

女性应该睾酮治疗的全球共识立场声明

Susan R. Davis MBBS PhD^{1,A}, Rodney Baber B.Pharm, MBBS, FRANZCOG^{2,A,B}, Nicholas Panay BSc FRCOG MFSRH^{3,A}, Johannes Bitzer MD^{4,C}, Sonia Cerdas Perez MD^{5,D}, Rakibul M. Islam MPH PhD^{1,A}, Andrew M. Kaunitz MD^{6,E}, Sheryl A. Kingsberg PhD^{7,F}, Irene Lambrinoudaki MD, PhD^{8,G}, James Liu MD^{9,E}, Sharon J. Parish MD^{10,H}, JoAnn Pinkerton MD^{11,F}, Janice Rymer MBBS^{12,I}, James A. Simon MD^{13,H}, Linda Vignozzi MD^{14,C} and Margaret E. Wierman MD^{15,J}

Author institutional affiliations: ¹Women's Health Research Program, School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, Australia; ²University of Sydney, Sydney, Australia; ³Queen Charlotte's & Chelsea and Westminster Hospitals and Imperial College, London, UK; ⁴University Hospital Basel, Switzerland; ⁵Endocrinology Department, Hospital Cima and University of Costa Rica, San Jose, Costa Rica; ⁶Department of Obstetrics and Gynecology, University of Florida College of Medicine, Jacksonville, USA; ⁷Behavioral Medicine, University Hospitals Cleveland Medical Center and Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, OH, USA; ⁸Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Greece; ⁹Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospitals Cleveland and Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, USA; ¹⁰Weill Cornell Medical College, New York, USA; ¹¹Department of Obstetrics and Gynecology, the University of Virginia Health System, Charlottesville, VA, USA; ¹²King's College London, and Guy's and St. Thomas' Foundation Hospital Trust, London, UK; ¹³George Washington University, Washington, DC, and IntimMedicine Specialists, Washington, DC, USA; ¹⁴Department of Biomedical, Experimental and Clinical Sciences "Mario Serio", University of Florence, and Careggi Hospital, Florence, Italy; ¹⁵Department of Medicine, Integrative Physiology and Obstetrics and Gynecology, University of Colorado, Anschutz Medical Campus, Colorado, USA

Author society affiliations: ^AThe International Menopause Society, London, UK; ^BRoyal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists; ^CThe International Society for Sexual Medicine; ^DThe Federacion Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia; ^EThe American College of Obstetricians and Gynecologists, USA; ^FThe North American Menopause Society, Cleveland, OH, USA; ^GThe European Menopause and Andropause Society;

^HThe International Society for the Study of Women's Sexual Health, USA; ^IThe Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London, UK; ^JThe Endocrine Society, Bethesda, MD, USA

CONTACT Professor Susan R. Davis, Women's Health Research Program, School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, Australia; email:

susan.davis@monash.edu

© 2019 The Author(s). Published by Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, and is not altered, transformed, or built upon in any way.

此声明将同期分别发表在国际绝经学会、欧洲男女绝经学会、国际性医学学会和美国内分泌学会的官方期刊：《*Climacteric*》，《*Maturitas*》，《*Journal of Sexual Medicine*》，和《*Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*》杂志上。

此立场声明得到了以下国际组织的支持，包括：国际绝经学会、美国内分泌学会、欧洲男女绝经学会、国际性医学学会、国际妇女性健康研究会、北美绝经学会、拉丁美洲绝经学会、英国皇家妇产科学院、国际内分泌学会、澳大利亚内分泌学会以及澳大利亚和新西兰皇家妇产科学院。

前言

目前还没有明确的女性应用睾酮治疗的适应证。尽管如此，数十年来，临床上为了缓解各种症状，一直在应用睾酮对女性进行治疗，但是治疗带来益处和风险却不明确。在大多数的国家中，由于给予女性睾酮治疗不在处方适应证内，因此女性应用的睾酮都是经过剂量调整后的男性睾酮制剂或者为联合治疗。由于这些问题，迫切需要一个依据现有的安慰剂/随机对照试验(RCTs)的证据形成的女性应用睾酮治疗的全球共识立场声明。

