

26 *Manlig antikonception*

CLAES GOTTLIEB

Bakgrund och förutsättningar

Historik

Preventivmedelsanvändandet var ända fram till mitten av 1900-talet huvudsakligen mannens angelägenhet. Coitus interruptus, kondom, spermicider och olika typer av pessar var de enda tillgängliga preventivmetoderna. Det har sagts att Don Juan kombinerade den mekaniska tekniken med spermicid genom att ge kvinnan en halv urgröpt citron som pessar. Den kvarvarande citronsyran fungerade som en spermicid eftersom den sänkte pH-värdet till en för spermier letal nivå.

Från mitten av 1900-talet övertog kvinnan i stor utsträckning, åtminstone i den rikare delen av världen, ansvaret för antikonceptionen. Spiralen och p-pillren introducerades och gjorde stora landvinningar. Emellertid saknas i utvecklingsländerna ekonomiska resurser för en sådan typ av preventivmedel. Omkring 500 miljoner människor har därför inte tillgång till preventivmedel idag.

Mer än 100 miljoner samlag genomförs varje dag. Av dessa leder 910 000 till graviditet, och 50% av dessa graviditeter är oplanerade och 25% definitivt oönskade. Varje dag utförs 150 000 aborter. Under det senaste decenniet har det uppstått ökade krav från mannen att kunna dela ansvaret för familjeplaneringen, och trots det allt starkare kravet på kondomanvändning som skydd mot bl.a. HIV efterfrågas

alternativa metoder att använda i fasta parrelationer.

Att män känner ansvar för familjeplaneringen kan illustreras av att 35% av paren runt om i världen använder preventivmetoder som kräver mannens aktiva engagemang och att 60 miljoner män är vasektomerade. Ännu finns inga säkra metoder för manlig antikonception liknande dem som finns för kvinnor, men under senare år har stora framsteg gjorts och den närmaste framtiden ser därför ljus ut.

Den hormonella kontrollen av spermatogenesisen

Spermatogenesisen är beroende av att en adekvat mängd testosteron finns tillgänglig för Sertollicellerna och för de peritubulära cellerna. Den exakta mängd testosteron som behövs för upprätthållandet av en kvantitativ normal spermatogenesis är oklar men är säkert många gånger högre än vad som föreligger i perifert blod. Troligen krävs även lokala parakrina faktorer för reglering av androgens biotillgänglighet. Sertollicellernas funktion varierar i de olika stadierna av spermatogenesisen, vilket skulle kunna vara relaterat till varierande androgenbehov.

FSH:s roll för spermatogenesisen är idag inte helt klar. Aktuella studier har visat att hos normala friska män som får azoospermi under steroidinducerad gonadotropinsuppression kan spermatogenesisen initieras genom tillförsel av endast hCG, vars effekt troligen är att höja

den intratestikulära testosteronnivån.

En kvalitativt men inte kvantitativt normal spermatogenes kan initieras av exogent testosteron givet till apor, men den mängd testosteron som skulle behöva tillföras människa för samma effekt är mycket stor. Så länge som adekvata mängder androgener kan upprätthållas intratestikulärt behövs alltså inte säkert LH och FSH. Emellertid har testosteron och FSH en synergistisk effekt på Sertollicellerna (germinalepitelcellerna saknar androgenreceptorer), och en kvantitativt normal spermatogenes fordrar närvaro av båda. Troligen behövs en ännu okänd hypofysär faktor för upprätthållandet av en normal spermatogenes.

En effektiv hämning av spermatogenesen förutsätter alltså intratestikulära testosteronnivåer lägre än 15% av de normala samt troligen även hämning av intratestikulärt FSH. I praktiken innebär detta att exogent testosteron alltid måste finnas med som en delkomponent i ett manligt hormonellt preventivmedel för att tillgodose androgenbehovet hos andra organsystem såsom skelett och hjärta.

Spermieutmognaden och spermiefunktionen

Normal funktion i epididymis är beroende av androgener antingen från den systemiska cirkulationen eller från vätskan i tubuli. Spermierna genomgår en utmognad under sin transport genom och lagring i epididymis. Det mest tydliga resultatet av denna mognadsprocess är att spermien erhåller rörelseförmåga. Andra faktorer rörande spermiefunktionen som tillkommer är till exempel deras förmåga att kapacitera och att akrosomreagera, samtidigt som vistelsen i epididymis hindrar spermien från att prematurt genomgå dessa processer, vilket skulle omöjliggöra en senare fertiliseringsprocess.

