



UPPSALA  
UNIVERSITET

# Manlig kontraception

Sofia Rydahl

---

Independent Project in Biology  
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, vårterminen 2011  
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

## Sammandrag

Trots att det orala p-pillret för kvinnor funnits tillgängligt i många länder sedan 60-talet, har forskningen inom området manlig kontraception ännu inte nått fram till något som kan jämföras med det kvinnliga p-pillret i säkerhet, användarvänlighet eller pålitlighet när det gäller att återfå full fertilitet vid avslutad behandling. Sterilisering och kondom är inte tillräckliga alternativ i en värld där jordens resurser måste fås att räcka till för befolkningen och där oönskade graviditeter hela tiden sker trots att det kvinnliga p-pillret redan existerar - till exempel är 50% av de 1 000 000 befruktningar som sker varje dag hos människor världen oplanerade, och 150 000 av dessa slutar med abort. Det manliga reproduktionssystemet är mycket olikt det månatligt cykliska kvinnliga reproduktionssystemet, men erbjuder ändå flera möjliga targets att sikta in sig på för ett preparat med syftet att uppnå en infertilitet som är reversibel. Denna översiktsartikel syftar till att förklara hur det manliga reproduktionssystemet är uppbyggt, hur spermiebildningen fungerar samt hur det endokrina systemet styr detta - allt för att ge en förståelse av hur manliga kontraceptiska preparat kan fungera. Därefter presenteras de olika vägar man hittills undersökt och just nu provar, för att hitta ett preparat som uppfyller förväntningarna. Hormonell manlig kontraception bygger på att på olika sätt interferera med de hormoner som möjliggör spermiebildning, på ett sådant sätt att en reversibel infertilitet uppstår. Till exempel har studier med testosteronpreparat samt preparat byggda på testosteron ihop med ett ytterligare hormon testats, och gett tillfredsställande resultat när det gäller att uppnå reversibel infertilitet men inte när det gäller biverkningar och användarvänlighet. Icke-hormonell manlig kontraception har istället som mål att förändra på cellulär eller molekylär nivå på ett sådant sätt att konsekvensen blir en reversibel infertilitet, till exempel genom att påverka cellfästningsstrukturer eller fungera som ett vaccin. Icke-hormonella preparat som studerats är bland annat vacciner, som bygger på att antikroppar inhiberar viktiga kommunikationssteg i spermernas utveckling, och preparat som påverkar cellfästningsstrukturer mellan könscellerna och deras stödjeceller. Kontraceptisk vaccinering har förvisso visat goda resultat, men har i nuläget inte en tillfredsställande nivå av säkerhet då värdarnas immunförsvar varierar från individ till individ. De preparat som fokuserar på till exempel cellfästningsmolekyler har visats kunna stoppa spermieutveckling på ett så tidigt stadium att inga fungerande spermier bildas - men biverkningarna har visat sig vara svåra i vissa fall. Inom både hormonella och icke-hormonell kontraception har forskning övergivits, men nya ansatser dyker ständigt upp. För utöver de vinster ett fungerande sådant här preparat skulle kunna innebära för människors möjlighet världen över att familjeplanera, skulle det också innebära ett stort steg framåt för jämställdheten i och med möjligheten att dela ansvaret för reproduktionen på ett helt nytt sätt.

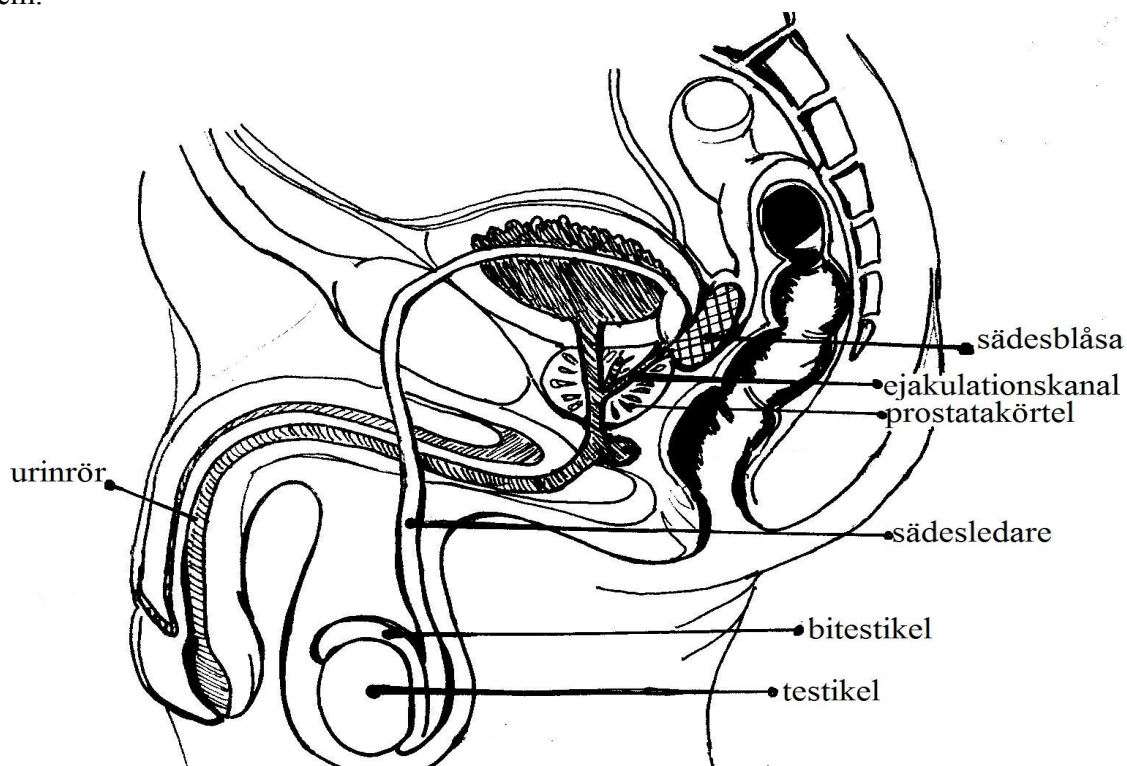
*Nyckelord:* Androgener, hypotalamus-hypofys-gonad-axeln, vaccin, spermatogenes, sertoliceller

## Inledning

Trots att det orala p-pillret för kvinnor funnits tillgängligt i många länder sedan 60-talet, har forskningen inom området manlig kontraception ännu inte nått fram till något som kan jämföras med det kvinnliga p-pillret i säkerhet, användarvänlighet eller pålitlighet när det gäller att återfå full fertilitet vid avslutad behandling. Det manliga reproduktionssystemet är mycket olikt det månatligt cykliska kvinnliga reproduktionssystemet, men erbjuder ändå flera möjliga targets att sikta in sig på för ett preparat med syftet att uppnå en infertilitet som är reversibel. För att kunna förstå funktionen hos de kontraceptiska preparat som presenteras senare i denna uppsats, krävs viss förståelse för hur det manliga reproduktionssystemet fungerar – hur anatomin ser ut, hur spermier bildas samt hur systemet regleras via endokrina faktorer.

