

Osteoporose bij androgeendeprivatie: afweging tussen maatschappij en individu

Y.R. Berends, M. Meijer, A. Neven

Samenvatting Bij de behandeling van parafiele (voornamelijk pedofiele) stoornissen kan libidoremmende medicatie in de vorm van androgeendeprivatietherapie (ADT) noodzakelijk zijn om het recidiverisico terug te brengen. Omdat ADT het risico op osteoporose verhoogt, moet soms een afweging gemaakt worden tussen het toegenomen risico op fracturen enerzijds en het recidiverisico anderzijds. Wij beschrijven een casus waarin dit dilemma in de behandeling nader wordt toegelicht. We adviseren om in deze gevallen een second opinion te vragen, waarbij een gestructureerde risicotaxatie van belang is. Indien het recidiverisico ondanks motiverende psychotherapeutische behandeling verhoogd blijft, adviseren we het verlof niet te laten plaatsvinden en vermindering van het recidiverisico te laten prevaleren boven de wens van de patiënt.

De behandeling van parafiele stoornissen is primair psychotherapeutisch (Zorgstandaard parafiele en hyperseksuele stoornissen 2019). Soms is echter een medamenteuze behandeling middels libidoremmende medicatie wenselijk of, zeker in forensisch psychiatrische context, noodzakelijk. De behandeling richt zich op het vermijden van gevaar of schade voor de patiënt zelf of anderen, het verminderen van het lijden onder de parafilie en het verminderen van de parafiele stoornis zelf. Hoewel er geen hiërarchie zit in deze doelstellingen, spreekt het voor zich dat in de forensisch psychiatrische context het voornaamste doel het verminderen van het gevaar voor anderen is.

De farmacologische behandeling van parafiele en hyperseksuele stoornissen richt zich vooral op het verhogen van serotonineniveaus middels een SSRI en het verhogen van prolactine middels risperidon dan wel met androgeenverlagende middelen (androgeendeprivatietherapie; ADT). Bij lichte parafiele fantasieën, zonder daadwerkelijk fysiek contact (hands-ondelict), kan gekozen worden voor een SSRI en/of een antipsychoticum. Wanneer er echter sprake is geweest van hands-ondelicten wordt geadviseerd deze behandeling te combineren met cyproteronacetaat (Androcur) (Thibaut e.a. 2010; Buitelaar e.a. 2018; Goethals 2020; Thibaut e.a. 2020) (figuur 1).

Cyproteronacetaat is ontwikkeld als een progestageen dat antiandrogene werking bleek te hebben. Het concurreert met testosteron op de testosteronreceptor en blok-

keert de productie van testosteron (Guay 2009). De bijwerkingen zijn gerelateerd aan hyperandrogenisme (o.a. spierzwakte, slaapproblemen, somberheidsklachten, opvliegers, veranderende lichaamsbehaaring en verminderde hoeveelheid ejaculaat) of aan cyproteronacetaat zelf (o.a. hoofdpijn, gewichtstoename, trombo-embolieën, gynaecomastie, hypertensie en verminderde glucosetolerantie). Daarnaast blijkt uit recent onderzoek dat er mogelijk een relatie bestaat tussen het gebruik van cyproteronacetaat en de ontwikkeling van meningiomen (Bernat e.a. 2015), waardoor het routinematig verrichten van beeldvormend onderzoek in sommige landen nu wordt aanbevolen (Thibaut e.a. 2020). Bij ernstigere delicten of sadistische fantasieën komt de nadruk meer te liggen op het verlagen van testosteron, waarbij uiteindelijk ook gekozen kan worden voor een luteïniserend-hormoonreleasing-hormoon (LHRH)-agonist (bijvoorbeeld triptoreline (Decapeptyl) of leuproreline (Lucrin) (figuur 2). De testosteronspiegel bij triptoreline is lager dan bij cyproteronacetaat (Buitelaar e.a. 2018). Bij langer durend gebruik treedt uitputting op van de hypofyse, waardoor de testosteronproductie na 2-4 weken daalt naar castratieniveau. LHRH-agonisten lijken de effectiefste middelen te zijn in het verlagen van parafiele seksuele fantasieën, compulsies en seksueel grensoverschrijdend gedrag (Turner & Briken 2018). Bij onvoldoende werking kan een LHRH-agonist gecombineerd worden met een cyproteronacetaat, waarmee zowel de productie als de perifere werking wordt

