

La contraccezione maschile

G. PIEDIFERRO¹, E. M. COLPI², F. CASTIGLIONI³, C. GRUGNETTI¹

MALE CONTRACEPTION

The only safe method of male contraception is vasectomy, with high reversibility secured by microsurgery. Italy, however, suffers from a lack of regulations on this subject. Hormonal treatment (testosterone plus progestational hormones) is far from providing reliability and safety, while some perspectives, theoretical only for the time being, are offered by studies on functional infertility induced by either speeding up (ganglioplegic, sympathomimetic, parasympatholytic, oxytocin, endothelin, angiotensin) or inhibiting (sympatholytic) the sperm transport through the epididymis, or altering the epididymal environment (α -chloridin, chlorodeoxyglucose).

Key words: **Contraceptive agents, male - Vasectomy - Contraceptives, oral - Epididymis.**

La ricerca nel campo della contraccezione è influenzata da molteplici fattori favorevoli, sociali/economici quali la necessità del controllo delle nascite e inibenti, religiosi, etici, morali e culturali, che sono presenti in proporzioni completamente diverse nelle varie popolazioni: di conseguenza, anche le leggi dei vari stati sono promulgate in maniera più o meno permissiva in proporzione alle

Pervenuto il 5 febbraio 2004.
Accettato il 1 luglio 2004.

Indirizzo per la richiesta di estratti: G. Piediferro, Unità di Andrologia, Azienda Ospedaliera «San Paolo», Polo Universitario, Milano.

¹Unità di Andrologia,
Azienda Ospedaliera San Paolo,
Polo Universitario, Milano

²Clinica Ostetrica e Ginecologica, Università
dell'Insubria, Varese

³Istituto per la Sterilità e la Sessualità, Milano

differenti esigenze e richieste che vengono dall'etnia, a volte, come in Italia, c'è una vacanza legislativa esaustiva specie per quel che riguarda la contraccezione maschile.

La ricerca di un metodo anticoncezionale, sicuro ed efficace, è stata rivoluzionata negli ultimi 40 anni dalla capacità inibente l'ovulazione mostrata dagli steroidi di sintesi associati a ormoni steroidei: questa realtà ha dato il via alla ricerca di una equivalente terapia anticoncezionale maschile per una pianificazione familiare¹.

Oltre ai già citati fattori di geopolitica, che vedono nazioni come Cina e India alla ricerca continua di mezzi anticoncezionali a fronte di altri con meno esigenze demografiche, la ricerca nel campo della contraccezione maschile è contrastata anche dalle culture maschiliste, come quella dei paesi latini e da reali difficoltà scientifiche incontrate con risultati poco soddisfacenti.

Un metodo anticoncezionale maschile ideale dovrebbe possedere i seguenti requisiti²:

— non alterare la salute né la libido, anche in un trattamento prolungato;

- essere efficace al 100% e rapidamente reversibile alla sospensione del trattamento;
- essere confortevole e gradito.

Attualmente, dopo più di 20 anni di ricerca, nessun metodo risponde ancora a queste caratteristiche.

Il tentativo di contraccezione maschile può essere effettuato attraverso i seguenti meccanismi:

- impedire l'inseminazione, cioè l'introduzione di spermatozoi in vagina;
- impedire la spermatogenesi;
- alterare il potere fecondante degli spermatozoi senza necessariamente influenzarne la produzione.

Metodi per impedire l'inseminazione

Sono rappresentati dal coito interrotto, dai preservativi e dalla vasectomia.

Coito interrotto

È il metodo di contraccezione più antico, trovandone allusioni già nella Bibbia e in antichi testi islamici. È un metodo di contraccezione maschile, in cui il maschio è ampiamente chiamato ad un «impegno» che rende molto poco gratificante la sessualità della coppia (si pensi, poi, alla sua applicazione in caso di eiaculazione precoce presente nel 40% delle coppie!!!). Era comunque in auge sino agli anni '60 quando era utilizzato da 2/3 delle coppie francesi³, per poi ridursi al 14% nel 1970 ed al 4% nel 1983² man mano che si affermava la «pillola» anticoncezionale femminile. Si tratta comunque di un metodo inefficace: l'indice di Pearl (percentuale annuale di gravidanze in 100 coppie che usano per 1 anno lo stesso metodo anticoncezionale) è di 6,7%⁴, completamente inaccettabile.

Uso di preservativi

Anche questo metodo è poco accettabile in quanto ha un tasso di gravidanze circa del 3%⁴ ed è sessualmente comunque poco gradito facendo perdere «sensibilità» e «naturalità» al rapporto. I preservativi conservano la loro importanza per l'aspetto di prevenzione delle malattie sessualmente trasmesse.

Vasectomia

È il metodo contraccettivo maschile definito più efficace e sicuro. Negli USA si effettuano circa 500 000 vasectomie ogni anno, numero che è comunque largamente inferiore al numero di legature tubariche effettuate annualmente nel mondo⁵. Questo fenomeno sarebbe dovuto al fatto che il maschio teme più della donna il dolore e le ripercussioni sulle capacità sessuali. Il dolore post-vasectomia è effettivamente possibile, specie se praticata da chirurghi con poca esperienza⁶, ma con tecniche meno invasive e che comportano una ridotta incidenza di dolore⁷, in Cina si è ottenuta l'inversione di tendenza (3:1 tra vasectomie e legature tubariche). Per quel che riguarda le paventate ripercussioni sulla virilità, è un fenomeno legato a fenomeni culturali: più presente nei paesi latini ed africani e molto meno in quelli anglosassoni. Un'indagine retrospettiva condotta sulle vasectomie effettuate presso il King George V Hospital indica una larga maggioranza negli Indiani (50,3%) *vs* Bianchi (21%), Neri (15,6%) e Africani (12,3)⁸.

