

nella, väl fungerande kvalitetsregister. Användarna av databasjournal och kvalitetsregister är landets kliniker. Enda möjligheten för integration är samarbete mellan databasjournalerna och kvalitetsregistren, och att användarna kräver och specificerar detta.

Lösningarna återfinns inte vid skrivborden, i diskussioner, via utredningar eller i sammanträdesrum utan måste utformas och testas i praktiska projekt.

Konklusion

Undersökningen visar att de från förspråkare för databasjournal ofta föreslagna samarbetsformerna gentemot de nationella kvalitetsregistren fallerar. Den av datajournalen automatiskt genererade databasen går i normalfallet inte att sammanställa till en nationell databas. De lokala klinikerna klarar generellt inte att lägga in registerprotokollen i sina datajournaler och exportera dem i korrekt format.

Med integration skulle väsentliga patientuppgifter alltid finnas på rätt ställe, dubbelarbete skulle bortrationaliseras och förutsättningarna för bättre och rationellare vård skulle öka:

- Enkätundersökningen visar att registerhållarna för nationella kvalitetsregister anser att integrering-koppling gentemot databasjournaler har en avgörande betydelse för registrens möjlighet att verka rationellt och effektivt framöver.
- Datajournalföretagen skapar det kunden kräver och betalar för.
- Enda möjligheten för integration är samarbete mellan databasjournalerna och kvalitetsregistren, och att användarna kräver och specificerar detta. •

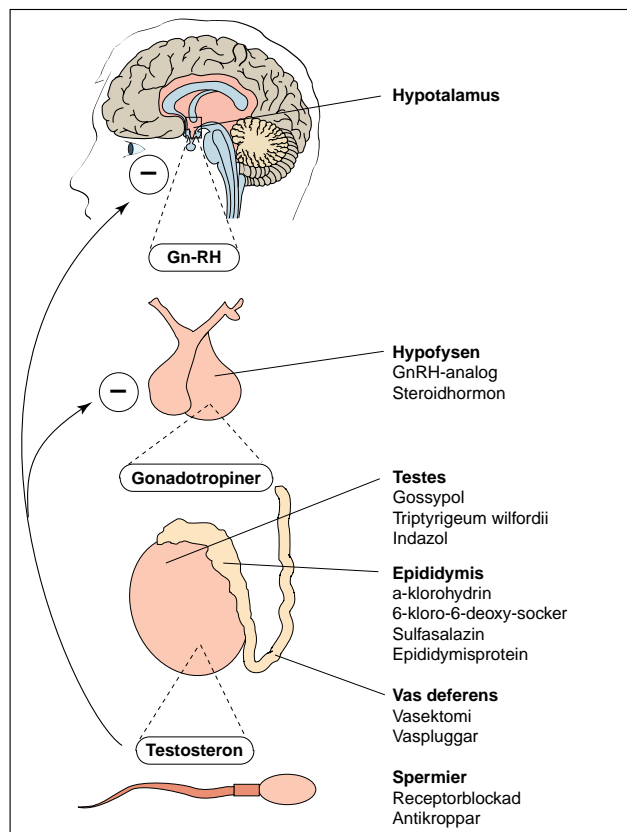
Se även medicinsk kommentar i detta nummer.

Efter mer än 30 års utvecklingsarbete för att finna ett acceptabelt manligt preventivmedel tyder nu mycket på att det inom 4-5 år finns åtminstone ett, men sannolikt flera, alternativ för manlig antikonception. Den mest intensiva forskningen görs för att skapa ett hormonellt baserat medel – »p-spruta» – för män. Flera studier har visat att androgener, med eller utan tillägg av gestagener, är effektiva och väl tolererade preventivmedel.

Under senare år har intresset hos allmänheten för manlig antikonception ökat. Kravet från männen att tillsammans med sin partner få dela ansvaret för familjeplaneringen blir allt tydligare. I en undersökning som gjordes i Sverige [1] önskade 70 procent av männen i de 350 tillfrågade paren använda hormonellt baserat preventivmedel, om sådant fanns tillgängligt. Kvinnorna var betydligt mer tveksamma till att låta sina män använda hormoner och att sköta familjeplaneringen.

