

# Hirsutizm Tedavisinde Flutamid ve Bicalutamid Kullanımı

## Flutamide and Bicalutamide Treatment in Hirsutism

Dr. İptisam İpek MÜDERRİS,<sup>a</sup>  
Dr. Gökalp ÖNER<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kayseri

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. İptisam İpek MÜDERRİS  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,  
Kayseri, TÜRKİYE  
imuderris@erciyes.edu.tr

**ÖZET** Hirsutizm, reproduktif çağıdaki kadınlarda androjene duyarlı bölgelerde terminal kıllarda artış ile karakterize bir endokrin problemdir. Antiandrojen tedavi uzun süreli kullanım gerektirmektedir. Bunun için ucuz, güvenli yan etkisi olmayan etkili antiandrojen etkiye sahip ilaçlar gerekmektedir. Flutamid ve bicalutamid tedavisi bazı yan etkilere neden olmaktadır, ancak bu yan etkiler tedavi sonlandırıldıktan sonra ortadan kalkmaktadır. Uzun süreli antiandrojen tedavisi hirsutizmi tedavi etmekte veya relapsını önlemektedir. Düşük doz antiandrojen tedavisi hirsutizmde etkili ve doza bağımlı yan etkileri ve komplikasyonları önlemektedir. Bu derlemede hirsutizm tedavisinde antiandrojenik etkiye sahip flutamid ve bicalutamid tartışılmaktadır. Bu ilaçlar düşük dozlarda kullanıldığında hirsutizm tedavisinde etkili olup aynı zamanda yan etki görülmemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Flutamid, bicalutamid, hirsutizm, tedavi

**ABSTRACT** Hirsutism is a distressing and relatively common endocrine problem in women which is a common clinical problem in women of reproductive age, is characterized by excessive growth of terminal hair in the androgen-sensitive skin regions. Anti-androgen treatment often needs to be continued for a long time. So, safe, inexpensive, and effective anti-androgen drugs are needed. Flutamide and bicalutamide have been used successfully in the treatment of hirsutism. However, flutamide and bicalutamide may cause important side-effects which may result in cessation of the drug. A very long treatment period is always required to improve hirsutism and prevent or delay its relapse; the use, as much as possible, of low doses of antiandrogens may be a suitable choice in an attempt to prevent the incidence of side-effects and complications and to maintain treatment. The present review confirms the effectiveness of two antiandrogens, flutamide and bicalutamide, in the treatment of hirsutism, even if given in very low doses; however, some differences do exist

**Key Words:** Flutamide, bicalutamide, hirsutism, treatment

Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics 2009;2(2):110-2

## HİRSUTİZM

Hirsutizm, androjen bağımlı seksüel kılların fazla büyümesi olarak tanımlanmaktadır.<sup>1</sup> Sıklıkla üst dudak, çene, yanaklar, alt karın, sırt, göğüs ve ekstremitelerin proksimal kısmını içeren orta hat kılların artması olarak gösterilmektedir. Hirsutizm, bir kozmetik problemden çok overyan, adrenal veya her ikisinden de kaynaklanan fazla androjen salgılanmasıyla sonuçlanan sıklıkla hormonal dengesizlik olarak gösterilmektedir. Seksüel kılların fazla büyümesi fazla androjen üretimine, kıl foliküllerinin artmış androjen sensitivitesine veya zayıf

androjenin daha potent androjene dönüşümünün artmasına bağlıdır.<sup>2</sup> Artmış androjenin potansiyel kaynağını overler, adrenal bezler, dışarıdan alınan hormonlar ve diğer ilaçlar oluşturur.