Precauzioni pre-operatorie (specie di natura medico-legale) sono rappresentate dai seguenti punti^{2, 9-11}:

- la vasectomia è consigliata solo in coppie consolidate (> 35 anni) e con figli (>2);
- il maschio deve essere ben motivato (valutazione psicologica);
- è opportuno crioconservare il seme a scopo preventivo;
- il paziente deve aver conoscenza e comprendere (raccolta della firma di consenso informato) di:
 - a) possibili sequele post-operatorie (ematoma, infezione, dolore),
 - b) possibilità di insuccesso e ricanalizzazione,
 - c) necessità di controlli seminali ripetuti prima di rapporti liberi,
 - d) irreversibilità (legalmente considerata anche se è possibile il tentativo di ricanalizzazione microchirurgica),
 - e) non comprovata correlazione con tumori della prostata.

La vasectomia causa azoospermia nel 90% dei casi, entro 82 giorni e dopo 12-15 ejacu-

lazioni e una eventuale ricanalizzazione spontanea si verifica in genere entro 12 settimane¹²: da queste considerazioni nascono alcune precauzioni postoperatorie. L'azoo-spermia va confermata da 2 spermioigrammi consecutivi a 2 e 3 mesi dalla vasectomia; in tal caso è concesso sospendere gli altri mezzi di contraccezione. Se invece sono presenti ancora spermatozoi immobili, cosa che si verifica nel 10% dei casi, è calcolato un rischio di gravidanza minore del 1% del quale la coppia va informata, concedendo la cauta interruzione degli altri metodi anticoncezionali controllando lo spermioigramma ogni 3 mesi^{5, 11}. Va ricordato che rari spermatozoi immobili sono stati riscontrati anche a 10 anni dalla vasectomia¹³. È ovvio che il riscontro di spermatozoi mobili indica il fallimento della vasectomia.

Le linee-guida 2002 della British Andrology Society consigliano l'esecuzione degli spermioigrammi (minimo 2 per conferma di ottenuta azoospermia) dopo 16 settimane e 24 ejaculazioni e in caso di persistenza di rari spermatozoi immobili si limitano all'informazione circa la remota possibilità di gravidanza¹⁴.

La tecnica chirurgica prevede una sedazione e l'anestesia locale funicolare in ambiente riscaldato che impedisce la contrazione dello scroto, incisione della cute, esteriorizzazione del deferente dalla breccia cutanea e sua incisione sono i tempi successivi comuni alle varie tecniche standard che si differenziano fundamentalmente per le tecniche di occlusione dei 2 monconi deferenziali, che correlano in maniera significativa con i tassi di insuccesso della vasectomia e di ricanalizzazione spontanea⁵:

- legatura semplice dei due monconi con fili (ricanalizzazione 1-5%)⁵;
- clips vascolari sui 2 monconi (ricanalizzazione 1%)^{15, 16};
- elettrocoagulazione (EC) della mucosa con elettrobisturi ad ago possibilmente a batteria per usare basse potenze per non estendere l'elettrocuzione alla parete (ricanalizzazione 0,5%)^{17, 18};
- ripiegatura dei monconi¹⁹;
- interposizione della fascia deferenziale richiusa sul moncone¹⁹ che statisticamente of-

fre maggiori garanzie di successo specie nei soggetti giovani²⁰.

Sono spesso consigliate tecniche con più metodi di occlusione, ad esempio:

- EC + clips su entrambi i monconi con asportazione di 1 cm di deferente⁵;
- EC del moncone addominale con interposizione di fascia con asportazione di 1 cm di deferente e legatura semplice del moncone testicolare¹¹.

L'ultima proposta deriva dal tentativo di facilitare l'eventuale vasovasostomia di riconversione per cogliere l'obiettivo di rendere reversibile la vasectomia, unica nota dolente della tecnica contraccettiva. Infatti, per tale ottica sono state proposte tecniche che lasciano beante il moncone testicolare, ma le prime esperienze avevano mostrato tassi di insuccesso come la ricanalizzazione spontanea, troppo alti: 7-50%^{21, 22}.

Con l'uso di tecniche più sofisticate per l'occlusione del moncone addominale, i tassi di insuccesso si riducono al 4%, sempre però inaccettabili⁵.

La tecnica di EC associata a interposizione della fascia sul moncone addominale e moncone testicolare aperto offre garanzie maggiori rispetto all'uso di clips su ambedue i monconi ed asportazione di un tratto di deferente²³.

Nel tentativo di ridurre l'incidenza degli effetti collaterali nell'ottica di rendere la vasectomia più maneggevole e più accettata è stata ideata la *No-scalpel (NS) vasectomy*⁷, con la quale non si esegue un'incisione della cute, ma si accede al deferente tramite le branche molto appuntite di una mosquito con le quali lo si arpiona e si esteriorizza. Si procede, poi, con le stesse modalità della tecnica classica: i migliori risultati si otterrebbero con l'associazione di tecnica di occlusione con interposizione della fascia deferenziale²⁴.

Numerosi studi condotti in USA, Cina e Thailandia hanno dimostrato che la tecnica NS è incruenta e determina una incidenza inferiore di complicanze^{25, 26} (ematoma, infezione e dolore), ma risulta in pratica più difficile rispetto alla tecnica classica e richiede tempi più lunghi di apprendimento⁵ per cui è stata recentemente proposta una variante

TABELLA I. — *Frequenza delle complicanze in relazione alla esperienza chirurgica.*

Numero di vasectomie/anno	Complicanze
1-10	4,6%
11-50	2,4%
>50	1,6%

con la quale si effettua la puntura della cute con una mosquito (*No-scalpel*) e l'estrazione del deferente con pinza ad anello. Questa modifica ridurrebbe la curva di apprendimento riducendo effettivamente gli effetti collaterali ²⁷.

Un ulteriore tentativo di rendere ancora più sicura e rapida la tecnica contraccettiva è stato proposto da autori cinesi mediante l'iniezione nel deferente per via percutanea di cianoacrilato e fenolo ²⁸⁻³⁰. Tale procedura «artigianale» e complessa si è mostrata non affidabile e non approvata dalla Food and Drug Administration (FDA). Anche un recente tentativo con anidride stirene maleica non è considerato affidabile ³¹.

