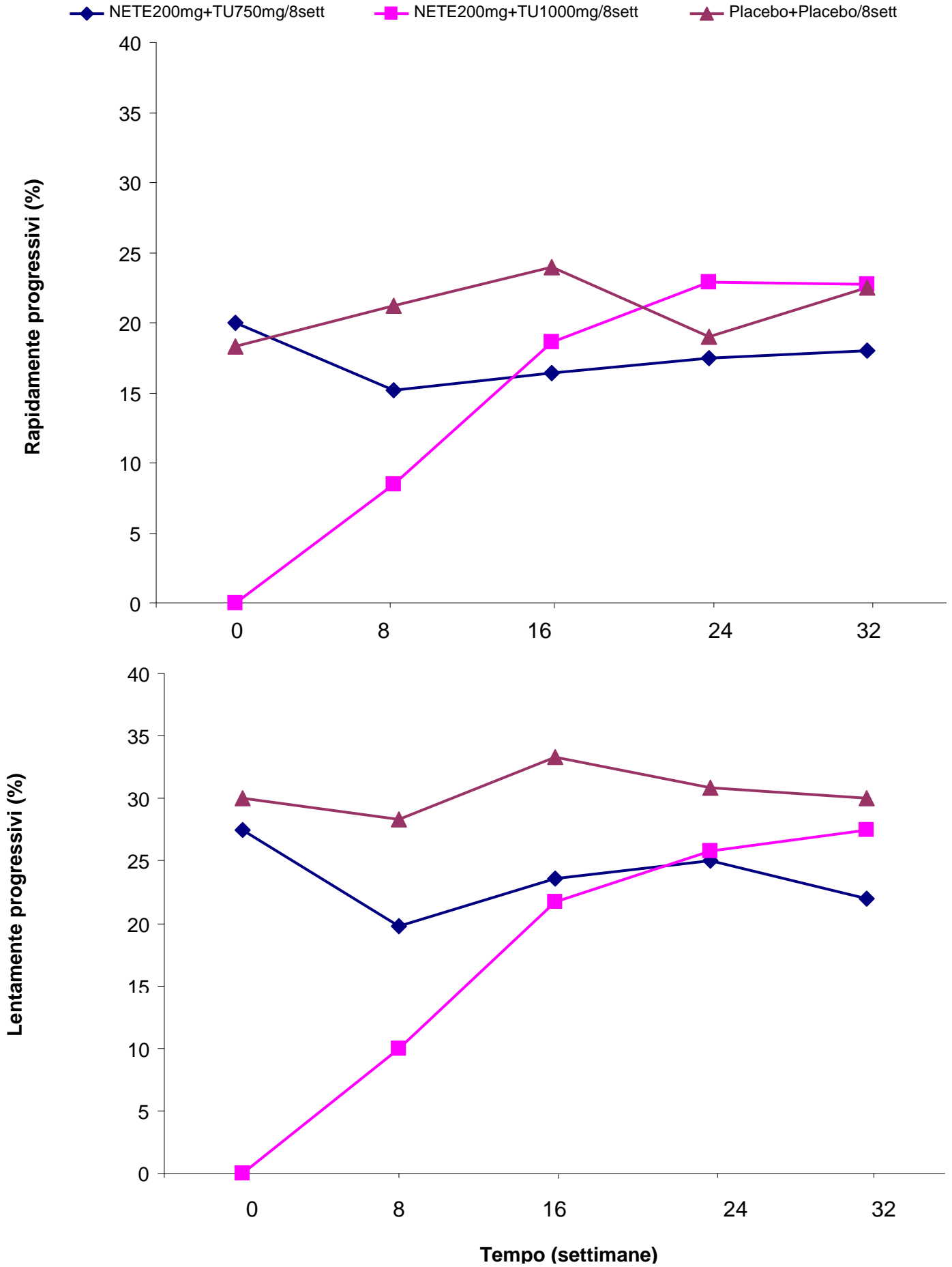


Fig. 6