这份立场声明是根据参与组织之间的共识制定的，以便让卫生健康专业人员知悉女性应用睾酮治疗的益处和潜在风险。目的是提供明确的指导：哪些女性可能从睾酮治疗中获益，明确尚无证据支持睾酮治疗的症状、体征和情况，探索未确定的领域，确定任何可能由于睾酮治疗造成的潜在危害。

方法

建立一个由国际主要学会成员代表组成的专家组，包括评估和管理女性性激素治疗的临床医生。专家组就需要解决的问题达成一致意见，之后对女性睾酮治疗的益处和风险进行了系统的审查和荟萃分析¹，随后于2019年5月17日在德国柏林举行了会议，起草了这份共识立场声明。有关睾酮治疗的益处和风险的建议，是根据持续时间至少为12周的安慰剂/随机对照研究的数据纳入荟萃分析的¹。根据证据的级别和建议的等级报告研究结果。临床实践建议是专家组的一致建议。通过建设性讨论，此共识包括了所有专家讨论后达成一致的

建议

1. 睾酮测定、女性性功能障碍和内源性雄激素水平

(1) 有关测定女性血循环中睾酮的建议

- (a) 睾酮可以直接通过雄激素受体 (AR)/非基因途径雄激素作用, 或通过还原为活性更强的双氢睾酮(DHT)雄激素和/或通过芳香化后转化为雌二醇及其代谢物发挥作用。
- (b) 睾酮浓度随着生殖年龄的增长而下降^{3,4} (II B级证据)。
- (c) 65岁以上的女性睾酮的浓度似乎是维持不变, 但这是否能带来获益还有待了解^{3,5} (IIB级证据)。
- (d) 用液/气相色谱法和串联质谱测分析法(LC/GC-MS/MS)测定总睾酮, 精确度高, 并且可以重复测定⁶ (B级证据)
- (e) 应用直接测定法检测女性总睾酮和游离睾酮是非常不可靠的^{6,7} (A级证据)。
- (f) 实验室参考的生物标准应与合作的疾病控制中心“协调一致”⁸ (专家意见)。
- (g) 如果没有 LC/GC-MS/MS 的测量方法时, 则在临床实践中用直接测量的方法检测睾酮是合适的。以便排除高于基线水平的浓度, 也为了排除治疗期间超过生理浓度的情况 (专家意见)。
- (h) 目前对于睾酮的生理机制和临床作用的研究应集中于测量总睾酮作为主要的生物标志物, 而不是游离睾酮, 因为缺少游离睾酮是生物活性睾酮部分的证据⁹ (专家意见)。

(2) 女性性功能障碍术语的建议

- (a) 性欲减退/性功能障碍(HSDD)和女性性唤起障碍(FSAD)是不同的情况, 在考虑雄激素对其临床表现和治疗反应的影响时, 应将其分别的分类 (B级证据)。
- (b) 虽然HSDD和FSAD可同时发生, 但是他们的病因、危险因素、临床特征以及对心理和生物干预的反应不同¹⁰ (B级证据)。
- (c) 一些传统的词汇, 如: 终身的与获得的; 普遍性与情形性, 应该保留应用于 HSDD和其他女性性功能障碍疾病的分类和分层治疗¹⁰。
- (d) 临床实践中对 HSDD 的诊断应以全面的临床评估为基础¹¹, 以现有的诊断标准如 ISSWSH^{12, 13} 或国际疾病分类第 11 版为指导¹⁴ (专家意见)。

(3) 关于内源性雄激素浓度与女性性功能之间关系的建议

- (a) 内源性雄激素浓度与女性性功能之间的关系仍然不确定, 因为一些研究中与雄激素检测的敏感性和特异性有关的问题以及数据不充分(证据不足)。
- (b) 由于雄激素在组织中的转化, 以及在多个组织中存在可能的体内代谢, 因此雄激素的生理机能是复杂的 (证据不足)。

