

Globální konsensuální stanovisko k použití léčby testosteronem u žen

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}

Autorova institucionální příslušnost: 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

Autorova společenská příslušnost: ^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

KONTAKT profesorka Susan R. Davisová, Women's Health Research Program, School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, Australia, e-mail:

susan.davis@monash.edu

© 2019 The Author(s). Zveřejněno společností Informa UK, s.r.o., obchodování Taylor & Francis Group.

Jedná se o volně přístupný článek distribuovaný v souladu s podmínkami Creative Commons Attribution-NonCommercial–NoDerivatives License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) umožňující nekomerční opakované použití, distribuci a reprodukci v libovolném médiu, za předpokladu, že původní dílo je správně citováno, není upravováno, pozměňováno nebo jakýmkoli způsobem využíváno jako základ dalších děl.

Toto prohlášení je současně uveřejněno v časopisech *Climacteric*, *Maturitas*, *Journal of Sexual Medicine* a *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* jménem Mezinárodní menopauzální společnosti, Evropské společnosti pro menopauzu a andropauzu, Mezinárodní společnosti pro sexuální medicínu a Endokrinologické společnosti.

Toto odborné stanovisko bylo schváleno Mezinárodní menopauzální společností, Endokrinologickou společností, Evropskou společností pro menopauzu a andropauzu, Mezinárodní společností pro sexuální medicínu, Mezinárodní společností pro studium ženského sexuálního zdraví, Severoamerickou společností pro menopauzu, Federací latinskoamerických společností pro klimakterium a menopauzu, Královskou společností porodníků a gynekologů, Mezinárodní endokrinologickou společností, Australskou endokrinologickou společností a Královskou australskou a novozélandskou akademií porodníků a gynekologů.

ÚVOD

Neexistuje žádná jasně stanovená indikace pro léčbu testosteronem u žen. Přesto lékaři léčili ženy pomocí testosteronu po celá desetiletí s úmyslem zmírnit nejrůznější příznaky a to s nejistým přínosem a riziky. Ve většině zemí je léčba testosteronem předepisována mimo rámec doporučeného používání tak, že ženy používají buď testosteronové přípravky schválené pro muže s upraveným dávkováním nebo prodělávají kombinovanou léčbu. Z těchto důvodů je pro léčbu testosteronem u žen velmi nezbytné globální konsensuální stanovisko, vytvořené na základě dostupných důkazů získaných v rámci randomizovaných studií kontrolovaných placebem nebo komparátorem (RCT).

Toto odborné stanovisko bylo předloženo díky konsensu zúčastněných organizací s cílem informovat pracovníky ve zdravotnictví o známých výhodách a potenciálních rizicích léčby testosteronem u žen. Cílem práce bylo poskytnout jasný návod, jaké ženy by mohly využívat léčbu testosteronem, identifikovat symptomy a definovat podmínky, u nichž příznaky nehovoří pro předepsání testosteronu, prozkoumat oblasti, v nichž panuje nejistota, a identifikovat všechny praktiky při předepsání léčby s potenciálem uškodit pacientce.

METODIKA

Ustavena byla pracovní skupina ze zástupců předních společností, zahrnujících klinické lékaře, kteří vyhodnocují a provádějí léčbu žen pomocí anabolických steroidů. Pracovní skupina se shodla na okruhu otázek, kterým bylo nezbytné se věnovat, a poté provedla systémový přezkum a meta-analýzu přínosů a rizik léčby žen pomocí testosteronu¹. Pracovní skupina se poté setkala dne 17. května 2019 v Berlíně a vypracovala toto konsensuální odborné stanovisko.

Doporučení v ohledu na přínosy a rizika léčby testosteronem jsou založena na zjištění zaslepených RTC kontrolovaných placebem nebo komparátorem v délce trvání nejméně dvanácti týdnů, u nichž údaje byly k dispozici pro zařazení do meta-analýz¹. Výsledky jsou vykazovány s Úrovněmi kvality důkazů a Třídami doporučení². Doporučení z klinické praxe představují dohodnuté skupinové

odborné posudky. Na základě konstruktivní diskuse bylo dosaženo jednomyslné konsensuální shody ve všech odborných posudcích, které jsou zde zahrnuty.