AUTEURS

Youri Berends, aios psychiatrie, Fivoor, Poortugaal;
thans: psychiater, GGZ Delfland.

Maarten Meijer, aios psychiatrie; thans: psychiater, Fivoor,
Poortugaal.

Arjen Neven, psychiater en A-opleider, Fivoor, Poortugaal.

Correspondentieadres

Arjen Neven, Mangostraat 5, 2552 KS Den Haag.

E-mail: a.neven@fivoor.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd
op 1-7-2020.

Citeren

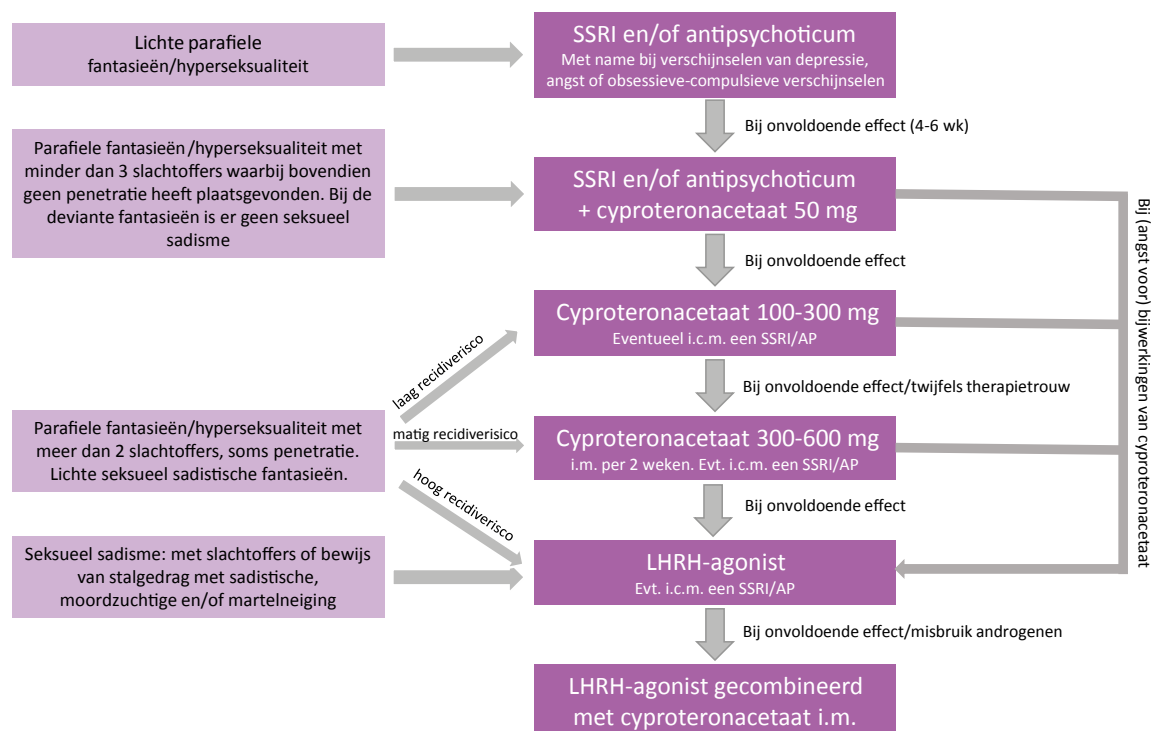
Tijdschr Psychiatr. 2021;63(1):74-78.

geremd (Buitelaar e.a. 2018). Het effect van risperidon en ADT kan in het bloed gecontroleerd worden door het meten van de spiegel van respectievelijk prolactine (verhoogd) en testosteron (verlaagd). Cyproteronacetaat geeft gemiddeld slechts een matige, onbetrouwbare reductie van het serumtestosteronniveau, waarbij bij een deel van de patiënten geen daling van het testosteron wordt gezien (Guay 2009).

