

5 Hormonelle Kontrazeption beim Mann

Michael Zitzmann

Die allgemeine Akzeptanz und Beliebtheit der Kontrazeptiva für die Frau ist bekannt. Warum sollte man dann nach empfängnisverhütenden Methoden für den Mann suchen, zusätzlich zu den vorhandenen wie Kondomen oder Vasektomie? Frauen verlangen mehr und mehr, und dies dokumentieren nicht zuletzt die Weltbevölkerungskonferenzen der letzten Jahre, dass Männer nicht nur die Vorteile der Kontrazeption genießen, sondern auch die Risiken der medikamentösen Empfängnisverhütung teilen. Dies ist durchaus ein Ausdruck für Recht auf die Integrität des weiblichen Körpers, besonders wenn man sich vor Augen hält, dass jährlich mehrere hunderttausend Frauen an illegalen oder nicht *lege artis* durchgeführten Schwangerschaftsabbrüchen sterben (Alan Guttmacher Institute 2003).

Männer artikulieren auch immer häufiger den Wunsch, ihre reproduktiven Kapazitäten selbst zu regeln und eine aktivere Rolle in der Familienplanung zu übernehmen. In größeren, repräsentativen Umfragen sind 50 bis 70 Prozent der Männer in Ländern Europas, Nord- und Südamerikas, Australiens und Asiens bereit, neue, auch pharmakologische, Methoden zur Kontrazeption vonseiten des Mannes anzuwenden (Heinemann et al. 2005). Entgegen mancher Skepsis würden Frauen ihren Partnern dabei auch durchaus vertrauen (Glasier et al. 2000). Die Nachfrage nach Methoden für den Mann besteht also: Wie kann jetzt ein zuverlässiges Produkt geschaffen werden, und wo bleibt es denn nun, nach all den Jahren der Forschung?

5.1 Anforderungen

Die Anforderungen an eine pharmakologische Methode der Empfängnisverhütung für Männer sind hoch, denn es geht nicht darum, eine Krankheit zu behandeln und damit innerhalb des Medikationszeitraumes eventuelle Nebenwirkungen einer Substanz in Kauf zu nehmen oder, wie bei der Frau, den eigenen Organismus vor den Risiken einer Schwangerschaft zu schützen. Vielmehr steht im Fokus, dass ein ansonsten gesunder Mann sich gegenüber einer Substanz exponiert, um eine Schwangerschaft bei seiner Partnerin zu verhindern. Solch eine Methode sollte daher frei von unerwünschten Nebenwirkungen sein und insbesondere keinen unerwünschten Einfluss auf die Sexualität, wie eben das „männliche Befinden an sich“ (den Eugonadismus), Libido und erektile Funktion ausüben.

Darüber hinaus sind ein schneller Wirkungseintritt sowie eine vergleichbare Effektivität gegenüber von Frauen angewandten Methoden erforderlich. Die Methode muss darüber hinaus auch nicht nur für den Mann selbst, sondern auch für seine Partnerin akzeptabel in Hinblick auf Sicherheit und Anwendbarkeit sein. Die Reversibilität bezogen auf die Zeugungsfähigkeit bei dieser Methode stellt einen weiteren erforderlichen Eckpunkt bei der Entwicklung solch einer pharmakologischen Empfängnisverhütung beim Mann dar.

Teratogene Effekte und andere Schädigungen der Nachkommen müssen ausgeschlossen werden. Zudem muss eine solche Methode relativ leicht zugänglich und finanziell den anderen Kontrazeptiva annähernd ähnlich sein. Es ist daher kein Wunder, dass zahlreiche bisherige pharmakologische Versuche zur männlichen Kontrazeption solch ein Anforderungsprofil nicht erfüllen können.

Bis hin zur Phase der klinischen Testung hat es bisher nur die hormonelle Kontrazeption gebracht, d.h. eine Methode, die den Einsatz von Sexualsteroiden oder Releghormonen der hypothalamisch-hypophysär-gonadalen Achse beinhaltet.

5.2 Wirkprinzip

Die ersten Ansätze zur hormonellen Kontrazeption für den Mann gehen zurück bis in die Zeit der Einführung der oralen Kontrazeptiva für die der Frau. Die Wirkungsweise beruht auf demselben Prinzip: Eine Unterbrechung des zwischen Hypothalamus, Hypophyse und Gonaden bestehenden endokrinen Regelkreises.