## Det manliga reproduktionssystemets anatomi

Följande översikt rörande det manliga reproduktionssystemet baseras på boken *Human Physiology* (Widmaier *et al.* 2007). Det manliga reproduktionssystemet består övergripande av testiklarna, ett system av kanaler för lagring och transport av sperma, körtlar vars produkter töms in i dessa kanaler, samt penis (Fig. 1). I de två testiklarna sker produktionen av hormonet testosteron, samt spermatogenesisen, det vill säga produktionen av manliga gameter. Bitestiklarna, belägna på utsidan av respektive testikel, är avgränsade rör i vilka de nyproducerade gameterna lagras samt mognar - det vill säga får kapaciteten att röra sig och att fertilisera ett ägg. Från de två bitestiklarna leder varsin sädesledare uppåt från pungen. Sädesledarna går ihop med kanalerna som leder ut från sädesblåsorna, och bildar då de två ejakulationskanalerna. I sädesblåsorna produceras sekret som tillsammans med spermier och vätska från prostatan utgör sädesvätskan. Ejakulationskanalerna passerar i sin tur prostatakörtlarna varpå vätskan från prostatan blandas med innehållet i ejakulationskanalerna, och mynnar sedan ut i urinröret. Urinröret fortsätter in i penis och transporterar alltså både spermier och urin, ut från kroppens reproduktiva respektive utsöndrande system.



Figur 1. Översikt av det manliga reproduktionssystemet, sett från sidan. Omritad efter Sternberg 2003.

## Spermatogenes

Utvecklingen från spermatogonier, de odifferentierade manliga könscellerna, till spermatozoer, mogna spermier, tar sammanlagt cirka 64 dagar (Widmaier *et al.* 2007) och sker i flera steg (Tabell 1). Denna översikt rörande spermatogenesen baseras i huvudsak på O'Donnell *et al.* (2001).

I puberteten börjar stamceller dela sig mitotiskt och bilda kloner där differentiering sker för varje delning. Vid den sista mitotiska delningen bildas de primära spermatocyterna – de celler som sedan kommer att genomgå meios. Dessa har för varje celldelning fått ökande storlek. Dock delar sig inte samtliga kloner för att generera primära spermatocyter – hela tiden nybildas även spermatogonier, så att cykeln alltid kan starta om. Detta första steg, bildandet av primära spermatocyter från spermatogonier, kallas sammantaget för spermatocytogenes. I nästa steg, vid den första meiotiska delningen, bildar varje primär spermatocyt två haploida sekundära spermatocyter som vardera innehåller två kromatider per kromosom. Varje sekundär spermatocyt genomgår sedan reduktionsdelning och bildar spermatider - varje primär spermatocyt ger alltså upphov till fyra spermatider. Deras utveckling från runda spermatider till mogna, avlånga spermatozoer involverar bildandet av spermatidens flagell, svans, och akrosom, huvud. Spermioogenesen kallas det steg som involverar de slutliga morfologiska förändringarna av spermatidens form från rund till avlång, och i vilket spermatiderna sedan migrerar in i sädeskanalernas lumen. Under detta steg bryts också stora delar av deras cytoplasma ned och de blir mogna spermatozoer. Dessa transporteras sedan in i bitestiklarna där de lagras och blir alltmer koncentrerade som en följd av att vätska tas upp av bitestiklarnas lumen.

Tabell 1. Tabell över de olika celltyperna i spermatogenesen, samt antal kromosomer och kromatider varje celltyp har och under vilket steg av spermatogenesen celltypen bildas.

Celltyp	Antal kromosomer / kromatider per cell	Spermatogenesens steg vid bildning
Spermatogonier	46 / 2	Spermatocytogenes
Primär spermatocyt	46 / 2	Spermatocytogenes
Sekundär spermatocyt	23 / 2	Meios I
Spermatid	23 / 1	Meios II
Spermatozoa	23 / 1	Spermioogenes

Spermatogenesen sker i sädeskanalerna, små tunna rör hoprullade till nystan i testiklarna. Inuti dessa sädeskanaler finns utöver könscellerna sertoliceller, som antas vara ansvariga för att skapa den speciella miljö spermatogenesen kräver. Genom den parakrina kommunikationen mellan könsceller och sertoliceller initieras olika moment i de respektive celltypernas uppgifter. Till exempel är könscellerna beroende av laktat som utsöndras från sertolicellerna, medan sertolicellerna i sin tur är beroende av signaler från könscellerna för sin produktion av Androgen-bindande protein (ABP) (Huleihel & Lunenfeld 2004). Sertoliceller inuti sädeskanalerna bildar en barriär, och sitter tätt fästa vid varandra med så kallade tight junctions (Grootegeod *et al.* 2000). Sertolicellerna fungerar som hjälpceller åt könscellerna genom att till exempel ge näring och stöd åt dem under deras utveckling, och en könscell befinner sig i nära kontakt med en sertolicell ända tills den migrerar ut från barriären av sertoliceller in i sädeskanalens lumen (Mruk & Cheng 2008).

Könscellerna och sertolicellerna sitter ihop med varandra med hjälp av en speciell sorts cellfästningsstruktur bestående av aktinfilament, som kopplar ihop den ena cellens cytoskelett med den andras, och som dynamiskt förändras genom att släppa och återbildas under spermatidens

rörelse genom sertolicellen (Mruk & Cheng 2002). I det senare skedet av spermatogenesisen - då de elongerade spermatiderna ska migrera ut från barriären av sertoliceller - reducerar sertolicellerna spermatidernas cytoplasma så att deras kontakter med sertolicellerna minskar och de lossnar från dem (Grootegoed *et al.* 2000). Lossnar könscellerna för tidigt i utvecklingen från sertolicellerna innebär det att könscellerna dör (Mruk & Cheng 2008). Att denna täta interaktion mellan könscellerna och sertolicellerna är så nödvändig för könscellernas överlevnad och fortsatta utveckling, har gjort den till ett av de potentiella mål för kontraseptiska preparat som undersöks.