Più interessante risulta il lavaggio delle vie seminali in corso di vasectomia con sostanze alteranti la motilità, la viabilità e la penetrazione nel muco cervicale degli spermatozoi nell'ottica di ridurre la presenza di spermatozoi residui post-vasectomia e loro inattivazione con riduzione del rischio di gravidanza: buone risposte si sono avute con diliazem associato a blu di metilene, negative con lidocaina, nicardipina e neosporina ³².

Le complicanze immediate della vasectomia sono rappresentate da ematoma (0,9-29%, mediana 2%)⁶ e infezione (2-38%, mediana 3,4%)³³. L'incidenza delle complicanze correlate con l'esperienza del chirurgo è riportato nella Tabella I ⁶.

Un aspetto particolare è rappresentato dal granuloma spermatico che si forma per fuoriuscita di liquido seminale dal moncone testicolare e che:

- raramente è sintomatico;
- previene o riduce l'alterazione epididimaria (per riduzione della pressione intraepididimaria);
- aumenta le possibilità di riconversione microchirurgica ³⁴.

Questa tecnica, tuttavia, aumenta la possibilità di ricanalizzazione spontanea.

In caso di dolore presente nella sede di un granuloma spermatico è consigliata l'asportazione del granuloma e l'elettrocauterizzazione del moncone testicolare per prevenirne la recidiva ³⁵; in caso di dolore scrotale persistente (zona epididimaria) è all'opposto consigliabile la riapertura del moncone testicolare lasciandolo beante per ridurre la pressione intraepididimaria, cosa che favorisce la formazione del granuloma ⁵.

Gli effetti della vasectomia a distanza sono rappresentati da:

- deferentite nodosa nel 66% dei casi ³⁶;
- anticorpi anti-spermatozoi nel 60-80% dei casi, che generalmente diminuiscono in 2-4 anni;
- fistola deferente-cutanea ³⁷;
- aumento pressorio intraepidimario.

L'aumento pressorio intraepidimario causa:

- dolore cronico nel 33% dei casi, ma solo il 5% è tale da richiedere trattamento ³⁸ per il quale sono proposti: FANS, epididimectomia con asportazione del moncone testicolare ³⁹, vasovasostomia (che risolve nel 69% ma rende vana la contraccezione) ⁴⁰, tecnica del moncone testicolare aperto;
- alterazioni dell'epididimo con deficit di sintesi proteica mostrate sperimentalmente.

Nella scimmia si è osservata un'alterata espressione genica solo di alcune proteine spermatiche di acquisizione epididimaria (HE2-like mRNA), mentre P31m (analoga della P34H umana), HE1- e HE5-like mRNA restano inalterate ⁴¹.

Nel ratto le alterazioni epididimarie non recedono dopo vasovasostomia ⁴².

Un'altra vessata questione è rappresentata dal presunto aumentato rischio di cancro prostatico nei vasectomizzati, ipotizzato da alcuni ^{43, 44} e negato da altri ^{45, 46}. Il National Institute of Health non evidenzia tale associazione e non consiglia l'esecuzione di particolari screening sui vasectomizzati ⁴⁷, mentre l'AUA assume una posizione un po' più cauta consigliando comunque l'informazione circa una associazione non dimostrata e lo screening con esplorazione rettale e antigene prostatico specifico (PSA) nei vasecto-

mizzati da più di 20 anni (comunque già in una fascia d'età che rientra nello screening di prevenzione per il cancro prostatico nella popolazione generale). I risultati di una meta-analisi statistica evidenzerebbe un rischio aumentato del 10% solo nei vasettomizzati da più di 30 anni ⁴⁸.

Concludendo, la vasectomia, pur con i suoi limiti rappresentati dalla non sicura reversibilità (tuttavia possibile in buona parte dei casi, circa il 60%, al momento attuale) resta il metodo anticoncezionale maschile più affidabile e maneggevole.

Metodi per impedire la spermatogenesi

Questi metodi possono basarsi per l'azione sull'asse ipotalamo-ipofisario o per una azione diretta sulla gonade.

Inibizione della spermatogenesi per azione sull'asse ipotalamo-ipofisario

La soppressione della secrezione delle gonadotropine è la base dell'approccio ormonale alla contraccezione maschile ⁴⁹⁻⁵³; rappresenta il tentativo di ottenere una azoospermia reversibile alla sospensione del trattamento, ma in effetti nei vari studi, la maggior parte gravati dall'esiguità della casistica, si evince che si ottiene azoospermia solo nel 50-75% ⁵⁻⁵⁸, con differenze tra le diverse razze ⁵⁹, utilizzando:

— androgeni che danno blocco della spermatogenesi a dosi soprafisiologiche, non utilizzabili *per os* per l'epatotossicità e l'aumentato rischio di carcinoma epatico, mentre le preparazioni intramuscolo danno picchi irregolari di assorbimento. Da queste argomentazioni si è passati all'uso di sistemi transdermici ^{60, 61} e impianti sottocutanei ^{50, 62}. Il loro uso comporta un aumento dell'eritropoiesi, del rapporto β/α lipoproteine, ritenzione idrica e sodica con aumento, quindi, del rischio cardiovascolare oltre quello dell'aumentato rischio di carcinoma prostatico;

— estrogeni/progestinici che danno blocco della spermatogenesi ma anche della funzione leydigiana con perdita della libido, deficit erettivo e ginecomastia per cui sono inac-

cettabili in monosomministrazione, mentre sono utilizzati in associazione (testosterone + progestinici) che offrono un miglior bilanciamento tra ottenimento di azoospermia ed effetti collaterali ⁶³. Comunque l'azoospermia non è ottenuta nel 5-15% dei pazienti ^{52, 53, 59, 64}. Mentre per alcuni il raggiungimento dell'azoospermia non è correlabile con il dosaggio delle gonadotropine sieriche ^{53, 57, 64, 65}, altri autori correlano i livelli di FSH alla produzione residua di spermatozoi ^{66, 67} per cui la mancata soppressione di FSH ⁶⁸ spiegherebbe la mancata contraccezione.

