

Hormonale therapie bij plegers van seksueel geweld: Een overzicht

Katya Van Oeckel

Universitair Ziekenhuis, Antwerpen

Samenvatting

Het doel van dit artikel is om hormonale behandeling van seksuele geweldplegers een bredere bekendheid te geven binnen het (forensisch) psychiatrisch domein. Dit is een overzichtsartikel van de literatuur van 1993 tot heden. Onderzoekers hebben een verband aangetoond tussen androgenen en seksueel verlangen enerzijds en tussen androgenen en erectiele capaciteit anderzijds. Wanneer de hoeveelheid testosteron onder een kritische drempel is gezakt, wordt een vermindering van seksueel verlangen en erectiele capaciteit vastgesteld. Daarom werd eertijds chirurgische castratie uitgevoerd bij plegers van seksueel geweld. De resultaten uit de post-castratie studies spreken over een recidieverisico van minder dan 10%. Heden beschikt men over hormonale behandeling. In aanmerking komen seksuele geweldplegers waarbij er een diagnose van parafilie of parafilie-gerelateerde stoornis is gesteld, die hyperseksueel zijn ingesteld en die er niet in slagen hun seksuele impulsen te beheersen via psychotherapeutische interventies.

Er bestaan op dit moment twee grote groepen van hormonale farmaca, namelijk de anti-androgenen en, meer recent, de Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LHRH)-agonisten, die beiden hun behandelingseffect realiseren via inwerking op het androgeenmetabolisme. Gezien de LHRH-agonisten een meer drastische en meer consistente daling van het testosterongehalte geven en onderzoekers spreken over een gunstiger bijwerkingsprofiel, zal hun gebruik in de toekomst waarschijnlijk aan belang winnen.

Vooraleer van start te gaan met hormonale behandeling moeten bepaalde technische onderzoeken worden uitgevoerd en is een nauwe samenwerking met een somatisch arts van belang om contra-indicaties uit te sluiten. Ook gedurende de behandeling bestaat de noodzaak van strikte monitoring om tijdig bijwerkingen te onderkennen. Nauwgezet differentieel diagnostisch denken, een breed therapeutisch kader en voldoende kennis van de rol van androgenen binnen de mannelijke seksualiteit zijn noodzakelijk om goed te kunnen inschatten welke richting de hormonale behandeling zal geven aan het recidieverisico.

Het gebruik van geslachtshormonen maakt reeds geruime tijd deel uit van standaard behandelingen in de gynaecologie en de oncologie. Het voorschrijven van anti-androgenen en LHRH-agonisten ter behandeling van seksuele geweldplegers blijft heden beperkt tot enkele psychiaters gespecialiseerd in het forensische domein. De vraag werpt zich op of deze groep geneesmiddelen het voorrecht moet blijven van een sub-specialisme, gezien het ingewikkeld werkingsmechanisme en het profiel van neveneffecten, of dat een breder gebruik binnen het psy-

chiatrische circuit verantwoord is.

In deel I wordt gesproken over de androgeenhuishouding en hun rol binnen de mannelijke seksualiteit. In deel II wordt specifiek ingegaan op de verschillende hormonale farmaca, productspecifieke nevenwerkingen, contra-indicaties en monitoring voorafgaand en gedurende therapie.

De resultaten uit post-castratiestudies tonen ons dat de impact van chirurgische castratie op het seksueel recidieverisico onder seksuele geweldplegers groot is gebleken (minder dan 10 % post- en hoger dan 70 % pre-castratie). In het licht van deze wetenschap kunnen wij ook veronderstellen dat de anti-androgenen en Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LHRH)-agonisten, die een reductie van het testosterongehalte beogen, een gunstige richting geven aan de risicotaxatie van seksuele geweldplegers. Hierbij kan men de vraag formuleren of deze veronderstelling in alle gevallen

opgaat.

De LHRH-agonisten vormen een vrij nieuwe behandeloptie ter bestrijding van seksueel deviant gedrag. Een derde vraag luidt dan als volgt: Wat is de meerwaarde van de LHRH-agonisten in vergelijking met de anti-androgenen en beogen ze een specifieke doelgroep?

Methode

In de Medline database werd gezocht aan de hand van een tiental sleutelwoorden (sex offenders, cyproterone acetate, medroxyprogesterone acetate, leuprorelin acetate, triptorelin, goserelin, sexual arousal, androgens, paraphilia, luteinizing hormone-releasing hormone agonists), wat een verzameling van een 70-tal artikelen opbracht. Uit deze verzameling werden 31 relevante artikelen tussen 1993 en 2005 weerhouden. Meerdere farmacologische naslagwerken werden geraadpleegd. Een gerenommeerd Forensisch Psychiatrisch Centrum voor behandeling van plegers van

seksueel geweld diende als platform.

Resultaten

Deel 1: androgenen

De androgeenhuishouding

Androgenen, oestrogenen en progestogenen zijn steroïdhormonen met als biochemische stamvader cholesterol. Tot de primaire, natuurlijk voorkomende androgenen rekt men androstenedion, dehydroepiandrosteron en testosteron, waarvan het laatste het meest potente is. De synthese van androgenen gebeurt bij de man in de Leydigcellen van de testes (85 % van de productie), in de bijnierschors en in extra-glandulaire weefsels. Synthese van androgenen vindt ook plaats bij de vrouw, zij het in mindere mate, en gebeurt grotendeels in de bijnierschors, de ovaria en in extra-glandulaire weefsels. De afbraak van androgenen doet zich voor in de lever. De metabolieten zijn 17-ketosteroiden en deze worden deels in de urine uitgescheiden.