Med täta oregelbundna intervall kommer larmrapporter om olika preventivmedels farlighet [2]. Resultatet brukar bland annat bli ett ökat aborttal, delvis på grund av att inget manligt alternativ finns att tillgå. Många kvinnor upplever dessutom oacceptabla biverkningar av befintliga preventivmedel och saknar realistiska manliga alternativ.

P-spruta för män kan vara i bruk inom fem år



Figur 1. Möjliga angreppspunkter för manlig antikonception.

Globalt sett litar en fjärdedel av preventivmedelsanvändande par till manliga tekniker [3]. Kondom används av 10 procent, coitus interruptus av 8 procent och 10 procent är vasektomerade. En preventivmetod skall vara reversibel

Författare

CLAES GOTTLIEB
docent, IVF-enheten Sophiahemmet

ARTHUR AANESEN
medicine doktor, specialtläkare; båda institutionen för kvinnors och barns hälsa, Karolinska institutet och Karolinska sjukhuset.

varför vasktom, eller vasresektion som är ett mer korrekt uttryck, egentligen inte bör räknas. En reanastomosoperation leder ofta till passage av spermier, men mera sällan till graviditet.

Att så många män genomgått steriliseringsoperation eller använder kondom tas till intäkt för att det finns ett intresse och behov hos mannen att delta i familjeplaneringen. Vid de stora befolkningskonferenserna i Mexiko (1993) och Kairo (1994) [4] har man explicit krävt en utveckling av manliga alternativ.

Utvecklingen av manliga preventivmedel är ett angeläget bidrag till försöken att dämpa den snabba befolkningsexplosionen som jorden nu befinner sig i.

I år är vi cirka 6 miljarder invånare på jorden. En siffra som sannolikt kommer att öka till 8 miljarder under den närmaste 20-årsperioden! Dessutom leder de mer än 100 miljoner samlag som sker runt om i världen varje dag till 150 000 legala och illegala aborter dagligen [3].

Den snabbaste befolkningstillväxten och det största antalet aborter sker i utvecklingsländerna. Och i flera kulturer i tredje världen är det inte möjligt att en kvinna sköter familjeplaneringen, utan det måste finnas manliga alternativ för att befolkningsutvecklingen skall kunna påverkas.

Utvecklingen av preventivmedel för män har kommit på efterkälken jämfört med den för kvinnliga preventivmedel. En av de viktigaste orsakerna till detta är att det är betydligt svårare att kontrollera den manliga fertiliteten än den kvinnliga. Spermier bildas kontinuerligt under en process som tar mer än 70 dagar. Det är mer komplicerat att med hjälp av hormoner effektivt störa denna process än att hämma ägglossningen av de befintliga äggen.

För närvarande pågår ett flertal projekt för utveckling av manliga preventivmedel. Vi skall i denna artikel försöka ge en översikt över de möjliga vägar som idag finns att hämma den manliga fruktsamheten och de utvecklingsvägar som är tänkbara.

Angrepp kan sättas in på spermien i samband med ejakulationen, under dess lagringstid i epididymis eller under dess tillblivelse i testikeln; slutligen kan det hormonella spel som är ett villkor för spermieproduktionen manipuleras (Figur 1).

Spermietransporten

Vasktomi innebär att vas deferens delas eller ligeras. Ingreppet bör uppfattas som en definitiv åtgärd. I samband med steriliseringsoperationen

läcker ofta spermieprotein ut i den generella cirkulationen. Resultatet blir initiering av spermieantikroppsproduktion. Efter en reanastomosoperation är sannolikheten därför stor att spermier kan passera i den återställda kanalen, men att dessa på grund av att de är behäftade med antikroppar inte kan komma att befrukta ägget annat än med hjälp av en provrörsbefrukning [5].