Bij het gebruik van ADT dient men echter rekening te houden met het risico op het ontstaan van osteoporose, veroorzaakt door een verlaging van het oestrogenniveau.

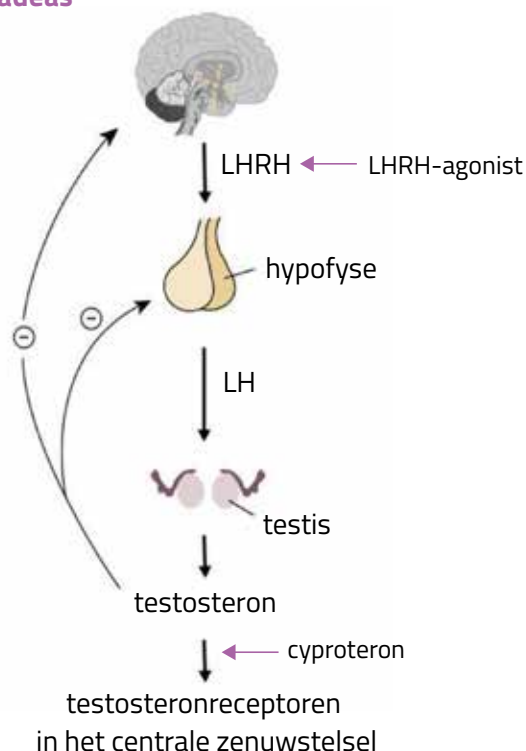
Deze kans is groter bij de LHRH-agonisten ten opzichte van cyproteronacetaat. Door de verlaging van het testosteron wordt ook de aanmaak van oestrogenen verminderd: androgenen worden in de tussencellen van Leydig in de testis gearomatiseerd tot oestrogenen. In de normale situatie remt oestrogeen de activiteit van osteoclasten en zodoende de botresorptie. De verlaging van oestrogenen leidt tot minder snelle skeletopbouw en slechtere botorganisatie (Schweitzer & Melick 2020). In combinatie met een toename van het BMI en afname van de spiermassa door het gebruik van ADT, leidt dit

Figuur 1. Verkorte weergave van het behandelalgoritme medicamenteuze behandeling parafilie en/of hyperseksualiteit indien psychotherapie alleen onvoldoende sterk (verwacht) resultaat geeft



Informatie afkomstig uit het Forensisch Farmacologisch Formulierium (Buitelaar e.a. 2018)

Figuur 2. De hypothalamus-hypofyse-gonadeas



LHRH = luteïniserendhormoon-releasing hormoon.

LH = luteïniserend hormoon

tot een aanzienlijke stijging van het risico op fractures. Bij mensen die deze middelen gebruiken wegens prostaatkanker bestaat een toegenomen risico van 45% op bothbreuken met een number-needed-to-cause-harm van 28 (Giltay & Gooren 2009). Daarbij moet we opmerken dat de patiënten die ADT gebruiken wegens een prostaatcarcinoom gemiddeld 20 tot 30 jaar ouder zijn dan de seksueel delinquenten in de forensische populatie (Gooren 2011).