### Det manliga reproduktionssystemets endokrinologi

Flera endokrina faktorer är involverade i det manliga reproduktionssystemet (Tabell 2), men de tre hormoner som kan sägas utgöra grunden för den endokrina regleringen av spermatogenesisen är follikel-stimulerande hormon (FSH), luteiniserande hormon (LH) samt testosteron. FSH och LH utsöndras båda från adenohipofysen som en respons på Gonadotropin-frisättande hormon (GnRH) som når adenohipofysen från hypothalamus, och är båda gonadotropiner. Då könscellerna inte har några egna receptorer för testosteron och FSH, är det sertolicellerna som utgör de primära mottagarna för dessa hormoner, och verkar i sin tur på könscellerna parakrint (Grootegoed *et al.* 2000). Den roll FSH har i spermatogenesisen verkar vara att ihop med testosteron stimulera proliferation av sertoliceller, vilkas antal i sin tur bestämmer taket för hur många könsceller som kan utvecklas. LH verkar här ha som enda funktion att stimulera Leydigcellernas produktion av testosteron (Holdcraft & Braun 2004). I testiklarna finns utöver nämnda sertoliceller och Leydigceller även myoida celler som ger strukturellt stöd. Myoida celler tar emot information från testosteron, även om de inte ingår i själva spermatogenesisen, eftersom de är viktiga när det gäller att utgöra det mikroklimat i testiklarna som spermatogenesisen kräver (Holdcraft & Braun 2004). Testosteronet hör till hormonfamiljen androgener, och binder till androgenreceptorer (AR) på sertoliceller och myoida celler. Signalen transduceras sedan till könscellerna, som saknar androgenreceptorer. Testosteronet har, utöver sin funktion när det gäller sekundära manliga karakteristika såsom skäggväxt och muskelanabolism, flera nyckelroller under spermatogenesisen. Till exempel verkar testosteron synergiskt ihop med FSH för att initiera meiosen av spermatocyter, och för att aktivera det steg i spermatogenesisen då de elongerade spermatiderna lossnar från barriären av sertoliceller och migrerar in i sädeskanalens lumen (Oxynos & Wu 2000).

Tabell 2. Tabell över hormoner involverade i det manliga reproduktionssystemet, samt var respektive hormon produceras och vilka dess funktioner är inom det manliga reproduktionssystemet.

Hormon	Producerande körtel/cell	Funktion i det manliga reproduktionssystemet
Testosteron	Leydigceller	stimulera olika steg i spermatogenesisen
FSH	adenohipofysen	stimulera proliferation av sertoliceller
LH	adenohipofysen	stimulera produktion av testosteron
GnRH	hypothalamus	stimulera produktion av LH och FSH

Regleringen av dessa hormoner fungerar som ett feedbacksystem, där för låga hormonnivåer av testosteron i sin tur får hypothalamus att producera GnRH som i sin tur får adenohipofysen att producera LH, vilket stimulerar Leydigcellerna till att producera mer testosteron. I systemet ingår även ämnen som inhiberar GnRH. De är antingen hormoner producerade i testiklarna, eller lokala reglerande faktorer. Gemensamt för dem är att de verkar för att sänka mängden GnRH, vilket påverkar hela hypothalamus-hipofys-gonad-axeln så att produktionen av testosteron från Leydigcellerna minskar. Testosteron fungerar även inhiberande på adenohipofysens produktion av gonadotropiner (Manetti & Honig 2010). Hypotalamus-hipofys-gonad-axeln är central för utvecklingen av många kontraseptiska preparat, där målet är att bryta in och inhibera på något ställe

i axeln med konsekvensen att reversibel infertilitet uppstår (Nieschlag 2010).

### **Behovet av manlig kontraception**

De alternativ för manlig kontraception som varit tillgängliga hittills har, utöver olika örter och naturpreparat som jag återkommer till senare, utgjorts antingen av barriärer - såsom kondom - eller kirurgiska ingrepp, såsom vasektomi. Då barriärkontraception inte kräver någon närmare presentation, har jag valt att istället beskriva vasektomi och framför allt dess nackdelar, för att ge perspektiv på behovet av nya preparat på manlig kontraception och vilka krav som finns på dessa. Följande översikt rörande vasektomi baseras på Anderson & Baird (2002).

#### *Vasektomi*

Vasektomi innebär att sädesledarna kapas kirurgiskt med hjälp av en skalpell eller en griptång, varpå ändarna försluts så att spermier inte längre kan blandas med sädesvätskan. Detta gör att den vätska som kommer ut vid ejakulation är fri från spermier, och alltså inte kan orsaka befruktning av något ägg. Trots lokalbedövning kan ingreppet vara smärtsamt för patienten och ingreppet innebär de sedvanliga infektionsrisker och andra biverkningar som uppkommer efter en operation, och därtill är kontrollen av hur effektivt ingreppet blivit inte helt perfekt. I de första ejakulationerna efter ingreppet finns i regel alltid några få spermier med, men efter några veckor eller ett flertal ejakulationer bör sperman inte innehålla några spermier för att ingreppet ska kunna bedömas som lyckat. Metoden för att kontrollera om ingreppet lyckats eller ej, sker på kort sikt genom att undersöka om spermier finns i sperman trots att tid förflutit sedan ingreppet. Kontroll av ingreppets resultat på lång sikt är svårare - det spåras genom att oväntad graviditet inträffar. Vasektomi kan vara reversibelt; det är möjligt att återskapa sädesledarens förmåga att leda spermier till ejakulationskanalerna efter en vasektomi. Detta är dock ett dyrt ingrepp, och det är inte alla gånger det lyckas. Anderson & Baird skriver vidare i sin rapport "Male contraception" (Anderson & Baird 2002) att undersökningar visat att 30 % av par världen över redan använder en metod för manlig kontraception (barriärkontraception eller kirurgisk ingrepp, min anm.), och att undersökningar visat att män i många samhällen är beredda att dela ansvaret för kontraceptionen med sin partner i större utsträckning.

#### *Nya metoder för manlig kontraception*

Enligt Anderson & Bairds rapport är vasektomi alltså varken helt och hållet säkert, fritt från biverkningar, eller till hundra procent reversibelt. Detta synliggör behovet av en metod för manlig kontraception som istället kan uppfylla dessa krav. Nieschlag skriver i sin rapport "Clinical trials in male hormonal contraception" (Nieschlag 2010) att "uppfinnandet av p-pillret för kvinnor onekligen varit en av de mest remarkabla medicinska, sociala och kulturella händelserna under hela 1900-talet" (min översättning) och att kvinnlig kontraception är mycket effektiv. Därtill beskriver han hur 50% av de 1 000 000 befruktningar som sker varje dag hos människor världen över är oplanerade, och att 150 000 av dessa slutar med abort - varför nya metoder för manlig kontraception, även om existerande kvinnlig kontraception är mycket effektiv, är ett alternativ väl värt att överväga (Nieschlag 2010). Nieschlag framhåller i rapporten, liksom Anderson och Baird i sin rapport (2002), att undersökningar visar att män världen över är beredda att prova ett sådant alternativ. Nieschlag beskriver därtill hur metoder för manlig kontraception där mannen förlorar sin fertilitet på ett irreversibelt sätt och även till stor del sin sexuella förmåga praktiserats länge, till exempel kastrering. Han nämner även metoder som inte försämrar mannens sexuella förmåga eller är irreversibla, men istället mycket osäkra - till exempel avbrutet samlag. Han beskriver också nackdelarna med vasektomi, och listar istället de egenskaper den ideala nya metoden för manlig kontraception bör ha - preparatet bör "inte försämra den sexuella akten, vara acceptabelt för båda parter, inte komma emellan libido, potens eller sexuell aktivitet, inte ha giftiga biverkningar på varken kort eller lång sikt, inte påverka den eventuella avkomman, vara snabbt, effektivt och helt

och håller reversibelt, och vara lika effektivt som jämförbara kvinnliga metoder" (Nieschlag 2010).