(c) 对于任何可测量的循环中雄激素，尚无可以区分有和没有性功能障碍妇女的血液水平雄激素的截断值¹⁵(C级证据)。

II. 根据安慰剂/随机对照临床试验的荟萃分析结果，关于绝经后妇女全身应用睾酮治疗的建议，剂量接近绝经前妇女的生理睾酮浓度^{1,16}

对*绝经前*妇女应用睾酮治疗性功能或任何其他疾病，目前尚无足够的证据给出任何有关的建议(证据不足)。

(4) 对自然或手术绝经的HSDD妇女,当前有或没有用雌激素治疗，应用*睾酮治疗的建议*。

(a) 睾酮治疗，*剂量接近绝经前女性生理睾酮浓度*，对性功能产生有益影响，在安慰剂/对照治疗的效果上，包括平均每月增加一次令人满意的性事件，并增加性欲、性唤醒、性高潮、性愉悦感和性反应，同时减少包括性痛苦在内的性担忧问题(一级证据)。

(b) 由于大多数研究性功能报道中被纳入的妇女被评估为患有HSDD或广义的FSD，因此上述建议不适用于FSD的其他亚型或没有性功能障碍的妇女(专家意见)。

(c) 4a的建议不适用于导致睾酮浓度超过生理血液浓度的注射剂、丸剂或复方制剂(专家意见)。

(5) *关于睾酮对绝经后妇女健康、情绪和认知影响的建议*

(a) 没有足够的证据支持在绝经后的妇女中应用睾酮治疗可以提高认知能力，或延迟认知能力衰退(证据不足)。

(b) 现有数据显示，睾酮治疗对整体健康没有影响(IA级证据)。

(c) 睾酮可能改善绝经前妇女的健康状况，但数据尚不确定(IB级证据)。

(d) 现有的数据没有显示睾酮对抑郁情绪的作用(IB级证据)。

(6) *关于睾酮对肌肉骨骼作用的建议*

(a) 评估睾酮对肌肉骨骼作用的研究很少。

(b) 在已报道肌肉骨骼结果的研究中，纳入的参与者数量很少，所有参与者都同时应用雌激素治疗，并且没有一项研究是针对骨质疏松的女性。

(c) 现有的数据不支持在睾酮治疗12月时对脊柱、全髌关节或股骨颈骨密度的作用(IA级证据)。

(d) 已经证明生理剂量的睾酮对瘦体成分，全身脂肪或肌肉力量上无明显影响 (IA级证据)。

(e) 有必要进行临床试验以评估睾酮治疗对肌肉骨骼组织的影响(专家意见)。

(7) 关于睾酮治疗致可能的副作用的建议

(a) 绝经后妇女的全身睾酮治疗，剂量接近绝经前妇女的生理性睾酮浓度，在一些妇女中与轻度的痤疮和体毛/面部毛发生长增加有关，但与脱发、阴蒂肿大或声音改变无关 (IA级证据)。

(8) 关于睾酮治疗和心血管健康的建议

(a) 口服睾酮治疗与有害的血脂有关，对高密度脂蛋白和低密度脂蛋白水平有负面的影响，不推荐使用(IA级证据)。

(b) 非口服睾酮治疗(经皮制剂和注射制剂)的研究显示，剂量接近绝经前妇女的生理睾酮浓度，短期内对血脂无显著不良影响(IA级证据)。

(c) 睾酮治疗与血压，血糖或HbA1c水平的增加无关(IA级证据)。

(d) 在睾酮治疗中已发现深静脉血栓形成 (VTE)风险增加的一个非显著趋势，但是不能排除同时使用雌激素治疗在可能的 VTE 风险中的作用(IA级证据)。

(e) 有限的证据排除了睾酮治疗对心肌梗死或死亡的影响 (证据不足)。

(f) 睾酮治疗的 RCTs 研究中排除了高心脏代谢疾病风险的妇女，大多数研究包括同时应用雌激素治疗的妇女，并且持续时间都相对较短。因此，关于绝经后妇女生理剂量的睾酮治疗对心血管健康的影响的建议不能推广到更“高危”人群或长期治疗。