DOPORUČENÍ

I. Měření hladiny testosteronu, ženské sexuální dysfunkce a endogenní úrovně androgenů

(1) Doporučení vztahující se k měření cirkulujícího testosteronu u žen

- (a) Testosteron může působit přímo přes androgenní receptor (AR) nebo negenomickou cestou konverzí na účinnější androgenní dihydrotestosteron (DHT) a/nebo aromatizací na estradiol a jejich metabolity.
- (b) Koncentrace testosteronu zaznamenává pokles během reprodukčního období^{3,4} (Úroveň IIB).
- (c) Je snaha udržovat hladiny testosteronu i u žen nad 65 let, ale je třeba zvážit, zda je to přínosné.^{3,5} (Úroveň IIB).
- (d) Celkovou koncentraci testosteronu lze měřit s vysokou přesností a reprodukovatelností pomocí kapalinové nebo plynové chromatografie a testů tandemové hmotnostní spektrometrie (LC/GC-MS/MS)⁶ (Třída B).
- (e) Přímé testování za účelem měření celkového a volného testosteronu je velmi nespolehlivé díky variabilitě hladin^{6,7} (Třída A).
- (f) Referenční laboratoře by měly být standardizovány v koordinaci s Evropským střediskem pro prevenci a kontrolu nemocí⁸ (Odborné stanovisko).
- (g) Měření koncentrace testosteronu pomocí přímého testování v klinické praxi je vhodné, pokud LC/GC-MS/MS není k dispozici, aby se tak vyloučily vysoké výchozí koncentrace a také aby se vyloučily suprafyziologické koncentrace během léčby (Odborné stanovisko).
- (h) Současný výzkum fyziologie tvorby a klinických účinků testosteronu by se měl zaměřit na měření celkového testosteronu jako hlavního biomarkeru spíše než volného testosteronu, neboť chybí důkazy, že volný testosteron je biologicky aktivní frakcí⁹ (Odborné stanovisko).

(2) Doporučení pro terminologii ženské sexuální dysfunkce (FSD)

- (a) Porucha/dysfunkce hypoaktivní sexuální touhy (HSDD) a porucha ženského sexuálního vzrušení (FSAD) jsou odlišné druhy poruch, které by při posuzování dopadu androgenů měly být hodnoceny odděleně (Třída B).
- (b) Ačkoliv se HSDD a FSAD překrývají, mají odlišné etiologie, rizikové faktory, klinické rysy a reakce na psychologické a biologické intervence¹⁰ (Třída B).

- (c) Tradiční specifikaátory, tj. celoživotní vs. získané; všeobecné vs. situační, by měly být zachovány a využity k další kategorizaci a rozdělení léčby HSDD a dalších ženských sexuálních poruch/dysfunkcí¹⁰.
- (d) Diagnóza HSDD v klinické praxi by měla být založena na důkladném klinickém vyhodnocení¹¹ řízeném dostupnými diagnostickými kritérii, jako je ISSWSH^{12,13} nebo Mezinárodní klasifikace nemocí v jedenáctém vydání¹⁴ (Odborné stanovisko).

(3) *Doporučení v ohledu na vztahu koncentrací endogenních androgenů a ženskou sexuální funkci*

- (a) Vztah koncentrací endogenních androgenů a sexuální funkce u ženy zůstává nadále nejasný kvůli otázkám týkajícím se citlivosti a specifičnosti testování androgenů v některých studiích a nedostatku dat (Nedostatečné údaje).
- (b) Fyziologie tvorby androgenů je složitá vzhledem k jejich přeměně v tkáních a možnému intrakrinnímu metabolismu v řadě tkání (Nedostatečné údaje).
- (c) Žádná mezní hladina v krvi nemůže být použita pro libovolný naměřený cirkulující androgen, aby se tak odlišily ženy se sexuální dysfunkcí a bez ní¹⁵ (Třída C).