## HİRSUTİZMDE TEDAVİ PROTOKOLLERİ

Normal menstrüel sikluslu hafif hirsutizm bulunan kadınlarda sadece psikolojik rahatlatma yeterlidir. Menstrüel düzensizliği olan orta derecede veya ağır hirsutizm bulunan kadınlarda ise tedavi gerekmektedir. Yakın zamanda çocuk sahibi olmak istemeyen kadınlar için adrenal veya overyan supresyonu içeren veya periferik androjen etkisini bloke eden medikal tedaviler önerilmektedir.<sup>3</sup> Eğer majör problem infertilite ise uygun bir yaklaşım sonrası uygun bir ovulasyon indüksiyonu [örneğin; klomifen, bromokriptin, human menopozal gonadotropin (hMG)] veya gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) başlanmaktadır.<sup>4</sup> Tıbbi tedavi tamamen başarılı değildir. %23 ile %95 arasında ilaç kullanımına ve doza bağlı olarak cevap alındığı rapor edilmiştir.<sup>5</sup> Tedavide en sık kullanılan ilaçlar kombine oral kontraseptifler, GnRH analogları, androjen reseptör antagonistleri ve kortikosteroidlerdir. Tüm bu ilaç tedavileri (1) androjen üretimini azaltarak; (2) androjenlerin metabolik yıkımını arttırarak; (3) androjen reseptörlerini inhibe ederek; (4) testosteronun veya dihidrotestosteronun periferik üretimindeki enzimleri inhibe ederek; (5) SHBG'yi arttırarak etki etmektedir.<sup>5</sup>

## FLUTAMİD

Flutamid güçlü, hayli spesifik, hormonal veya antigonadotropik etkisi olmayan nonsteroidal pür periferik antiandrojenik olup menstrüel düzensizliğe neden olmaz. Asıl mekanizması tam bilinmemesine karşın hedef dokuda androjen reseptörlerini geri dönüşümlü olarak inhibe etmektedir.<sup>6</sup> Flutamid yüksek dozlarda (500-750 mg/gün) benign prostat hiperplazisi ve prostat adenokanser tedavisinde kullanılmıştır. Gebelikte emniyeti bilinmemektedir ve ratlarda yapılan çalışmada erkeklerde ambiguous genitalya'ya neden olabilmektedir. Flutamid tedavisi evli kadınlarda kontrasepsiyon yöntemiyle kombine edilmelidir. Birçok çalışmada hirsutizm tedavisinde flutamid 500-750 mg/gün dozlarda kullanılmıştır. Bu dozlarda kullanıldığında yüksek oranda karaciğer toksisitesi görülmüştür, ayrıca pahalı bir ilaç olduğundan yüksek maliyeti bakımından da tedavide tercih edilmesi zor olmaktadır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda 250 mg/gün flutamid alımının ağır hirsutizmi kontrol etmede etkili bir tedavi olduğu gös-

terilmiştir ve 500 mg/gün flutamid kullanımına göre de kıl gelişimine benzer etki göstermektedir.<sup>7,8</sup> Hatta daha düşük dozda 125 mg/gün flutamid kullanımının 250-750 mg/gün gibi yüksek doz kullanımlardan daha güvenilir ve maliyet etkin olduğu bulunmuştur.<sup>9</sup> Ayrıca bir başka çalışmada da, 62.5 mg/gün kullanımının herhangi bir hormonal değişiklik ve karaciğer toksisitesi veya diğer gastrointestinal yan etki göstermeksizin hirsutizm tedavisinde iyi tolere edilebilir bir şekilde kullanılabilirliği gösterilmiştir.<sup>10</sup> Flutamid ayrıca akne tedavisinde de kullanılmıştır. Akne 40 milyondan fazla kadını etkilemektedir, bunların yarısından çoğu 25 yaş üstü kadınlardır. Akne kozmetik bir problemdir, özellikle genç kadınlarda görülmesi psikososyal problemlere yol açmaktadır.<sup>11</sup> Son yıllarda yapılan bir çalışmada da adolesan kızlarda akne ve hirsutizm tedavisi için flutamid 62.5 mg/gün dozlarında kullanılmıştır. Hiperinsülinemisi olanlara da flutamid 62.5 mg/gün ile birlikte metformin tedavisi eklenmiştir. Bu çalışmada sonuç olarak, kozmetik amaçlı olarak da adolesan kızlarda düşük doz flutamid kullanılması önerilmektedir. Maliyet bakımından da yüksek doz flutamid kullanımına göre bir hayli ucuz olmaktadır.<sup>12</sup> 250 mg/gün gibi düşük doz flutamid kullanımının bir başka antiandrojen olan 5 $\alpha$ -redüktaz inhibitörü finasteride göre hirsutizmde daha etkili ve kolay tolere edilebilir bulunmuştur.<sup>13</sup> Yan etkileri arasında iştah azalması, amenore, azalmış libido ve kuru cilt bulunmaktadır. Nadir görülen fakat ciddi yan etkisi hepatotoksisitedir. Bundan dolayı tedavi sırasında karaciğer fonksiyon testleri yakından takip edilmelidir. Hepatotoksisite ile ilgili yapılan çalışmalarda, flutamid yüksek dozlarda (500-1500 mg/gün) kullanıldığında hepatotoksisite ortaya çıkmaktadır, düşük doz flutamid (250 mg/gün ve altında dozlar) kullanıldığında karaciğer toksisitesine nadiren rastlanmaktadır.<sup>14-16</sup>

