

Fremtidig kontraception – forskning og kliniske muligheder

Det vil næppe være hensigtsmæssigt eller særligt fremsynet her i begyndelsen af det nye millennium isoleret at diskutere nye eller opdaterede muligheder for fertilitetsregulering i en statusartikel. Klinisk bør kontraceptionsmetoderne ses i perspektivet af den globale demografiske udvikling og nogle – indtil videre – mere lokale, sociologiske forhold af betydning for kvinden, familien og samfundet.

Lægen spiller i kraft af sin indsats ved fertilitetsregulering og ved forebyggelse af sygdom efter menopause en tiltagende betydningsfuld rolle som rådgiver omkring sundhedsaspekter med indflydelse på livskvalitet og sygdomsforebyggelse hos kvinden fra menarchen til seniet.

For den enkelte kvinde går personlig integritet, uddannelse, seksualitet og reproduktionssundhed hånd i hånd med kontraceptionsbehovet. På et højere niveau er der naturligvis også et evolutionsmæssigt (fylogenetisk) aspekt pga. behovet for genetisk rekombination, hvis betydning imidlertid går ud over rammerne for, hvad der kan diskuteres i denne artikel.

Et andet interessant forhold er konsekvenserne af nyere forskning, der peger på, at både familiemønster (mono- eller polygam) og seksualitet er mere bestemt af cerebrale kemiske processer end af empati og «civiliseret» udvikling, om end der er betydelige artsmæssige variationer (1). At homo sapiens ud over det genuine behov for formering har smag for sex er ikke nogen dybt bevaret hemmelighed, og at den ledsagende konsekvens er blevet en ikke ubetydelig reproduktion af arten turde heller ikke være ukendt. Den globale befolkningstilvækst er steget eksponentielt med en stigningstakt på 50 % gennem blot de seneste 100 år og i oktober 1999 blev verdensborger nr. 6 milliarder budt velkommen af generalsekretær for FN, *Kofi Annan*, i Sarajevo. En befolkningsprognose på godt 11 mia. i år 2050 giver naturligvis anledning til bekymring for miljø, energiressourcer, levestandard og uddannelsesmuligheder.

En ændret situation kan imidlertid skimtes i horisonten. Det ser for nærværende ud som om, at befolkningsudviklingen har en mulighed for at nå et balancepunkt i løbet af 15–20 år, således at en alternativ prognose for år 2050 vil være «kun» godt 7 mia., og specielt i Europa kan der opstå en situation med negativ naturlig befolkningstilvækst. Årsagen er en øget anvendelse af kontrac-

Sven O. Skouby

Gynækologisk/obstetrisk klinik
H:S Frederiksberg Hospital
DK-2000 Frederiksberg

Artikkelen er tidligere publiceret i Ugeskrift for Læger 2001; 163: 4559–62

tion gennem de seneste 10–20 år, således at mere end 60 % af alle par i dag har adgang til sikre metoder (2). Ikke blot disse forskellige demografiske scenarier, men også en ændret familiemæssig adfærd indbærer store udfordringer til fremtidens fertilitetskontrol og stiller nye krav. Trods lavere alder for seksuel debut vælger mange par at få børn senere, og flere par får færre eller ingen børn. Indgangen til det nye millennium ser således ud til at indebære et paradigmeskift for fertilitetsreguleringen både med hensyn til konception og kontraception. Der er derfor god grund til at diskutere, hvilke nye metoder, der er på vej, og hvilke faktorer der fremover vil have indflydelse på standarden for optimal kontraception.

Udvikling af nye metoder

Når man skuer ind i fremtiden, gør man klogt i ikke blot at fokusere på de mange lovende muligheder, som forskning inden for det reproduktionsbiologiske område har af dækket. Man skal være bevidst om, at arbejdet med udvikling af kontracptive metoder ikke længere er så højt prioriteret af medicinalbranchen som for 20–30 år siden. Årsagen er både økonomiske, politiske og religiøse barrierer.

Derfor vil mange af de nuværende metoder eksistere i raffineret udgave side om side med nye metoder et godt stykke ind i det 21. århundrede, selv om udviklingen inden for reproduktionsbiologi og anden ny medicinsk teknologi giver området enormt potentiale. Forskelle og ligheder mellem nye og traditionelle metoder kan mest overskueligt beskrives ud fra virknings- og interventionsområderne (fig 1).