Tabel 1: intra- en interindividuele variabiliteit in testosteron concentraties.

	Verlaging	Verhoging	Geen verandering
Diurnaal ritme	Avond	Ochtend REM-slaap Juni	
Seizoensritme	Voorjaar (maart, april) Najaar (september, oktober)		
Sport	Uithoudingstraining	Intense krachttraining	Gecontinueerde en gedoseerde krachttraining
Stress	Mentale stress/depressie Somatische stress: AMI, CVA, trauma, ernstige brandwonden	Relaxatie	
Dieet	Vegetarisch	Westers dieet	
Gewicht	Extreme obesitas Drastische gewichtsafname		
Luchtdruk	Lage luchtdruk	Hoge luchtdruk	
Zeespiegelniveau	Hoog	Laag	
Stemtimbre	Hoog (tenor)	Laag (bas, bariton)	
Haarpatroon	Geringe baardgroei	Felle baardgroei Neiging tot kalen	
Vaardigheden	Verbale vaardigheden	Visuo-spatiale talenten	
Sociaal gedrag	Submissief	Competitief, sensation-seeking, agressief	
Middelen gebruik	Chronisch cocaïne, chronisch opiaten, chronisch excessief alcoholgebruik	Tabak, acute alcoholinname	Marihuana
Farmaca	Ketoconazole (inhibitie van de steroïdogene enzymen) Barbituraten/anticonvulsiva (inductie van de afbraakenzymen in de lever) Opiaten (wijzigingen in LH-pulsatiliteit)		Cimetidine/spironolactone (blokkage van de androgeen receptoren)
Ziekte	Chronische leverpathologie, chronische nierpathologie, gastro-intestinale stoornissen		
Etniciteit			Genetisch polymorfisme (verschillen in enzymactiviteit en receptorsensitiviteit)

Van de circulerende androgenen komen 96 à 98 % gebonden voor aan sekshormoon bindend globuline (SHBG), albumine en andere eiwitten. Het zijn nochtans enkel de vrije, niet gebonden androgenen die inwerken op de 'target'-cellen. Via celmembraan gebonden kanalen komt hoofdzakelijk het vrije testosteron in de 'target'-cel waar het zich aan een cytosolreceptor bindt. Dit receptorcomplex migreert naar de celkern waar het zich bindt met chromosomaal DNA. Specifieke genen worden geactiveerd, de boodschap wordt vertaald via mRNA en synthese van welbepaalde enzymen. Dit weerspiegelt zich in lichamelijke kenmerken en/of gedrag. Meestal wordt testosteron in het target-weefsel eerst omgezet tot dihydrotestosteron. De hoeveelheid totaal circulerend testosteron is representatief voor de totale hoeveelheid circulerende androgenen.

Bij het meten van bloedspiegels van testosteron wordt in het algemeen het totale testosteron gemeten, dus de vrije fractie en het gebonden deel tezamen. Voor het aantonen van een androgeendeficiëntie is echter informatie nodig over de hoeveelheid vrij of biologisch beschikbaar testosteron. De bestaande meetmethoden voor vrij testosteron zijn niet erg sensitief voor meting van dergelijke lage concentraties. Een internationaal geaccepteerd betrouwbaar alternatief voor het bepalen van het vrij testosteron is het berekende vrije testosteron of vrije testosteron index: het totaal testosteron per hoeveelheid SHBG (Regan, 1999). In het vervolg van dit artikel wordt consequent over testosteron gesproken wanneer de relevantie van meting verondersteld wordt; anders leest men androgenen.

De hypothalamus produceert Luteïniserend Hormone (LHRH) dat de hypofyse aanzet tot productie van gonadotrofines (Luteïniserend Hormone en Follicle Stimulating Hormone; LH en FSH). LH werkt perifeer in op de Leydigcellen in de testes en stimuleert de androgeenproductie. FSH speelt een rol in de spermatogenese via stimulatie van de Sertollicellen. LHRH en LH worden geïnhibeed door de androgenen via een mechanisme van negatieve feedback. De androgeenproductie in bijnierschors wordt gestimuleerd via Corticotrope Releasing Hormone (CRH)/Adreno Corticotrope Hormone (ACTH).

Vanaf de puberteit neemt het testiculair volume toe en stijgt de hoeveelheid testosteron. De gemiddelde testosteronconcentratie bij de seksueel volgroeide man is 300 à 1500 ng/ 100 ml. Na de vierde decade vermindert de androgeensynthese in de Leydigcellen bij de man. De afname van de vrije fractie testosteron bedraagt gemiddeld 2% per jaar. De Leydigcellen worden dan wel gevoeliger voor de stimulerende gonadotrofines. De supra-renale bron van androgenen

kan dit verlies niet compenseren: men spreekt van 'partial androgen deficiency in ageing males' (PADAM) (Ostatnikova, 2003).

Testosteronconcentraties worden dus beïnvloed door condities die deels onder controle van het hormoon zelf liggen, maar evenzo door omstandigheden buiten hormonale of individuele controle. De testosteronconcentratie is onderhevig aan zowel een diurnaal- als een seizoensritme en aan tal van endogene en exogene factoren (zie tabel 1). Aldus bestaat er een grote intra- en interindividuele variatie in testosteronconcentraties (Ostatnikova, 2003; Zitzmann & Nieschlag, 2001; Tanriverdi & co, 2003). Dit complexe samenspel van factoren die leiden tot een (mannelijke) lichamelijke verschijning en gedrag noemt men de 'cascade of androgen action'. De totale testosteronhoeveelheid gemeten in het bloed belicht slechts één stap in de 'cascade of action', tussen productie en biopscho-fysiologisch effect.