Si riportano alcuni schemi terapeutici e i risultati desunti dalla letteratura:

— medrossiprogesterone + testosterone enantato ⁶⁹⁻⁷¹;

— medrossiprogesterone + testosterone depot (*pellets* sottocutanei) ⁷²: causano azoospermia/oligoasteneratozoospermia severa in 9 pazienti su 10;

— desogestrel 150-300 $\mu\text{g}/\text{die} \times 6$ mesi + testosterone depot 200-400 mg/settimana $\times 3$ mesi ⁵⁹ causano azoospermia nel 85% dei casi;

— desogestrel 150 $\mu\text{g}/\text{die} \times 24$ settimane + testosterone depot 400 mg/settimana $\times 12$ settimane ⁵² causano azoospermia nel 75% dei casi;

— testosterone transdermico non scrotale + levonorgestrel ⁷³

a) Levonorgestrel 250 $\mu\text{g}/\text{die}$ causa azoospermia in 2 casi su 11;

b) levonorgestrel 500 $\mu\text{g}/\text{die}$ causa azoospermia in 3 casi su 11;

— testosterone transdermico non scrotale + desogestrel ⁷⁴

a) desogestrel 75 $\mu\text{g}/\text{die}$ non causa azoospermia;

b) desogestrel 150 $\mu\text{g}/\text{die}$ causa azoospermia nel 60% dei casi;

c) desogestrel 300 $\mu\text{g}/\text{die}$ causa azoospermia nel 68% dei casi;

— testosterone undecanoato depot 1000 mg ogni 6 settimane \pm levonorgestrel 250 mg/die ha mostrato risultati sovrapponibili sulla soppressione della spermatogenesi al testosterone enantato con riduzione degli effetti collaterali ⁷⁵ (azoospermia in 15/28, 8/14 con progestinici, 7/14 senza progestinici).

La somministrazione di finasteride (inibitore

della 5 α -reduttasi che converte il testosterone in DHT) non migliora la percentuale di azoospermia indotta, sia con regimi di testosterone + progestinico, che di solo testosterone ^{50, 52}.

Concludendo, la terapia ormonale non ottiene il risultato di una sicura azione anti-concezionale maschile.

Inibizione della spermatogenesi per azione diretta sulla gonade

Nessun metodo sia chimico (bidiamine, 5tio-D-glucosio), sia fisico (ipertermia scrotale) si è affermato per tossicità, irreversibilità e inaffidabilità.

Un certo interesse aveva suscitato il Gossypol, un pigmento giallo ricavato dai semi del cotone.

Ampia letteratura cinese dal '50 aveva mostrato effetti contraccettivi negli animali ⁷⁶⁻⁷⁸, per cui è stato proposto nella contraccezione umana ^{79, 80}. Tuttavia esperienze cinesi sull'uomo a dosi di attacco di 20 mg/die e dosi di mantenimento di 50 mg/settimana, hanno indotto solo oligoazoospermia severa in 2-3 settimane con gravi effetti collaterali rappresentati da paralisi ipokaliemica, non rispondente all'integrazione di potassio, astenia, dispepsia, nausea e calo della libido. Il danno risulta, inoltre, irreversibile e recenti osservazioni nel ratto evidenziano che il danno cellulare è a carico della cauda epididimaria e non del testicolo ove la spermatogenesi appare indenne ⁸¹ per cui didatticamente andrebbe classificato tra i metodi successivamente trattati.

Metodi per alterare il potere fecondante degli spermatozoi senza necessariamente influenzarne la produzione

Si tratta di metodi sperimentali nei quali il razionale si basa sulla conoscenza che la capacità di interagire con l'ovocita nelle varie fasi della fecondazione è acquisita dagli spermatozoi durante la loro permanenza e transito nell'epididimo. Infatti molte glicoproteine secrete nell'epididimo si legano agli spermatozoi (P34H, Sperm-Oocyte Binding pro-

tein 1-2-3, HE1, CD52) e sono coinvolte nei vari processi di interazione oocitaria ^{82, 83}.

Questi metodi si propongono di ottenere una rapida induzione di infertilità, una rapida reversibilità offrendo quindi maggiori vantaggi rispetto la terapia ormonale.

Cercare strade per una «infertilità funzionale» non è un concetto vano essendo osservata un'infertilità naturale da disfunzione epididimaria ^{84, 85} in diversi animali domestici e topi transgenici.

Tale ricerca di infertilità funzionale è percorribile attraverso le seguenti strade:

1. alterare il transito degli spermatozoi nell'epididimo;
2. alterare la composizione del fluido epididimario;
3. composti anti-spermatozoi epididimari.

Trattandosi di esperienze sperimentali senza nessun risvolto clinico, vengono illustrate schematicamente, rinviando alla letteratura specializzata per gli approfondimenti.

Alterare il transito degli spermatozoi nell'epididimo

Obiettivo:

— velocizzare il transito: riduzione del tempo di contatto con le proteine epididimarie (farmaci simpaticomimetici, parasimpaticolitici, ganglioplegici, farmaci ad azione sui recettori peptidergici e cloro-etil-metan-sulfonato);

— arrestare il trasporto: impedire l'emissione (farmaci simpaticolitici, α -litici).

Farmaci che hanno indotto infertilità sono:

— farmaci ad azione sul sistema nervoso simpatico e parasimpatico:

a) simpaticomimetici: methoxamina ⁸⁶ (impianto in silastic),

b) parasimpaticolitici: oxyphenonium ⁸⁷ (impianto in silastic),

c) simpaticolitici, α -litici: fenossibenzamina ⁸⁸, prazosina ⁸⁹, tamsulosina ⁹⁰,

d) ganglioplegici: guanetidina ^{91, 92};

— farmaci ad azione sui recettori peptidergici sono:

— ossitocina ⁹³⁻⁹⁵, endotelina ^{96, 97}, angiotensina ^{98, 99}.