Gezien dit toegenomen risico op fractures dient vooraf en gedurende de behandeling geregeld de botmassa te worden gecontroleerd middels een *dual-energy-x-ray-absorptiometrie* (dexascan). De botmassa wordt uitgedrukt in een t-score. Volgens de CBO-richtlijn (Nederlands kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg, voorheen het Centraal BegeleidingsOrgaan) ligt de interventiegrens bij een t-score van -2,0 SD. In dat geval bestaat er een indicatie voor fractuurpreventie middels bisfosfonaten (CBO; kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg 2011). Binnen de forensisch psychiatrische context kan dit dilemma's met zich meebrengen die wij in de volgende casus verder zullen toelichten.

GEVALBESCHRIJVING

Patiënt A was een 39-jarige man die tbs met dwangverpleging opgelegd had gekregen in verband met seksueel

misbruik van een minderjarig meisje en het bezit van kinderporno. Patiënt had samen met een mededader een minderjarig meisje ontvoerd met het plan om losgeld te eisen. Dit meisje had hij vervolgens seksueel misbruikt waarbij hij getracht had haar te penetreren. Patiënt had een justitiële voorgeschiedenis met veroordelingen voor het plegen van ontuchtige handelingen met een minderjarige en het bezit van kinderporno. Bij hem werd een pedofiele stoornis (van het niet-exclusietype) en een antisociale persoonlijkheidsstoornis met narcistische en borderlinekenmerken gediagnosticeerd. Verder had hij een stoornis in het gebruik van cannabis en alcohol, wat mogelijk een faciliterende rol had gespeeld in zijn delicten en het recidiverisico verhoogde. Vanuit onderzoek en de behandelcontacten kwam verder naar voren dat hij geneigd was tot het opzoeken van spanningsvolle situaties om daar vervolgens impulsief in te handelen. Verder hield hij bij het bevredigen van zijn behoeftes geen rekening met de belangen van anderen. Hij was egocentrisch ingesteld en kon zich moeilijk in anderen inleven. Hij werd niet geremd door gevoelens van schuld of schaamte. Het contact met het behandelteam was oppervlakkig, waarbij hij geen inzicht bood in zijn belevingswereld.

Ondanks zijn bovenmatige interesse in jonge (prepuberale) meisjes, ontkende patiënt deze voorkeur. In gesprekken viel op dat hij zeer terughoudend was in het nemen van verantwoordelijkheid voor zijn delicten, met name de seksuele component ervan. Middels schematherapie werd getracht deze aspecten te bewerken. Hoewel hij wel sprak over zijn delicten, bagatelliseerde hij zijn risicofactoren voor recidive en gaf hij geen openheid over zijn seksualiteitsbeleving. De behandeling had daarmee dan ook nagenoeg geen effect op de uitkomst van de risicotaxatie.

Met het oog op een verloftraject werden afwegingen gemaakt over de inzet van ADT. Bij deze afweging werden de aard van het delict, de impulsiviteit van patiënt en zijn beperkingen in probleeminzicht meegenomen. Geconcludeerd werd dat er te weinig intern risicomanagement bij patiënt was om het risico op seksueel delictgedrag voldoende te hanteren zonder ADT. Met deze afweging werd aan de hand van het Forensisch Farmacologisch Formulierium (Buitelaar e.a. 2010) gekozen voor een combinatie van risperidon met een oraal hormonaal libidoremmend middel (cyproteronacetaat). De inzet hiervan werd als dermate belangrijk geacht, dat dit als voorwaarde gesteld werd om over te gaan op begeleid verlof.

In aanloop naar de start van cyproteronacetaat werd patiënt beoordeeld door een internist die een dexascan liet verrichten. Hierop werd in de lumbale wervelkolom osteopenie vastgesteld (T-score: -1,6). De internist startte met calcium en vitamine D.

Patiënt kon zich niet vinden in de indicatie voor de libidoremmers en had sterke bezwaren tegen het gebruik ervan. Hij maakte zich vooral zorgen om de mogelijke bijwerkingen, in het bijzonder een verdere verslechter-

ring van zijn botdichtheid. Omdat de libidoremming als een noodzakelijke verloffoorwaarde gesteld was, ging hij ondanks deze bezwaren uiteindelijk toch akkoord met inname ervan. De begeleide verloven verliepen vervolgens twee jaar nagenoeg probleemloos.