(9) 关于睾酮治疗和乳房健康的建议

(a) 睾酮治疗不增加乳房 X 线片的乳房密度 (IA级证据)。

(b) 现有数据表明，短期经皮睾酮治疗不会增加乳腺癌风险(IA级证据)。

(c) 来自 RCTs 研究的数据不足以评估长期乳腺癌风险(证据不足)。

(d) 没有数据支持使用睾酮治疗可以预防乳腺癌(证据不足)。

(e) 先前诊断出乳腺癌的妇女被排除在 HSDD 的随机试验之外。对于激素敏感型乳腺癌的女性，建议谨慎使用睾酮(专家意见)。

(10) 关于睾酮治疗和严重不良事件的建议

- (a) 绝经后妇女的睾酮治疗，剂量接近绝经前妇女的生理睾酮浓度，与严重的不良事件无关 (IA 级证据)。
- (b) 由于睾酮治疗的 RCT 研究已经排除了高心脏代谢疾病风险的妇女，并且大多数包括同时应用雌激素治疗的妇女，建议 10(a) 不能推广到更“有风险”的人群 (专家意见)。
- (c) 生理剂量的睾酮的安全数据不能超过 24 个月的治疗 (IA 级证据)。

III. 绝经后妇女的临床保健

(11) 关于在开始睾酮治疗之前对 FSD 进行全面评估的建议

- (a) FSD 包括 HSDD、FSAD 和性高潮障碍/功能障碍，其具有多种病因，包括生物心理社会因素，如神经内分泌功能失调、身体疾病、人际交往困难、心理疾病困扰和性压抑的文化或宗教价值观 (C 级证据)。
- (b) 治疗应遵循这种生物心理社会模式，包括药物的选择 (激素治疗和其他药物制剂)，心理治疗或两者结合的多方式治疗¹⁷ (B 级证据)。

(12) 关于当前睾酮治疗和绝经后妇女的建议

- (a) 在妇女中使用睾酮的唯一循证指征是用于治疗经正式生物心理社会评估后被诊断为 HSDD 的绝经后妇女 (IA 级证据)。
- (b) 针对妇女的睾酮治疗的制剂申请尚未被批准，此目的是为了制剂能接近绝经前妇女的生理性睾酮浓度 (专家意见)。
- (c) 如果没有适当的批准的女睾酮制剂，在说明书适应证以外，只要激素浓度保持在女性生理范围内，应用已经批准的男性睾酮制剂也是合理 (专家意见)。
- (d) 由于缺乏有效性和安全性的证据，不推荐“生物作用相同”的复合睾酮制剂用于治疗 HSDD，除非没有已经获得授权的制剂 (专家意见)。在没有可用的已批准产品的情况下，如果需要复方产品，则复方制剂药房应符合活性药物成分纯度 (API) 和良好制造规范 (GMP)，以满足质量和安全的行业标准。剂量应限于达到绝经前生理范围内的睾酮浓度。
- (e) 不建议使用导致睾酮浓度超过生理浓度的任何睾酮制剂，包括丸剂和注射制剂 (专家意见)。
- (f) 如果对 HSDD 给予睾酮治疗的试验，应在开始之前测量基线总睾酮浓度，并在开始治疗后 3-6 周重复测量睾酮水平 (IIA 级, C 级证据)。
- (g) 应监测患者对治疗的临床反应，并评估雄激素过量的迹象，每 6 个月检测一次血清总睾酮水平，以筛选过度使用情况 (专家意见)。

(h) 如果在 6 个月内没有任何获益，应停止治疗 (IB 级, C 级证据)。

(13) 关于其他雄激素制剂的建议

(a) 在肾上腺功能正常的绝经后妇女中，全身应用 DHEA 与性欲或性功能的显著改善无关，不能推荐患有 HSDD 的妇女应用¹⁸ (IA 级, A 级证据)。

(b) 在没有外阴-阴道萎缩的情况下，阴道应用 DHEA 尚未经过测试，因此不推荐用于治疗 HSDD (专家意见)。

(14) 关于生理剂量睾酮未来试验设计的建议 (专家意见)