## Hormonell kontraception

I rapporten "Male hormonal contraception" (Oxynos & Wu 2000) beskriver artikelförfattarna vad hormonell manlig kontraception huvudsakligen baseras på. Det är principen att "suppression av gonadotropiner från adenohipofysen, och det bortfall av testosteron inuti testiklarna som följer på suppressionen, leder till suppression av spermatogenesisen". Detta innebär alltså i princip att hormonell manlig kontraception har som mål att på något vis påverka hypothalamus-hypofys-gonad-axeln på ett sådant sätt, att reversibel infertilitet uppstår genom att spermatogenesisen undertrycks (Fig 2). Oxynos och Wu skriver vidare i sin rapport att "det är bevisat att tömning på gonadotropiner leder till ett upphörande av spermatogenesisen, som återställs med supplementering av gonadotropinerna" (Oxynos & Wu 2000). Det betyder alltså att tillsättande av ett preparat som hämmar frisättandet av gonadotropiner ger en infertilitet som kan återställas genom att gonadotropinerna produceras på en normal nivå igen, då preparatet som undertrycker gonadotropinproduktionen inte längre är närvarande. På denna princip bygger till stor del forskningen på hormonell manlig kontraception. Något som också är värt att nämna angående hormonell manlig kontraception är att den inte förstör existerande spermier, utan blockerar spermieproduktionen - och eftersom en spermier tar cirka 70 dagar på sig att nå full mognad från att ha varit spermatogonier, innebär det en viss väntetid innan den fulla effekten av preparatet uppnås, det vill säga infertilitet (Amony & Bremner 1998).

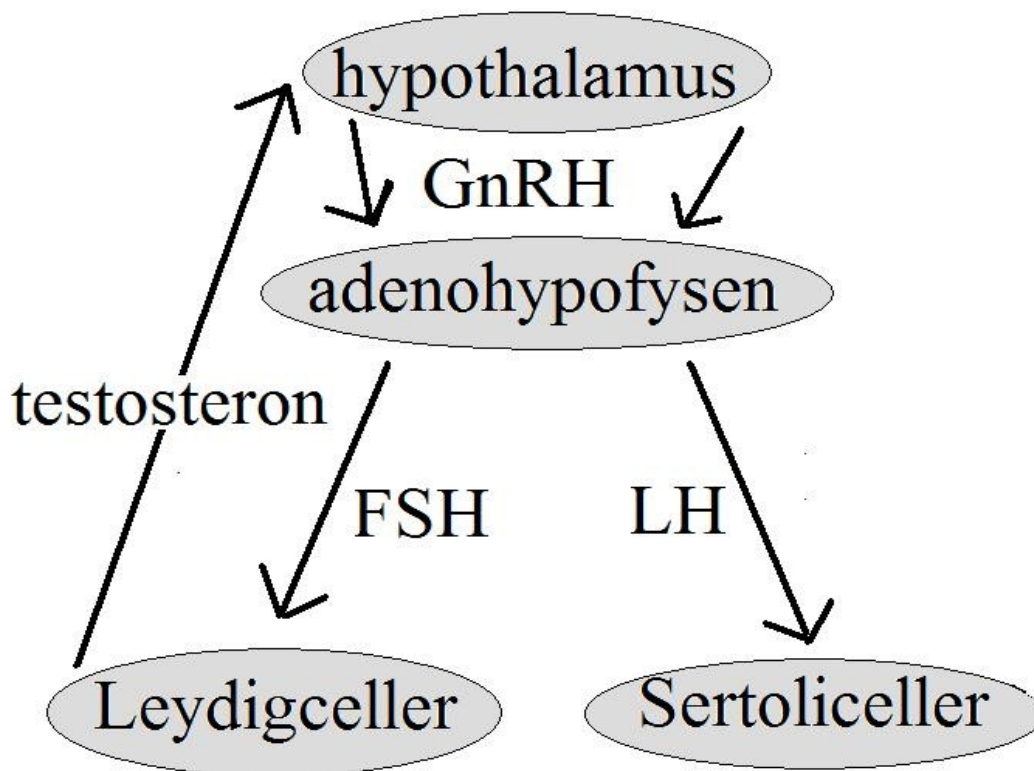


Fig 2. Hypotalamus-hypofys-gonad-axeln och dess feedbacksystem, där GnRH stimulerar adenohipofysen till produktion av FSH respektive LH. FSH stimulerar i sin tur Leydigceller i testiklarna till att producera testosteron, medan LH stimulerar proliferation av sertoliceller. Mängden testosteron i kroppen är det som styr den negativa feedbacken.

## Androgener

Tidiga studier av preparat för manlig hormonell kontraception byggde i regel på att man tillsatte enbart en androgen, i de allra flesta fall testosteron, som aktiv substans. Redan 1939 utfördes tester på män med enbart testosteron som preparat, med resultatet att antalet spermier minskade (Amory & Bremner 1998). Som jag nämnt tidigare verkar testosteron som en inhibitor på adenohipofysen, vilket leder till tömning av gonadotropiner, och i sin tur till att Leydigcellerna inte stimuleras till att producera testosteron, varpå spermerna inte får de signaler de kräver för att genomgå sina mognadsstadier i spermatogenesisen och infertilitet uppstår. Dock innebär en total tömning av producerat testosteron biverkningar, då en viss produktion krävs för upprätthållandet av sekundära manliga karakteristika såsom mörk röst, skäggväxt med mera vilket jag nämnt tidigare. Amory och Bremner föreslår i sin artikel "The use of testosterone as a male contraceptive" (Amory & Bremner 1998) att detta kan lösas genom att man ser till att preparatet som tillsätts tillåter tillräcklig produktion av gonadotropiner för att testosteronbrist inte ska uppstå, men inte så mycket att spermatogenes ska kunna stimuleras. De föreslår också användandet av en kombination av ett androgen och en andra agens, som sänker produktionen av gonadotropiner ytterligare men ger tillräckligt med testosteron för att undvika testosteronbrist (Amory & Bremner 1998).