Andra långsiktiga hälsorisker i relation till vasktomi har diskuterats. Apstudier på 1970-talet visade att vasktomi kunde öka risken för ateroskleros. Detta kunde dock inte verifieras hos människa [6]. Inte heller fann man i dessa studier någon ökad risk för diabetes eller immunologiska åkommor, vilket man fruktat. En ökad risk för prostatacancer efter vasktomi har allvarligt diskuterats [7]. Senare uppföljningsstudier har inte kunna verifiera denna misstanke [8]. I väntan på prospektiva studier har man emellertid bland annat i USA valt att informera varje presumtiv vasktomikandidat om en möjlig riskökning avseende prostatacancer.

Möjligheten att temporärt blockera passagen i vas deferens, genom vaspluggar, har provats i stora kinesiska material. Via perkutan injektion appliceras en liten droppe silikon eller polyuretan i vas deferens [9]. Den lilla droppen stelnar och resultatet blir azoospermi i 97–98 procent av fallen. Metoden lär vara reversibel, så att pluggen kan avlägsnas och passagen återställas. Inga publicerade studier kan emellertid avfärda möjligheten att spermier, som i 70 procent av vasktomifallen [5], är behäftade med antikroppar.

Epididymis

Efter det att spermien lämnat germinalepitelet tar den sig till epididymis där den lagras i åtminstone två veckor. Under denna period får den sin rörelseförmåga, och genom förändringar i bland annat plasmamembranen förbereds den för att kunna genomgå de slutprocesser som behövs för befruktningen av ägget, kapacitering och akrosomreaktion [10].

Substanser som har sin effekt på den mognande spermien i epididymis påverkar spermiefunktionen och har som fördel att de inte riskerar att ge irreversibla skador på spermieproduktionen.

För spermiers utmognad i bitestikeln, och för att den inte för tidigt skall få sin simförmåga, krävs ett lågt pH [11]. I djurförsök på råttor har nyligen visats att en icke-invasiv protonselektiv vibrations-prob kan hämma upp till 80 procent av protonsekretionen och på så sätt höja pH i bitestikelsekretet [12]. Denna eller liknande tekniker att förändra pH i epididymisvätskan kan bli

ett sätt att sänka den manliga fertiliteten.

Sulfasalazin (Salazopurin) är ett läkemedel som fortfarande används mot inflammatoriska tarmsjukdomar. Korttidsanvändning leder inte sällan till infertilitet hos mannen beroende på att spermiers metabolism påverkas [13], medan långtidsanvändning kan leda till toxisk destruktion av germinalepitelet i testis med irreversibel infertilitet som följd [14]. Möjligheten att förändra molekylerna till en användbar analog för antikonception provas för närvarande.

Två andra substanser som provas är rättgiftet a-klorohydrin [15] och det numera förbjudna sötningsmedlet 6-kloro-6-deoxysocker [16]. Båda substanserna interfererar med sockermetabolismen och därför med spermierörligheten. Båda substanserna har visat sig ge en god antikonceptionell effekt i djurförsök. Men de toxiska effekterna är ännu för stora för att substanserna skall kunna användas på människa. Det finns dock en utvecklingspotential, och derivat av någon av substanserna kan komma att bli ett framtida manligt preventivmedelsalternativ.

Tanken på utveckling av en sorts vaccin för reduktion av manlig fertilitet har initierat flera pilotstudier. Risken för bestående infertilitet eller sterilitet har emellertid stoppat humanförsök. Ett exempel är försök på råttor med immunisering mot epididymisproteinet DE [17]. Detta protein associeras till spermie-membranen under spermiers utmognadsperiod i epididymis, och har sedan betydelse för spermie-äginteraktionen. Immuniseringen skapade specifika antikroppar som ledde till en starkt reducerad spermie-zonabindning. Spermierörlighet, kapaciterings- eller akrosomreaktionsförmåga påverkades inte. Återigen är metoden inte helt säkert reversibel.