Hämning av spermieproduktionen

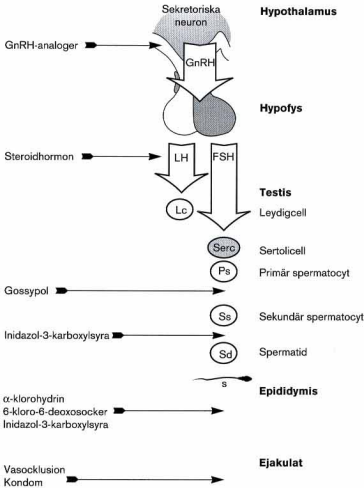
Den vuxna humana testikeln producerar omkring 150 miljoner spermier dagligen. Processen att framställa färdiga spermier tar ungefär 74 dygn. Stamcellspopulationen bibehålls intakt genom upprepade delningar av spermatogonier. Därför kan metoder som riktar sig direkt mot spermatogonipopulationen vara delvis irreversibla. Den långa tid spermatogenesen omspannar medför att metoder riktade mot denna process har en lång induktionstid och en lång återhämtningsfas. Ett annat problem är att säkert veta hur mycket spermatogenesen måste hämmas för att infertilitet säkert skall uppnås. Avsaknad av spermier i ett prov lämnat via masturbation ger mer än 99% tillförlitlighet, och mindre än 3 miljoner spermier per milliliter som resultat av steroidbehandling tycks även ge en motsvarande grad av infertilitet. För att nå den behövliga minskningen av den testikulära testosteronproduktionen krävs en nästan total hämning av hypofysens LH-insöndring.

Hormonell hämning av spermatogenesen

Den hormonella antikonceptionen syftar till att bryta hypofys-testisaxeln så att Leydigcellerna hämmas i sin produktion av testosteron. Resultatet blir då en hämrad spermatogenes. (Figur 26.1.)

Androgener

Exogen tillförsel av testosteron hämmar effektivt gonadotropininsöndringen och sekundärt även testosteronproduktionen i testikeln. Fördelen med att använda testosteron som gonadotropinhämmare är att preparatet i sig kompenserar androgenberoende organsystem för sänkningen av den endogena androgenproduktionen. Den mest studerade testosteron-



Figur 26.1. Skiss visande spermernas utveckling och nivå av interaktion med olika medel.

preparationen är testosteronenantat som är en långverkande ester. Efter intramuskulär tillförel i doser om 200 mg/vecka uppnås azospermi hos cirka 80% i i-länder, medan frekvensen azospermi i Asien närmar sig 100%. Orsaken till denna skillnad är ännu inte känd. Cirka 95% av de behandlade männen når ner till spermiekoncentrationer om < 3 miljoner/mL, och under denna nivå förefaller inga graviditeter inträffa.

Spermiefunktionstest såsom akrosomreaktionstest, hamsteräggspenetrationstest och zona pellucida-bindningstest av de spermier som ändå bildas hos dem som inte når azoo-

spermi talar dessutom för att deras spermier inte är befruktningsdugliga. Denna situation skiljer sig från den som en obehandlad man befinner sig i då 3 miljoner spermier/mL kan vara förenat med normal fertilitet. Behandlingen hämmar således inte bara spermieproduktionen, utan den intervenerar troligen med flera steg i spermatogenesen, vilket leder till produktion av defekta spermier. En reduktion av dosen eller en ökning av dosintervallet minskar frekvensen azospermi.

Den perifera blodkoncentrationen av testosteron blir under behandlingen fördubblad eller ibland tredubblad. Några risker med denna

testosteronökning har inte kunnat påvisas, men eventuella negativa effekter på prostata och hjärt-kärlsystemet är inte helt kartlagda. Vid angiven dosering förändras lipidmönstret föga till skillnad mot vad som är fallet vid användandet av anabola steroider (kapitel 25).

Biverkningsmönstret är mycket lindrigt. Cirka 15% av försökspersonerna klagar över en ökad mängd oljeakne. Ett par kilos viktrapgång är vanligt, medan libidoförändringar är ovanliga.