Unter physiologischen Bedingungen regen das follikelstimulierende Hormon (FSH) der Hypophyse und das unter dem Einfluss von luteinisierendem Hormon (LH) in den Leydig-Zellen gebildete Testosteron die Sertoli-Zellen an, für den regelrechten Ablauf der Spermatogenese in den Samenkanälchen verantwortlich zu sorgen. So können sich aus den Spermatogonien – den Keimbahn-Stammzellen des Hodens – durch mehrfache Teilungen und über zahlreiche Entwicklungsstufen elongierte Spermatozoen bilden (Spermatogenese).

Beim gesunden Mann beträgt ihre Zahl im Ejakulat mindestens 40 Millionen. Eine Azoospermie zu erreichen, ist das Ziel der hormonellen Empfängnisverhütung. Durch Unterdrückung von FSH allein eine Suppression der Spermatogenese erreichen zu können (im Prinzip ein richtiger Ansatz, weil die Sertolizellen unter der Kontrolle des FSH einen wesentlichen Anteil an der Spermatogenese haben), reicht jedoch nicht aus, weil das intratestikuläre Testosteron einen beträchtlichen Anteil an der Aufrechterhaltung der Spermatogenese hat, parakrin und durch Bindung an Androgenrezeptoren der Sertolizellen.

Die intratestikuläre Testosteronproduktion ohne externe Substitution zum Erliegen zu bringen, ginge aber auch mit Verlusten der extratestikulären Wirkung des Testosterons einher: ein Hypogonadismus entstünde.

Testosteron ist nun nicht nur für den männlichen Phänotyp verantwortlich, sondern reguliert auch im Feedback zwischen Testes und Hypothalamus/Hypophyse die Sekretion der Gonadotropine LH und FSH. Daher ist Testosteron selbst das Hormon erster Wahl zur Kontrazeption des Mannes: Es unterdrückt die Gonadotropinsekretion und erhält gleichzeitig den Eugonadismus. Eine vollständige Suppression der Gonadotropine ist erforderlich, um die Spermatogenese effektiv auszuschalten. Dazu

reicht Testosteron allein oft nicht aus (es gibt ethnische Unterschiede), sodass eine weitere, die Gonadotropine unterdrückende Substanz mit dazu appliziert werden muss. Das war bis heute vorzugsweise ein Progesteronderivat oder Gestagen. Abbildung 1 erläutert dies zusammenfassend (Übersichtsartikel: Anderson u. Baird 2002; Nieschlag et al. 2003).

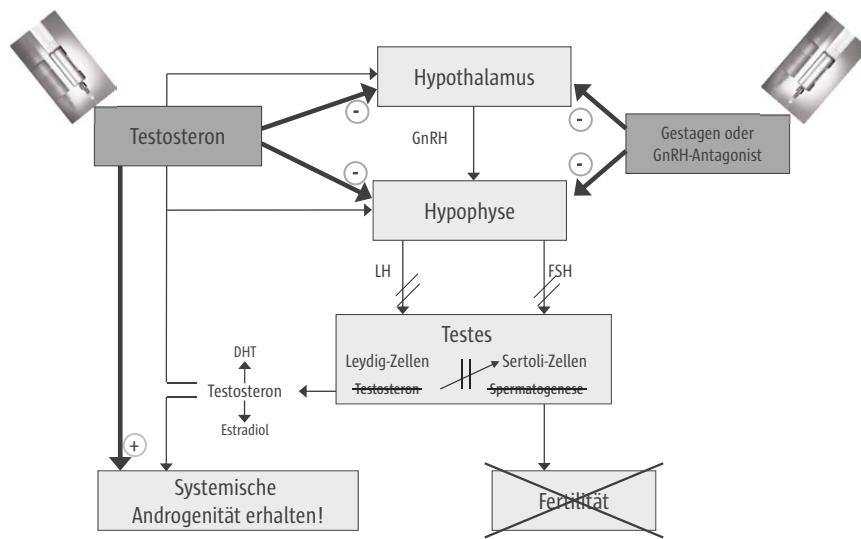


Abb. 1 Prinzip der hormonellen männlichen Kontrazeption. Schematische Darstellung des Regelkreises zwischen Hypothalamus, Hypophyse und Testes und hemmende Wirkung von exogenem Testosteron und Gestagen/GnRH Antagonist auf die Hodenfunktion mit Ersatz der extratestikulären Testosteronwirkung. GnRH = Gonadotropinfreisetzungshormon; DHT = Dihydrotestosteron; LH = lutenisierendes Hormon; FSH = follikelstimulierendes Hormon