Flutamid selektif antiandrojen olduğundan progesteronik, östrojenik, kortikoid veya gonadotropik etkisi yoktur.<sup>17</sup> Uzun süreli tedavilerde overyan veya adrenal androjen seviyelerinde değişiklik bildirilmemiştir.<sup>18</sup> Hirsutizm tedavisinde flutamid, finasterid, metformin, pioglitazon ve oral kontraseptif gibi ilaçlarla birlikte de kullanılmıştır.<sup>19</sup>

Flutamid ile birlikte metformin kullanılan hastalarda ovulasyonun indüklendiği ve gebelik oluştuğunda flutamidin embriyotoksisitesi nedeniyle tedaviye son verilmesi vurgulanmıştır. Sonuç olarak, flutamid tedavisi dirençli hirsutizm olguları için faydalı ve etkin bir tercih olarak kullanılabilir ve ilaç tedavisi kullanılan hastalarda karaciğer enzimleri takip edilmelidir.

## BİKALUTAMİD

Bikalutamid, yeni, etkili, iyi tolere edilebilir, non-steroidal, yarı ömrü 7-10 gün olan saf bir antiandrojeniktir.<sup>20</sup> Bu antiandrojenik ilaç prostat kanseri tedavisinde ve hirsutizmde kullanılmaktadır.<sup>21,22</sup> Erken evre prostat kanseri tedavisinde cerrahi ve medikal kastrasyona ek olarak 50-400 mg/gün gibi dozlarda kullanılırken hirsutizmde 25 mg/gün kullanılmıştır.<sup>22</sup> Müderris ve ark.nın yaptığı çalışmada, günlük 25 mg bikalutamid kullanımının lipit profili, karaciğer ve renal fonksiyonlar, hormon profili üzerine etki göstermeksizin 3-6 aylık aralıklarla yapılan kontrollerde hirsutizmde etkili bulunmuştur.<sup>22</sup> Flutamid gibi bikalutamid tedavisinde de ovaryan veya adrenal androjen seviyelerinde değişiklik bildirilmemiştir.<sup>20,22</sup> Nadir olarak uzun süreli tedavide sıcak basması, ishal, bulantı, yorgunluk ve kaşıntı gibi yan etkiler bildirilmiştir. En önemli yan etkisi karaciğer enzimlerinde yükselme ve sarılıktır.<sup>21</sup> Hirsutizm tedavisi sırasında ise

bikalutamid menstrüel düzensizlik dâhil herhangi bir yan etki bildirilmemiştir.<sup>22</sup> Literatürde hirsutizmde bikalutamid tedavisi ile ilgili sadece iki çalışma bulunmaktadır. Çünkü bikalutamid tedavisi çok pahalı olduğundan hirsutizm tedavisinde daha ucuz tedavi alternatifleri tercih edilmektedir. Ancak düşük dozda kullanılırsa daha ekonomik bir tedavi olabilmektedir. Bahçeci ve ark. da yaptığı çalışmada bikalutamid tedavisinin insülin rezistansı ve hirsutizm üzerine etkisini araştırmışlardır. Düşük doz bikalutamidin hirsutizm tedavisinde etkin bir ilaç olduğunu ve insülin rezistansı üzerine etkili olmadığını vurgulamışlardır.<sup>23</sup>

**Sonuç olarak hirsutizm tedavisinde bikalutamid düşük dozlarda kullanıldığında hem tedavi açısından etkili hem de maliyet bakımından ekonomik olmaktadır, ancak hastada polikistik over sendromu ve insülin rezistansı mevcutsa bikalutamid tedavisine insülin sensitize edici ilaçlar eklenmelidir.**