Spermieproduktionen i testis

Olika metoder att interferera med spermieproduktionen har provats. Här föreligger dock risk för mutagena effekter och förändringar som leder till bestående infertilitet (sterilitet).

Ett gult vattenlösligt extrakt från bomullsplantan, Gossypol [18], används som effektivt preventivmedel av flera miljoner män i Kina, och preparatet används även sedan ett år i Brasilien. Många erfarenheter av detta preparat samlades redan under 1970-talet [19]. Gossypol verkar genom att hämma mitokondriernas respiratoriska enzym och det testisspecifika laktatdehydrogenaset LDH C-4. Korttidsanvändning ger en funktionshämning av spermier, medan långtidsbehandling kan leda till degeneration av sertoliscellerna, med bestående sterilitet som följd [20, 21].

Metoden är effektiv, men den är inte acceptabel på grund av biverkningar som sterilitet och impotens (10–15 procent), gastrointestinala problem (6–13 procent) och letal hypokalemi (4 procent) [22, 23]. Det finns dock signaler som talar för att molekylen på sikt skall kunna modifieras så att biverkningspanoramet förändras. Ett peroralt manligt preventivmedel kan då komma att utvecklas.

Ett annat kinesiskt örtpreparat är det gula glykosidextraktet från plantan *Tripterygium wilfordii*. Detta extrakt minskar viabiliteten hos epididymala spermier, och motiliteten hos humana spermier [24]. Försök att rena extraktet och modifiera detta pågår [25].

Nitroimidazolderivat används som antibiotika. Detta inhiberar, då det intas i mycket stora doser, spermiers utmognad i epididymis, och kan komma att tjäna som en modell för ett manligt preventivmedel. Toxiciteten vid långtidsanvändning av dessa höga doser hindrar i dag bruk av preparatet, men även denna substans kan komma att stå som modell för en atoxisk och effektiv preventivtablett [26].

Hormonell manlig antikonception

Av alla experimentella och farmakologiska försök som gjorts i att närma sig ett manligt preventivmedel är de hormonella metoderna de som verkar vara mest tidsmässigt närliggande. Basen för det hormonella preventivmedlet är det endokrinologiska samspelet mellan hypotalamus–hypofys–testis. Spermier bildas i testiklarna i en process som tar drygt 70 dygn, och som ger runt 150 miljoner spermier per dygn. Spermieproduktionen kräver en i testikeln lokalt mycket hög androgenkoncentration. Alla försök att på hormonell väg påverka androgenproduktionen har därför

för alltid att även androgen måste tillföras (se Ruta).

Androgener

Androgentillförsel är ett sätt att hämma hypofysens gonadotropininsöndring med inhiberad testosteronproduktion, och samtidigt en garanterat bibehållen hög androgen nivå perifert, som följd.

Ända sedan 1970-talet har försök att hämma spermieproduktionen med androgener provats. Effektiviteten med denna metod visades dock först på 1990-talet då en stor multicenterstudie, i vilken Sverige ingick, publicerades [27]. Testosteronenantat (TE), som var den enda tillgängliga depåberedningen av testosteron, tillfördes som intramuskulära injektioner i en dos om 200 mg varje vecka. De män som uppnådde azoospermi var inte delaktiga i några graviditeter. Eftersom alla männen inte producerade spermier med total avsaknad av spermier följdes undersökningen upp med en studie med samma behandlingsstrategi, men som syftade till att utreda om metoden var effektiv även om det fanns spermier i ejakulatet. Resultatet var upplyftande. Hos de män (98 procent) som nådde ner till en spermiekoncentration om < 3 miljoner spermier/ml uppstod endast 4 graviditeter, vilket motsvarar en säkerhet som väl kan mäta sig med det kombinerade p-pillrets [28]. Testisbiopsier från män som i väntan på vasektomi behandlades med testosteronenantat visade att spermieutmognaden stoppades på ett tidigt stadium i 90 procent av fallen [29].

Dessa banbrytande studier visade att exogent testosteron fungerar bra som preventivmedel med få bieffekter (av vilka en ökad mängd acne var det mest frekventa).