Hypofyse-/hypothalamusområdet

Der er fortsat udviklingsmuligheder for anvendelse af *gonadotropin releasing hormones* (GnRH) eller inhibinanaloger hos både mænd og kvinder. Specificiteten er afgørende, og behandlingen vil kræve østrogen og

testosteron tilskud som ledsagende (*add-back*) substitution for at undgå konsekvenserne af den ledsagende hypogonadale hormonproduktion. Om et eventuelt testosteron tilskud til manden i sig selv kan medføre en opretholdt spermatogenese, som det ses hos gnavere, er ikke helt afklaret. Antiprogesteroner kan også påvirke/blokere for den midtcykliske LH-udskillelse og forsinke udviklingen af sekretionsfasen i en ellers normal cyklus hos kvinden (3). Der foreligger dog kun et enkelt klinisk pilotstudie over denne en gang om måneden-behandling (4), og synkroniseringen til ovulationstidspunktet er et praktisk problem. Blokering af receptorer på suprakiasmatiske nuclei kan forhindre melatonin i at udføre den normale reproduktionsbiologiske modulation, men da melatonin har mange og varierede virkemåder i kroppen, er specificitet eller selektivitet igen et afgørende problem.

Suppression af gonadefunktionen

P-piller har været anvendt som kontraception i mere end 40 år og bruges nu af flere end 200 mio. kvinder. Metoden er blevet løbende raffineret først og fremmest med nedsettelse af hormonindholdet og udvikling af nye gestagener. Trods fortsatte rapporter om øget risiko for kredslebskomplikationer, især dyb venøs trombose, er risikoen i absolutte tal meget lille og bivirkningsprofilen i øvrigt så minimeret, at nye metoder i en lang periode vil have vanskeligt ved at opnå bedre kompliance. Hertil kommer de ikke-kontracptive sidegevinster ved den gavnlige virkning over for blødningsforstyrrelser, endometriose, dysmenorrhoe, hirsutisme og gynækologiske tumorer, hvilket vil være af stigende betydning for kvinder, der helt fravælger graviditet.

Nye gestagener med en mere udtalt antiandrogen effekt og antimineralokortikoid effekt er på vej, og disse vil yderligere forbedre muligheden for en individuel bivirkningsfri behandling. I fremtiden vil man muligvis også kunne anvende selektive gestagener uden proliferativ effekt på brystvæv. Inden for de næste ti år vil udviklingsarbejdet med nye administrationsformer medføre øget klinisk anvendelse af gel, plastre, vaginalringe og depotpræparater. Efter 2010 vil der findes valgmuligheder også for etinyl-østradiolkomponenten i kombinationspillerne med både naturligt østrogen og nye artificielle østrogenprodukter. Designerpræparater, af selektiv østrogen-receptormodu-

lator (SERM)-type eller med vævsselektivitet som tibolone, vil også delvis erstatte de nuværende kombinationspræparater, men det kræver en betydelig forskningsindsats. Ikke blot omkring bindingen af sådanne præparater til østrogenreceptor α og β , men også på dannelsen af modulatorproteiner for ligand-/receptorkomplekset (5).

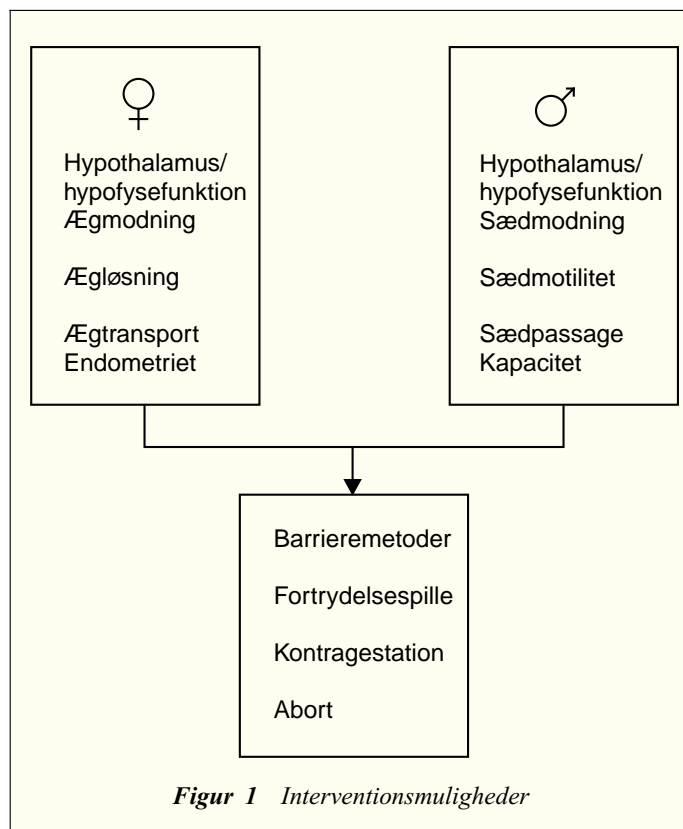
En nyere oversigt baseret på data fra Sydafrika, Skotland, Hongkong og Kina har vist, at der blandt mænd er en positiv indstilling til at anvende en p-pille til mænd (6). Selv om testosteron i tilstrækkelig stor dosis kan inducere azoospermi, gør bivirkningerne med prostatahypertrofi og uheldig indflydelse på blodets lipidsætning ikke denne mulighed særlig realistisk. Derimod må det forventes, at der inden for en tiårperiode til mænd vil være markedsført kombinations-piller bestående af nye testosteronprodukter i kombination med gestagener og ligeledes introduceret nye testosteronprodukter, der vil være velegnede som depotpræparater med enten kontraktiv effekt i sig selv eller til anvendelse i kombination med GnRH-analoger.