### *Androgener enbart*

I "The use of testosterone as a male contraceptive" (Amory & Bremner 1998) delar artikelförfattarna in forskningen på androgener som manliga kontraceptiska preparat i tre generationer, där försök med androgener enbart utgör den första generationen (Amory & Bremner 1998). Redan på 1970-talet utfördes studier som visade att en ester av testosteron vid namn testosteronenantat (TE) som injicerades intramuskulärt hos män en gång i veckan undertryckte spermatogenesisen så pass att inga spermier fanns, hos 40 - 70 % av de män från USA, Europa och Australien som ingick i studien - samt att denna infertilitet var reversibel (Oxynos & Wu 2000). Senare, på 1990-talet, genomfördes två stora undersökningar av världshälsoorganisationen, WHO, där grupper av män först fick TE injicerat intramuskulärt under en period av sex månader, med en påföljande period av tolv månader där effektiviteten av preparatet, det vill säga den uppnådda infertiliteten, testades. I den första studien testades fertiliteten hos de 65% av männen vars spermieproduktion upphört, och man fann att av de 119 paren i denna grupp uppstod bara en graviditet under hela den tolv månader långa testperioden. Paren använde ingen annan form av preventivmedel, och männen fortsatte ta injektionerna regelbundet (Amory & Bremner 1998). I den andra studien testades fertiliteten både på de män vars spermieproduktion upphört och dem vars spermieproduktion minskat men inte upphört, efter den första perioden då TE injicerats. I den studien uppstod ingen graviditet bland de par där männens spermieproduktion upphört, under den tolv månader långa testperioden (Amory & Bremner 1998). Amory och Bremner slår i sin artikel "The use of testosterone as a male contraceptive" fast att dessa studier påvisade att testosteron enbart som preparat är "säkert, helt och håller reversibelt samt effektivt som kontraception i en majoritet av män" (min översättn.). Artikelförfattarna menar dock att det finns nackdelar med ett preparat bestående av enbart testosteron - vissa män förblev fertila trots regelbundna injektioner, deltagare i studien fann användarvänligheten med veckovisa injektioner dålig och 25 % av de initiala deltagarna hoppade av studien på grund av att de ogillade att följa schemat eller av medicinska skäl (Amory & Bremner 1998). Frederick C.W. Wu hänvisar i sin artikel "Hormonal approaches to male contraception: Approaching reality" (Wu 2006) till samma resultat från studierna utförda av WHO, och nämner även biverkningar som antogs ha uppkommit som en följd av testosteroninjektionerna: akne, viktökningar, förändringar i beteende med mera.

En annan ester av testosteron som testats i ett preparat byggt på enbart en androgen är testosteronundekanoat (TU), som är mer långtidsverkande än TE (Roth & Amory 2011). Nieschlag beskriver i sin artikel "Clinical trials in male hormonal contraception" (Nieschlag 2010) hur TU i



början undersöktes som ett oralt preparat på män av kaukasiskt ursprung, och inte gav särskilt bra resultat när det gäller att uppnå infertilitet. Nieschlag skriver att "även när preparatet gavs fyra gånger om dagen, uppnåddes inte tillräcklig suppression för att spermieproduktionen skulle upphöra" (min översättn.). Medan man testade TU som oralt preparat i Europa, testades det som injektioner i Kina. Kinesiska män fick injektionen var fjärde vecka innehållande en dos TU löst i olja istället för som oralt preparat, och resultaten blev att spermieproduktionen upphörde hos alla män som fick en dos av 1000 mg TU löst i olja (Nieschlag 2010). TU har även testats på kinesiska män i en längre studie, där männen fick en dos TU i månaden i totalt 30 månader, med resultatet att 95 % av männen fick avstängd spermieproduktion så pass att inga graviditeter skedde (Roth & Amory 2011).

I artikeln "Pharmacologic Development of Male Hormonal Contraceptive Agents" (Roth & Amory 2011) hävdar artikelförfattarna att studier visat att det finns skillnader i hur effektivt preparat bestående av enbart testosteron leder till infertilitet beroende på männens ursprung. Bland asiatiska män stängs spermieproduktionen av i 90 - 100 % av fallen, medan detta sker enbart i cirka 60 % av fallen hos män i Europa, Australien och Nordamerika (Roth & Amory 2011). Artikelförfattarna skriver att "även om orsaken till denna skillnad är oklar, är det viktigt att tänka på när forskningsresultat jämförs mellan befolkningar".

#### *Testosteron ihop GnRH-analoger*

Tester har även utförts där man använt testosteron ihop med en GnRH-agonist eller GnRH-antagonist, som på två helt skilda sätt påverkar frisättningen av gonadotropiner: GnRH-agonister fungerar så att de först stimulerar gonadotropin-frisättning, för att sedan fungera på motsatt vis genom att GnRH-receptorerna nedregleras och gonadotropin-frisättningen undertrycks (Nieschlag 2010). Tolv kliniska studier på kombinerade preparat med testosteron ihop GnRH-agonister hade utförts då Manetti & Honig skrev sin artikel "Update on Male Hormonal Contraception: Is the Vasectomy in Jeopardy?" år 2010, och artikelförfattarna menar i artikeln att spermieproduktionen bara stängdes av hos 23% av patienterna i studien (Manetti & Honig 2010). Eberhard Nieschlag nämner också forskning på kombinationer av testosteron och GnRH-agonister i sin artikel "Clinical trials in male hormonal contraception" och slår fast att GnRH-agonister är "passar dåligt som manlig kontraception" (Nieschlag 2010). Preparat som kombinerar testosteron med GnRH-antagonister verkar däremot ha gett bättre resultat, i vissa fall bättre än med injektion av enbart TE (Oxynos & Wu 2000). GnRH-antagonister fungerar genom att ha bättre bindningsaffinitet för GnRH-receptorn än GnRH, och blockerar därför de bindningsställen där GnRH skulle ha bundit - vilket hämmar frisättningen av gonadotropiner med infertilitet som följd, och detta sker mycket snabbt efter injektion (Oxynos & Wu 2000). Dock är GnRH-antagonisterna dyra att framställa, och studier har visat att lokal hudirritation kring injektionsstället uppstod som en biverkning (Oxynos & Wu 2000).

#### *Testosteron + progestin/gestagen*

Preparat som kombinerar testosteron med progestiner/gestagener, som är syntetiskt progesteron, har undersökts som möjliga metoder för manlig kontraception ända sedan 1960-talet (Amory & Bremner 1998). Progesteron kallas med ett annat ord för gulkroppshormon, och har visats kunna undertrycka gonadotropinfrisättningen i män och således stänga av spermieproduktionen (Wu 2006). Dock ger gulkroppshormon enbart som aktiv substans allvarliga bieffekter, däribland problem med erektionen (Manetti & Honig 2010). Använder man de två hormonerna ihop utnyttjas synergieffekten, vilket gör att mindre mängd av respektive hormon krävs och biverkningarna minskar som en följd av den lägre mängden hormon (Wu 2006). Progestin kan också tas på fler sätt än via injektioner - till exempel oralt - vilket kan vara lovande när det gäller användarvänligheten hos preparatet (Oxynos & Wu 2000). Det har bevisats att testosteron ihop med levonorgestrel, en

progesterin, är effektivare för undertryckande av spermieproduktionen jämfört med en samma mängd av enbart testosteron (Oxynos & Wu 2000). Dock visade samma studie även på allvarligt biverkningar - viktökningar och förändrade kolesterolvärden hos de män som deltog.

## Icke-hormonell kontraception

Fördelar med icke-hormonella preventivmedel för män är bland annat att man kan undvika bieffekter på de körtlar och andra målorgan som påverkas av androgener, till exempel prostatan, eftersom de preventivmedlen inte rubbar hormonsignalen från hypothalamus till testiklarna (Mruk & Cheng 2008). En annan fördel kan vara att infertiliteten uppnås inom kortare tid efter att preventivmedlet tagits, än vid hormonell behandling vilket gör det mer lättanvänt (Mruk & Cheng 2008).