HDL-kolesterol har visats sjunka med 10–15 procent under behandling

kardiovaskulär risk. Dessutom förblev de övriga lipoproteinerna oförändrade [31], frånsett triglyceridnivån som sjönk [28]. Befarade bieffekter på psyke och libido uteblev. Aggressivitet och libidoökning som är exempel på klassiska androgeneffekter utgjorde inget problem. Metoden är en bra princip, men doseringsintervallet med en injektion varje vecka är knappast acceptabelt. Därför pågår studier för utvecklande av mer långverkande testosteronanaloger.

En känd anabol steroid, 19-nortestosteron, har visat sig lika effektiv som testosteronenantat i att leda till azoospermi och kan då ges med tre veckors intervall [32, 33].

Testosteronbuciklat, TB, som är en ny testosteronester ger efter en singelin-

Exempel på androgenbiverkningar

Acne
Gynekomasti
Vätskeretention
Lipidförändringar
Aggressivitet
Prostataförändringar
Libidoförändringar
Leverpåverkan
Ökad hematopoies

jektion azoospermi i samma utsträckning som testosteronenantat [34]. Sannolikt kommer TB att ge en depåeffekt inom tre månader, och kan komma att visa sig vara en lovande kandidat till manlig p-spruta, sannolikt i kombination med gestagener (se nedan).

Implantat med testosteron har provats [35] och ser ut att kunna bli ett trovärdigt alternativ, medan oralt tillfört androgen inte ger en tillräcklig gonadotropinhämning [36]

Androgener i kombination med gestagener

Tiden tills azoo- eller oligozoospermi (< 3 miljoner spermier/ml) uppnås vid tillförsel av testosteron varierar från 3–6 månader [28]. I syfte att förkorta denna period och att öka inciden- sen azoospermi har lyckade försök gjorts med en behandlingskombination bestående av gestagen och testosteron.

En synergistisk effekt av gestagenet och testosteronet på hypofysens aktivitet leder till en säker hämning av gonadotropininsöndringen, och testosteronet utgör samtidigt det androgen-tillskott som de androgenberoende organen behöver. Plasmakoncentrationen av testosteron blir med denna metod

Exempel på androgeneffekter och androgenberoende organ

Androgena effekter

Libido
Aggressivitet
Manlig habitus
Ökad proteinsyntes
Ökad celltillväxt
Ökad celledelningshastighet

Androgenberoende organ

Hud
Prostata
Skelett
Testis (spermieproduktion)
Muskulatur

gått ut på att finna sätt att hämma testikels testosteronproduktion. Låg testosteronkoncentration i testis innebär en utslagen spermieproduktion. Den låga testosteronproduktionen leder i sin tur till negativa effekter i androgenberoende organ, och metoden implicerar där-

med testosteronenantat 200 mg per vecka [30], men endast med 1 procent vid doseringen 100 mg per vecka [31]. Denna kolesterolförändring må vara ett observandum, men ännu är det inte visat att HDL-kolesterolsänkning inducerad av testosteronbehandling utgör en

ANNONS

inte lika hög som vid behandling med enbart androgen, vilket kan uppfattas som en fördel eftersom oron för androgena biverkningar diskuterats (Ruta). Misstankar avseende ökad risk för hjärt-kärlsjukdom och prostatacancer som ett resultat av höga androgennivåer i blodet har emellertid inte kunnat bekräftas.

Flera olika gestagen-androgenkombinationer har provats.

Depoprovera (Depo-medroxy-progesteron-acetat, DMPA), som är ett vanligt kvinnligt preventivmedel (p-sprutan), har i kombination med testosteronenantat visats leda till azoospermi i varierande grad i olika studier, från 53 procent [37] till 100 procent [38]. Rätt vald dos tycks fungera som ett effektivt preventivmedel. Flera studier pågår.