Verworven studieresultaten over de correlatie tussen testosteronhoeveelheid en mannelijke fysieke verschijning en gedrag dienen dus met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd. Oversimplificatie en overinterpretatie leiden tot constructies die de complexiteit van het menselijk leven tekort doen.

Androgenen in het licht van de mannelijke seksualiteit

Androgenen zijn absoluut noodzakelijk voor de normale ontwikkeling van de primair mannelijke geslachtsorganen. Deficiënties op het vlak van androgenen in het intra-uterien stadium geven aanleiding tot congenitale anomalieën. Verder spelen foetale androgenen een rol bij de differentiatie van bepaalde regionen in de hersenen. Androgenen behoren tot de belangrijkste elementen van de mannelijke fertiliteit. Hypo-gonadale mannen lijden aan onvruchtbaarheid ten gevolge van een dysregulatie van de spermatogenese.

Androgeenreceptoren zijn aanwezig in het peniel erectiel weefsel. Na stimulatie door androgenen worden in de doelcellen van dit weefsel via genexpressie twee enzymen aangemaakt en geactiveerd, met name NO-synthase (enzym dat zorgt voor aanmaak van stikstofoxide) en fosfodiësterase. NO-synthase leidt, via de aanmaak van stikstofoxide, tot een verhoging van het intra-cellulair cGMP wat de erectie initieert. Fosfodiësterase breekt het cGMP (cyclisch guanosinemonofosfaat, een nucleotide dat intracellulair hormonale en metabole processen bestuurt) af wat een detumescentie van de penis veroorzaakt. Verder spelen androgenen een rol bij de groei, contractiliteit en differentiatie van het peniel spier- en bindweefsel (Morelli et al., 2005; Shabsigh, 1997).

Tabel 2: productspecifieke bijwerkingen

 i

Het is gebleken dat de afwezigheid van androgenen niet per sé leidt tot erectiele dysfunctie. Er is een onderscheid tussen enerzijds SRE's (sleep related erections) en spontane erecties overdag en anderzijds SEW's (stimulated erections in wakefulness). SEW's zijn afhankelijk van adequate erotische stimuli, terwijl de SRE's die voorkomen tijdens de REM-slaap, en spontane erecties voornamelijk een maat zijn van androgeenconcentraties (Montorsi & Oettel, 2005).

Metingen van SRE's, via NPT (nocturnal penile tumescence = objectieve index van erectiele capaciteit), zijn een klinisch middel om psychogene van organische erectiele dysfunctie te onderscheiden (Marumo et al., 1999). De testosterondrempel voor het voortbestaan van SRE's is 200 ng/100 ml. SRE's verminderen bij aanvatten van de puberteit wanneer de hoeveelheden testosteron stijgen. Vanaf de vierde decade nemen de frequentie en duur van de SRE's af. De kwaliteit blijft dezelfde. Gezien het gelijktijdig voorkomen van SRE's en de REM-slaap, geeft androgeen-deficiëntie aanleiding tot REM-slaapdysfunctie. Omgekeerd zien we bij personen met een onregelmatig slaappatroon de testosteronconcentratie afnemen.

Meer studiemateriaal zal moeten aantonen of exogeen toegediend testosteron de slaapkwaliteit kan verbeteren via een verlenging van de REM-slaap (Montorsi & Oettel, 2005).

Naast de hierboven beschreven perifere regulatiemechanismen in het ontstaan en beëindigen van erecties zijn ook hogere centrale gebieden, waarop androgenen inwerken, van belang en spelen onder andere dopamine, GABA, serotonine, CRH/ACTH en Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH)/Growth Hormone (GH) een rol.

Seksueel verlangen of 'sexual desire' is een subjectieve psychologische toestand bestaande uit de interesse, wens of behoefte in seksuele activiteiten of objecten. Seksueel verlangen verschilt van andere seksuele ervaringen zoals seksuele opwindning (de gewaarwording van een fysiologische reflex die de geslachtsorganen en het zenuwstelsel betreffen) en seksuele activiteit (masturbatie, coïtus). Het is voornamelijk de androgeenaafhankelijkheid van seksueel verlangen die goed beschreven is, zowel bij mannen als bij vrouwen (Regan, 1999). Met het verminderen van seksueel verlangen daalt meestal ook de frequentie van seksu-

ele activiteit, wat een secundair effect is en niet rechtstreeks afhankelijk van androgenen.

Er bestaat een wijde inter-individuele variatie aan testosteronhoeveelheden bij normaal seksueel actieve mannen, maar een minimale vereiste aan testosteron (kritische drempel) is van belang voor het onderhouden van seksueel verlangen. Daarnaast spelen externe (fysieke of sociale omgeving) en interne (onder controle van het individu) factoren een rol (Agmo & Ellingsen, 2003). Wanneer de hoeveelheid testosteron onder de kritische drempel is gezakt (daling van 30 à 50 %), kan via exogeen toegediend testosteron het seksueel verlangen hersteld worden.

Deel 2: hormonale therapie bij plegers van seksueel geweld

Plegers van seksueel geweld

Er bestaat geen éénduidige theorie om de pathogenese van deviante seksuele opwinding (seksuele opwinding op niet-conventionele stimuli), dan wel seksueel geweld, uit te leggen. Meerdere pathofysiologische aspecten dienen in acht genomen te worden, met name: het voorkomen van psychiatrische co-morbide stoornissen, gemoedstoestand, mate van psychopathie, het bestaan van hersenafwijkingen (Britton, 1998; Nadal & Allgulander, 1993), hormonale stoornissen, verstandelijke handicap (Carlson et al., 2000).