(a) 需要进行更充分有力的，双盲 RCTs，没有选择偏倚的和具有一致性标准化结果研究报告，全面建立睾酮治疗对女性的益处和风险。

(b) 对于睾酮和 FSD 的研究：

(i) 缓解与性功能障碍相关的痛苦是 FSD 治疗的主要目标。

(ii) 目前，没有一份问卷涵盖女性性功能的所有方面，因此应采用不同调查方面的问卷组合。

(iii) 在 FSD 妇女的临床试验中，满意的性事件不应再作为主要疗效的衡量标准。

(iv) 需要建立一套明确定义的核心成果。

(v) 需要一种具有以下特征的评估性功能的工具：一般适用性；非疾病特异性；诊断为 FSD 的女性和性功能女性之间的高区分效度；经验证，测量 FSD 本身，并作为筛选和诊断 FSD 并展示对干预的临床有意义反应的工具；涵盖不同维度，每个维度包括几个项目；以多种语言翻译和回译；满足最严格的评估以获得监管机构的批准。

(c) 需要对睾酮在骨量正常、骨量低、骨量减少/骨质疏松症和骨质疏松症的妇女的肌肉骨骼健康的影响上进行充分有力的 RCT 研究，其结果包括椎骨和全髌骨和股骨颈骨密度、梁小骨评分、血清生物标志物、骨折风险、身体成分和肌肉强度。。

(d) 需要有充分有力的 RCT 试验研究睾酮对认知能力的影响。

(e) 必须进行确定女性睾酮治疗对长期心血管代谢和乳房安全的研究。

摘要和关键消息

国际小组结论，女性睾酮治疗的唯一循证指征是治疗 HSDD，现有数据支持对绝经后妇女有适度的治疗效果。没有足够的证据支持用睾酮治疗任何其他症状或临床疾病，或用于疾病预防。

对现有数据的 Meta 分析显示，在用生理浓度的睾酮时没有严重的不良事件，但警告说，有高心血管代谢风险的女性被排除在研究人群之外。长期睾酮治疗的安全性尚未确定。

本共识被认为最重要的是，HSDD 的诊断涉及到全面的临床评估，在启动睾酮治疗之前，必须识别和处理导致 FSD 的其他因素^{10, 11}。血液总睾酮水平不应用于诊断 HSDD。治疗应该只应用可达到接近绝经前生理浓度的血睾酮浓度的制剂。由于目前没有批准的女性产品得到国家监管机构的批准，男性制剂可以按照女性的剂量谨慎地应用，必须定期监测血睾酮浓度。专家组的建议中反对用复合睾酮。

该小组强调迫切需要对妇女睾酮治疗进行更多的研究，并开发和批准专门针对妇女的产品。

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Ms Lee Tomkins, Executive Director, International Menopause Society for her assistance in the planning and co-ordination of the consensus meeting.

Author contributions

Systematic review and meta-analysis of the literature, R.M. Islam and S.R. Davis; additional literature search, all co-authors; synthesis of information and draft statements, all co-authors; first manuscript draft, S.R. Davis, R. Baber, N. Panay; manuscript review, all co-authors.

Provenance and peer review: this is a global consensus position statement.

Conflict of interest

Dr Davis is a recipient of an NHMRC Partnership Grant (Grant no 1152778), NHMRC Senior Principal Research Fellow (Grant no 1135843), NHMRC Project Grant (Grant no 1105305), a National Breast Foundation: Accelerator Grant and the Grollo-Ruzzene Foundation. Dr Davis reports having received honoraria from Besins and Pfizer Australia and has been a consultant to Besins Healthcare, Mayne Pharmaceuticals, Lawley Pharmaceuticals and Que Oncology. She is an investigator for Que Oncology (money paid to her institution).

Dr Baber has received funding from Que Oncology for a clinical research trial. Dr Baber reports having received honoraria or consultation fees from Besins Pharmacology and Pfizer Australia for educational lectures and participated in speaker's bureaus for Besins Pharma and Pfizer.

Dr Bitzer reports having received honoraria or consultation fees from Bayer AG, Libbs, Gedeon Richter, Jenapharm, Ava, Natural Cycles, Exeltis, Theramex, Mithra, Effik, Merck and Mitsubishi.