Effekten på spermaprovet av denna behandling liksom vid behandling med enbart testosteronenantat skiljer sig intressant nog mellan kaukasier och asiater. Andelen försökspersoner som uppnådde azoospermi i Asien översteg vida antalet i Europa [28, 39]. Orsaken har förblivit oklar.

Transdermal applikation av dihydrotestosteron i kombination med DMPA ledde inte till azoospermi [40], men behandlingen gav biverkningar i form av behåring av den kvinnliga partnerns buksida [41].

En kombination av cyproteronacetat, som givet ensamt leder till azoospermi [42], och testosteronenantat visade sig i en aktuell studie ge en snabb och bra effekt på spermatogenesisen [43].

Slutligen förefaller det som om oral tillförsel av gestagen i kombination med androgen kan fungera som en antikonceptionsmodell. Oral administration av 0,5 mg levonorgestrel dagligen gav i kombination med TE en snabbare och mer uttalad effekt på spermatogenesisen än TE ensamt [31]. Denna kombination ledde till en tillräcklig oligozoospermi hos 94 procent redan inom tio veckor. Den använda TE-dosen var halva den som behövdes för att inducera grav oligozoospermi när TE gavs ensamt [28]. Tiden tills azoospermi uppnåddes (10 veckor) skall jämföras med de 4–6 månader som det tog med enbart TE. Vinsterna är således en snabbare tillslagstid och en lägre dos tillfört testosteron. De negativa effekterna på lipidbalansen var dock mer uttalade. HDL-kolesterol sjönk med 21 procent. Denna negativa effekt på lipidmetabolismen hade inte desogestrel som givet i en oral dos om 0,3 mg i kombination med 50 mg testosteronenantat intramuskulärt varje vecka ledde till azoospermi hos alla de åtta testade försökspersonerna [44].

En helt oral kombination av cyprote-

ronacetat och testosteronundecanuat har visat sig ge en hygglig hämning av spermieproduktionen utan att leda till metabola förändringar [45], och kommer att provas i större studier.

Studier med kombinationer av androgener och nyare typer av gestagener, till exempel desogestrel, pågår. En tilltalande kombination är dagligt oralt intag av desogestrel kombinerat med testosteronbuciklat givet som intramuskulära injektioner var tredje månad.

GnRH-analoger i kombination med androgener

Suppressionen av gonadotropininsöndringen är ett villkor för den hormonella manliga antikonceptionen. Denna hämning kan förutom med steroidhormontillförsel utövas av analoger till GnRH (gonadotropin-RH). Dessa analoger kan vara av två slag: GnRH-agonister eller GnRH-antagonister.

GnRH-agonist tillfört som nässpray eller subkutant inplantat stimulerar initialt gonadotropinsekretionen, men nedreglerar därefter GnRH-receptorerna med en utebliven stimulering av hypofysen som följd. Ett flertal studier med GnRH-agonisterna decapeptyl, buserelin och nafarelin visade att endast 30 procent av de drygt 110 försökspersonerna nådde ner till en spermiekoncentration under 5 miljoner/ml [46].

De fleråriga försöken med GnRH-agonister, vilka i teorin borde fungera som gonadotropinhämmare, fortsatte i väntan på utvecklingen av GnRH-antagonisterna. De två första generationerna GnRH-antagonister initierade tyvärr en oacceptabelt hög histaminfrisättning och kunde därför inte användas i större sammanhang.

Den andra generationens GnRH-antagonist Nal-Glu gav efter subkutana injektioner vid sidan av den lokala hudreaktionen en snabb utveckling av azoospermi när den gavs i kombination med en låg dos testosteronenantat [47, 48].

Nyligen har den tredje generationens GnRH-antagonist Cetrorelix provats [49]. Dagliga subkutana injektioner med hög dos (10 mg/dag), efter fem dagar följt av dosreduktion till 2 mg per dag, ledde till en snabb och effektiv gonadotropinhämning.

GnRH-antagonist i kombination med TE har också visat sig ge en effektiv hämning av spermatogenesisen inom tolv veckor. Denna hämning kunde sedan bibehållas med hjälp av en låg dos (100 mg/vecka) TE [50]. Detta är en intressant utvecklingsväg.