Morfologia degli Spermatozoi

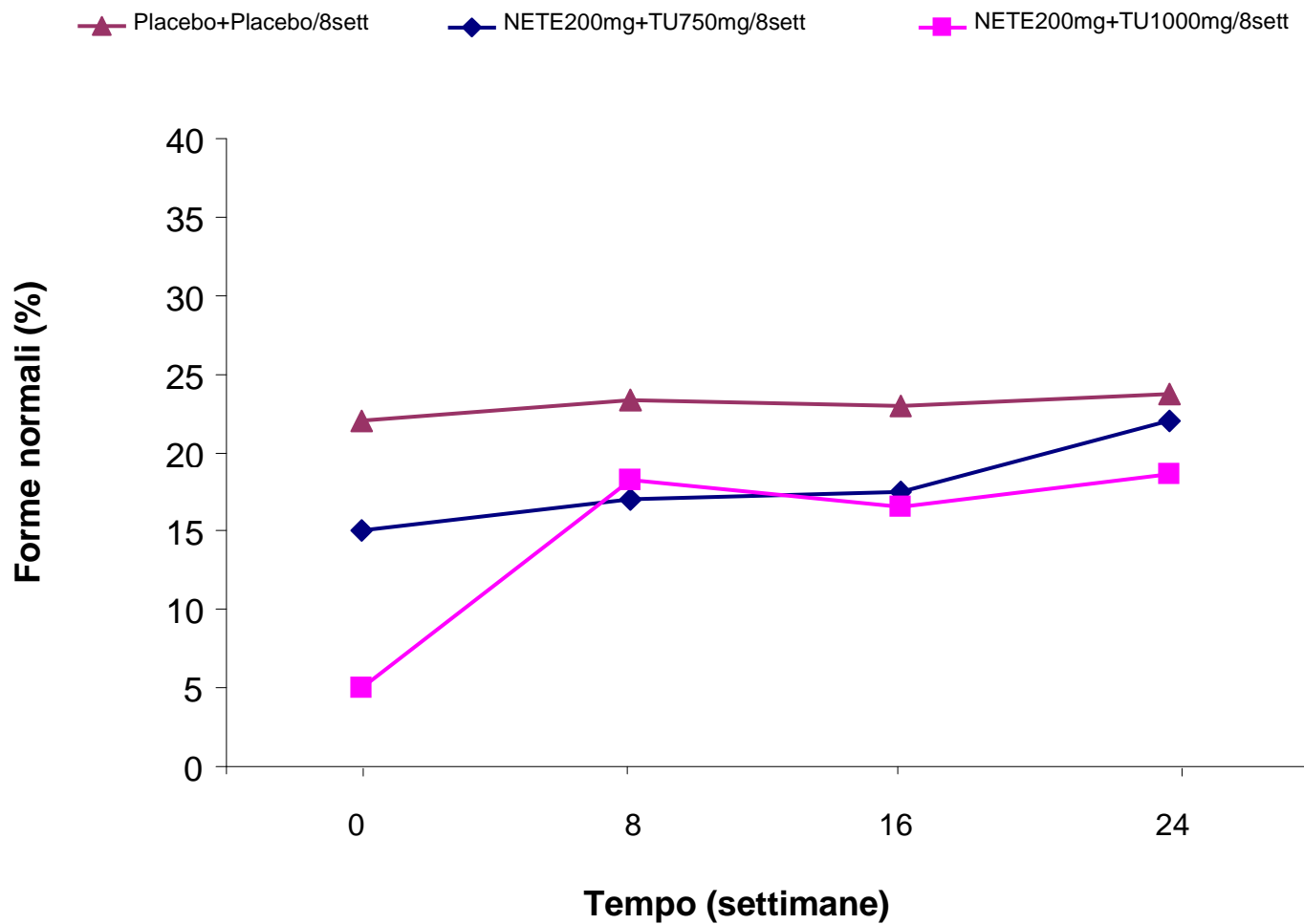