Het vermoeden bestaat dat androgenen en monoamine-neurotransmitters op een dynamische manier interageren en zo de vorm en intensiteit van (seksueel) gedrag beïnvloeden (Kafka, 1997; Markianos et al., 2003). De behandeling van plegers van seksueel geweld door middel van niet-hormonale farmaca valt buiten het bestek van dit artikel.

Een globale biopsychosociale evaluatie, met het belang van differentiële diagnostiek, vormt de hoeksteen voor een goede therapeutische benadering. Toediening van hormonale farmaca dient te gebeuren op basis van diagnose en niet louter op basis van gesteld seksueel deviant/ gewelddadig gedrag (Hill et al., 2003; Lehne, 2000; Bradford & Kaye). In aanmerking voor een hormonale behandeling komen deze plegers van seksueel geweld waarbij men een vorm van psychiatrische pathologie vaststelt, met name waarbij de diagnose van parafilie, zoals beschreven in DSM-IV, kan gesteld worden. Parafilieën worden gedefinieerd als psychiatrische stoornissen, gekarakteriseerd door terugkerende intense seksuele fantasieën, behoeftes of gedragingen, gedurende minstens zes maanden aanwezig, en die, de normen eigen aan de cultuur in acht genomen, als deviant worden beschouwd. Parafilieën worden geclassificeerd naar de inhoud van de seksuele fantasieën, behoeftes of ge-

dragingen. Sommige parafilieën zijn geassocieerd met seksueel delictgedrag, anderen vormen een indicatie voor behandeling vanwege de significante hinder in meerdere domeinen van het psychosociaal functioneren (Polak & Nijman, 2005). Bepaalde onderzoekers behandelen eveneens de parafilie-gerelateerde stoornissen. Hiermee worden seksuele impulscontrole stoornissen bedoeld waarbij niet de specifieke gedragingen maar wel de maat van seksueel gedrag als deviant wordt beschouwd (Kafka, 1996).

Hormonale therapie

De rationale voor het aanwenden van hormonale behandeling bij plegers van seksueel geweld berust enerzijds op de aanwijzingen dat seksueel verlangen in zekere mate afhankelijk is van adequate testosteronhoeveelheden in het bloed (zie hierboven) en anderzijds op de resultaten uit post-castratie studies bij plegers van seksueel geweld die over een recidieverisico van minder dan 10 % spreken (in vergelijking tot meer dan 70 % recidieve pre-castratie) (Weinberger et al., 2005). Chirurgische castratie, als behandeling aangewend bij prostaat-/testiskanker en tevens bij plegers van seksueel geweld, reduceert het seksueel verlangen en doet (secundair) de seksuele activiteit afnemen (Polak & Nijman, 2005). Desondanks blijkt dat de capaciteit tot erectie op basis van seksueel stimulerend materiaal niet geëlimineerd is (Marumo et al., 1999; Montorsi & Oettel, 2005).

Op basis van deze gegevens kwam men tot de hypothese dat farmaca die een verminderde concentratie van testosteron bewerkstelligen of het effect van testosteron op de doelwitorganen verhinderen, bruikbaar kunnen zijn bij de behandeling van seksuele geweldplegers (Bradford & Kaye). Om het effect van een behandeling te kunnen beoordelen is een objectieve meetmethode vereist. Penisplethysmografie, ofschoon ze ook haar limieten heeft, is de meest objectieve meetmethode gebleken ter beoordeling van de mate van seksueel verlangen. Zelfrapportage is onvoldoende betrouwbaar. Opgemerkt dient te worden dat de seksuele voorkeur (bijvoorbeeld pedofiele interesse) gedetecteerd blijft na de behandeling, zij het in verminderde mate, via plethysmografie (Saleh, 2005; Schober et al., 2005; Van Hunsel & Cosyns, 2002). De optimale therapie zorgt voor een selectieve reductie van de seksueel deviante fantasieën en gedragingen en onderhoudt de non-deviante seksualiteit. Daarenboven heeft de optimale therapie geen andere vervelende bijwerkingen.

Geïndiceerd voor een hormonale behandeling zijn in de eerste plaats patiënten die een gevaar betekenen

voor de fysieke of psychische integriteit van derden bij wie er een dringende noodzaak is om het deviante seksueel gedrag te beheersen. Ten tweede gaat het om patiënten die voortdurend hyperseksueel zijn ingesteld, weinig aan specifieke stimuli gerelateerd. Ten derde gaat het om patiënten die er niet in slagen hun seksuele impulsen te beheersen via cognitief-gedragsmatige interventies of manipulatie van omgevingsvariabelen (Van hunsel & Cosyns, 2002). De medicamenteuze behandeling van parafiele en parafilie-gerelateerde stoornissen dient steeds gekaderd te worden binnen een ruimere psychotherapeutische aanpak of begeleiding van de patiënt.

Er bestaan op dit moment twee grote groepen van hormonale farmaca, namelijk de anti- androgenen en de 'Luteinizing Hormone Releasing Hormone' (LHRH)-agonisten. Beide groepen zorgen voor een reductie van zowel de deviante als de conventionele seksualiteit (Hill et al., 2003). Het anti-androgeen cypoterone acetaat (Androcur©) veroorzaakt een competitieve inhibitie met de androgenen ter hoogte van de androgeenreceptoren van de doelwitorganen, zowel perifeer als centraal. Verder leidt het, via zijn progestagene werking, tot een reductie van de productie van androgenen in de testes door inhibitie van de hypofysaire gonadotrofinesynthese. Het anti-androgeen

medroxyprogesterone acetaat (Depo-provera©) bewerkstelligt eveneens een reductie van de synthese van androgenen in de testes. Het zou tevens de afbraak van androgenen in de lever stimuleren.

