

# Manlig kontraception

Milve Sofia Rydahl

Populärvetenskaplig sammanfattning av Självständigt arbete i biologi 2011  
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

*Trots att p-pillret för kvinnor, som man enkelt tar som en tablett en gång om dagen, har funnits tillgängligt ända sedan 1960-talet på många platser i världen, finns idag inget liknande för män att få tag på. Barriär-metoder, som kondom, och metoder som är smärtsamma ingrepp och där det inte är säkert att mannen kan bli fertil igen, som sterilisering, finns men går inte att jämföra med det smidiga, säkra p-pillret för kvinnor när det gäller preventivmedel. I en värld där befolkningen ständigt ökar medan naturresurserna sinar, och där en stor del av de graviditeter som sker världen över fortfarande är oplanerade, är det uppenbart att i dagsläget tillgängliga preventivmedelsalternativ inte räcker till. Ett "piller" för män skulle innebära att mannen själv kunde kontrollera sin reproduktionsförmåga, vilket skulle vara en klar fördel för män då de idag befinner sig i en sämre situation juridiskt än kvinnan vid en oönskad graviditet, och det skulle vara ett stort steg framåt för jämställdheten om bägge partners i en relation kunde dela på ansvaret för kontraceptionen. Men är dessa preparat möjliga? Kommer de att finnas på marknaden i framtiden? Kan sterilisering hotas på sin plats som enda tillgängliga metod för manlig kontraception utöver kondomen?*

## Vad är manlig kontraception?

Ett idealt "manligt p-piller", det vill säga ett preventivmedel för män som ger en tillfällig infertilitet, har flera krav att uppfylla. Forskaren Eberhard Nieschlag skriver i en artikel från 2010 att ett idealt manligt preparat för kontraception 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"

Vilka är då dessa jämförbara kvinnliga metoder? Det kvinnliga p-pillret, som använts i olika delar av världen sedan gott och väl 40 år tillbaka, fungerar genom att de innehåller hormoner som även finns naturligt i kroppen; men som när de tillförs via pillren innebär en högre mängd i kroppen och förändringar som gör att ägglossning förhindras, samt att livmodersslemhinnan förändras så att miljön blir ogynnsam för ett befruktat ägg att fastna på. P-piller för kvinnor kan delas in i två grupper - minipiller, som bara innehåller gulkroppshormon, samt kombinationspiller, som innehåller gulkroppshormon samt östrogen. Dessa tas i tablettform en gång om dagen vilket innebär att användarvänligheten är hög, och uppfyller alla tänkbara krav på säkerhet, reversibilitet, låg eller ingen påverkan på sexlivet och till stor del även att biverkningarna är rimliga. De kvinnliga p-pillrens funktion bygger till stor del på hur det kvinnliga reproduktionssystemet fungerar; i cykler om 28 dagar, som upprepar sig. Det manliga reproduktionssystemet är uppbyggt annorlunda - med en konstant produktion av avlånga, rörliga könsceller, spermier, som lagras i kroppen. Dessa börjar sin utveckling i testiklarna som stamceller, och genomgår sedan olika steg av delningar så att de blir till könsceller med halva uppsättningen kromosomer. Detta sker i små rör inuti testiklarna, så kallade sädeskanaler. Spermierna lagras därefter i bitestiklarna, som ligger utanpå testiklarna och som sitter ihop med sädesledarna. Testiklarnas position utanför kroppen gör att de kan hålla en temperatur som är ett par grader lägre än övriga kroppens - vilket är en förutsättning för att spermier ska kunna utvecklas normalt. Det manliga reproduktionssystemet styrs, likväl som det kvinnliga, av hormoner: och kan alltså påverkas genom att man sätter till olika hormoner, precis som det kvinnliga. Det centrala i hur hormoner styr spermieutvecklingen och andra viktiga delar av det manliga reproduktionssystemet är hypotalamus-hypofys-gonad-axeln, eller HPA. Hypotalamus är en körtel i huvudet som utsöndrar hormonet GnRH - som i sin tur stimulerar adenohipofysen, som också är en körtel - till att utsöndra FSH och LH, de hormoner som stimulerar produktionen av

hormonet testosteron i testiklarna.