Altri farmaci sono:

— cloro-etil-metan-sulfonato ed altre molecole ad azione androgeno-dipendente, clinicamente inaffidabili come contraccettivi pur essendo interessanti come ricerca ⁸³.

L'unico utilizzato clinicamente come contraccettivo è stata la fenossibenzamina che induce anejaculazione con somministrazione a intermittenza, da 7 giorni preovulazione a 5 giorni postovulazione ¹⁰⁰.

Alterare la composizione del fluido epididimario

Dato che il fluido epididimario è importante per la maturazione degli spermatozoi, qualsiasi alterazione della sua composizione dovrebbe aver effetti su essi per cui qualsiasi agente che alteri l'epitelio epididimario e la sua funzione secretiva potrebbe essere un contraccettivo potenziale ⁸³.

Metodi:

— Alterazione dell'epitelio: inattivazione genica del recettore della carnitina ¹⁰¹ o dell'acido retinoico ¹⁰².

— Interferenza con il trasporto transepiteliale:

- a) riduzione dei soluti organici a basso peso molecolare come la carnitina (Pivalato) ¹⁰³,
- b) interferenza con substrati energetici e glicolisi (α -cloridrina, clorodeossiglucosio) ¹⁰⁴,
- c) alterazione ionica (α -cloridrina ¹⁰⁵, 6-cloro-D-glucosio) ¹⁰⁶,
- d) riduzione della secrezione (resurpina) ¹⁰⁷,
- e) pH elevato ⁸³.

— Inibizione della sintesi e secrezione epiteliali (teorico uso di nucleotidi antisense e di blocco del recettore androgenico epididimario)

— Interferenza con le proteine epididimarie:

- a) blocco degli enzimi epididimari come l' α -glicosidasi (castanospermina, inefficace) ¹⁰⁸,
- b) blocco enzimatico funzionale (anticorpi anti-proteine) ¹⁰⁹.

— Induzione di un ambiente epididimario ostile: azione teorica su anioni superossidi.

Composti anti-spermatozoi epididimari

Dalla letteratura sperimentale su animali di laboratorio risultano interessanti e ipotizzabili per la contraccezione umana alcuni cloro-composti (α -cloridrina e 1,6-dicloro-D-fruttosio) e l'ornidazolo che possiedono tale azione attraverso la:

— rimozione di proteine spermatozoarie (CAP1, SP22);

— alterazione della glicolisi (selettiva per l'epididimo, non testicolare).

Il loro uso è limitato dalla tossicità mostrata avere alle dosi necessarie per la contraccezione.

L'ornidazolo, usato come antimicrobico genitourinario, ha azione contraccettiva a dosi 20-30 superiori a quelle utilizzate clinicamente ⁸³.

Conclusioni

Allo stato attuale, l'unico metodo di contraccezione maschile sicuro è rappresentato dalla vasectomia (per la quale in Italia c'è però una carenza legislativa) mentre la terapia ormonale è ben lungi dal dimostrare affidabilità e sicurezza: prospettive per ora solo teoriche sono rappresentate dagli studi sull'infertilità funzionale indotta alterando l'ambiente epididimario.

Riassunto

L'unico metodo di contraccezione maschile sicuro è la vasectomia, con elevata reversibilità garantita dalla microchirurgia. In Italia c'è però una carenza legislativa in merito. La terapia ormonale, vale a dire testosterone associato a progestinici, è ben lungi dal dimostrare affidabilità e sicurezza, mentre prospettive per ora solo teoriche sono rappresentate dagli studi sull'infertilità funzionale indotta accelerando (ganglioplegici, simpaticomimetici, parasimpaticolitici, ossitocina, endotelina, angiotensina) o inibendo (simpaticolitici) il transito degli spermatozoi nell'epididimo, o alterando l'ambiente epididimario (α -cloridrina, clorodeossiglucosio).

Parole chiave: Contraccezione maschile - Vasectomia - Contraccezione ormonale - Epididimo.