## KAYNAKLAR

- Ehrmann DA, Rosenfield RL. Clinical review, an endocrinologic approach to the patient with hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71(1):1-4.
- Biffignandi P, Massucchetti C, Molinatti GM. Female hirsutism: Pathophysiological considerations and therapeutic implications. *Endocr Rev* 1984;5(4):498-513.
- Hock DL, Seifer DB. New treatments of hyperandrogenism and hirsutism. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000;27(3):567-81, vi-vii.
- Fruzzetti F, Bersi C, Parrini D, Ricci C, Genazzani AR. Treatment of hirsutism: comparisons between different antiandrogens with central and peripheral effects. *Fertil Steril* 1999; 71(3): 445-51.
- Pazos F, Escobar-Morreale HF, Balsa J, Sanchez JM, Varela C. Prospective randomized study comparing the long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin, flutamide, and cyproterone acetate, used in combination with an oral contraceptive, in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 1999;71(1):122-8.
- Simard J, Luthy I, Guay J, Belanger A, Labrie F. Characteristics of interaction of the antiandrogen flutamide with the androgen receptor in various target tissues. *Mol Cell Endocrinol* 1986; 44: 261-70.
- Müderris II, Bayram F, Sahin Y, Keleştimur F, Tutuş A, Ayata D. The efficacy of 250 mg/day flutamide in the treatment of patients with hirsutism. *Fertil Steril* 1996; 66 (2): 220- 2.
- Müderris II, Bayram F, Sahin Y, Keleştimur F. A comparison between two doses of flutamide (250 mg/d and 500 m/d) in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 1997; 68 (4): 644- 7.
- Müderris II, Bayram F. Clinical efficacy of lower dose flutamide 125 mg/day in the treatment of hirsutism. *J Endocrinol Invest* 1999; 22 (3): 165-8.
- Müderris II, Bayram F, Güven M. Treatment of hirsutism with lowest-dose flutamide (62.5 mg/day). *Gynecol Endocrinol* 2000; 12 (1): 38-41.
- Müderris II, Bayram F, Güven M. A prospective, randomized trial comparing flutamide (250 mg/d) and finasteride (5 mg/d) in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 2000; 73 (5): 984- 7.
- Erenus M, Gürbüz O, Durmuşoğlu F, Demirçay Z, Pekin S. Comparison of the efficacy of spironolactone versus flutamide in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 1994; 61(4):613-6.
- Couzinet B, Pholsena M, Young J, Schaison G. The impact of a pure antiandrogen flutamide on LH, FSH, androgens and clinical status in idiopathic hirsutism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;39(2):157-62.
- George R, Clarke S, Thiboutot D. Hormonal therapy for acne. *Semin Cutan Med Surg* 2008;27(3):188-96.
- Pizzo A, Borrielli I, Mastroeni MT, Fattori A, Dugo C, Dugo N, et al. Low-dose flutamide in the treatment of hyperandrogenism in adolescents *Minerva Pediatr*2008;60(6):1357-66.
- Dikensoy E, Balat O, Pence S, Akcalı C, Cicek H. The risk of hepatotoxicity during long-term and low-dose flutamide in hirsutism. *Arch Gynecol Obstet* 2009;279(3): 321-7.
- Castelo-Branco C, Moyano D, Gómez O, Balasch J. Long-term safety and tolerability of flutamide for the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 2009;91(4):1183-8.
- Calaf J, López E, Millet A, Alcañiz J, Fortuny A, Vidal O, et al. Long-term efficacy and tolerability of flutamide combined with oral contraception in moderate to severe hirsutism: a 12-month, double-blind, parallel clinical trial. *J Clin Metab Endocrinol* 2007;92(9):3446-52.
- Ibáñez L, López-Bermejo A, del Rio L, Enríquez G, Valls C, de Zegher F. Combined low-dose pioglitazone, flutamide, and metformin for women with androgen excess. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(5):1710-4.
- Furr BJ. The development of Casodex (bicalutamide): preclinical studies. *Eur Urol* 1996;29 Suppl 2:83-95.
- Tyrell CJ. Tolerability and quality of life aspects with the antiandrogen Casodex monotherapy for prostate cancer. *Eur Urol* 1994;26 Suppl 1:15-9.
- Müderris II, Bayram F, Özcelik B, Güven M. New alternative treatment in hirsutism: bicalutamide 25 mg/day. *Gynecol Endocrinol* 2002;16(1):63-6.
- Bahçeci M, Tuzcu A, Canoruc N, Tuzun Y, Kidir V, Aslan C. Serum C-reactive protein (CRP) levels and insulin resistance in non-obese women with polycystic ovarian syndrome, and effect of bicalutamide on hirsutism, CRP levels and insulin resistance. *Horm Res* 2004;62(6):283-7.