## Vacciner

Ett kontraceptiskt vaccin måste ha ett target (antigen) som inte delas med somatiska celler, utan är specifika för spermier - så att inte andra celler eller vävnader angrips (Naz *et al* 2005). I artikeln "Recent advances in contraceptive vaccine development" (Naz *et al* 2005) delar artikelförfattarna upp kontraceptiska vacciner i tre kategorier beroende på vad deras targets är: produktionen av gameter, gameternas funktion eller gameternas resultat. Kontraceptiska vacciner som påverkar gameternas produktion är till exempel de vacciner som bygger på att LH inhiberas - det leder i sin tur till att spermieproduktionen avstannar. De vacciner som påverkar gameternas funktion eller resultat kan till exempel försämra spermiernas motilitet, rörlighet, eller deras cellpenetrerande förmåga så pass att de blir inkapabla att befrukta en äggcell. Många olika targets för kontraceptiska vacciner har studerats i små studier, och de som presenteras i denna uppsats är bara ett urval.

### *Vacciner byggda på inhibering av gonadotropinerna*

Dessa vacciner bygger på samma grundprincip som flera av de hormonella preparaten som behandlats i denna uppsats - genom att blockera testosteronproduktionen i testiklarna avbryts de steg i spermatogenesis som kräver tillräckliga mängder testosteron, och spermieproduktionen uteblir. Men istället för att det är injicerade hormoner som blockerar signalen så att testiklarnas testosteronproduktion inhiberas, är det antikroppar mot antingen LH eller FSH-receptorer som blockerar de ställen där hormonerna annars skulle ha bundit in för att signalerna i hypotalamus-hypofys-gonad-axeln skulle ha lett till en normal testosteronproduktion (Moudgal *et al.* 1997). Studier på apor och kaniner har visat att vaccinering med LH från får fungerar; antikropparna som bildas kan binda LH-receptorerna hos både apor och kaniner - med resultatet att antalet elongerade spermatider minskade med 90 % och antalet primära spermatocyter minskade med 50 % vilket innebar att djuren i studierna blev infertila. Dock övergavs dessa studier på LH från andra djur som potentiellt kontraceptiskt vaccin, eftersom djuren som blev immuniserade - och framför allt aporna - fick allvarliga biverkningar som direkt kunde spåras till LH-vaccinet, såsom drastiska viktnedgångar, muskelförtvining och håravfall (Moudgal *et al.* 1997). Vacciner som istället byggts på att antikroppar bildas mot hormonet FSH har inte visat sig ge samma allvarliga biverkningar som med LH-vaccinet, men har istället visat sig ha nackdelen att spermieproduktionen inte stängs av, utan fortgår men med mycket sämre kvalitet på spermierna - vilket i sin tur ger infertilitet ((Moudgal *et al.* 1997). Detta är dock inte lika säkert som en helt avstängd spermieproduktion när det gäller att bevisa effektiviteten hos det kontraceptiska vaccinet - det blir mycket svårare än att bara mäta ifall spermier finns närvarande i den producerade sperman, som hos studiedeltagare i studier på preparat där spermieproduktionen stängs av. Därför anses inte vacciner byggda på antikroppar mot gonadotropiner vara det som i framtiden ska utvecklas till det ideala preparatet för manlig kontraception - Anderson och Baird (2010) skriver i sin artikel "Male Contraception" att

"för närvarande verkar det osannolikt att denna ansats (gonadotropin-antikropps-baserad, min anm.) kommer resultera i den långtidsverkande grad av spermatogenes-undertryckande som krävs för effektiv kontraception" (min översättn.).

### *Eppin*

Eppin står för *epididymal protease inhibitor* och är ett protein som har proteas-inhiberande egenskaper, och som uttrycks i testiklarna samt bitestiklarna - epididymis. Människans spermier har fler bindningsställen för eppin på cellytan, och eppin är alltså ett spermie-antigen som har studerats som target för ett sådant kontrceptiskt vaccin där målet är att förändra gameternas funktion - vaccinet har i studier visats göra att spermiernas motilitet försämras så pass att infertilitet uppstår (Cheng & Mruk 2010). De spermier där anti-eppin antikroppar bundit till eppinet som sitter i eppin-receptorerna på spermiernas cellytor binder i sin tur inte till ett annat ämne, semenogelin, som normalt förhindrar spermierörligheten och bryts ned av ett visst proteas. Då proteaset inte bryter ned semenogelin förhindras spermiernas rörlighet, och detta är verkningsmekanismen hos detta preparat (O'Rand *et al.* 2006). Dock har de vacciner som bygger på eppin visat sig ge varierade resultat när det gäller hur effektivt det fungerar på lång sikt - och detta beror antagligen på att immunförsvaret hos människor varierar mycket från individ till individ - vilket gör att responsen på vaccinationerna skiljer sig åt och därmed blir säkerheten hos preparatet lägre (Cheng & Mruk 2010). Detta är ett problem som inte bara vacciner som bygger på eppin måste kunna ta sig förbi, för att kunna utgöra ett fullvärdigt alternativ som manlig kontraception.

### **Preparat som påverkar cellfästningsstrukturer**

Forskningen kring denna typ av preparat skiljer sig från mycket av den tidigare forskningen kring manlig kontraception - som antingen bygger på att med hjälp av hormoner inhibera olika ställen i hypotalamus-hypofys-gonad-axeln så att spermieproduktionen stängs av, eller att med hjälp av till exempel vacciner förändra de bildade spermiernas morfologi så att de inte kan fertilisera något ägg. Den typ av kontraception som de preparat som påverkar cellfästningsstrukturer tillhör, fokuserar istället på speciella, viktiga händelser i regleringen av spermatogenesen, till exempel avgörande händelser i kommunikationen mellan könsceller och sertoliceller (Cheng & Mruk 2002). Hypotalamus-hypofys-gonad-axeln är alltså inte central i dessa fall, vilket skiljer denna ansats till manlig kontraception från många andra och man undviker därmed de biverkningar som uppstår med preparat som har olika delar av hypotalamus-hypofys-gonad-axeln som mål (Cheng *et al.* 2002).