De LHRH-agonisten (leuproreline acetaat, triptoreline en goselerine acetaat) zijn synthetische analogen van het LHRH en zij veroorzaken, na een initiële stimulatie van de gonadotrofinesynthese, een down regulatie ter hoogte van de LHRH-receptoren van de hypofyse, met als gevolg een verminderde afscheiding van androgenen. Gezien de initiële stimulatie, wat zich klinisch kan uiten in een toename van seksueel verlangen (zogenoeten 'flare-up' effect), wordt geadviseerd om gedurende de eerste twee à vier weken cypoterone acetaat toe te voegen.

Het effect van hormonale behandeling wordt bereikt na drie weken à vier maanden. In geen van de eerder genoemde medicamenteuze interventies bestaat uitsluitel over een ideale behandelduur. De in de literatuur gerapporteerde noodzakelijke tijdsduur van behandeling varieert van vier maanden tot twee jaar, tot een behandeling die nooit meer onderbroken zou mogen worden (Van hunsel & Cosyns, 2002). Eén en ander hangt samen met het kunnen implementeren van cognitief-gedragstherapeutische behandelingsmodaliteiten door de patiënt. Er dient benadrukt te worden

Tabel 3: productspecifieke monitoring en contra-indicaties

	Pre therapeutische investigaties	Contra-indicaties	Dosis	Monitoring tijdens behandeling
CPA = cypoterone acetaat = androcur	° Bloedbeeld ° Leverfunctie ° Nierfunctie ° Glucose nuchter ° Endocrinologisch consult met bepaling van T, LH, FSH, prolactine ° Bijnierschorsfunctie ° Botscan met Ca en P bepaling ° ECG ° Bloeddruk ° Gewicht ° Eventueel spermatogram (om ongerechtvaardigde beweringen over een latere infertiliteit tgv de anti-androgeentherapie in te dijkten)	° < 18 jaar ° Leverpathologie, actuele levertumoren of in remissie ° Ernstige diabetes ° Trombo embolische processen in de voorgeschiedenis of actueel ° Sikkkelcelanemie ° Geschiedenis van ernstige chronische depressie ° Actuele hypofyse pathologie ° Slopene ziekte (met uitzondering van niet operabel prostaat ca) ° Bekende overgevoelighedsreacties	° Starten met 50 à 100 mg en onderhoudsdosis tot 300 à 600 mg ° Nota bene IM wekelijks aan 400 à 700 mg; bestaat niet in België	° Bloedbeeld halfjaarlijks ° Leverfunctie halfjaarlijks en bij vermoeden van hepatotoxiciteit ° Glucose nuchter halfjaarlijks ° LH, prolactine en halfjaarlijks ° Testosterone maandelijks gedurende de eerste vier maanden en daarna halfjaarlijks of frekwenter ter opvolging van therapie ° Trouw ° Gewicht, bloeddruk halfjaarlijks ° Botscan jaarlijks of om de twee jaar ° Aandacht bij patiënten met bestaande epilepsie, hartdysfunctie, nierdysfunctie, asthma, migraine, visusproblemen ivm vochtretentie tgv het progestageeneffect
MPA = medroxy progesterone acetaat = depo-provera	idem	idem	° 100 à 1000 mg IM wekelijks (maximum 250 mg injecteren op dezelfde plaats) ° Nota bene de orale vorm wordt zelden gebruikt vanwege slechte resorptie	idem
LHRH agonisten: ° leuproreline acetaat = lucrin depot ° triptoreline = decapeptyl	° Bloedbeeld ° Nierfunctie ° Endocrinologisch consult met bepaling van T, LH, FSH, prolactine ° Botscan met CA en P bepaling ° ECG ° Bloeddruk ° Gewicht ° Spermatogram ° Injectie van 1 mg testdosis sc	° Prostaatca met vertebrale meta's of urinewegobstructie (flare up effect de eerste weken) ° Combinatie met hyperprolactinerende middelen (deze verminderen de receptie van LHRH in de hypofyse) ° Ernstige osteoporose ° Trombo embolische processen in de voorgeschiedenis of actueel ° Actuele hypofyse pathologie ° Bekende overgevoelighedsreacties	° leuproreline acetaat: 3.75 mg à 7.5 mg IM of SC maandelijks ° triptoreline: 3.75 mg IM maandelijks	° Bloedbeeld maandelijks de eerste vier maanden daarna halfjaarlijks ° Nierfunctie halfjaarlijks ° LH, prolactine halfjaarlijks ° T maandelijks de eerste vier maanden daarna halfjaarlijks ° Gewicht, bloeddruk halfjaarlijks ° Botscan jaarlijks

dat de toediening van anti-androgenen en LHRH-agonisten geen curatieve behandeling oplevert, aangezien de effecten reversibel zijn vanaf het ogenblik dat de medicatie wordt stopgezet. Dit houdt in dat de veranderingen op het vlak van bijvoorbeeld de erectie reversibel zijn twee à vier weken (soms langer) na het stoppen van de behandeling. Ofschoon er in de verscheidene studies niet naar specifieke casuïstiek wordt verwezen, bestaat wel de vermelding dat permanente 'castratie' mogelijk zou zijn na meer dan één à twee jaar inname van eerder vermelde farmaca (Reilly et al., 2000; Van hunsel & Cosyns, 2002). De therapietrouw dient best opgevolgd via systematische testosteroncontroles in het bloed. De testosteron behoeft pre-pubertaire waarden.