Bibliografia

- Anderson RA, Baird DT. Male contraception. *Endocr Rev* 2002;23:735-62.
- Guerin JF. Méthodes de contraception masculine. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 1989; Paris 18800 A10.
- Leridon H, Sardon JP. La contraception en France en 1978 (une enquête INED-INSEE). *Population* 1979; 1349-90.
- Vessy M, Lawless M, Yates D. Efficacy of different contraceptive methods. *Lancet* 1982;1:841-2.
- Goldstein M. Terapia chirurgica dell'infertilità maschile e di altre patologie dello scroto. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ eds. *Urologia di Campbell*. VII edizione. Verduci: Roma 1999;44:1345-91.
- Kendrick J, Gonzales B, Huber D. Complications of vasectomies in the United States. *J Fam Prac* 1987; 25:245-8.
- Li S. Ligation of vas deferens by clamping method under direct vision. *Chin Med J* 1976;4:213-4.
- O'Dunmoye J, Moodley M, Popis O. Vasectomy in developing countries." *J Obstet Gynaecol* 2001;21:295-7.
- Naslung AJ. La vasectomia. In: Marshall FF ed. *Chirurgia Urogenitale*. Micarelli: Roma,1993;52:415-6.
- Hinman F. *Atlante di Chirurgia urologica*. Napoli: Edises, 1998.
- Pryor JL, Show DA. Vasectomy. In: Graham SD Jr ed. *Chirurgia Urologica di Glenn*. Milano: Antonio Delfino Editore medicina-scienze, 2000;57:487-91.
- Schlegel PN, Goldstein M. Vasectomy. In: Goldstein M ed. *Surgery of male infertility*. WB Philadelphia: Saunders, 1995:34-45.
- Lemack GE, Goldstein M. Presence of sperm in the pre-vasectomy reversal semen analysis: incidence and implication. *J Urol* 1996;155:167-9.
- Hancock P, McLaughlin E. British Andrology Society guidelines for the assessment of post vasectomy semen samples (2002). *J Clin Pathol* 2002;55:812-6.
- Moss WM. Sutureless vasectomy, an improved technique; 1 300 cases performed without failure. *Fertil Steril* 1974;27:1040-5.
- Bennett AH. Vasectomy without complication. *Urology* 1976;7:184-5.
- Deniston GG. Vasectomy by electrocautery: outcomes in a series of 2 500 patients. *J Family Practice* 1985;21:35-40.
- Schmidt SS. Vasectomy. *Urol Clin North Am* 1987;14: 149-66.
- Esho JO, Cass AS. Recanalization rate following methods of vasectomy using interposition of fascial sheath of vas deferens. *J Urol* 1978;120:178-9.
- Chen-Mok M, Bangdiwala SI, Dominik R, Hays M, Irsula B, Sokal DC. Termination of a randomized controlled trial of 2 vasectomy techniques. *Control Clin Trials* 2003; 24:78-84.
- Shapiro EI, Silber SJ. Open-ended vasectomy, sperm granuloma, and postvasectomy orchialgia. *Fertil Steril* 1979;32:546-50.
- Goldstein M. Vasectomy failure using an open ended technique. *Fertil Steril* 1983;40:699-700.
- Labrecque M, Nazerali H, Mondor M, Fortin V, Nasution M. Effectiveness and complication with 2 vasectomy occlusion techniques. *J Urol* 2002;168:2495-8.
- Kumar V & Kaza RM. A combination of check tug and fascial interposition with *no-scalpel vasectomy*. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2001;27:100.
- Nirapathpongorn A, Huber DH, Krieger JN. No-Scalpel vasectomy at the King's birthday vasectomy festival. *Lancet* 1990;335:894-5.
- Li S, Goldstein M, Zhu J, Huber D. The no-scalpel vasectomy. *J Urol* 1991;145:341-4.
- Jones JS. Percutaneous vasectomy: a simple modification eliminates the steep learning curve of no-scalpel vasectomy. *J Urol* 2003;169:1434-6.
- Ban SL. Sterility by vas injection method. *Hum Nat Med J* 1980;5:49-50.
- Li S. Percutaneous injection of vas deferens. *Chin J Urol* 1980;1:193-8.
- Tao T. Vas deferens sterility by injection method. *Qing Dao Med* 1980;5:65-8.
- Singh AK. Intra-vas deferens injection of styrene maleic anhydride gel for male contraception: is it safe? *J Fam Plann Reprod Health Care* 2002;28:208-9.
- Wood BL, Doncel GF, Reddy PR, Sokal DC. Effect of dilatation and methylene blue on human sperm motility, viability and cervical mucus penetration: potential use as vas irrigants at the time of vasectomy. *Contraception* 2003;67:241-5.
- Randall PE, Ganguli LA, Keaney MG, Marcuson RW. Prevention of wound infection following vasectomy. *Br J Urol* 1985;57:227-9.
- Silber SJ. Sperm granulomas and reversibility of vasectomy. *Lancet* 1977;2:588-9.
- Schmidt SS. Vasectomy by section, luminal fulguration and fascial interposition: results of 6248 cases. *Br J Urol* 1995;76:373-5.
- Freund MJ, Weidmann JE, Goldstein M. Microrecanalization after vasectomy in man. *J Androl* 1989;10: 120-32.
- Guan M, Dagnone AJ, Norman RW. Vaso-cutaneous fistula after vasectomy. *Can J Urol* 2003;10:1772-3.
- McMahon AJ, Buckley J, Taylor A, Lloyd SN, Deane RF, Kirk D. Chronic testicular pain following vasectomy. *Br J Urol* 1992;69:188-92.
- Selikowitz AM, Schned AR. A late post-vasectomy syndrome. *J Urol* 1985;134:494-7.
- Nangia AK, Myles JL, Thomas AJ. Riconversione di vasectomia per la sindrome dolorosa post-vasectomia: valutazione clinica ed istologica. *J Urol* 2000;164:1939-42.
- Doiron K, Legare C, Saez F, Sullivan R. Effect of vasectomy on gene expression in the epididymis of cynomolgus monkey. *Biol Reprod* 2003;68:781-8.
- Turner TT, Riley TA, Vagnetti M, Flickinger CJ, Caldwell JA, Hunt DF. Postvasectomy alterations in protein synthesis and secretion in the rat caput epididymidis are not repaired after vasovasostomy. *J Androl* 2000;21:276-90.
- Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective cohort study of vasectomy and prostate cancer in US men. *JAMA* 1993;269:873-7.
- Giovannucci E, Tosteson TD, Speizer FE, Ascheria A, Vessey MP, Colditz GA. A retrospective cohort study of vasectomy and prostate cancer in US men. *JAMA* 1993;269:878-85.
- Pollack AE. Vasectomy and prostate cancer. *Adv Contracept* 1993;9:181-3.
- Strayer SM. Vasectomy not a risk factor for prostate cancer. *J Fam Pract* 2002;51:791.
- Healy B. From the National Institutes of Health. Does vasectomy cause prostate cancer? *JAMA* 1993;269:2620.
- Dennis LK, Dawson DV, Resnick ML. Vasectomy and the risk of prostate cancer: a meta-analysis examining vasectomy status, age at vasectomy, and time since vasectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002;5:193-203.
- World Health Organization. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men. *Lancet* 1990;336:995-9.
- McLachlan RI, McDonald J, Rushford D, Robertson DM, Garrett C, Baker HW. Efficacy and acceptability of

