

Antti Perheentupa

Onko miehille lopulta löytymässä luotettava lääkkeellinen raskauden ehkäisy?

Maailmassa on 170 miljoonaa naista, jotka haluaisivat ehkäistä raskauden mutta eivät käytä mitään ehkäisy menetelmää. Lisäksi 80 miljoonaa naista käyttää epäluotettavaa menetelmää. Tämän seurauksena maailmassa on arvion mukaan vuosittain noin 100 miljoonaa ei-toivottua raskautta. Näistä 60 % päättyy raskauden keskeytykseen (1).

Varsin monipuolisesta valikoimasta huolimatta kaikille naisille ei löydy sopivaa ehkäisy menetelmää. Miehille ovat ehkäisy muotoina edelleen tarjolla ainoastaan kondomi ja vasektomia. Miehille suunnattua ehkäisy menetelmää on kehitetty vuosikymmenien ajan, mutta toistaiseksi vaatimuksia ei ole saatu täytetyksi.

Uusi erittäin lupaavalta vaikuttava ehkäisy mahdollisuus on nostanut miehen ehkäisyn uudelleen myös maallikoiden kiinnostuksen kohteeksi. Liukoinen adenylaattisyklaasi (sAC) on siittiöiden kypsymisen ja liikkuvuuden kannalta välttämätön. Tämän entsyymien toiminnan estäminen tekee hiiristä hedelmättömiä. Nisäkkäiden kypsät siittiöt säilytetään lisäveksessä, jossa bikarbonaattipitoisuus pidetään alle 5 mM:n. Ejakulaation yhteydessä siittiöt altistuvat siemennesteen huomattavasti suuremmalle bikarbonaattipitoisuudelle (noin 25 mM), mikä saa aikaan sAC:n aktivoitumisen. sAC-riippuvainen syklisen AMP:n pitoisuuden lisääntyminen puolestaan saa aikaan signaaliketjun, jonka seurauksena siittiöt saavuttavat hedelmöittämiskyvylle välttämättömän liikkuvuuden ja kapasitaation. Erityisen

mielenkiintoisen tästä menetelmästä tekee se, että lääke otettaisiin ainoastaan tarvittaessa vain hetki ennen yhdyntää. Hiirien hedelmällisyys palautuu ennalleen jo seuraavana päivänä.

Löydöksen mielenkiintoa entisestään lisää se, että sAC-geenin (*ADCY10*) homotsygotimutaatio on todettu kahdella muuten täysin

terveellä miehellä, jotka olivat kuitenkin steriilejä. sAC:n puuttumisen vähäinen vaikutus miesten terveyteen antaa aihetta olettaa, että lyhytkestoisella entsyymin toiminnan estämisellä tuskin on vakavia

haittavaikutuksia. Tutkimusvaiheessa olevien sAC:n estäjien ei ole todettu vaikuttavan mitenkään hiirten lisääntymiskäyttäytymiseen tai ejakulaatioon. Yksikään paritetuista naarasrotista ei tullut raskaaksi 2,5 tunnin kuluttua aineen antamisesta, sen sijaan kahdeksan tunnin kuluttua 10 % parituksista johti raskauteen. Näistä raskauksista syntyneet koiraat ja naaraat kehittyivät normaaleiksi aikuisiksi (2).

Aiempina vuosina mielenkiinto miehen ehkäisyn osalta on pitkälti keskittynyt hormonaalisten menetelmien tehon optimoimiseen. Yksin testosteronilla saadaan siittiötuotanto estetyksi suurimmalta osalta miehistä. Tämä vaikutus on tunnettu jo 1930-luvulta saakka (3). Vaikutusta voidaan edelleen tehostaa yhdistämällä progestiini testosteroniin. Tehokkailakin hormoniyhdistelmillä siittiötuotannon pysäyttäminen kestää 2–3 kuukautta. Toisaalta hoidon keskeyttämisen jälkeen siittiötuotanto palautuu vasta useiden kuukausien kuluttua. Lupaavista tuloksista huolimatta kehitystyössä

mukana olleet lääkeyhtiöt jäivät pois hormonaalisen ehkäisyn kehittämisestä jo vuosittain vaihteessa (4,5). Kehitystyö on jatkunut ei-kaupallisten tahojen tukemana. Tämä on tapahtunut riippumatta siitä, että selvitysten mukaan miehet eri puolilla maailmaa ovat kiinnostuneita käyttämään miehelle suunnattua ehkäisymenetelmää ja toisaalta naiset olisivat valmiita luottamaan miesten käyttämään ehkäisyä (6–8).

Segesteroniasetaatin (Nestorone) ja testosteronin yhdistelmä (NES + TES) on tutkittavista hormoniyhdistelmistä ehkä lupaavin ja mielenkiintoisin. Ihon kautta geelimuotoisena käytettävä yhdistelmä on osoittautunut tehokkaaksi siittiötuotannon pysäyttämiseksi. Kahdenkymmenen viikon tutkimuksessa yli 88 %:lla miehistä siittiökonsentraatio pieneni alle tavoitearvon (alle 1 miljoona/ml). Gonadotropiini-pitoisuudet pienenevät tehokkaasti jo 20 päivän käytön jälkeen. Laajassa monikeskustutkimuksessa selvitetään NES + TES -yhdistelmän käyttökelpoisuutta pitkäkestoisessa tutkimuksessa, jossa on tarkoitus seurata raskauksien ja luonnollisesti myös haittavaikutusten määrää vuoden ajan (9,10).