Gonadefunktionen kan i princippet også hæmmes hos både manden og kvinden gennem immunisering mod proteiner, der er involveret i reproduktionsfunktionen, men der er store problemer med individuel variation i immuniseringsgraden og risikoen for induktion af autoimmun sygdom. Således resulterer immunisering af hunaber med zona pellucida-proteiner ikke blot i graviditetsforebyggelse, men også i en autoimmun ooforittilstand, der fører til tab af oocytter og præmatur menopause (7). Immunisering mod proteiner, fx fertilin, der er af betydning for modningen af spermatozoen og blokering af peptidreceptorer for FSH og HCG, synes inden for rækkevidde, men næppe før yderligere 10–15 års udviklingsarbejde. Receptorblokering for LH er ligeledes en mulighed for mandlig kontraception, men dette kræver også supplerende androgen substitution for at undgå indvirkning på muskelmasse, sekundær køns karakter og libido.

Meiosehæmning

Kønscelledannelsen (spermatogenese og oogenese) involverer meiosedannelse, hvorved antallet af kromosomer i cellekernen halveres fra diploid- til haploidstatus ved celledeling. Meiosehæmning er betinget af et specifikt protein lokaliseret i kønscellerne (c-mos). De meioseaktiverende steroler (FF-MAS og T-MAS) er af afgørende betydning for aktivering af meiosen, i hvert fald ved undersøgelser udført på vævskultu-

rer, hvor meioseshæmning er induceret gennem hypoxanthintilføjet. FF-MAS dannes i cumuluscellerne efter FSH-stimulation og synes at virke synergistisk med FSH på den meiotiske proces. Hos mænd har T-MAS formentlig også afgørende betydning for fertilisering og måske også for den sekundære meiotiske deling. I Danmark er der udført et pionerarbejde med identificering og syntetisering af meioseinducerende steroler (8), som formentlig ud fra en tiårshorison vil få klinisk betydning i forbindelse med fertilitetsregulering.



Figur 1 Interventionsmuligheder

Hæmning af implantation

Progesteron inducerer gennem specifik gentranskription en syntese af forskellige endometrieproteiner, der agerer som vækstfaktorer eller bindingsproteiner af betydning for proliferation, sekretion og angiogenese (9). Anvendelsen af antiprogesteron midtcyklisk asynkroniserer som allerede nævnt transformationen fra lutealfase til sekretionsfase og vanskeliggør herved implantation. Den første og indtil nu eneste markedsførte progesteronantagonist, mifepriston, blev beskrevet første gang for mere end 20 år siden.

Foruden at påvirke luteiniseringsprocessen påvirkes også selve implantationsprocessen, hvorved præparatet får særlig kontraktivt potentiale. På grund af politisk modvilje mod denne abortinducerende effekt har markedsføringen af stoffet indtil nu været overordentligt besværligt, men godkendelse af behandlingen er nu sket i et flertal af de europæiske lande og i USA. Den gestagenafgivende spiral (LevoNova®) er særdeles effektiv som implantationsfore-

byggende behandling pga. pseudodecidualisering/atrofi i endometriet (10). Populariteten er fortsat stigende, og anvendelse af forskellige nye varianter må forudses at være aktuel over en kommende 10–15-årig periode.

Implantationsmuligheden er ligeledes afhængig af glukokortikoiddannelsen i endometriet og dannelse af mikrostrukturer, pinopodier, der består af oplæring af endometriemråder, hvor mikrovilli samtidig forsvinder. Det er i disse områder, at blastocysten adhærer i intervallet fra dag LH + 5 til LH + 7, og dannelsen påvirkes af progesteron og anti-progesteron. Reguleringen af implantationen gennem disse mekanismer er blevet belyst bl.a. gennem en betydningsfuld dansk indsats (11, 12) og må formodes inden for de næste 10–20 år at resultere i kliniske kontraceptionsmuligheder.