Op basis van de risicotaxatie bleef het risico op seksueel delictgedrag bij het vervallen van zorg of toezicht echter hoog. Het inzicht dat patiënt had in zijn risicofactoren bleef zeer beperkt en hij paste zijn handelen hier niet op aan. Het gebruik van de libidoremming berustte nog altijd op externe motivatie. Tijdens de evaluatie van het verloftraject en een second opinion werd geconcludeerd dat libidoremming nog altijd een belangrijk onderdeel diende te zijn van het risicomangement bij patiënt. Omdat bij de overgang naar ongeleide verloven een stuk toezicht zou komen te vervallen, werd geconcludeerd dat een omzetting van cyproteronacetaat oraal naar depotvorm nodig zou zijn om het risicomangement te versterken.

Naast de eerdere bezwaren die patiënt had geuit tegen de libidoremming, vond hij het gebruik van depotmedicatie echter een dermate wezenlijke aantasting van zijn autonomie dat hij niet instemde met deze nieuwe voorwaarde. Hij zei nog liever niet op verlof te gaan, dan een depot te gebruiken. In dezelfde periode verrichtte de betrokken internist opnieuw een dexascan. Hierop was te zien dat de eerdere osteopenie verergerd was tot osteoporose (T-score: -2,8 SD), een mogelijke bijwerking van de cyproteronacetaat.

BESCHOUWING

We beschreven een man met een pedofiele stoornis die inmiddels tweemaal veroordeeld is voor het misbruiken van minderjarige meisjes en het bezit van kinderporno, waarbij nauwelijks sprake is van probleeminzicht. Om deze reden wordt een indicatie gezien voor het gebruik van ADT. Deze dient, vanwege de eerder beschreven factoren, gezien te worden als belangrijk onderdeel van het risicomangement bij patiënt en het gebruik ervan wordt dan ook als voorwaarde gesteld voor zijn verlof. Problematisch is dat bij patiënt sprake blijkt te zijn van osteoporose, een mogelijke bijwerking van langdurig hormonale libidoremming.

Zoals eerder beschreven, bestaat er bij een T-score lager dan -2,0 SD een indicatie voor een behandeling met bisfosfonaten. Er bestaat echter alleen indirect bewijs dat bisfosfonaten ook effectief zijn bij het gebruik van hormonale libidoremming. Uit een meta-analyse bij 2634 mannen die ADT gebruikten wegens een prostaatacarcinoom werd een risicoreductie gevonden van 30,5% voor wervelfracturen en 36,5% voor niet-wervelfracturen t.o.v. placebo (Neto e.a. 2012; Schweitzer & van Melick 2020). Er is echter geen gerandomiseerd onderzoek gedaan naar het gebruik van bisfosfonaten in de groep patiënten die ADT gebruiken voor libidoremming (Thibaut e.a. 2020).

Dit stelt ons voor een dilemma in de behandeling: het inzetten van ADT is een aanzienlijke inbreuk op het privéleven van de patiënt en kan gepaard gaan met somatische complicaties; het nalaten van ADT verhoogt het recidiverisico of leidt tot een stagnatie in de behandeling. In de afweging om met ADT te starten is het goed om de juridische basisprincipes van proportionaliteit, subsidiariteit en doelmatigheid in ogenschouw te nemen.