## Hormonerna som styr spermieproduktionen

*GnRH* produceras av hypotalamus när det finns för lite testosteron, stimulerar i sin tur adenohipofysen att producera hormonerna FSH och LH

*FSH* produceras av adenohipofysen och stimulerar Sertoliceller att växa och dela sig

*LH* produceras av adenohipofysen och stimulerar testosteronproduktionen

*Testosteron* produceras av Leydigceller och stimulerar bland annat spermieproduktionen

## Finns manlig kontraception?

Som nämnts tidigare finns inget manligt alternativ till det kvinnliga p-pillret tillgängligt på marknaden idag, men betyder det att ingen forskning bedrivits alls? Nej, detta är ett fält inom vilket det forskats i gott och väl tre decennier. Det existerande alternativet, så kallad vasektomi eller sterilisering, innebär att man kirurgiskt kapar av det rör som leder spermier från där de produceras till urinröret så att de kan lämna kroppen vid ejakulation - spermier produceras alltså som vanligt, men når aldrig något ägg. Denna metod kan vara reversibel i vissa fall, men någon garanti för reversibilitet finns inte. Det finns även en uppsjö av traditionella preparat, till exempel från olika örter, som i olika kulturer använts för sina steriliserande egenskaper. Dessa preparat uppfyller dock inte på långa vägar kraven på säkerhet och reversibilitet. Det forskningen istället fokuserat på, är att på olika sätt inhibera utvecklingen av fungerande spermier på något sätt. Redan på 1930-talet studerades hur injektioner av testosteron i män ledde till infertilitet, och denna sorts hormonbaserade kontraception blev den första generationen av preparat som undersöktes för att hitta det ideala manliga preventivmedlet.

## Hormonell kontraception

Hormonell kontraception bygger alltså på att med hjälp av att tillsätta olika hormoner som redan finns i kroppen, förändra balansen i HPA-axeln så att infertilitet uppnås. Detta är den ansats till manlig kontraception som mest liknar hur det kvinnliga p-pillret fungerar. De första preparat som undersöktes var injektioner av testosteron, som gjorde att produktionen av kroppens egna testosteron upphörde vilket ledde till att spermieproduktionen stängdes av hos männen i studierna. När testosteroninjektionerna upphörde, kom kroppens egen testosteronproduktion igång igen och fertiliteten kom tillbaka. Dock var biverkningarna ibland väldigt allvarligt, eftersom hormonbalansen i kroppen påverkar mycket mer än bara spermier. Till exempel uppkom akne, viktökningar, förändringar i humör och beteende som biverkningar. Studier där man kombinerat testosteron med andra hormoner blev nästa steg i forskningen. Till exempel har studier utförts där man kombinerar testosteron med ett ämne som är analogt till GnRH, men binder bättre till de ställen GnRH skulle ha bundit - med följderna att signalen från GnRH uteblir och aldrig når testiklarna, där den krävs för att spermieproduktionen ska fungera. Dock hade dessa preparat nackdelen att de är dyra att framställa, och att de orsakade hudproblem kring stället de injicerats vid - även om de var effektiva. Kombinationer av testosteron och gulkroppshormon har prövats - gulkroppshormon har bevisats kunna undertrycka frisättningen av könshormoner och på så sätt ge samma effekt som GnRH-analoger - att signalen att producera spermier avbryts innan den når testiklarna, och spermieproduktionen stängs av. Dock har det visat sig att biverkningarna i vissa fall varit allvarliga - till exempel har problem med erektionen uppstått. Om man kombinerar dessa två hormoner, krävs mindre av varje hormon för att uppnå infertilitet, och på så sätt kan man få ner biverkningarna. Dock kvarstår fortfarande frågor om användarvänlighet, där regelbundna injektioner inte på långa vägar är lika smidigt som att svälja ett piller en gång om dagen. Man har även upptäckt att det finns ras-skillnader i hur effektiva vissa hormonella preparat är - då ett preparat som undersökts slog ut

spermieproduktionen hos mer än 95 % av de kinesiska män som ingick i studien, avstannade spermieproduktion bara hos 60 % av de män av europeisk härkomst som deltog i studien. Detta är en viktig aspekt då det gäller säkerheten hos ett preparat som är tänkt att fungera för alla män.