MPA en CPA, zelfs in hogere doses, geven een minder drastische en minder consistente daling van het testosterongehalte dan de LHRH-agonisten (Polak & Nijman, 2005). Deze laatste zijn sterker in het verminderen van de effecten van testosteron in de weefsels en hebben ook een direct effect op het centraal zenuwstelsel. Verder projecteren de neuronen die gonadotropin-releasing hormonen afscheiden naar extra-hypofysaire regionen, zoals de bulbus olfactorius en de amygdala, waar het hormoon dienst doet als neuromodulator (Rösler & Witzum, 1998).

Onderzoek spreekt tevens over een gunstiger bijwerkingsprofiel van de LHRH-agonisten in vergelijking met MPA en CPA, wat op zich de kans vergroot dat de behandeling wordt volgehouden (Bender, 1998; Krueger & Kaplan, 2001). Daarenboven worden LHRH-agonisten steeds parenteraal toegediend, wat een directere observatie van de compliance weergeeft.

Daarnaast staat echter dat een behandeling met LHRH-agonisten in geen enkel land officieel erkend is voor deze indicatie in de bijsluiter, wat eventueel problemen zou kunnen stellen van aansprakelijkheid van de voorschrijver. In België komen ze nog niet in aanmerking voor terugbetaling (in Nederland worden ze over het algemeen wel terugbetaald, maar een bepaalde zorgverzekeraar zou wel eens moeilijkheden kunnen maken over het feit dat een dergelijke behandeling wordt voorgeschreven door een psychiater) en zijn dus zeer duur, wat op zijn beurt een negatieve invloed kan hebben in termen van therapietrouw.

LHRH-agonisten worden tot op heden met name aangewend wanneer de anti-androgenen onvoldoende effect hebben, in geval van hepatotoxiciteit ten gevolge van een behandeling met anti-androgenen en in geval van zeer ernstige vormen van parafilie met sadistische trekken of pedofilie met een gebrekkige therapietrouw (Briken et al., 2003; Hill et al., 2003; Van Hunsel & Cosyns, 2002).

De neveneffecten van medroxyprogesterone acetaat en cyproterone acetaat zijn sterk met elkaar vergelijkbaar en dosisafhankelijk. Als overkoepelende bijwerking van de beschreven hormonale behandelingen ziet men als vanzelfsprekend symptomen van androgeendeficiëntie, met name: erectiel falen, verminderd testiculair volume, daling van de spermatogenese en vermindering van de lichaamsbehaarung. Voor product-specifieke bijwerkingen zie tabel 2. Ondanks het ruimer gebruik van deze medicatie in het kader van hormoongevoelige kankers en pubertas praecox is nog steeds weinig geweten over lange termijn effecten. Osteoporose kan voorkomen in geval van langdurige behandeling bij beide groepen en is ondermeer afhankelijk van de graad van androgeenblokkade en van andere risicofactoren van osteoporose (Grasswick & Bradford, 2003; Stege, 2000; Hoogeveen & van der Veer, 2007). Het is van het grootste belang om deze nevenwerkingen tijdig te onderkennen via goede monitoring (Reilly et al., 2000; Hill et al., 2003; Polak & Nijman, 2005). Voor productspecifieke monitoring en contra-indicaties zie tabel 3.

Er zijn noties in de literatuur van een 'beperkte' hormonale behandeling (dosisreductie) met de intentie de nevenwerkingen te minimaliseren en een meer selectieve inhibitie van de deviante seksualiteit te beogen (Bender, 1998; Rösler & Witzum, 1998). Nochtans zijn er geen resultaten bekend van een dergelijke 'beperkte' behandeling.

Conclusies

Toediening van hormonale farmaca dient te gebeuren op basis van diagnose en niet louter op basis van gesteld seksueel deviant/gewelddadig gedrag. Differentiële diagnostiek met een goede kennis van de parafiele problematiek vormt de hoeksteen van de hormonale behandeling. Vooraleer van start te gaan met anti-androgenen dan wel LHRH-agonisten moeten bepaalde technische onderzoeken worden uitgevoerd en is een nauwe samenwerking met een somatisch specialist (endocrinoloog) van belang om contra-indicaties omwille van gezondheidsredenen uit te sluiten. Ook gedurende de behandeling bestaat de noodzaak van strikte monitoring om tijdig nevenwerkingen te onderkennen en eventuele schade ten gevolge van iatrogenese te beperken/voorkomen. Verder bestaat de noodzaak dat de medicamenteuze behandeling van parafilie en parafilie-gerelateerde stoornissen steeds gekaderd is binnen een ruimere psychotherapeutische aanpak of begeleiding van de patiënt.

Chemische castratie is de humane, afgeleide vorm van chirurgische castratie. Beide interventies geven een gunstige richting aan het risicotaxatie onderzoek

betreft herhaling op seksueel delinquent gedrag. Deze stelling moet echter wel genuanceerd worden (Weinberger et al., 2005). Ten eerste is er zoals hierboven beschreven enkel een causaal verband aangetoond tussen enerzijds hoeveelheden testosteron en anderzijds seksueel verlangen en SRE's. Er is tot op heden geen rechtstreeks verband aangetoond tussen enerzijds testosteronconcentraties en anderzijds seksuele opwindings, seksuele activiteit en seksuele voorkeur. De capaciteit tot erectie op basis van seksueel stimulerend materiaal wordt daarenboven niet volledig geëlimineerd door chirurgische of chemische castratie.