5.3 Multizentrische Studien und Nebenwirkungen

Die meisten frühen Studien stellten Demonstrationen des Wirkprinzips dar und waren monozentrisch. Dies hatte den Vorteil, genaue Protokolle ohne den Bias verschiedener Zentren verfolgen zu können, die Anzahl der Teilnehmer war damit aber naturgemäß eingeschränkt. Finanzielle Hürden stellten ebenfalls Probleme bei der Realisierung dar. Erst in den letzten Jahren wurden multizentrische Studien mit langwirksamen, injizierbaren Testosteronpräparaten (vor allem Testosteronundecanoat) durchgeführt, die eine hohe Anzahl von Teilnehmern und eine detaillierte Auswertung der Effektivität, Reversibilität und der Nebenwirkungen ermöglichten. Dabei haben sich als Gestagene sowohl Etonogestrel, Desogestrel als auch Norethisteron in Kombination mit o.g. Testosteronestern bewährt. Die Testosteronpräparate wurden intramuskulär injiziert, die Gestagene oral verabreicht, subkutan implantiert, oder injiziert (Hay et al. 2005; Brady et al. 2006; Mommers et al. 2008). Die letztere Studie war placebo-kontrolliert und konnte die bisher beobachteten Nebenwirkungen, die auf geringem Niveau vorhanden waren, bestätigen: Nachtschweiß, Verminderung der Libido, Gewichtszunahme zeigen sich bei ca. 10% der Teilnehmer

(Mommers et al. 2008). Viele dieser Effekte werden auf pro-inflammatorische und anti-androgene Effekte der Gestagene zurückgeführt (Zitzmann et al. 2005). Insgesamt war das Nebenwirkungsspektrum noch tolerabel, wie auch die relativ niedrigen Raten an Studienabbrechern zeigen. Allerdings steht die Prüfung von Langzeiteffekten noch aus, weil bisher kaum eine Studie mehr als ein Jahr dauerte. Diese Untersuchungen werden sich aber erst lohnen, wenn die endgültigen Steroidkombinationen, Applikationsformen und Dosierungen feststehen.

5.4 Effektivität

Es gibt bisher nur eine große, aussagefähige Studie zur Effektivität der moderneren Ansätze zur hormonellen Kontrazeption. Bei über 1.000 chinesischen Paaren wurde Testosteronundekanoat als Alleinmedikation ohne Gestagen getestet (Asiaten sind wahrscheinlich aufgrund von Androgenrezeptorpolymorphismen empfänglicher für diese Art der hormonellen Kontrazeption und benötigen im Gegensatz zu Kaukasiern nicht unbedingt ein zusätzliches Gestagen). Zugelassen für die Effektivitätsphase von 2 Jahren wurden Männer mit weniger als 1 Million Spermien pro Milliliter im Ejakulat. Der Pearl-Index wurde mit 1,1 berechnet, was dem von oralen Kontrazeptiva bei der Frau entspricht (Gu et al. 2009).

5.5 Reversibilität

Es ist essenziell, dass eine Methode zur hormonellen Empfängnisverhütung beim Mann reversibel ist. Kürzlich wurden dazu die Daten bisheriger Studien durch die beteiligten Forscher, die sich alljährlich treffen, um Erfahrungen auszutauschen und Studien zu planen/auszuwerten, in der Zeitschrift *Lancet* publiziert. Insgesamt waren über 1.500 Männer involviert und eine multivariate Cox-Regressions-Analyse zeigte, dass die Wahrscheinlichkeit auf eine komplette Erholung der Spermatogenese innerhalb eines Jahres bei 90% und innerhalb von zwei Jahren bei 100%. Einflussfaktoren auf die Geschwindigkeit der Erholung der Spermatogenese waren auch Ethnizität, hohe Spermatogeneserate zu Beginn der Studie und Länge der Studie. Insgesamt konnte gezeigt werden, dass die hormonelle Kontrazeption in jedem Fall reversibel ist und lediglich die Zeit bis zur vollständig erholten Spermatogenese durch Begleitfaktoren beeinflusst wird (Liu et al. 2006).

5.6 Aktueller Stand der Dinge

Weltweit wurde im März 2001 eine weitere Effektivitäts-Studie, die von der WHO und CONRAD initiiert wurde und die die größte Anstrengung auf diesem Gebiet bisher darstellte, gestoppt: als Zentren in Deutschland waren Halle und Münster involviert. Die Medikationskombination war Testosteronundekanoat 1.000 mg und Norethisteronanthat 200 mg alle 8 Wochen i.m. Insgesamt zeigten sich, trotz der hohen Testosterondosis, Symptome des Hypogonadismus wie Depressivität, Libidoverlust, Nachtschweiß. Dies scheint man dem anti-androgen wirksamen Norethisteron zuschreiben zu können. Es waren ungefähr 10–15% der Männer von dieser Problematik betroffen: eine nicht akzeptable Beobachtung. Der Trend zu diesen Beobachtungen,

der schon früher bestand, scheint sich hier bei dem im Vergleich deutlich älteren Studienkollektiv fortzusetzen.