II. **Doporučení v ohledu na systematickou léčbu testosteronem u postmenopauzálních žen v dávkách, které se blíží fyziologické koncentraci testosteronu u premenopauzálních žen, formulovaná na základě zjištění meta-analýz randomizovaných klinických studií kontrolovaných placebem/komparátorem^{1,16}**

Pro jakákoli doporučení týkající se použití testosteronu u *premenopauzálních* žen za účelem léčby sexuální funkce jsou k dispozici jen nedostatečné údaje (Nedostatečné údaje).

- (4) *Doporučení v ohledu na léčbu testosteronem u přirozeně nebo chirurgicky postmenopauzálních žen s HSDD se současně probíhající estrogenní substituční léčbou nebo bez ní*
 - (a) *Léčba testosteronem v dávkách, které přináší koncentraci testosteronu stejnou jako u premenopauzálních žen, má příznivý vliv na sexuální funkci a navíc dochází v jejím důsledku ve srovnání s placebem/komparátorem k průměrně jednomu sexuálnímu uspokojení za měsíc navíc stejně jako k nárůstu v subdoménách sexuální touhy, vzrušení, orgastické funkce, prožitku a sexuální reakce společně se snížením sexuálního znepokojení, včetně sexuální nouze (Úroveň I, třída A).*
 - (b) Jako u většiny studií zabývajících se sexuální funkcí, kdy ženy, které se studie zúčastnily, potvrdily, že mají diagnostikovanou HSDD nebo všeobecnou FSD, nemůže být výše uvedené

doporučení zobecněno na další podtypy FSD nebo ženy bez sexuální dysfunkce (Odborné stanovisko).

(c) Doporučení 4a se nevztahují na injekční přípravky, pilulky nebo přípravky, které mají za následek suprafyziologické koncentrace testosteronu v krvi, nebo na kombinované přípravky (Odborné stanovisko).

(5) Doporučení týkající se účinků testosteronu na duševní pohodu a náladu a kognitivní procesy u postmenopauzálních žen

(a) Neexistuje dostatek důkazů, které by podpořily tezi, že používání testosteronu zvyšuje u postmenopauzálních žen kognitivní výkon nebo zpožďuje kognitivní úpadek. (Nedostatečné údaje).

(b) Data, jež jsou k dispozici, prokazují, že léčba testosteronem nemá žádný vliv na všeobecnou duševní pohodu (Úroveň I, třída A).

(c) Testosteron může zlepšit duševní pohodu premenopauzálních žen, data jsou však neprůkazná (Úroveň 1, třída B).

(d) Data, jež jsou k dispozici, nepotvrzují, že by testosteron měl vliv na depresivní stavy (Úroveň I, třída B).

(6) Doporučení v ohledu muskuloskeletální účinky testosteronu

(a) Jen několik málo studií hodnotilo muskuloskeletální účinky testosteronu.

(b) U studií s předloženými výsledky testování muskuloskeletálních účinků testosteronu, byl počet žen, které se zúčastnily výzkumu malý, všechny prodělávaly souběžně estrogenní léčbu a žádná studie se netýkala žen s osteoporózou.

(c) Data, jež jsou k dispozici, nepodporují tezi, že vliv léčby testosteronem má vliv na hustotu minerálů v kosti v případě páteře, kyčelního kloubu nebo femorálního krčku po dobu na dvanácti měsíců (Úroveň I, třída A).

(d) Prokázán nebyl jakýkoli významnější vliv testosteronu, podávaného ve fyziologických dávkách, na netukovou tělesnou hmotu, celkový obsah tuku nebo svalovou sílu (Úroveň I, třída A).

(e) Pro vyhodnocení účinků, které má léčba testosteronem na muskuloskeletálních tkáních, je zapotřebí provést klinické testy (Odborné stanovisko).