Ten tweede wordt de doelpopulatie in de beschreven studies over het verband tussen hormonale behandeling en recidieverisico slecht gedefinieerd. Men moet zich daarom hoeden voor extrapolatie van de recidiecijfers uit de studies naar een individuele hoog-risico casus.

Ten derde dient de behandeling ten alle tijde in een breed therapeutisch kader te gebeuren om te kunnen inschatten of de behandelde persoon terdege psychologisch wenst te veranderen en in welke mate het accent komt te liggen op extern toezicht. Wil men later de hormonale therapie staken, is het van belang dat de betrokkene over voldoende vaardigheden beschikt om met stress om te gaan en risicosituaties adequaat kan hanteren.

Ten vierde moet men oog hebben voor niet-testosteron-afhankelijke neurobiologische factoren (psychiatrische co-morbiditeit, neurologische stoornissen, verstandelijke handicap) die kunnen leiden tot recidieve.

Ten vijfde moet men de bedenking maken dat de betrokken patiënt zijn behandeling actief kan boycotten door het stiekem innemen van exogeen testosteron. De combinatie van een LHRH-agonist met CPA, om de androgeenreceptoren te blokkeren, kan zulk bedrog ondervangen (Hill et al., 2003). Hogere bemerkingen indachtig moet men er zich als behandelaar goed van bewust zijn dat het effect van chirurgische dan wel chemische castratie relatief is en voor een vals gevoel van veiligheid kan zorgen. Het zou ook in de andere richting kunnen gaan. De behandelaar zou te zeer kunnen blijven vasthouden aan morele bezwaren betreffende de validiteit van 'informed consent' of de mogelijke nadelige effecten op de fysieke gezondheid, om zo een hormonale behandeling nodeloos uit te stellen. Tal van andere medische en heelkundige procedures houden evenzeer een beperking in van autonomie en lastige neveneffecten zonder dat daarbij zoveel vragen worden gesteld.

Ofschoon de beperkte klinische ervaring en het ontbreken van een officiële indicatiestelling door de gezondheidsautoriteiten, blijken LHRH-agonisten een

veelbelovende behandeloptie aangaande parafiele stoornissen. LHRH-agonisten worden aangewend wanneer de anti-androgenen onvoldoende effect hebben. Ze kunnen een alternatief bieden voor patiënten met leverdysfunctie onder anti-androgenen of bij wie bestaand leverlijden een contra-indicatie vormt voor een behandeling met CPA/ MPA. LHRH-agonisten verdienen de voorkeur in geval van zeer ernstige vormen van parafilie met sadistische trekken of pedofilie met een gebrekkige therapietrouw. Om het gebruik van LHRH-agonisten al dan niet een breder therapeutisch bereik te gunnen, is er nood aan verder onderzoek door middel van prospectieve dubbel blind placebo gecontroleerde studies waarbij gebruik wordt gemaakt van grotere en representatieve patiëntenpopulaties, een gestandaardiseerde definitie voor recidief, objectieve meetmethoden en een langere follow-up periode (Grossman et al., 1999; Hill et al., 2003; Krueger & Kaplan, 2001).

Literatuur

- Ågmo, A., & Ellingsen, E. (2003). Relevance of non-human animal studies to the understanding of human sexuality. *Scandinavian Journal of Psychology*, 44, 293-301.
- Bender, K. (1998). New prescription for paraphilia? *Psychiatric Times*, 15, 4.
- Bradford, J., & Kaye, N. The pharmacological treatment of sexual offenders. *Psychopharmacology Committee Newsletter Column*. <http://www.courtpsychiatrist.com/pdf/pharmacological%20treatment%20sex%20offenders.pdf>
- Briken, P., Hill, A., & Berner, W. (2003). Pharmacotherapy of paraphilias with long-acting agonists of luteinizing hormone-releasing hormone: A systematic review. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64, 890-897.
- Britton, K. (1998). Case study: Medroxyprogesterone in the treatment of aggressive hypersexual behaviour in traumatic brain injury. *Brain Injury*, 12, 703-707.
- Carlson, G., Taylor, M., & Wilson, J. (2000). Sterilisation, drugs which suppress sexual drive, and young men who have intellectual disability. *Journal of Intellectual and Developmental Disability*, 25, 91-104.
- Grasswick, L., & Bradford, J. (2003). Osteoporosis associated with the treatment of paraphilias: A clinical review of seven case reports. *Journal of Forensic Science*, 48, 849-854.
- Grossman, L., Martis, B., & Fichtner, C. (1999). Are sex offenders treatable? A research overview. *Psychiatric Service*, 50, 349-361.
- Hill, A., Briken, P., Kraus, C., Strohm, K., & Berner, W. (2003). Differential pharmacological treatment of paraphilias and sex offenders. *International Journal of Offender Therapy and Comparative Criminology*, 47, 407-421.