Proportionaliteit, subsidiariteit en doelmatigheid

ADT kan niet in een psychiatrisch dwangkader gegeven worden, vanwege de consensus dat het verminderen van seksualiteit, zonder onderliggende lichamelijke ziekte of stoornis, en de eventuele bijwerkingen ervan niet in proportie zijn met afname van het recidiverisico, gezien de (subsidiare en doelmatige) overweging dat een gesloten tbs-setting een seksueel delict grotendeels voorkomt. Bovendien is in artikel 3 van de het Europees Verdrag tot bescherming van de rechten van de mens en de fundamentele vrijheden (EVRM) opgenomen dat 'Niemand mag worden onderworpen aan foltering en of aan onmenselijke of vernederende behandelingen of bestraffingen' (EHRM 1950). Het gebruik van ADT wordt doorgaans beschouwd als een behandelmethode en niet als straf, maar indien een verplichte farmacotherapie iedere vorm van seksualiteit verhindert, is dit een inbreuk op het EVRM (Guay 2009).

Subsidiar is een psychotherapeutische behandeling te verkiezen boven een medicamenteuze, maar die is niet altijd doelmatig. Soms kan libidoremming noodzakelijk zijn vanwege het gestoorde ziekte-inzicht en het daarmee samenhangende recidiverisico, zoals ook in onze casus beschreven. De farmacologische alternatieven (SSRI's en antipsychotica) lijken minder effectief te zijn dan ADT op seksuele fantasieën, seksuele drang en seksueel delictgedrag (Guay 2009). Het gebruik van een LHRH-agonist zou in deze casus ook geen uitkomst hebben geboden aangezien hier ook osteoporose bij kan optreden.

De doelmatigheid van de behandeling dient ook gedurende het beloop van de behandeling geëvalueerd te worden, aangezien alle ADT-vormen niet altijd en bij iedereen effectief zijn gebleken.

Verdere afwegingen

Hoewel ADT niet in een dwangkader gegeven kan worden, is het vrijwillig gebruik ervan zeker niet altijd vrijblijvend. De patiënt heeft in het geval van de beschreven patstelling feitelijk de keuze tussen ADT of een langer tbs-traject. In forensisch psychiatrische context wordt het gebruik van deze middelen (al dan niet in depotvorm) geregeld als voorwaarde gesteld voor een verder resocialisatietraject en leidt weigering van het gebruik tot stagnatie van de behandeling. Door het stellen van deze verloffvoorwaarden, waarbij het gebruik van ADT de autonomie van de patiënt kan vergroten, is zeker wel sprake van drang.

In de praktijk leidt deze patstelling er soms toe dat het recidiverisico alleen door het voortduren van de tbs-behandeling kan worden teruggebracht. De patiënt kan hiermee worden gedwongen om, in zijn optiek, te kiezen ‘tussen twee kwaden’ en het blijft de vraag in hoeverre het ethisch is om mensen voor deze keuze te stellen, zeker gezien het risico op aanzienlijke bijwerkingen.

Deze positie kan echter ook leiden tot zogenaamd ‘therapeutisch nihilisme’, men kan immers het onthouden van een effectieve behandeling ook als onethisch waarderen (Gooren 2011). Dit blijft een afweging die per individu gemaakt moet worden, waarbij het van belang is dat het gebruik van ADT geïndiceerd wordt op medische gronden en niet louter dient ter risicovermijding of op (enkel) juridische gronden. Libidoremming moet een noodzakelijke aanvulling vormen op andere voorwaarden voor risicobeheersing, zoals ook de Raad voor Strafrechtstoepassing en Jeugdbescherming (2010) betoogde. Van belang is deze afweging te bespreken met de patiënt en met collega's. Geadviseerd wordt om in dergelijke gevallen een second opinion te vragen. Daarbij is het van belang het recidiverisico multidisciplinair te beoordelen aan de hand van gestructureerde risicotaxatie. In de loop van de tbs-behandeling kan motiverende gespreksvoering en langer durende psychotherapie plaatsvinden, met als doel het probleeminzicht te vergroten en de patiënt te motiveren de geadviseerde medicatie in te nemen. Als uiteindelijk aan de hand van het indexdelict en de risicotaxatie wordt besloten dat het recidiverisico te hoog is voor (on)begeleid verlof en de patiënt adequate behandeling blijft weigeren, volgt hieruit dat het verlof niet zal plaatsvinden; vermindering van het recidiverisico prevaleert boven de wens van de tbs-patiënt.