(7) Doporučení zohledňující možné vedlejší účinky androgenů při léčbě testosteronem

(a) Systémová léčba testosteronem u postmenopauzálních žen v dávkách, které se blíží fyziologické koncentraci testosteronu u premenopauzálních žen, je u některých žen spojena s mírným

nárůstem akné a tělesného nebo faciálního ochlupení, ne však s alopecií, klitoromegalii či změnami hlasu (Úroveň I, třída A).

(8) Doporučení zohledňující léčbu testosteronem a kardiovaskulární zdraví

- (a) Orální léčba testosteronem je spojena s nepříznivými lipidovými profily s negativními účinky na hladinu HDL cholesterolu a LDL cholesterolu a nedoporučuje se (Úroveň I, třída A).
- (b) Studie k neorální léčbě testosteronem (perkutánní a injekční), v dávkách, které se blíží fyziologické koncentraci testosteronu u premenopauzálních žen, neprokázaly v krátkém časovém horizontu žádné významnější nepříznivé účinky na lipidové profily (Úroveň I, třída A).
- (c) Léčba testosteronem nebyla spojena se zvýšením krevního tlaku, krevní glukózy nebo hladiny HbA1c (Úroveň I, třída A).
- (d) Při léčbě testosteronem nebylo zaznamenáno zvýšené riziko žilní trombózy (VTE); nelze však vyloučit, že souběžná estrogenová léčba nemá vliv na případné zvýšené riziko VTE (Úroveň I, třída A).
- (e) Omezené množství dat neumožňuje posouzení účinků léčby testosteronem na infarkt myokardu nebo úmrtí (Nedostatečné údaje).
- (f) RCT léčby testosteronem vyloučily, že by ji mohly prodělávat ženy s vysokým rizikem kardiometabolického onemocnění; většina z nich zahrnovala ženy prodávající současně estrogení léčbu a všechny měly relativně krátké trvání. Proto doporučení týkající se vlivu, který mají fyziologické dávky testosteronu na kardiovaskulární zdraví postmenopauzálních žen, nelze zevšeobecnit, a to ať již v ohledu na 'rizikovou' populaci či dlouhodobou léčbu.

(9) Doporučení zohledňující léčbu testosteronem a zdraví prsu

- (a) Léčba testosteronem nezvyšuje mamografickou hustotu prsní tkáně (Úroveň I, třída A).
- (b) Data, jež jsou k dispozici, naznačují, že krátkodobé transdermální terapie testosteronem nemá vliv na riziko karcinomu prsu (Úroveň I, třída A).
- (c) Data z testů RCT nejsou dostatečná pro posouzení dlouhodobého rizika karcinomu prsu (Nedostatečné údaje).
- (d) Nejsou k dispozici žádné údaje podporující využití léčby testosteronem k prevenci karcinomu prsu (Nedostatečné údaje).
- (e) Ženy s předchozí diagnózou karcinomu prsu byly vyloučeny z randomizovaných studií na HSDD. Pro užití testosteronu u žen s hormonálně citlivým nádorem prsu se doporučuje obezřelý postup (Odborné stanovisko).

(10) Doporučení zohledňující léčbu testosteronem a závažné nežádoucí příhody (SAE)

- (a) Léčba testosteronem u postmenopauzálních žen v dávkách, které se blíží fyziologické koncentraci testosteronu u premenopauzálních žen, není spojena se závažnými nežádoucími příhodami (Úroveň I, třída A).
- (b) Jelikož RCT léčby testosteronem vyloučily ženy s vysokým rizikem kardiometabolického onemocnění, a většina z nich zahrnovala ženy prodávající současně estrogenní léčbu, doporučení 10(a) nelze zevšeobecnit na rizikovou populaci (Odborné stanovisko).
- (c) Bezpečná data pro testosteron ve fyziologických dávkách nejsou k dispozici pro léčbu delší než 24 měsíců (Úroveň I, třída A).