- testosterone implants, alone or in combination with a 5 α -reductase inhibitor, for male hormonal contraception. *Contraception* 2000;62:73-8.
51. Amory JK, Anawalt BD, Bremner WJ, Matsumoto AM. Daily testosterone and gonadotropin levels are similar in azoospermic and non-azoospermic normal men administered weekly testosterone: implications for male contraceptive development. *J Androl* 2001;22:1053-60.
 52. 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.
 53. McLachlan R, O'Donnell R, Meachem SJ, Stanton PG, De Kretser DM, Pratis K *et al.* Hormonal regulation of spermatogenesis in primates and men: insights for development of the male hormonal contraceptive. *J Androl* 2002;23:149-62.
 54. Matsumoto AM. Effects of chronic testosterone administration in normal men: safety and efficacy of high-dosage testosterone and parallel dose-dependent suppression of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and sperm production. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:282-7.
 55. Handelsmann DJ, Farley TM, Peregoudov A, Waites GM. Factors in non-uniform induction of azoospermia by testosterone enanthate in normal men. *Fertil Steril* 1995;63:125-33.
 56. Meriggiola MC, Bremner WJ, Paulsen CA, Valdisseri A, Incorvaia L, Motta R *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.
 57. Amory JK, Bremner WJ. The use of testosterone as a male contraceptive. *Balliere Clin Endocrinol* 1998;12:471-83.
 58. Wu FC, Balasubramanian R, Mulders TM, Coelingh-Bennink HJ. 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.
 59. Anderson RA, Van der Spuy ZM, Dada OA, Tregoning SK, Zinn PM, Adeniji OA *et al.* Investigation of hormone male contraception in African men: suppression of spermatogenesis by oral desogestrel with depot testosterone. *Hum Reprod* 2002;17:2869-77.
 60. Bals-Pratsch M, Knuth UA, Yoon YD, Nieschlag E. Transdermal testosterone substitution therapy for male hypogonadism. *Lancet* 1986;2:943-6.
 61. Atkinson LE, Chang YL, Snyder PJ. Long term experience with testosterone replacement through scrotal skin. In: Nieschlag E, Behre HM eds. *Testosterone: action, deficiency, substitution*. Berlin: Springer, 1998:365-88.
 62. Handelsman DJ, Conway AJ, Boyland LM. Suppression of human spermatogenesis by testosterone implants. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1326-32.
 63. Meriggiola MC, Bremner WJ. Progestin-androgen combination regimens for male contraception. *J Androl* 1997;18:240-4.
 64. World Health Organization. Task Force on Methods for regulation of Male Infertility. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermian normal men. *Lancet* 1996;348:821-9.
 65. Handelsman DJ, Farley TM, Peregoudov A, Waites GM. Factors in non-uniform induction of azoospermia by testosterone enanthate in normal men. World Health Organization task force on methods for regulation of male infertility. *Fertil Steril* 1995;63:125-33.
 66. O'Donnell R, Narula A, Balourdos G, Gu YQ, Wreford NG, Robertson DM *et al.* Impairment of spermatogonial development and spermiation after testosterone-induced gonadotropin suppression in adult monkeys (*Macaca fascicularis*). *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1814-22.
 67. Weinbauer GF, Schlatt S, Walter V, Nieschlag E. Testosterone-induced inhibition of spermatogenesis is more closely related to suppression of FSH than to testicular androgen levels in the cynomolgus monkey model (*Macaca fascicularis*). *J Endocrinol* 2001;168:25-38.
 68. Nieschlag E, Simoni M, Gromoll J, Weinbauer GF. Role of FSH in the regulation of spermatogenesis: clinical aspects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51:139-46.
 69. Faundes A, Brache V, Leon P, Schmidt F, Alvarez-Sanchez F. Sperm suppression with monthly injections of medroxyprogesterone acetate combined with testosterone enanthate at a high dose (500 mg). *Int J Androl* 1981;4:235-45.
 70. Frick J, Danner CH, Kunit G, Joos H, Kohle R. Spermatogenesis in man treated with injections of medroxyprogesterone enanthate. *Int J Androl* 1982;5:248-52.
 71. Alvarez-Sanchez F, Brache V, Leon P, Fauindes A. Evaluation comparative de 5 combinaisons différentes d'acétate de médoroxprogestérone et d'œnanthate de testostérone utilisées pour la suppression de la spermatogénèse. *Contr Fertil Sex* 1983;11:117-24.
 72. Handelsman DJ, Conway AJ, Howe CJ, Turner L, Machey MA. Establishing the minimum effective dose and additive effects of depot progestin in suppression of human spermatogenesis by a testosterone depot. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4113-21.
 73. Buchter D, von Eckardstein A, Kamischke A, Simoni M, Behre HM, Nieschlag E. Clinical trial of transdermal testosterone and oral levonorgestrel for male contraception. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1244-9.
 74. Hair WM, Kitteridge K, Wu FC. A new male contraceptive pill/patch combination-oral desogestrel and transdermal testosterone: suppression of gonadotropins and spermatogenesis in men. The Endocrine Society's 81st Annual Meeting, San Diego (USA), Poster P3-374.
 75. Kamischke A, Nieschlag E. New testosterone preparations for male contraceptive regimens. In: Francavilla F, Francavilla S, Forti G editors. *Andrology 2000 - Proceedings 1st European Congress of Andrology, L'Aquila 2000*. Brandolini, Sambuceto (CH) 2000: 481-92.
 76. Chang MC, Gu Z, Saksena SK. Effects of gossypol on the fertility of male rats, hamsters and rabbits. *Contraception* 1980;21:461-9.
 77. Sang GW, Zhang YG, Shi QX. Chronic toxicity of gossypol and the relationship to its metabolic fate in dog and monkeys. *Acta Pharmacol Sin* 1980;1:39-43.
 78. Qian SZ, Wang ZG. Gossypol: a potential antifertility agent for males. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1984;24:329-60.
 79. Wu FC. Male contraception: current status and future prospects. *Clin Endocrinol* 1988;29:443-65.
 80. Udoh P, Patil DR, Deshpande MK. Histopathological and biochemical effects of gossypol acetate on pituitary-gonadal axis of male albino rats. *Contraception* 1992;45:493-509.
 81. Romualdo GS, Klinefelter GR, De Grava Kempinas W. Postweaning exposure to Gossypol results in epididymis-specific effects throughout puberty and adulthood in rats. *J Androl* 2002;23:220-8.
 82. Habenicht UF. Approach to post-testicular contraception. In: Francavilla F, Francavilla S, Forti G eds. *Andrology 2000 - Proceedings 1st European Congress*