Dr Bitzer has participated in company-sponsored speaker's bureaus for Bayer AG, Libbs, Gedeon Richter, Jenapharm, Ava, Exeltis, Theramex and Effik.

Dr Kingsberg is a consultant who has participated in investigator or on scientific advisory boards for AMAG, Daré, Duchesney, Emotional Brain, Valeant, Endoceutics, IVIX, Palatin Technologies, Mitsubishi and has stock options with Viveve. Dr Kingsberg is in receipt of grants/research support from Endoceutics, Palatin, receives honoraria from the above listed and has participated in a company-sponsored speaker's bureau for TherapeuticsMD.

Dr Liu has received funding from AbbVie, AMAG, Femsys for clinical trials. Dr Liu also reports having received honoraria or consultation fees as a Consultant to Allergan, TherapeuticsMD, Ferring, Daré and Mitsubishi-Tanabe.

Dr Panay has received funding for the following: Abbot/Mylan (OPTIMISE study), Asarina (SEPRANOLONE study), Lawley Pharmaceuticals (T-BONE study), Pharm Olam/NeRRe (SWITCH 1 study), PregLem (ESMYA study), Yes Company (REVIVE Me study). He has received honoraria or consultation fees from Abbott, Bayer, Besins, Glenmark, Kora, Meda, Mithra, MSD, Mylan, Novo Nordisk, Pfizer, SeCur and Shionogi. Dr Panay has participated in company-sponsored speaker's bureaus for Abbott, Bayer, Besins, Glenmark, Meda, MSD, Mylan, Novo Nordisk, Pfizer, Shionogi and Theramex.

Dr Parish reports having received honoraria or consultation fees for participating in Scientific Advisory Boards for Allergen, AMAG, Valeant, Duchesnay Pharmaceuticals and scientific consultancy for AMAG, Daré Bioscience, JDS Therapeutics, Strategic Science Technologies, Proctor and Gamble, and TherapeuticsMD. Dr Parish has participated in sponsored speaker's bureaus for AMAG Pharmaceuticals – two lectures, and Valeant Pharmaceuticals – two lectures. Dr Parish's partner is the recipient of a Valeant Pharmaceuticals unrestricted grant to develop HSDD educational materials.

Dr Rymer is a recipient of a KHP/GSTT Grant, Rosetree's Foundation Grant and a 100,000 Genomes Project Grant. Dr Rymer reports having received honoraria from Gilead to be on an advisory board.

Dr Simon has received funding from AbbVie, Inc. (North Chicago, IL), Allergan, Plc (Parsippany, NJ), Agile Therapeutics (Princeton, NJ), Bayer Healthcare LLC (Tarrytown, NY), Endoceutics, Inc. (Quebec, Canada), GTx, Inc. (Memphis, TN), Ipsen (Paris, France), Myovant Sciences (Basel, Switzerland), New England Research Institute, Inc. (Watertown, MA), ObsEva SA (Geneva, Switzerland), Palatin Technologies (Cranbury, NJ), Symbio Research, Inc. (Port Jefferson, NY), TherapeuticsMD (Boca Raton, FL), Viveve Medical (Sunnyvale, CA). He reports having received honoraria or consultation fees from AbbVie, Inc. (North Chicago, IL), Allergan, Plc (Parsippany, NJ), AMAG Pharmaceuticals, Inc. (Waltham, MA), Amgen (Thousand Oaks, CA), Ascend

Therapeutics (Herndon, VA), Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. (Whippany, NJ), CEEK Enterprises, LLC (Cambridge, MA), Covance Inc. (Princeton, NJ), Daré Bioscience (La Jolla, CA), Duchesnay USA (Rosemont, PA), Hologic Inc. (Marlborough, MA), KaNDy/NeRRe Therapeutics Ltd. (Stevenage, UK), Mitsubishi Tanabe Pharma Development America, Inc. (Jersey City, New Jersey), ObsEva SA (Geneva, Switzerland), Sanofi S.A. (Paris, France), Shionogi Inc. (Florham Park, NJ), Sprout2 Inc. (Raleigh, NC), TherapeuticsMD (Boca Raton, FL). Dr Simon reports participation in speaker's bureaus for AbbVie, Inc. (North Chicago, IL), AMAG Pharmaceuticals, Inc. (Waltham, MA), Duchesnay USA (Rosemont, PA), Novo Nordisk (Bagsværd, Denmark), Shionogi Inc. (Florham Park, NJ) and is a stock shareholder of Sermonix Pharmaceuticals (Columbus, OH) (direct purchase).