Über neue Wege der männlichen Kontrazeption wird man also diskutieren, eine Kombination aus Testosteron und Gestagen wird wahrscheinlich nicht realisierbar sein, sondern eher eine Kombination aus langwirksamen GnRH-Antagonisten und Testosteron.

Fazit für die Praxis

Die Industrie als Sponsor hat sich aus der Forschung für die hormonelle Kontrazeption beim Mann zurzeit zurückgezogen. Bedeutet das das „Aus“ für die „Pille für den Mann“ oder wie geht es weiter? Die Industrie hatte einige Strukturveränderungen zu verkraften und nutzte den Wunsch der WHO nach mehr eigener Kontrolle dazu, eine abwartende Haltung einzunehmen. Die Forschung zur Entwicklung eines solchen Präparates geht nun mithilfe gemeinnütziger Organisationen weiter. Wann ist mit einer Markteinführung zu rechnen? Umfragen der bisher beteiligten Pharmafirmen haben im Gegenteil ergeben, dass die Akzeptanz sehr hoch ist. Etwa 80 bis 90 Prozent der Männer würden sich danach für ein solches Kontrazeptivum interessieren – und ebenso viele Frauen. Wirklich anwenden will es laut Umfragen die Hälfte aller befragten Paare. Die Pille für den Mann böte eine Möglichkeit, mehr Verantwortung zu übernehmen. Eine Markteinführung in unserer Region ist nach dem Stopp der letzten großen Studie in weite Ferne gerückt. Für die tägliche Praxis ist die „off-label“-Anwendung der Präparate auf keinen Fall empfohlen.

Literatur

- Alan Guttmacher Institute (ed.) (2003) In their own right: Addressing the sexual and reproductive health needs of men worldwide, New York; www.guttmacher.org
- Anderson RA, Baird DT (2002) Male contraception. *Endocr Rev* 23, 735–762
- Brady BM, Amory JK, Perheentupa A, Zitzmann M, Hay CJ, Apter D, Anderson RA, Bremner WJ, Pollanen P, Nieschlag E, Wu FC, Kersemaekers WM (2006) A multicentre study investigating subcutaneous etonogestrel implants with injectable testosterone decanoate as a potential long-acting male contraceptive. *Hum Reprod* 21, 285–294
- Glasier AF, Anakwe R, Everington D, Martin CW, van der Spuy Z, Cheng L, Ho PC, Anderson RA (2000) Would women trust their partners to use a male pill? *Hum Reprod* 15, 646–649
- Gu Y, Liang X, Wu W, Liu M, Song S, Cheng L, Bo L, Xiong C, Wang X, Liu X, Peng L, Yao K (2009) Multicenter contraceptive efficacy trial of injectable testosterone undecanoate in Chinese men. *J Clin Endocrinol Metab* 94, 1910–1915
- Hay CJ, Brady BM, Zitzmann M, Osmanagaoglu K, Pollanen P, Apter D, Wu FC, Anderson RA, Nieschlag E, Devroey P, Huhtaniemi I, Kersemaekers WM (2005) A multicenter phase IIb study of a novel combination of intramuscular androgen (testosterone decanoate) and oral progestogen (etonogestrel) for male hormonal contraception. *J Clin Endocrinol Metab* 90, 2042–2049
- Heinemann K, Saad F, Wiesemes M, White S, Heinemann L (2005) Attitudes toward male fertility control: results of a multinational survey on four continents. *Hum Reprod* 20, 549–556
- Liu PY, Swerdloff RS, Christenson PD, Handelsman DJ, Wang C (2006) Hormonal Male Contraception Summit Group. Rate, extent, and modifiers of spermatogenic recovery after hormonal male contraception: an integrated analysis. *Lancet* 367, 1412–1420
- Nieschlag E, Zitzmann M, Kamischke A (2003) Use of progestins in male contraception. *Steroids* 68, 965–972 Review
- Mommers E, Kersemaekers WM, Elliesen J, Kepers M, Apter D, Behre HM, Beynon J, Bouloux PM, Costantino A, Gerbershagen HP, Grønlund L, Heger-Mahn D, Huhtaniemi I, Koldewijn EL, Lange C, Lindenberg S,

- Meriggiola MC, Meuleman E, Mulders PF, Nieschlag E, Perheentupa A, Solomon A, Väisälä L, Wu FC, Zitzmann M (2008) Male hormonal contraception: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 93, 2572–2580
- Zitzmann M, Erren M, Kamischke A, Simoni M, Nieschlag E (2005) Endogenous progesterone and the exogenous progestin norethisterone enanthate are associated with a proinflammatory profile in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 90, 6603–6608