### *Icke-hormonell kontraception*

Fördelarna med icke-hormonell kontraception jämfört med hormonell, kan vara att den typ av biverkningar som är relaterade till förändrade hormonnivåer i kroppen kan undvikas - icke-hormonella preparat har andra mål i kroppen än HPA-axeln. En annan fördel kan vara att effekten, det vill säga att infertilitet uppstår, kommer snabbare efter att preparatet tagits jämfört med hormoner - vilket är ett plus när det gäller användarvänligheten. Området icke-hormonell kontraception är stort; med allt från vacciner till de örtpreparat som nämnts tidigare. Till och med värme-bälten som män fått bära under kläderna för att skapa en för varm miljö för att spermier ska kunna utvecklas normalt, har undersökts i studier. Kontraceptiska vacciner fungerar så, att de består av ämnen som startar igång en respons hos immunförsvaret när de kommer in i kroppen, och de antikroppar som bildas vid den responsen blockerar i sin tur något viktigt steg i till exempel spermieutvecklingen, med infertilitet som följd. Det är viktigt att det som man tvingar fram en immunrespons mot är ett mål som är specifikt för spermier, så att inte kroppens andra celler attackerar av det egna immunförsvaret. Till exempel finns vacciner som bildar antikroppar mot receptorer för könshormonerna FSH och LH - så att dessa antikroppar binder till de platser där FSH eller LH annars skulle ha bundit och på så sätt förhindrar signalen att bilda spermier eller testosteron vidare från hypotalamus. Effekten blir att signalen inte når testiklarna, och spermieproduktionen uteblir. Dock har det visat sig att LH-vaccinet gav drastiska biverkningar såsom viktminskning, håravfall och muskelförtvinning, så trots att säkerheten var god var biverkningarna oacceptabla. Angående FSH-vaccinet uppstod inte samma biverkningar, men ett annat problem - spermieproduktionen stängdes inte av helt, utan fortgick, om än med mycket sämre kvalitet på spermier. Även om detta i praktiken innebar att infertilitet uppnåddes, är det inte lika säkert som en avstängd spermieproduktion. Ett annat vaccin, Eppin-vaccinet, har istället som mål en speciell molekyl som är inblandad i spermiers förmåga att röra sig - deras motilitet. Studier har visat att vaccinet fungerar med få biverkningar och effektivt - men bara på vissa män. Det är ett allmänt problem med vacciner som manlig kontraception - mäns individuella skillnader i immunförsvaret gör att responsen på ett vaccin varierar alltför mycket från individ till individ för att ett preparat ska ha en acceptabel säkerhetsnivå. En annan ansats till icke-hormonell manlig kontraception, är preparat som har som mål att påverka viktiga händelser och kommunikationer som är avgörande för könscellerna under deras utveckling - till exempel med deras intilliggande stöd- och närande celler; de så kallade Sertolicellerna. Könscellerna sitter under hela sin utveckling tätt ihop med Sertoliceller, och de kommunicerar med varandra genom signalämnen som startar olika händelser i cellerna, viktiga för könscellernas utveckling. Det finns olika exempel på preparat som till exempel bryter upp de proteiner som håller ihop cellerna med varandra, så att könscellerna lossnar för tidigt från Sertolicellerna - som de egentligen inte ska lossna från förrän de är mogna, avlånga och har fått ett huvud. Det gör att de spermier som bildas inte är fullt utvecklade, och därför inte kapabla att befrukta något ägg - vilket innebär att infertilitet uppnås. Olika former av ämnet lonidamin har studerats för sina egenskaper att ta sig igenom den täta barriär av celler som skyddar testiklarna, och väl därinne påverka fästningsstrukturerna mellan könsceller och Sertoliceller så att könscellerna lossnar för tidigt från Sertolicellerna. Dock har de olika analogerna visat sig kunna vara giftiga, till exempel för levern, och då säkerhet är en av de viktigaste aspekterna när det gäller framtagandet av ett sådant här preparat, krävs mer forskning inom fältet för att kunna få fram ett säkert preparat från de lovande ämnen som påverkar cellfästningsstrukturerna.

## **Mer information**

Rydahl, Milve Sofia. 2011. Manlig kontraseption, eget arbete i Biologi VT 2011

Anderson R A, Baird D T. 2002. Male contraception. Endocrine Reviews 23: 735-762