Azoospermi eller grav oligozoospermi uppnås efter 10–18 veckor och perioden från det att behandlingen avslutats tills spermaprovet helt normaliseras kan vara upp till ett halvt år.

Oralt tillförda androgener, såsom testosteron-undekanoat, givna även i mycket stora doser har visat sig vara ineffektiva, troligen på grund av en alltför låg gonadotropinhämning. Så småningom kommer man att ha tillgång till en mer långverkande testosteronberedning (testosteronbuciklat) som troligen kommer att ha depåverkan i cirka tre månader. Dessutom är en kutan beredningsform på väg i form av ett plåster.

Androgen och gestagen

Eftersom långtidsverkande androgen ännu inte finns att tillgå och alltså dosintervallen för testosteronbehandling blir opraktiskt korta och eftersom man också vill minska den tillförda testosteronmängden, har man provat varierande gestagenkombinationer för gonadotropinhämning. Olika gestagener har provats i kombination med testosteron. Tillägget av testosteron har två syften. Testosteron verkar synergistiskt med gestagenet för hämning av gonadotropinfrisättningen. Dessutom kompenserar det exogent tillförda testosteronet för den minskade endogena testosteronproduktionen.

Flera gestagener har provats med olika grad av azoospermi och oligozoospermi som resultat. Depå-medroxiprogesteronacetat (d-MPA) i doser om 200 mg intramuskulärt per månad kombinerat med testosteronenantat (200 mg

i.m./månad) ger azoospermi eller grav oligozoospermi i en mycket hög frekvens. Serumnivån av testosteron sjunker emellertid till nivåer under det normala redan inom tio dagar efter injektionen.

När testosteronbuciklat finns tillgängligt kan troligen en kombination av detta och d-MPA bli en tilltalande metod som kan administreras var tredje månad och ge få biverkningar.

Anabola steroider

Anabola steroider har använts i mer än 30 år, men deras effekt på fertiliteten har studerats först under senare år. 19-nortestosteron som har en stark progestagen effekt (10 gånger starkare än testosteronet) och därtill hög affinitet till androgenreceptorn, ger azoospermi i 8 av 12 fall utan att kliniskt ge androgenbrist.

GnRH-blockering

En normal hypofysfunktion är avhängig av en pulsatil sekretion av GnRH. Syntetisk GnRH-analog given kontinuerligt hämmar hypofysaktiviteten och kan därför användas för att hämma spermatogenesis via gonadotropinhämning. Fördelen framför steroidhormoner är att GnRH inte utövar någon effekt på levern eller hjärt-kärlsystemet.

GnRH-agonisterna ger en paradoxal hämning genom att de nedreglerar hypofysens GnRH-receptorer och desensibiliserar på postreceptornivå. GnRH-antagonister å andra sidan blockerar kompetitivt receptorerne.

Direkthämning av spermieproduktionen

Utan att testosteronproduktionen påverkas kan spermieproduktionen hämmas direkt eller indirekt på flera olika nivåer i spermatogenesis.

Gossypol

Gossypol är ett vattenlösligt gult pigment från bomullsplantan. Dess molekyl är så beskaffad att den är mycket instabil och lätt reagerar med andra ämnen. Erfarenheter från stora djurbesättningar som uppfötts på bomullsfrömjöl har gett riklig kunskap om toxikologin. I Kina har man sedan länge känt till att matlagning med bomullsfröolja är förenad med nedsatt fertilitet. Det dröjde dock ända till 1970-talet innan det kunde bevisas att oligozoospermien och azoospermien verkligen inducerades av den aktiva substansen gossypol. I en stor studie påvisades oligozo- eller azoosperm hos 99% av 4 000 undersökta män.

Biverkningarna är tyvärr frekventa. Trötthet, gastrointestinala bieffekter och minskad libido är vanliga bieffekter (6–13%) medan hypokalemi, som är den svåraste biverkningen, förekommer hos omkring 4%. Det tar lång tid innan spermaprovet normaliseras efter avslutad behandling och hos cirka 10% blir infertiliteten bestående.

Metoden används fortfarande i ganska stor utsträckning i Kina.