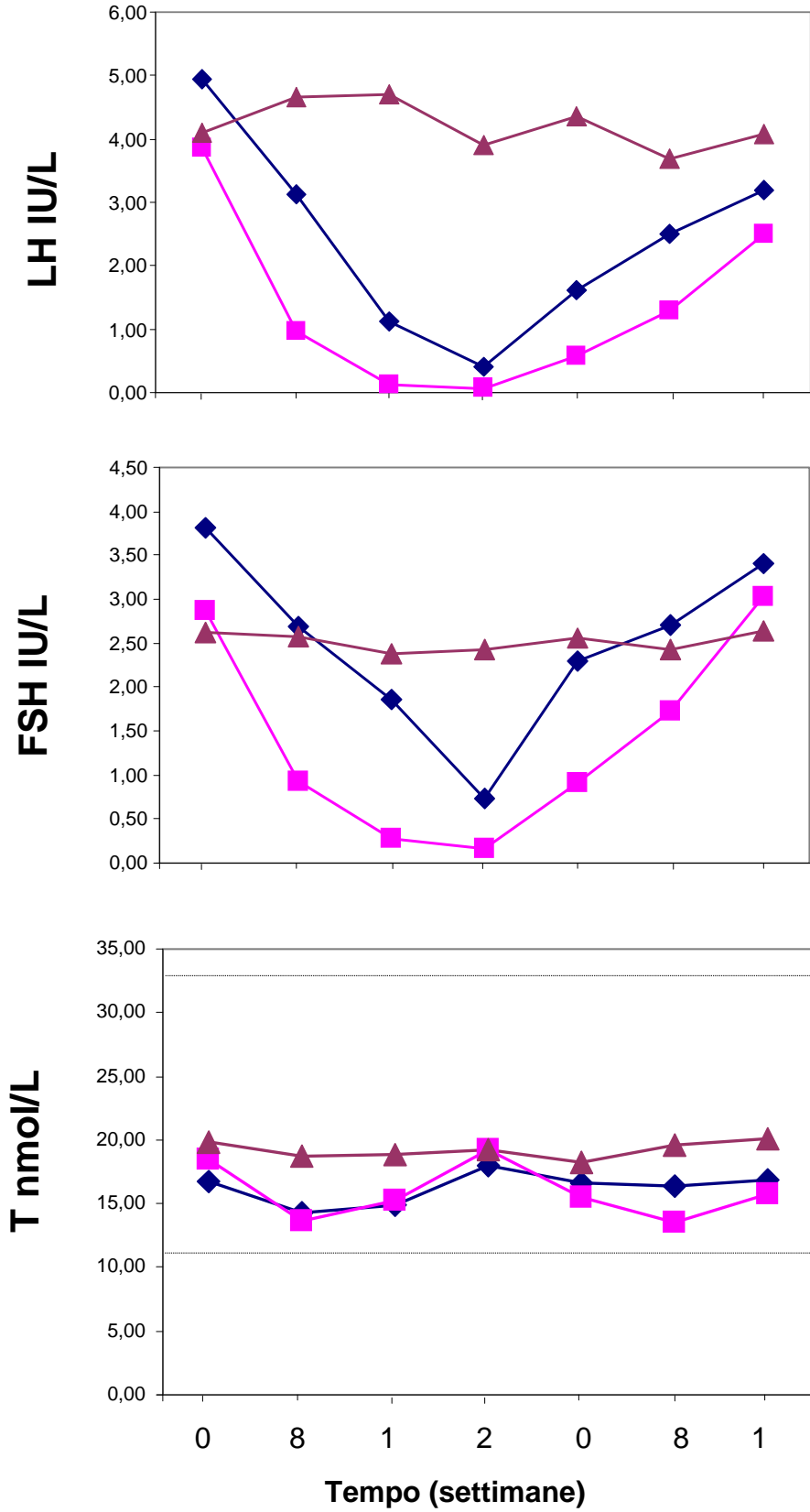