Dr Vignozzi reports an affiliation or financial interest with TEVA-Theramex for scientific support, Bayer for scientific support and consultancy activity and IBSA for scientific support.

Dr Wierman is a Professor in Medicine who has received funding from: VA Merit Review 001 9U54AG062319-06 CO-SCORE, Corcept Therapeutics, Inc., Novartis LC1699C2301, Cancer League of Colorado. Dr Wierman has received honoraria or consultation fees from Pfizer to review ASPIRE grant applications for studies of acromegaly and an Endocrine Society honorarium for teaching in the Endocrine board review and Clinical Endocrine Update. Dr Wierman is a consultant to the National Hockey League and a consultant to the UDADA US Anti-doping Association. No other potential conflicts to declare.

Source of funding The development of the Position Statement was supported by the Societies listed above. There was no other external funding to report. SRD is an NHMRC Senior Principal Research Fellow (1135843).

KEY REFERENCES

1. Islam RM, Bell RJ, Green S, Page M, Davis SR. Efficacy and safety of testosterone therapy for women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019 July 25. Epub ahead of print
2. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Developing clinical guidelines. *West J Med* 1999;170:348–51
3. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3847–53

4. Haring R, Hannemann A, John U, *et al.* Age-specific reference ranges for serum testosterone and androstenedione concentrations in women measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:408–15
5. Cappola AR, Ratcliffe SJ, Bhasin S, *et al.* Determinants of serum total and free testosterone levels in women over the age of 65 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:509–16
6. Wang C, Catlin DH, Demers LM, Starcevic B, Swerdloff RS. Measurement of total serum testosterone in adult men: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:534
7. Groenestegte WM, Bui HN, ten Kate J, *et al.* Accuracy of first and second generation testosterone assays and improvement through sample extraction. *Clin Chem* 2012;58:1154–6
8. Rosner W, Vesper H. Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4542–8
9. Goldman AL, Bhasin S, Wu FCW, Krishna M, Matsumoto AM, Jasuja R. A reappraisal of testosterone's binding in circulation: physiological and clinical implications. *Endocr Rev* 2017;38:302–24
10. Clayton AH, Goldstein I, Kim NN, *et al.* The International Society for the Study of Women's Sexual Health Process of Care for Management of Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women. *Mayo Clin Proc* 2018;93:467–87
11. Simon JA, Davis SR, Althof SE, *et al.* Sexual well-being after menopause: an International Menopause Society White Paper. *Climacteric* 2018;21:415–27
12. Parish SJ, Meston CM, Althof SE, *et al.* Toward a more evidence-based nosology and nomenclature for female sexual dysfunctions-Part III. *J Sex Med* 2019;16:452–62
13. Parish SJ, Goldstein AT, Goldstein SW, *et al.* Toward a more evidence-based nosology and nomenclature for female sexual dysfunctions-Part II. *J Sex Med* 2016;13:1888–906
14. Sexual dysfunctions, in 17 Conditions related to sexual health. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics: World Health Organisation; 2019
15. Davis SR, Davison SL, Donath S, Bell RJ. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. *JAMA* 2005;294:91–6
16. Achilli C, Pundir J, Ramanathan P, Sabatini L, Hamoda H, Panay N. Efficacy and safety of transdermal testosterone in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2017;107:475-82 e15
17. Kingsberg SA, Althof S, Simon JA, *et al.* Female Sexual Dysfunction-Medical and Psychological Treatments, Committee 14. *J Sex Med* 2017;14:1463–91

18. Elraiyah T, Sonbol MB, Wang Z, *et al.* Clinical review: The benefits and harms of systemic dehydroepiandrosterone (DHEA) in postmenopausal women with normal adrenal function: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3536–42