### *Olika derivat av indazole-3-karboxylsyra*

En väg som prövats är att uppnå tillfällig infertilitet genom att förhindra att könscellerna fäster vid och kommunicerar med sertolicellerna, vilket hindrar deras utveckling till spermatozoer (Cheng *et al.* 2002). Den tillfälliga infertiliteten orsakas i detta fall antingen av att preparaten splittrar upp de cellfästningsmolekyler som håller ihop könsceller med sertoliceller i sädeskanalerna, eller uppskjuter deras lossnande från sertolicellerna för länge, så att könscellerna blir föråldrade och därför fagocyteras av sertolicellerna. I båda fallen blir resultatet infertilitet, vilket bevisats i studier på råttor (Cheng *et al.* 2002). Studierna visade även att hypotalamus-hypofys-gonad-axeln inte påverkades, vilket innebar att de biverkningar som kan förknippas med hormonbaserade preparat kunde undvikas, samt att reversibiliteten var väldigt snabb - så fort preparatet metaboliserats helt, upphör påverkan på fästningsstrukturerna mellan könsceller och sertoliceller. Det preparat som testades i de studierna var AF-2364, en analog till Lonidamin, som är ett derivat av indazole-3-karboxylsyra (Cheng *et al.* 2005). AF-2364 är ett sådant preparat som gör att könscellerna lossnar för tidigt från sertolicellerna, genom att påverka de proteiner som ingår i vissa cellfästningsstrukturer mellan cellerna (Cheng *et al.* 2005). AF-2364 kallas med ett annat namn Adjudin, och kallas i senare forskning så (Cheng & Mruk 2010). I senare forskning har visats att Adjudin / AF2364, när toxiciteten testats, gett allvarliga biverkningar, såsom leverinflammation och

muskelförtvining hos råttorna (Cheng & Mruk 2010), vilket gör att artikelförfattarna slår fast att "sådana negativa effekter skulle hindra att adjudin blir ett kommersiellt gångbart manligt preventivmedel" (Cheng & Mruk 2010). Ett annat derivat av *indazole-3-karboxylsyra*, Gamendazole, har bevisats kunna påverka spermatogenesisen i olika djurarter när det givits oralt eller intraperitonealt, visar nyare forskning (Cheng & Mruk 2010). Likväl som för adjudin är det cellfästningsmolekylerna på sertolicellen som är målet och infertiliteten uppstår och återvänder på samma sätt, men till skillnad från adjudin uppstod inte inflammation eller förtvining som biverkningar - dock dog ett antal av råttorna i studien som en följd av behandling med en högre dos Gamendazole (Cheng & Mruk 2010).

### **Övriga icke-hormonella preparat**

Många andra vägar för manlig kontraception har också studerats - och övergivits. Till exempel har studier utförts där männen som deltagit i studien fått bära värmebälten under kläderna, som höjer temperaturen runt testiklarna från den något svalare temperaturen än den övriga kroppstemperaturen, som krävs för att spermatogenesisen ska kunna fungera normalt, till en högre temperaturen som försämrar spermieproduktionen. Detta är dock helt undermåligt när det gäller användarvänligheten, oavsett om effektiviteten gällande avstängandet av spermieproduktionen varit god. Detta är bara ett exempel på preparat där något eller några av kraven som ett manlig kontraceptiskt preparat måste uppfylla, medan det alls inte lever upp till de andra kraven - till exempel gällande säkerheten vid långtidsanvändning av preparatet.

#### *Ca<sup>2+</sup> kanaler*

Idén om Ca<sup>2+</sup> kanaler som targets för manlig kontraception bygger på att det finns spermie-specifika Ca<sup>2+</sup> kanaler, och att använda dessa specifika Ca<sup>2+</sup> kanaler som targets ska ge effekter som är begränsade till testiklarna, och alltså inte påverkar andra Ca<sup>2+</sup> kanaler i kroppen. Ca<sup>2+</sup> kanalerna behövs för inflödet av kalciumjoner till spermier, och en blockering av dessa specifika kanaler har i studier bevisats försämra spermiernas motilitet och infertilitet har uppnåtts (Cheng & Mruk 2010). Det verkar dock som att mer forskning krävs för att hitta ett preparat som ger önskad effekt samt verkar enbart på spermiernas Ca<sup>2+</sup> kanaler och inte andra somatiska celler (Cheng & Mruk 2010).

#### *Naturpreparat*

I artikeln "Nonhormonal drugs for contraception in men: A systematic review" (Lopez *et al.* 2005) beskriver artikelförfattarna olika naturpreparat, som testats för sina kontraceptiska egenskaper. I många äldre kulturer finns örter eller växtextrakt som är kända för att kunna ge infertilitet. Ett naturpreparat som undersökts för sina kontraceptiska egenskaper är Gossypol, som utvinns från bomullsplantan. Det har bevisats att Gossypol kan inhibera spermiers motilitet och själva spermatogenesisen, när en studie utfördes på män i Kina (Lopez *et al.* 2005). Det har dock visat sig att Gossypol inte har önskvärd reversibilitet - flera av de män som deltog i en kinesisk studie hade inte fått tillbaka full spermieproduktion ens efter två år (Lopez *et al.* 2005). Gossypol kan orsaka kaliumbrist (Lopez *et al.* 2005), vilket är en allvarlig biverkning. Även preparaten Neem och Tripterygium är växtbaserade - Neem utvinns från ett träd i Indien och Tripterygium kommer från en växt som använts inom traditionell kinesisk medicin. Dessa har undersökts i mindre studier på djur, och visat sig ha viss effekt på spermatogenesisen i dessa. Tripterygium har testats på människor; men visat sig ha en toxicitet som är allt för hög (Lopez *et al.* 2005). Artikelförfattaren slår fast att "Icke-hormonella reversibla preventivmedel för män, utöver kondomer, är osannolikt tillgängliga inom en snar framtid"(min översätt.) (Lopez *et al.* 2005).

## Diskussion

I artikeln "Hormonal approaches to male contraception: Approaching reality" (Wu 2006) summerar artikelförfattaren forskningen kring preparat byggda på enbart en androgen som att forskningen visat att preparaten är effektiva, och särskilt bland asiatiska män, men att raden av långsiktiga androgen-relaterade biverkningar utgör ett stort hinder för att dessa preparat ska kunna utvecklas till en perfekt produkt. Wu föreslår att man i framtiden testat att byta ut androgenerna till syntetiska androgener som verkar mer specifikt på bara vissa vävnader (Wu 2006). Även om preparaten byggda på enbart en androgen visat sig vara säkra och ge full reversibilitet, är biverkningarna avskräckande för en potentiell användare och användarvänligheten, med täta injektioner som måste utföras, är inte den bästa. Samma sak gäller de andra hormonbaserade preparaten, de som bygger på androgener ihop med ett ytterligare hormon, där biverkningarna i vissa fall är färre och mindre omfattande, men användarvänligheten fortfarande inte är tillräckligt bra för att kunna jämföras med det kvinnliga orala p-pillret. Det har dock gjorts studier på testosteron som distribuerats som implantat istället för injektioner, där testosteronet kristalliserats till pellets som sätts in under huden (Oxynos & Wu 2000). Resultatet var ett undertryckande av spermieproduktionen lika effektivt som med jämförbara testosteroninjektioner, men med färre rapporterade biverkningar. Användarvänligheten är fortfarande inte helt jämförbar med den hos det kvinnliga p-pillret, men inte alltför olik den hos en p-stav för kvinnor. Hormonimplantat kan alltså vara en kandidat till ett framtida manligt kontrceptiskt preparat, då nackdelarna med hormoninjektionerna främst varit att de är krångliga och krävande att använda, samt ger biverkningar. Detta kräver dock mer forskning.