Fig. 7

Ormoni

◆ NETE200mg+TU750mg/8sett ■ NETE200mg+TU1000mg/8sett ▲ Placebo+Placebo/8sett



DISCUSSIONE

In questo studio abbiamo somministrato un regime ormonale costituito da NETE 200 mg + TU alle dosi di 750 e 1000 mg ogni 8 settimane a due gruppi di 72 volontari sani. Gli effetti dei due regimi ormonali sono stati poi comparati con quelli ottenuti in un gruppo di volontari sani che ha ricevuto iniezioni di Placebo + Placebo per la stessa durata di tempo. Come discusso nei risultati il gruppo NETE+TU1000 si è dimostrato essere significativamente più efficace nel sopprimere la spermatogenesi e le gonadotropine rispetto al gruppo NETE+TU750. La somministrazione di un dosaggio più basso di TU, 750 mg, non ha mostrato una sufficiente soppressione delle gonadotropine e dunque della spermatogenesi.

Studi precedenti multicentrici, effettuati su larga scala e condotti dall'OMS hanno mostrato che la soppressione della spermatogenesi al di sotto di 1 M/mL fornisce un grado di gravidanza di 0.7/100 coppie-anno, simile a quello ottenuto con l'utilizzo dei migliori contraccettivi femminili e molto più efficace dei condoms (10,12,18). Sulla base di questi risultati è stato stabilito che 1 M/mL rappresenti l'obiettivo da raggiungere per ottenere una valida protezione contraccettiva comparabile a quella ottenuta con i principali contraccettivi femminili.

Nel nostro studio le iniezioni di NETE 200 mg + TU 1000 mg somministrate ogni 8 settimane hanno indotto una profonda soppressione della spermatogenesi in tutti i soggetti con il 90% (36/40) che alla settimana 24 mostravano una conta spermatica ≤ 1 M/mL. In particolare alla settimana 24 di studio la concentrazione media degli spermatozoi era 0.5 ± 0.22 M/mL (media \pm SD) nel gruppo NETE+TU1000 e 12.5 ± 6.2 M/mL (media \pm SD) nel gruppo NETE+TU750 in cui il 65% (13/20) presentava una conta spermatica ≤ 1 M/mL. Quando la dose di TU è stata ridotta a 750 mg, la soppressione sia delle gonadotropine che della spermatogenesi è risultata essere insufficiente e non adatta a garantire una valida protezione contraccettiva.

Come ipotizzato in uno studio precedentemente effettuato sulla farmacocinetica del TU (19) la più alta dose di TU 1000 mg potrebbe risultare in un maggior accumulo di T, nonostante dopo le 3 iniezioni non siano state riportate differenze nelle concentrazioni sieriche di T nei 2 gruppi di trattamento. Probabilmente una somministrazione per un periodo più lungo ci permetterebbe di osservare differenze, dovute all'accumulo, nelle concentrazioni sieriche di T tra i due gruppi di trattamento. Il tempo medio necessario per raggiungere la soglia di efficacia 1 M/mL è stato 13.5 ± 0.85 settimane (media \pm SD) con intervallo compreso tra la settimana 4 e 24 nel gruppo NETE+TU1000; mentre è stato

14.2 ± 1.33 (media ± SD) con un intervallo compreso tra la settimana 8 e 24 nel gruppo NETE+TU750. La soppressione della spermatogenesi nei due gruppi di trattamento oltre ad essere piu' profonda e' anche piu' rapida nel Gruppo NETE+TU1000 rispetto al NETE+TU750 con 2 soggetti che gia' alla settimana 4 di trattamento presentavano una conta di 1 e 0.1 M/mL rispettivamente.

In questo studio in accordo a quanto riportato nei precedenti studi in cui veniva valutato un regime contraccettivo per l'uomo, il recupero della spermatogenesi e' stato completo per tutti i soggetti dopo la sospensione del trattamento (20). E questo sia per quanto riguarda la concentrazione degli spermatozoi che i parametri seminali quali la Motilita' e Morfologia che sono ritornate ai livelli di normalita' i tutti i soggetti trattati. Il tempo medio di recupero della conta spermatica e' stato 14.3 ± 1.3 settimane (media ± SD) con un intervallo compreso tra le settimane 8 e 24 e 19.0 ± 0.89 settimane (media ± SD) con un intervallo compreso tra le settimane 8 e 32 nel gruppo NETE+TU1000 e 750 rispettivamente. Si puo' osservare come il tempo necessario al recupero della spermatogenesi sia stato piu' lento nel gruppo con il maggior dosaggio di TU e cio' confermerebbe l'ipotesi che il tempo di recupero della spermatogenesi varia in relazione oltre che al periodo di soppressione anche alla dose di ormone somministrata (20).

Mentre in uno studio precedente condotto nella nostra clinica (21) il 32% dei soggetti intervistati (14/44) aveva indicato le iniezioni come il maggior svantaggio del regime ormonale, in questo studio abbiamo osservato che le iniezioni di NETE e TU erano ben tollerate da tutti i soggetti che vi hanno partecipato.

Non sono stati riportati effetti collaterali importanti con nessuno dei regimi sperimentati.