- of Andrology, L'Aquila 2000. Brandolini, Sambuceto (CH), 2000:473-9.
83. Cooper TG. The epididymis as a target for male contraception. In: Colpi GM ed. Male infertility today. Milano: Gelmini, 2002:41-57.
 84. Cooper TG. The epididymis as a site of contraceptive attack. In: Nieschlag E, Habenicht UF eds. Spermatogenesis, fertilization, contraception, molecular, cellular and endocrine events in male reproduction. Schering Foundation Workshop Berlin: Springer Verlag, 1992.
 85. Yeung CH, Sonnenberg-Riethmachers E, Cooper TG. Receptor tyrosine kinase c-ros knockout mice as a model for the study of epididymal regulation of sperm function. *J Reprod Fertil* 1998;53:137-47.
 86. Ratnasooriya WD, Gilmore DP, Wadsworth RM. Effect of local application of sympathomimetic drugs to the epididymis on fertility in rats. *J Reprod Fertil* 1980;58:19-25.
 87. Ratnasooriya WD. Effect of local application of oxyphenonim to epididymis on fertility in rats. *Ind J Exp Biol* 1982;20:555-6.
 88. Paz GF, Shilon M, Homonnai ZT. The possible use of phenoxybenzamine as a male contraceptive drug: studies on male rats. *Contraception* 1984;29:189-95.
 89. Ratnasooriya WD, Wassworth RM. Impairment of fertility of male rats with prazosin. *Contraception* 1990;41:441-7.
 90. Ratnasooriya WD, Wadsworth RM. Tamsulosin, a selective $\alpha 1$ -adrenoceptor antagonist, inhibits fertility of male rats. *Andrologia* 1994;26:107-10.
 91. Ratnasooriya WD, Manatunga AM. Effect of local application of guanethidine to epididymis on fertility in rats. *Indian J Exp Biol* 1981;19:867-70.
 92. Kempinas WD, Soares JD, Roberts NL, Strader L, Ferrell, Goldman JM *et al*. Rat epididymal sperm quantity, quality and transit time after guanethidine-induced sympathectomy. *Biol Reprod* 1998;59:890-6.
 93. HIB J. The *in vivo* effects of oxytocin and vasopressin on spontaneous contractility of the rat epididymis. *Int J Fertil* 1976;22:63.
 94. Maggi M, Malozowski S, Kassis S, Guardabasso V, Rodbard D. Identification and characterization of two classes of receptors for oxytocin and vasopressin in porcine tunica albuginea, epididymis and vas deferens. *Endocrinology* 1987;120:986-94.
 95. Nicholson HD, Parkinson TJ, Lapwood KR. Effects of oxytocin and vasopressin on sperm transport from the cauda epididymis in sheep. *J Reprod Fertil* 1999;117:299-305.
 96. Peri A, Fantoni G, Granchi S, Vannelli GG, Barni T, Amerini S *et al*. Gene expression of endothelin-1, endothelin-converting enzyme-1 and endothelin receptors in human epididymis. *J Clin Endocr Metab* 1997;82:3797-806.
 97. Harneit S, Paust HJ, Mukhopadhyay AK, Ergun S. Localization of endothelin-1 and endothelin-receptor A and B in human epididymis. *Mol Human Reprod* 1997;3:579-84.
 98. Grove KL, Speth RC. Rat epididymis contains functional angiotensin II receptors. *Endocrinology* 1989;125:223-30.
 99. Sum CS, Cheung WT. Characterization of contractile response to angiotensin in epididymal rat vas deferens. *Pharmacology* 1995;51:105-11.
 100. Homonnai ZT, Shilon M, Paz GF. Phenoxybenzamine: an effective male contraceptive pill. *Contraception* 1984;29:479-91.
 101. Toshimori K, Kuwajima M, Yoshinaga K, Wakayama T, Shima K. Dysfunction of the epididymis as a result of primary carnitine deficiency in juvenile visceral steatosis mice. *FEBS Lett* 1999;446:323-6.
 102. Costa SL, Boekelheide K, Vanderhyden BC, Seth R, McBurney MW. Male infertility caused by epididymal dysfunction in transgenic mice expressing a dominant negative mutation of retinoic acid receptor- α . *Biol Reprod* 1997;56:985-90.
 103. Lewin LM, Fournier-Delpech S, Weissemberg R, Golan R, Cooper TG, Pholpramool C *et al*. Effects of pivalic acid and sodium pivalate on L-carnitine concentrations in the cauda epididymis and on male fertility in the hamster. *Reprod Fertil Develop* 1997;9:427-32.
 104. Hinton BT, Hernandez H, Howards SS. The antifertility agents α -chlorohydrin, 5-thio-D-glucose and 6-chloro-6-deoxyD-glucose interfere with sugar transport across the epithelium on the rat caput epididymis. *J Androl* 1983;4:216-21.
 105. Wong PYD, Yeung CH. Absorptive and secretory functions of the perfused rat cauda epididymidis. *J Physiol* 1978;275:13-26.
 106. Wong PYD, Au CL, Ngai HK. Effects of 6-chloro-6-deoxyglucose on electrolyte and water transport in the epididymis and fertility of male rats. *Int J Androl* 1980;3:82-6.
 107. Wen RQ, Wong PY. Reserpine treatment increases viscosity of fluid in the epididymis of rats. *Biol Reprod* 1988;38:969-74.
 108. Yeung CH, Cooper TG. Study of the role of epididymal α -glucosidase in the fertility of male rats by administration of the enzyme inhibitor castanospermine. *J Reprod Fertil* 1994;102:401-10.
 109. Cooper TG, Yeung CH. Recent biochemical approaches to post-testicular, epididymal contraception. *Human Reprod Update* 1999;5:141-52.