När det gäller ickehormonell kontraception har det, trots tre decennier av forskning, inte hittats något kontrceptiskt vaccin som uppfyller kraven på säkerhet, däribland att preparatet ska fungera tillräckligt bra inte bara på vissa män, samt reversibilitet, även om de kontrceptiska vacciner inte innebär de biverkningar som till exempel androgen-baserade injektioner ger. Dock, beskriver Anderson & Baird (2002), att trots att det knappast saknas potentiella targets för kontrceptiska vacciner i det manliga reproduktionssystemet, finns andra problem - såsom risken att autoimmunitet, det vill säga när immunförsvaret attackerar kroppens egna vävnader, uppstår samt politisk oro för det potentiella missbruket av långtidsverkande metoder som dessa (Anderson & Baird 2002).

När det gäller de preparat som fokuserar på molekylär kommunikation och avgörande händelser under spermio-genesen, såsom de preparat som får könscellerna att lossna för tidigt från sertolicellerna, är användarvänligheten mycket bra eftersom de inte kräver injektioner på samma sätt som hormonella preparat, och de allvarliga biverkningar som hormonbaserade preparat ger upphov till undviks eftersom hypotalamus-hypofys-gonad-axeln inte påverkas. En stor fördel är att cellfästningsstrukturerna i andra delar av kroppen inte påverkas, och att reversibiliteten är så snabb - men det kommer aldrig bli aktuellt med ett derivat av indazole-3-karboxylsyra som ger de allvarliga biverkningar som adjudin och Gamendazole ger. Mer forskning krävs inom detta område innan ett kontrceptiskt preparat som lever upp till de högt ställda kraven finns tillgängligt.

Sammanfattningsvis kan sägas att det idag inte finns något kommersiellt tillgängligt manligt preventivmedel jämförbart med det kvinnliga p-pillret, och att anledningarna till detta är många. Att det manliga reproduktionssystemet inte har samma targets som det kvinnliga, med sina regelbundna cykler, är en. De idag högre ställda kraven, än de som fanns vid utvecklandet av det kvinnliga p-pillret för decennier sedan, är en annan. Till exempel förekom i början biverkningar som blodproppar lungemboli från det kvinnliga p-pillret. Blod-testis-barriären, den täta barriären av sertoliceller som skyddar sädeskanalerna, utgör ett hinder när det gäller distribution av läkemedel in till sädeskanalerna där spermieproduktionen sker (Mruk & Cheng 2008) och mer forskning om denna skulle kunna ge svar på hur den kan kringgås - och således underlätta distributionen av icke-

hormonella manliga preventivmedel. Skillnaden mellan mäns immunförsvar när det gäller kontraceptiska vacciner, och de etniska skillnaderna när det gäller hormonbaserade preparat, är också anledningar till att det ideala manliga kontraceptiska preparatet inte finns tillgängligt ännu. Men flera av artikelförfattarna uttrycker ändå hopp om att med mer pengar till forskningen inom detta fält och med ytterligare justering av de preparat som tagits fram hittills, kommer ett sådant idealt preparat ändå att kunna tas fram - men ingen vet inom vilken tid.

## **Tack**

Tack Axel för att du lagat alla nudlar till mig och lånat mig din soffa. Tack till snälla, tålmodiga och skarpögda återkopplare + lärare under denna kurs. Tack till Uppsala Universitet för att ni håller oss studenter med en så fantastisk förmån som Carolina Rediviva.

## Referenser

- Amory JK, Bremner WJ. 1998. The use of testosterone as a male contraceptive. *BaillieÁre's Clinical Endocrinology and Metabolism* **12**: 471-484.
- Anderson RA, Baird DT. 2002. Male contraception. *Endocrine Reviews* **23**: 735-762.
- Cheng YC, Silvestini B, Grima J, Mo M, Zhu L, Johansson E, Saso L, Leone M, Palmery M, Mruk DD. 2001. Two new male contraceptives exert their effects by depleting germ cells prematurely from the testis. *Biology of Reproduction* **65**: 449-461.
- Cheng YC, Mo M, Grima J, Saso L, Tita B, Mruk D, Silvestrini B. 2002. Indazole carboxylic acids in male contraception. *Contraception* **65**: 265-268.
- Cheng YC, Mruk DD. 2002. Cell Junction Dynamics in the Testis: Sertoli-germ cell interactions and male contraceptive development. *Physiological Reviews* **82**: 825-874.
- Cheng YC, Mruk DD. 2010. New frontiers in nonhormonal male contraception. *Contraception* **82**: 476-482
- Grootegoed A, Siep M, Baarends W. 2000. Molecular and cellular mechanisms in spermatogenesis. *BaillieÁre's Clinical Endocrinology and Metabolism* **14**: 331-343.
- Holdcraft R, Braun R. 2004. Hormonal regulation of spermatogenesis. *International journal of andrology* **27**: 335-342.
- Huleihel M, Lunenfeld, E. 2004. Regulation of spermatogenesis by paracrine/autocrine testicular factors. *Asian Journal of Andrology* **6**: 259-268.
- Lopez, LM, Grimes DA, Schulz KF. 2005. Nonhormonal drugs for contraception in men: a systematic review. *Obstetrical & Gynecological Survey* **60**: 746 - 752.
- Manetti GJ, Honig SC. 2010. Update on Male Hormonal Contraception: Is the vasectomy in jeopardy? *International Journal of Impotence Research* **22**: 159-170.
- Moudgal NR, Jeyakumar M, Krishnamurthy HN, Sridhar1 S, Krishnamurthy H, Martin F. 1997. Development of male contraceptive vaccine - a perspective. *Human Reproduction* **3**: 335 - 346.
- Mruk D, Cheng, YC. 2008. Delivering non-hormonal contraceptives to men: advances and obstacles. *Trends in Biotechnology* **26**: 90-99.
- Naz RK, Gupta SK, Gupta JC, Vyas HK, Talwar GP. 2005. Recent advances in contraceptive vaccine development. *Human Reproduction* **20**: 3271-3283.

Nieschlag E. 2010. Clinical trials in male hormonal contraception. *Contraception* 82: 457-470.

O'Donnell L, Robertson K, Jones M, Simpson E. 2001. Estrogen and spermatogenesis. *Endocrine Reviews* 22: 289-318.

O'Rand MG, Widgren EE, Wang Z, Richardson RT. 2006. Eppin: An effective target for male contraception. *Molecular and Cellular Endocrinology* 250: 157-162.

Oxynos C, Wu F. 2000. Male hormonal contraception. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism* 14: 473 – 487.

Roth MY, Amory JK. 2011. Pharmacologic development of male hormonal contraceptive agents. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 89: 133–136.

Widmaier E, Raff H, Strang K. 2007. *Human physiology*. 11:e uppl. McGraw-Hill, London.

Wu F. 2006. Hormonal approaches to male contraception: approaching reality. *Molecular and Cellular Endocrinology* 250: 2-7.