CONCLUSIONI

In conclusione, il nostro studio mostra che il regime ormonale basato sulla somministrazione di NETE 200 mg + TU 1000 mg somministrato ogni 8 settimane sopprime efficacemente la spermatogenesi. Quando il dosaggio di TU viene ridotto a 750 mg la soppressione della spermatogenesi risulta molto piu' bassa e insufficiente a garantire una protezione contraccettiva. Questi dati sono molto incoraggianti e la combinazione sembra rappresentare un promettente regime da poter trovare sul mercato in un futuro prossimo.

REFERENZE

1. Darney PD. Family planning and future. *Am J Ob Gyn* 2011; (Suppl Oct) : S26-28.
2. Jensen JT. Why family planning matters. *Rev Endocr Metab Disord* 2011; 12 : 55-62.
3. Kaiser J. Does family planning bring down fertility? *Science* 2011; 333 : 548-549.
4. Ilani N, Swerdloff RS, Wang C. Male hormonal contraception: potential risks and benefits. *Rev Endocr Metab Disord* 2011; 12 : 107-117.
5. Nieschlag E. Clinicals trials in male hormonal contraception. *Contraception* 2010; 82 : 457-470.
6. Nieschlag E. The struggle for male hormonal contraception. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25 : 369-75.
7. Amory JK. Progress and prospects in male hormonal contraception. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008; 15 : 255-260.
8. Wang C, Swerdloff RS. Hormonal approaches to male contraception. *Curr Opin Urol* 2010; 20 : 520-524.
9. World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men. *Lancet* 1990; 336 : 955–959.
10. World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men. *Fertil Steril* 1996; 65 : 821–829.
11. Merigiola MC, Farley TMM, Mbizvo MT. A Review of Androgen-Progestin Regimens for Male Contraception. *J Androl* 2003; 24 : 466-483.
12. Gu YQ, Wang XH, Xu D, Peng L, Cheng L-F, Huang M-K, *et al.* A multicenter contraceptive efficacy study of injectable testosterone undecanoate in healthy Chinese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 : 562–568.
13. Gu Y, Liang X, Wu W, Liu M, Song S, Cheng L, *et al.* Multicenter Contraceptive Efficacy Trial of Injectable Testosterone Undecanoate in Chinese Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 : 1910-1915.
14. Kamischke A, Venherm S, Ploger D, von Eckardstein S, Nieschlag E. Intramuscular testosterone undecanoate and norethisterone enanthate in a clinical trial for male contraception. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 : 303–309.
15. Merigiola MC, Costantino A, Saad F, D'Emidio L, Morselli Labate AM, Bertaccini A, *et al.* Norethisterone Enanthate Plus Testosterone Undecanoate for Male

- Contraception: Effects of Various Injection Intervals on Spermatogenesis, Reproductive Hormones, Testis, and Prostate. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 : 2005-2014.
16. World Health Organization 1999 Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 4th ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
 17. World Health Organization 2010 World Health Organization Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. 5th ed. Geneva: World Health Organization
 18. Turner L, Conway AJ, Jimenez M, Liu PY, Forbes E, McLachlan RI, *et al.* Contraceptive efficacy of a depot progestin and androgen combination in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 : 4659–4667.
 19. Qoubaitary A, Meriggiola C, Ng CM, Lumbreras L, Cerpolini S, Pelusi G, Christensen PD, Hull L, Swerdloff RS, Wang C. Pharmacokinetics of Testosterone Undecanoate Injected Alone or in Combination With Norethisterone Enanthate in Healthy Men *J Androl.* 2006 Nov-Dec;27(6):853-67.
 20. Liu PY, Swerdloff RS, Christenson PD, Handelsman DJ, Wang C; Hormonal Male Contraception Summit Group. Rate, extent and modifiers of spermatogenic recovery after hormonal male contraception: an integrated analysis. *Lancet.* 2006 Apr 29;367(9520):1412-20.
 21. Meriggiola MC, Cerpolini S, Bremner WJ, Mbizvo MT, Vogelsong KM, Martorana G *et al.* Acceptability of an injectable male contraceptive regimen of norethisterone enanthate and testosterone undecanoate for men. *Hum Reprod* 2006; 21 : 2033–2040.