Vasektomian suurin ongelma on sen lähtökohtainen peruuttamattomuus. Mahdollisuutta tukkia siemennuorat niin, että ne voitaisiin avata uudelleen, on selvitetty eläinmalleissa useilakin eri aineilla. Siemennuoraan ruiskutettava polymeeri, joka muuttaa siemennuoran pH:n ja estää siittiöiden pääsyn naaraan lisääntymiseliimiin, on osoitettu tehokkaaksi menetelmäksi, jolla aikaansaatu tilanne on myös palautettavissa ennalleen. Hedelmällisyys voidaan palauttaa luottamalla tukos dimetyylisulfoksidin avulla (11,12). Menetelmän osalta huolena on luonnollisesti palautuvuus käytännössä. Ei-hormonaalisten ehkäisymenetelmien etuna on ainakin periaatteessa mahdollisuus välttyä testosteronipitoisuuksien muuttumisesta johtuvilta haittavaikutuksilta, esimerkiksi masennukselta ja libidon häiriöiltä. Naisten ehkäisymenetelmiin liitettyjä lukuisia terveyshyötyjä tuskin saadaan aikaiseksi.

Vaikuttaa siltä, että miehen luotettavan ja turvallisen ehkäisyn saavuttaminen on lähellä. Mahtaako olla realistista toivoa, että vuosien

saatossa monesti toistettu arvio miehen uuden ehkäisymenetelmän saamisesta käyttöön viiden vuoden kuluessa saattaisi lopulta toteutua? Ja saammeko markkinoille menetelmän, joka mahdollistaisi miesten osallistumisen raskauden ehkäisyyn nykyistä paremmin? sAC:n estäjien nopea ja toisaalta lyhytkestoinen teho vaikuttaa lähes optimaaliselta. Vasta huolelliset kliiniset tutkimukset osoittavat, onko menetelmä myös haittavaikutustensa ja turvallisuutensa osalta lopulta käyttökelpoinen. ■



ANTTI PERHEENTUPA, LT, dosentti, osastonyliilääkäri, lisääntymislääketiede, andrologia, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri
Naistenklinikka, Tyks

SIDONNAISUUDET

Antti Perheentupa: Apuraha (Forendo Pharma Ltd, Organon R&D Finland), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Ferring, Merck, Gedeon Richter), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Gedeon Richter, Ferring, Merck), luottamustoimet (Pohjoismainen Fertiliteetti-yhdistys, International Federation of Fertility Societies (IFFS), Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica), hankkeet (Palkon lisääntymislääketieteen jaosto), muut sidonnaisuudet (Fertia, Olo Health Ltd)

KIRJALLISUUTTA

1. Nearly half of all pregnancies are unintended—a global crisis, says new UNFPA report. United Nations Population Fund 30.3.2022. <https://unfpa.org/press/nearly-half-all-pregnancies-are-unintended-global-crisis-says-new-unfpa-report>.
2. Balbach M, Rossetti T, Ferreira J, ym. On-demand male contraception via acute inhibition of soluble adenylyl cyclase. *Nat Commun* 2023;14:637.
3. Heckel NJ. Production of oligospermia in a man by the use of testosterone propionate. *Proc Soc Exp Biol Med* 1939;40:658–9.
4. Mommers E, Kersemaekers WM, Elliesen J, ym. Male hormonal contraception: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;9:2572–80.
5. Nieschlag E, Nieschlag S. Why we need more methods for male contraception. *Andrology* 2023;11:421–4.
6. Heinemann K, Saad F, Wiesemes M, ym. Attitudes toward male fertility control: results of a multinational survey on four continents. *Hum Reprod* 2005;20:549–56.
7. Glasier A. Acceptability of contraception for men: a review. *Contraception* 2010;82:453–6.
8. Glasier AF, Anakwe R, Everington D, ym. Would women trust their partners to use a male pill? *Hum Reprod* 2000;15:646–9.
9. Anawalt BD, Roth MY, Ceponis J, ym. Combined nesterone-testosterone gel suppresses serum gonadotropins to concentrations associated with effective hormonal contraception in men. *Andrology* 2019;7:878–87.
10. Ilani N, Roth MY, Amory JK, ym. A new combination of testosterone and nesterone transdermal gels for male hormonal contraception. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3476–86.
11. Ansari AS, Hussain M, Khan SR, ym. Relative suitability of DMSO and NaHCO₃ for reversal of RISUG((R)) induced long-term contraception. *Andrology* 2016;4:306–13.
12. Colagross-Schouten A, Lemoy MJ, Keesler RI, ym. The contraceptive efficacy of intravas injection of Vasalgel (TM) for adult male rhesus monkeys. *Basic Clin Androl* 2017;27:7.