Retroaktiv kontraception (fortrydelsespiller)

En fortsat høj abortkvotient i mange lande, også her i Danmark, samt 260.000 aborter, der alene i Europa årligt foretages under medicinsk usikre forhold, skærper behovet for fortrydelsesmetoder og mulighederne for menstruationsregulering. Høje doser østrogen kan anvendes som fortrydelsespille, men medfører bivirkninger i form af kvalme og opkastning, og behandlingen skal foretages gennem fem døgn. Den såkaldte Yuzpes behandling, der består af 2 × 2 doser højdosis kombinationspiller indtaget med 12 timers interval, er den mest anvendte be-

handling. Indtagelsen forebygger ca. 75 % af de forventede graviditeter, men de gastrointestinale bivirkninger er ikke negligeable. Mere effektivt synes ren gestagenindtagelse med levonorgestrel (0,75 mg × 2) eller antiprogesteron (10 mg mifepriston) at være, og bivirkningerne er færre. Det er for nylig godkendt herhjemme, at medicin til gestagenbehandling kan fås i håndkøb. I et perspektiv på 5–10 år er der ingen tvivl om, at disse behandlingsmuligheder vil blive tiltagende klinisk attraktive (13, 14).

Menstruationsregulering (kontragestation)

Der er et metodologisk sammenfald og en glidende klinisk overgang mellem menstruationsregulering og anvendelsen af medicinsk abort. Induktion af menstruation på baggrund af afbrydelse af implantation og en efterfølgende meget tidlig abort kan gennemføres ved anvendelse af antiprogesteron i kombination med prostaglandin. I en WHO-multicenterundersøgelse er der opnå-

et succesrate på 97 % ved menstruationsinduktion hos kvinder behandlet < 11 dage efter udebleven blødning (15). En senere WHO-undersøgelse har vist, at mifepriston i en dosis på helt ned til 200 mg kombineret med en prostaglandinanalogue er effektivt til menstruationsregulering/abortinduktion efter op til 35 dages menostasi (16). Skønt behandlingen således har et acceptabelt fertilitetsregulerende potentiale, vil menstruationsregulering formentlig af politiske, etiske og legale grunde ikke blive anvendt i større målestok i de næste 5–10 år. Et praktisk problem ved metoden, hvis den anvendes som forebyggelse, er, at der efterfølgende kan opstå blødningsforstyrrelser, der gør det besværligt at administrere den gennem flere cykli. En teoretisk, men mere usikker mulighed for anvendelse af kontragestation er immunisering mod trofoblastceller med monoklonalt antistof. Problemerne med metoden er identiske med de beskrevne for anden kontraktiv vaccination.

Barrieremetoder

Et estimeret antal nye tilfælde af seksuelt overførte infektioner på 125 mio. årligt, og en forudsigelse af antallet af hiv-inficerede personer til at være flere end 45 mio. i 2005 gør fortsat anvendelsen af kondom- og pessarmetoder aktuel. Nye spermicide produkter med samtidig virucid hiv-effekt, baseret på bl.a. non-nukleoside inhibitorer af hiv-I-revers transkriptase, er på vej til afløsning af det hidtil mest anvendte spermicid, nonoxynol-9 (17). Metaanalyse af nonoxynoleffekten på bakterielle, *Chlamydia*- og hiv-infektioner viser nogen beskyttelse mod bakteriel og *Chlamydia*-infektion, hvorimod en virucid effekt ikke er klart påvist (18). Man må forudse, at et betydeligt klinisk udviklingsarbejde er nødvendigt, før en rationel farmakoterapeutisk vurdering kan afgøre, om profylaktisk anvendelse af spermicide midler med bred antibiotisk/antiviral effekt er hensigtsmæssig.

Konklusion

Selv med en avanceret krystalkugle er det ved indgangen til dette århundrede svært at få øje på den ideale kontractionsform, men nogle af de vigtigste krav til den optimale standard er sikkerhed, langtidseffekt,

reversibilitet, bivirkningsfrihed, smittedesættelse for seksuelt overførte sygdomme, en anvendelse, der er uafhængig af samlejet og en 100 % brugeraccept. Det sidste forhold skal ses i sammenhæng med konklusionen på konferencen The International Conference on Population and Development (ICPD) i Cairo, 1994: *Reproductive health is a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity, in all matters relating to the reproductive system and its processes.*