Trypterigeum Wilfordii

Den kinesiska örtmedicinen tilldrar sig alltmer intresse vad gäller även den manliga antikonceptionen. Glykosidextrakt från plantan *Trypterigeum Wilfordii* används idag bl.a. för behandling av psoriasis och reumatiska åkommor. Extraktet har visat sig minska viabiliteten hos epididymala spermier hos rätta och hämma spermimotoiliteten hos människor. Försök att rena extraktet har startats och toxikologiska studier pågår för att man skall finna en möjlighet att applicera modellen på människa.

Hämning av spermieutmognaden i epididymis

Spermieutmognaden i epididymis är ett tilltalande mål för ett manligt preventivmedel. Germinalcelldifferentieringen och den normala hormonella situationen påverkas inte och en attack här blir reversibel. Dessutom sätter effekten av behandlingen in relativt snabbt liksom normaliseringen efter utsättande (två veckor).

Risken för teratogena eller genetiska effekter torde vara små, eftersom all celledelning är avslutad när spermien når epididymis. Kunskapen om epididymis funktion är dock ännu inte fullständig, varför förståelsen för vilka substanser som skulle kunna bli aktuella inte är klar. För det ideala manliga preventivmedlet krävs att den normala manliga reproduktionsförmågan bryts på ett sätt som är effektivt, säkert, reversibelt och har en snabbt insättande effekt. Det får inte influera potens och virilitet eller androgenberoende metaboliska processer i kroppen i övrigt. En behandling riktad mot epididymis torde kunna uppfylla dessa krav. Ännu finns dock inga preparat med denna effekt som inte är utan allvarliga biverkningar, men metoden bör vara framkomlig.

Sulfasalazin

Sulfasalazin (Salazopurin) är ett välkänt preparat för behandling av inflammatoriska tarm-sjukdomar såsom ulcerös kolit. Trots att det använts i mer än 45 år var det först 1979 som ett samband mellan sulfasalazinbehandling och manlig infertilitet upptäcktes.

Sänkt spermierörlighet och ett ökat antal abnorma spermier är de första förändringarna som upptäcks efter cirka två månaders behandling. Därefter sjunker spermiantalet under fortsatt kontinuerlig behandling.

Salazopurinets effekt på den inflammatoriska tarmsjukdomen är medierad via en påverkan på prostaglandinmetabolismen. Det kan tänkas att effekten är likartad visavi spermiefunk-

tionen, eftersom prostaglandiner utövar en stark effekt på spermie motiliteten och har en uttalad korrelation till spermieantalet i sädesprovet. Framtida forskning kan komma att utveckla analoger till sulfasalazin som skulle kunna användas som alternativa preventivmedel.

Barriärmetoder

Preventivmedel riktade mot spermietransporten inkluderar de vanliga mekaniska preventivmedlen såsom kondom och pessrar. Dessa används i kombination med spermicider som vanligen riktar sin effekt mot membranstrukturen.

Hundratusentals vasktomier utförs varje år runt om i världen. Detta ingrepp måste betraktas som irreversibelt i de flesta fall, eftersom ett rekonstruktivt ingrepp på vas deferens visserligen ofta leder till spermiepassage men tyvärr med spermier som ofta är antikroppsbärande (kapitel 27). Under senare år har tekniken för så kallad vasoklusion förfinats. Silikon eller polyuretan injiceras i vas deferens, och den plugg som därvid bildas kan lätt avlägsnas och fertiliteten återställas. Av oklara skäl uppstår azoospermi dock först efter många månader. Metoden används framför allt i Kina.

Långtidseffekter

Vid införandet av nya behandlingsprinciper är det svårt att säkert förutse långtidseffekter. När det gäller manlig hormonell antikontception är det framför allt två aspekter att ta hänsyn till. Det första är kolesterolbalansen. Den högre incidensen av kardiovaskulära sjukdomar hos män än hos premenopausala kvinnor gör det nödvändigt att ytterligare studera effekten på lipidmönstret av steroidbehandling. Behandling med enbart testosteron har inte visat några negativa effekter härvidlag. Emellertid har en studie visat att LDL-kolesterol

steg efter utsättning av d-MPA + testosteron.

Det andra är prostatas svar på suprafysiologiska testosteronnivåer. Benign prostatahyperplasi svarar på behandling som syftar till testosteronproduktionshämning, men långtidseffekter avseende höga testosteronnivåer är inte helt klarlagda. En ökad incidens prostatacancer som resultat av ett ökat testosteronanvändande är dock troligen inte att vänta.