Psykologiska implikationer

Intervjuer som gjordes med försökspersoner före, under och efter ett års användande av testosteronenantat som

manlig antikonception, samt efteråt med deras partner, visade att 95 procent var nöjda med metoden, 80 procent upplevde en större sexuell frihet och 95 procent skulle rekommendera metoden till andra [opubl data, 1999]. Det fanns också indikationer på en starkare sexuell lust under behandlingen, som beskrivet av både mannen och kvinnan. Detta senare överensstämmer väl med resultaten från en tidigare engelsk studie [51].

Hormonell antikonception och doping

Det är idag ett didaktiskt dilemma att androgener kan verka som ett ofarligt hormonellt antikonceptionsmedel och samtidigt missbrukas som ett farligt dopingmedel. Skillnaden är att de doser testosteron som används för antikonception vida understiger de doser som krävs för muskelbyggande [52]. I dopingsammanhang är det framförallt de 17-a-alkylerade androgenerna som används. Dessa har en flerfaldigt högre androgen effekt än testosteron, dessutom har de en direkt toxisk effekt på germinalepitelcellerna med en bestående sterilitet som följd av missbruk.

Framtidsutsikter

För de närmaste fem åren ser vi en utveckling av manlig hormonell antikonception baserad på en kombination av gestagener och långverkande androgenanaloger. GnRH-antagonisterna kommer också att provas i större sammanhang. De närmaste utvecklingsprojekten i Sverige är kliniska studier av gestagen-androgenkombinationer med olika administrationsätt. Förhoppningsvis finns inom femårsperioden ett allmänt tillgängligt manligt preventivmedel.

Referenser

2. Weiss G. Risk of venous thrombembolism with third-generation oral contraceptives: A review. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 295-301.
3. World Health Organization, Special programme of research, development and research training in human reproduction. *Biannual report 1992*. Genève: WHO, 1992.
4. Bernal-Delgado E, Latour-Perez J, Pradas-Arnal F, Gomez-Lopez LI. The association between vasectomy and prostate cancer: a systematic review of the literature. *Fertil Steril* 1998; 70: 191-200.
5. Chen ZW, Gu YQ, Zou P, Liang XW, Wu ZG, Yin EJ et al. Safety and efficacy of percutaneous injection of polyurethane elastomer (MPU) plugs for vas occlusion in man. *Int J Androl* 1992; 15: 468-72.
6. Aanesen A. Gaba and human spermatozoa: Characterization and regulation of gaba transport proteins. *Acta Physiologica Scandinavica* 1998; 163 suppl: 642.
7. Breton S, Smith PJS, Lui B, Brown D. Acidification of the male reproductive tract by proton pumping (H⁺-ATPase). *Nature Medicine* 1996; 4: 470-2.
8. Giwercman A, Skakkebaek NE. The effect