CONCLUSIE

ADT is een werkzame medicamenteuze behandeling van parafiele stoornissen. Het is daarnaast effectief in het terugbrengen van het recidiverisico. Afname van libido in het algemeen en bijwerkingen (met name osteoporose) kunnen maken dat deze medicamenteuze therapie stagneert. Als deze behandeling in een tbs-kader plaatsvindt en er geen overeenstemming is met de patiënt, dan wel als de bijwerkingen te ernstig zijn, kunnen dilemma's ontstaan in het voorschrijven van deze medicatie, zeker aangezien alternatieve medicamenteuze en psychotherapeutische behandeling niet altijd even effectief is als ADT.

LITERATUUR

- Bernat AL, Oyama K, Hamdi S, Mandonnet E, Vexiau D, Pocard M, e.a. Growth stabilization and regression of meningiomas after discontinuation of cyproterone acetate: a case series of 12 patients. *Acta Neurochir (Wien)* 2015; 157: 1741-6.
- Buitelaar N, van Beuzekom C, Daas G, Frelief B, van Gestel C, Haak F, e.a. *Het Forensisch Farmacologisch Formulierium*. (2de ed.). 2018. CBO; kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg. Richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie. Utrecht: CBO; 2011.
- EHRM. Verdrag tot bescherming van de rechten van de mens en de fundamentele vrijheden. Rome; 1950. <https://wetten.overheid.nl/BWBV0001000/2010-06-10>.
- Giltay EJ, Gooren LJG. Potential side effects of androgen deprivation treatment in sex offenders. *J Am Acad Psychiatry Law* 2009; 37: 53-8.
- Goethals K. De biologische basis van seksualiteit en seksueel grensoverschrijdend gedrag: de rol van hormonen en medicamenteuze behandel mogelijkheden. In: Goethals K, de Boeck M, Dillien T, Huys W, Nuyts A, red. *Handboek behandeling van seksueel afwijkend gedrag*. Oud-Turnhout: Gompel&Svacina; 2020. p. 293-317.
- Gooren LJ. Ethical and medical considerations of androgen deprivation treatment of sex offenders. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3628-37.
- Guay DRP. Drug treatment of paraphilic and nonparaphilic sexual disorders. *Clin Ther* 2009; 31: 1-31.
- Neto AS, Esteves MAP, Wroclawski ML, Fonseca FLA. Bisphosphonate therapy in patients under androgen deprivation therapy for prostate cancer : a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2012; 15: 36-44.
- Raad voor Strafrechtstoepassing en Jeugdbescherming. Advies Het gebruik van libidoremmende middelen in de tbs. Den Haag: RSJ; 2010.
- Schweitzer D, van Melick HHE. Fractuurpreventie bij androgeendeprivatie-therapie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2020; 164: D4016.
- Thibaut F, Barra FD La, Gordon H, Cosyns P, Bradford JMW. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the biological treatment of paraphilias. *World J Biol Psychiatry* 2010; 11: 604-55.
- Thibaut F, Cosyns P, Fedoroff J, Briken P, Goethals K, Bradford J. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) 2020 Guidelines for the pharmacological treatment of paraphilic disorders. *World J Biol Psychiatry* 2020; 21: 412-90.
- Turner D, Briken P. Treatment of paraphilic disorders in sexual offenders or men with a risk of sexual offending with luteinizing hormone-releasing hormone agonists : an updated systematic review. *J Sex Med* 2018; 15: 77-93.
- Zorgstandaard parafiele en hyperseksuele stoornissen. <https://www.ggzstandaarden.nl/zorgstandaarden/parafiele-en-hyperseksuele-stoornissen> 2018.