- Hoogeveen, J.H., & van der Veer, E. (2007). Gevalsbeschrijving. Bijwerkingen van farmacotherapie met de langwerkende gonadorelineagonist triptoreline bij parafilie. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 49, 111-115.
- Kafka, M. (1997). A monoamine hypothesis for the pathophysiology of paraphilic disorders. *Archives of Sexual Behavior*, 26, 343-358.
- Kafka, M. (1996). Therapy for sexual impulsivity: The paraphilias and paraphilia-related disorders. *Psychiatric Times*, 13, 6.
- Krueger, R., & Kaplan, M. (2001). Depot-leuprolide acetate for treatment of paraphilias: A report of twelve cases. *Archives of Sexual Behavior*, 30, 409-422.
- Lehne, G. (2000). Treatment of sexual paraphilias: A review of the 1999-2000 literature. *Current Opinion in Psychiatry*, 13, 569-573.
- Markianos, M., Vaidakis, N., & Christodoulou, G. (2003). Aggression, impulsivity, plasma sex hormones and biogenic amine turnover in a forensic population of rapists. *Journal of Sex and Marital Therapy*, 29, 215-225.
- Marumo, K., Baba, S., & Murai, M. (1999). Erectile function and nocturnal penile tumescence in patients with prostate cancer undergoing luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy. *International Journal of Urology*, 6, 19-23.
- Montorsi, F., & Oettel, M. (2005). Testosterone and sleep-related erections: An overview. *Journal of Sexual Medicine*, 2, 771-784.
- Morelli, A., Filippi, S., Zhang, X., Luconi, M., Vignozzi, L., Mancina, R., & Maggi, M. (2005). Peripheral regulatory mechanisms in erection. *International Journal of Andrology*, 28(Suppl. 2), 23-27.
- Nadal, M., & Allgulander, S. (1993). Normalization of sexual behaviour in a female with dementia after treatment with cyproterone. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 8, 265-267.
- Ostatnikova, C. (2003). Testosterone: An overview; insights into its physiology and clinical implications. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2, 84-96.
- Polak, M.A., & Nijman, H. (2005). Pharmacological treatment of sexually aggressive forensic psychiatric patients. *Psychology, Crime & Law*, 11, 457-465.
- Regan, P. (1999). Hormonal correlates and causes of sexual desire: A review. *Canadian Journal of Human Sexuality*, 8, 1-16.
- Reilly, D., Delva, N., & Hudson, R. (2000). Protocols for the use of cyproterone, medroxyprogesterone, and leuprolide in the treatment of paraphilia. *Canadian Journal of Psychiatry*, 45, 559-563.
- Rösler, A., & Witztum, E. (1998). Treatment of men with paraphilia with a long-acting analogue of gonadotropin-releasing hormone. *The New England Journal of Medicine*, 338, 416-422.
- Saleh, F. (2005). A hypersexual paraphilic patient treated with leuprolide acetate: A single case report. *Journal of Sex and Marital Therapy*, 31, 433-444.
- Schober, J., Kuhn, P., Kovacs, P., Earle, J., Byrne, P., & Fries, R. (2005). Leuprolide acetate suppresses pedophilic urges and arousability. *Archives of Sexual Behavior*, 34, 691-705.
- Shabsigh, R. (1997). The effects of testosterone on the cavernous tissue and erectile function. *World Journal of Urology*, 15, 21-26.
- Steger, R. (2000). Potential side-effects of endocrine treatment of long duration in prostate cancer. *The Prostate Supplement*, 10, 38-42.
- Tanriverdi, F., Silveira, L., MacColl, G., & Bouloux, P. (2003). Review: The hypothalamic-pituitary-gonadal axis: Immune function and autoimmunity. *Journal of Endocrinology*, 176, 293-304.
- Van hunsel, F., & Cosyns, P. (2002). Biomedische diagnostiek bij plegers van seksueel geweld. *Tijdschrift voor Seksuologie*, 26, 59-69.
- Van hunsel, F., & Cosyns, P. (2002). Biomedische interventies bij plegers van seksueel geweld. *Tijdschrift voor Seksuologie*, 26, 87-96.
- Weinberger, L., Sreenivasan, S., Garrick, T., & Osran, H. (2005). The impact of surgical castration on sexual recidivism risk among sexually violent predatory offenders. *Journal of the American Academy of Psychiatry and Law*, 33, 16-36.
- Zitzmann, M., & Nieschlag, E. (2001). Testosterone levels in healthy men and the relation to behavioural and physical characteristics: Facts and constructs. *European Journal of Endocrinology*, 144, 183-197.

Abstract

Hormonal treatment of sex offenders: A review

This article reviews the hormonal treatment of sexual aggressors and aims at making it more known within forensic psychiatry. It surveys the literature from 1993 till now. Researchers have established a relationship between androgens and sexual desire on the one hand and androgens and erectile capacity on the other. When the amount of testosterone drops below a certain level, a reduction of sexual desire and erectile capacity can be noticed and therefore surgical castration was very common in former times. Results from post-castration studies show a recidivism risk of less than 10%. Nowadays hormonal treatments are available. Aggressors who are diagnosed with paraphilia or paraphilia-related disorder, who are sexually hyperactive and who are not able to gain control over their sexual impulses via psychotherapeutic interventions can be considered. Two main groups of hormonal medication are available: the anti-androgens and more recently the Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LHRH)-agonists.

Both establish an effect of treatment via action on the androgen metabolism. As LHRH-agonists lead to a more drastic and consistent fall in the testosterone level and because researchers speak of a more positive side-effect profile, we can assume that the application of LHRH-agonists will increase. Before starting hormonal treatment a number of technical examinations must be carried out and establishment of a close co-operation with a somatic doctor is necessary to exclude contra-indications. Moreover, a strict monitoring system is required to recognise possible side-effects in time. In order to know which impact hormonal treatment may have on recidivism risk it is important to apply strict differential diagnostic thinking together with a comprehensive therapeutic framework and a thorough knowledge of the role of androgens in male sexuality.