- of salicylazosulphapyridine (Sulphasalazine) on male fertility. A Review. *Int J Androl* 1986; 9: 38-52.
17. Ellerman DA, Brantua VS, Martinez SP, Cohen DJ, Conesa D, Cuasnicu PS. Potential contraceptive use of epididymal proteins: immunization of male rats with epididymal protein DE inhibits sperm fusion ability. *Biol Reprod* 1998; 59: 1029-36.
 18. Longmore J. Cottonseed oil; its coloring matter, mucilage and description of a new method of recovering the loss occurring in the refining process. *Journal of Society of Chemical Industry* 1986; 5: 200-5.
 25. Waites GMH. Male fertility regulation: challenges for year 2000. *Br Med Bull* 1993; 49: 210-21.
 27. WHO task force on methods for the regulation of male fertility. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoo spermia in normal men. *Lancet* 1990; 336: 955-9.
 28. WHO task force on methods for the regulation of male fertility. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoo spermia and oligozoospermia in normal men. *Fertil Steril* 1996; 65: 821-8.
 29. Zhengwei Y, Wreford NG, Royce P, de Kretser DM, McLachlan RI. Stereological evaluation of human spermatogenesis after suppression by testosterone treatment: heterogeneous pattern of spermatogenic impairment. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1284-91.
 31. Bebb RA, Anawalt BD, Christensen RB, Paulsen CA, Bremner WJ, Matsumoto AM. Combined administration of levonorgestrel and testosterone induces more rapid and effective suppression of spermatogenesis than testosterone alone: a promising male contraceptive approach. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 757-62.
 33. Behre HM, Nashan D, Hubert W, Nieschlag E. Depot-gonadotropin-releasing hormone agonist blunts the androgen-induced suppression of spermatogenesis in a clinical trial of male contraception. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 84-90.
 35. Handelsman DJ, Conway AJ, Boylan LM. Suppression of human spermatogenesis by testosterone implants. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 175: 1326-32.
 38. 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* 1988; 11: 265-76.
 44. Wu FC, Balasubramanian R, Mulders TM, Coelingh-Bennink HJ. Oral progestogen combined with testosterone as a potential male contraceptive: additive effects between desogestrel and testosterone enanthate in suppression of spermatogenesis, pituitary-testicular axis and lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 112-22.
 45. Meriggiola MC, Bremner WJ, Costantino A, Pavani A, Capelli M, Flamigni C. An oral regimen of cyproterone acetate and testosterone undecanoate for spermatogenic suppression in men. *Fertil Steril* 1997; 68: 844-50.
 49. Behre HM, Kliesch S, Puhse G, Reissmann T, Nieschlag E. High loading and low maintenance doses of a gonadotropin-releasing hormone antagonist effectively suppress serum luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and testosterone in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1403-8.

En fullständig referenslista kan erhållas från Claes Gottlieb, Kiselgränd 1, 167 64 Bromma.

Summary

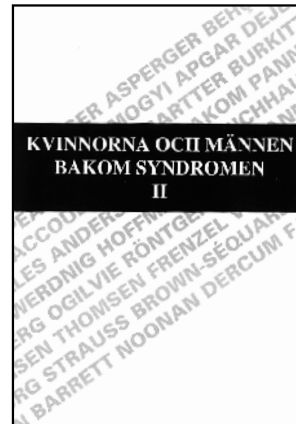
Male contraception; an update

Claes Gottlieb

Läkartidningen 1999; 96: 4039-44.

After more than two decades of attempts to develop a safe male contraceptive, the goal now seems attainable. Spermatogenesis, which is dependent on endogenous testosterone production in the testes, may be controlled by such exogenous steroid hormones as testosterone, gestagens, or combinations of them. The recent development of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonists has provided an added means of depressing testosterone production. Other targets for interference with male fertility are the germinal epithelium (e.g. using the cottonseed oil product, Gossypol, or Tripterygium Wilfordii extract), or the maturing sperm in the epididymis (using immunoactive substances).

Correspondence: Associate Professor Claes Gottlieb, Kiselgränd 1, SE-167 64 Bromma, Sweden.



Ännu en syndrombok!

- Boken "Mannen bakom syndromet" har fått en efterföljare: "Kvinnorna och männen bakom syndromen" med 70 artiklar som publicerats i *Läkartidningen* under perioden 1990–1996. Den tar upp namn som Asperger, Bichat, Fanconi och Waldenström. Här finns också män "bakom metoden", exempelvis Doppler och Röntgen.

- Denna bok omfattar 248 sidor och är rikt illustrerad, även med färgbilder. Därtill finns en sammanställning (i förminskat utförande) av de uppskattade tidningsomslag som hör till serien. Priset är 190 kronor + porto (60 kronor).

Beställ här:

..... ex "Kvinnorna och männen bakom syndromen" à 190 kronor + porto.

BESTÄLLARE.....

ADRESS.....

POSTNUMMER/POSTADRESS

Insändes till *Läkartidningen*, Box 5603, 114 86 Stockholm.

Telefax 08-20 76 19