Framtidsutsikter

Trögheten när det gäller utvecklandet av manliga systemiska preventivmedel beror till stor del på att vi saknar mycken kunskap om testikels fysiologi. Grundläggande frågor söker svar: Hur mycket testosteron behövs intratestikulärt för upprätthållandet av en normal spermatogenes? Hur påverkar androgener och andra parakrina faktorer germinalcellsutvecklingen? Vad styr bildande av akrosom och svans under spermatogenesen? Vad styr den epididymala spermieutmognaden?

Först när vi fått svar på alla dessa frågor kommer utvecklingen av manliga preventivmedel att ta ordentlig fart och nya infallsvinklar finnas. Studier av manlig infertilitet kan leda till kunskap om patofysiologiska mekanismer som kan ligga till grund för utvecklandet av hämmande tekniker.

Ur växtriket är det inte bara bomullsfröolja och *Trypterigeum Wilfordii* som prövas som preventivmedel. En mängd andra växter utprovas, bl.a. i Kina. Gonadotropinhämning med en kombination av GnRH-antagonister och depåformer av androgen kommer troligen att bli en framkomlig väg när dessa substanser utvecklats till mer farmakokinetiskt/farmakodynamiskt attraktiva former. De effektivaste kombinationerna bör komma att såväl hämma spermatogenesen som störa spermiefunktionen. Den metod som förefaller ligga närmast i tiden som rutinmetod är emellertid testosteron i någon beredningsform.

Litteratur

- FRIEDLE, K.E., PLYMATE, S.R. & PAULSEN C.A.: Transient reduction in serum HDL cholesterol following medroxy progesterone acetate and testosterone cypionate administration to healthy men. *Contraception* 31: 409-421
- GOTTLIEB, C., SVANBORG, K., ENEROTH, P. & BYGDEMAN, M.: Effect of prostaglandins on human sperm function in vitro and seminal adenosine triphosphate content. *Fertil. Steril.* 43: 322-327 1988.
- HEDMAN, M., GOTTLIEB, C., SVANBORG, K., BYGDEMAN, M., & DE LA TORRE, B.: Endocrine, seminal and peripheral effects of depot medroxyprogesterone acetate and testosterone enanthate in men. *Int. J. Androl.* 11: 265-276, 1988.
- MICHEL, E., BENTS, H., AKHTAR, F.B., HONIGL, W., KNUTH, U.A., SANDOW, J. & NIESCHLAG, E.: Failure of high-dose sustained release luteinizing hormone releasing hormone agonist (Buserelin) plus oral testosterone to suppress male fertility. *Clinical Endocrinology* 23: 663-675, 1985.
- NIESCHLAG, E., HOOGEN, H., BOLK, M., SCHUSTER, H. & WICKINGS, E.J.: Clinical trial with testosterone undecanoate for male fertility control. *Contraception* 18: 607-614, 1978.
- NIESCHLAG, E., ZATUCHNI, G.I., GOLDSMITH, A., SPIELER, J.M., SCIARRA, J.J., (red.): *Male Contraception: Advances and future Prospects*. Harper and Row, Philadelphia, 1986.
- NOOR, M.H. et al. I: Nieschlag, E. & Habenicht, U.F. (red.): *Spermatogenesis, Fertilization, Contraception: Molecular, Cellular and Endocrine events in Male Reproduction*. Springer Verlag, Berlin.
- QIAN, S.Z., ZHONG, C.Q. & XU, Y.: Effect of *Trypanterigeum Wilfordii* Hook F on the fertility in rats. *Contraception* 33: 105-110, 1986.
- TOOVEY, S., HUDSON, E., HENDRY, W.F. & LEVI, A.F.: Sulphasalazine and male infertility: Reversibility and possible mechanisms. *Gut.* 22: 445-561, 1981.
- World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men. *Lancet* 336: 955-959, 1990.
- WU, F.C.W. & AITKEN, R.J.: Suppression of sperm function by depot medroxyprogesterone acetate and testosterone enanthate in steroid male contraception. *Fertil. Steril.* 51: 691-698, 1989.
- XUES, S.P.: Studies on the antifertility effect of Gosypol, a new contraceptive for males. I: Chang, C.F., Griffen, D. & Woolman, A. (red.): *Recent Advances in Fertility Regulation*. Atar, Geneva 1981.