Udviklingsområdet for kontraktion er komplekst, og udgifterne uhyre store, men det står klart, at fremskridt inden for medicinsk teknologi og inden for reproduktionsbiologien i særdeleshed giver muligheder for nye og forbedrede metoder. Det kliniske mål er naturligvis graviditet og fødsel under de bedst tænkelige omstændigheder. Inden for en 5–10-årig periode kan man forudse introduktion af nye raffinerede udgaver af konventionel kontraktion såsom p-piller med nye hormonkomponenter, «designer-p-piller», forbedrede mini-piller med nye gestagener eller antiprogesteroner, hormonimplantater og andre alternative administrationsformer, formentlig en p-pille til mænd, større mulighed for fortyndelsespiller, og kontragestation baseret på anvendelse af antiprogesteron samt barrieremetoder, der giver forbedret beskyttelse over for seksuelt overført infektion. Inden for en længere tids-horisont på 10–20 år vil der formentlig være markedsført GnRH- og inhibinanalogue, peptidreceptorblokerer for FSH og HCG, meiose- og spermatogeneseregulatorer samt nye metoder til hæmning af implantationen. På dette tidspunkt er scenariet graviditet efter valg og ikke tilfældigt, men samtidig må det forudses, at befolkningstilvæksten i mange lande bliver negativ, og afstanden mellem kvindens måske eneste fødsel og menopause formindskes.

Litteratur

1. Morell V. Evolution of sex: a new look at monogamy. *Science* 1998; 281: 1982–3.
2. World Health Organisation. Life in the 21st century a vision for all. I: The world health report. Geneva: WHO, 1998: 120.
3. Baird DT. Potential contraceptive effects of antigestogens. I: Donaldson M, Dorflinger L, Brown SS, Benet LZ, eds. Clinical applications of mifepristone (RU 486) and other antiprogestins.

Washington DC: National Academy Press, 1993: 148–83.

4. Gemzell-Danielsson K, Swahn M-L, Svalander P, Bygdeman M. Early luteal phase treatment with mifepristone (RU 486) for fertility regulation. *Hum Reprod* 1993; 8: 870–3.
5. McDonnell DP, Clemm DL, Hermann T, Goldman ME, Pike JW. Analysis of estrogen receptor function in vitro reveals three distinct classes of antiestrogens. *Mol Endocrinol* 1995; 9: 659–69.
6. Martin CW. Cross cultural acceptability of hormonal male contraception. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 167 (suppl 76): P72.62.
7. Feng H, Sandlow JI, Sparks AE, Sandra A. Development of an immun contraceptive vaccine. Current status. *J Reprod Med* 1999; 44: 759–65.
8. Byskov AG, Baltens M, Andersen CY. Meiosis-activating sterols: background, discovery, and possible use. *J Mol Med* 1998; 76: 818–23.
9. Lessey BA. The use of integrins for the assessment of uterine receptivity. *Fertil Steril* 1994; 61: 812–4.
10. Luukkainen T, Toivonen J. Levonorgestrel-releasing IUD as a method of contraception with therapeutic properties *Contraception* 1995; 52: 269–76.
11. Bentin-Ley U, Sjogren A, Nilsson L, Hamberger L, Larsen JF, Horn T. Presence of uterine pinopodes at the embryo-endometrial interface during human implantation in vitro. *Hum Reprod* 1999; 14: 515–20.
12. Bentin-Ley U, Lindenberg S, Horn T, Larsen JF. Ultrastructure of endometrial epithelial cells in a three-dimensional cell culture system for human implantation studies. *J Assist Reprod Genet* 1995; 12: 632–8.
13. Ho PC. Emergency contraception: methods and efficacy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000; 12: 175–9.
14. Ellertson C, Shochet T, Blanchard K, Trussell J. Emergency contraception: a review of the programmatic and social science literature. *Contraception* 2000; 61: 145–86.
15. World Health Organization Task Force on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. Menstrual regulation by mifepristone plus prostaglandin: results from a multicentre trial. *Hum Reprod* 1995; 10: 308–14.
16. World Health Organisation Task Force on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. Special Programme of Research, Development and Research Training. Comparison of two doses of mifepristone in combination with misoprostol for early medical abortion: a randomised trial. *BJOG* 2000; 107: 524–30.
17. D'Cruz OJ, Uckun FM. Novel derivatives of phenethyl-5-bromopyridylthiourea and dihydroalkoxybenzylloxypyrimidine are dual-function spermicides with potent anti-human immunodeficiency virus activity. *Biol Reprod* 1999; 60: 1419–2.
18. Cook RL, Rosenberg MJ. Do spermicides containing nonoxynol-9 prevent sexually transmitted infections? *Sex Transm Dis* 1998; 25: 144–50. ○

Annonsen