III. Klinická péče u postmenopauzálních žen

(11) Doporučení zohledňující úplné posouzení FSD před zahájením léčby testosteronem

- (a) FSD včetně HSDD, FSAD a orgastické poruchy/dysfunkce vykazují rozličné etiologie včetně biopsychosociálních faktorů jako jsou neuroendokrinní nerovnováha, podlomené fyzické zdraví či onemocnění, potíže při interpersonální komunikaci, depresivní poruchy a sexuálně represivní kulturní nebo náboženské hodnoty (Třída C).
- (b) Léčba by měla sledovat tento biopsychosociální model a zahrnovat možnosti farmakologických způsobů léčby (hormonální terapie a další farmakologické prostředky), psychoterapie nebo multimodální léčby, kombinující obě terapie¹⁷ (Třída B).

(12) Doporučení v ohledu na aktuální léčbu testosteronem a postmenopauzální ženy

- (a) Jedinou indikací pro užívání testosteronu u žen, podloženou důkazy, je léčba postmenopauzálních žen, u nichž byla po formálním biopsychosociálním hodnocení diagnostikována HSDD (Úroveň I, třída A).
- (b) Dosud nebyla uspokojena potřeba poskytnout a schválit léčbu testosteronem specifickou pro ženy, formulovaná s cílem sblížení fyziologických koncentrací testosteronu u premenopauzálních žen (Odborné stanovisko).
- (c) Tam, kde není k dispozici vhodný schválený ženský testosteronový přípravek, či spadá mimo doporučené použití, je předepsání schváleného mužského přípravku možné za předpokladu, že koncentrace hormonů jsou udržovány v rozsahu odpovídajícímu ženské fyziologii (Odborné stanovisko).
- (d) Kombinovaná bioidentická léčba testosteronem nemůže být doporučena pro terapii HSDD vzhledem k nedostatku důkazů prokazujících její účinnost a bezpečnost, pokud ovšem není k dispozici povolený ekvivalentní přípravek (Odborné stanovisko). Pokud není k dispozici schválený výrobek a je zapotřebí použít kombinovaný přípravek, farmacie těchto přípravků musí být v souladu se zásadami Aktivních farmaceutických substancí (API) a správné výrobní

praxe (SVP), aby byly splněny standardy kvality a bezpečnost produktů. Dávkování by měl být omezeno tak, aby byly dosaženy koncentrace testosteronu v rozsahu odpovídajícím fyziologii premenopauzálních žen.

- (e) Použití jakéhokoli testosteronového přípravku, jež má za následek suprafyziologické koncentrace testosteronu, včetně léčby pomocí pilulek a injekcí, se nedoporučuje (Odborné stanovisko).
- (f) Pokud je pro HSDD stanovena testovací léčba testosteronem, základní celková koncentrace testosteronu by měla být měřena před jejím zahájením a měření opakováno po 3–6 týdnech od zahájení léčby (Úroveň IIA, třídy C).
- (g) Pacientky by měly být sledovány v ohledu na jejich klinickou reakci na léčbu a posouzeny, zda nevykazují známky androgenního přebytku s celkovou koncentrací testosteronu v séru každých 6 měsíců pro stanovení úrovně nadužívání (Odborné stanovisko).
- (h) Pokud není do 6 měsíců zaznamenáno zlepšení, léčba by měla být ukončena (IB třídy C).

(13) Doporučení týkající se jiných androgenní přípravků

- (a) Systémová DHEA není u postmenopauzálních žen s normální funkcí nadledvin spojena s významným zlepšením libida nebo sexuální funkce a nemůže být doporučena pro ženy s HSDD¹⁸ (Úroveň IA, třída A).
- (b) V případě absence vulvovaginální atrofie, vaginální DHEA nebyla testována a nelze ji tedy doporučit pro léčbu HSDD (Odborné stanovisko).

(14) Doporučení v ohledu na podobu budoucí testů fyziologicky dávkovaného testosteronu

(Odborné stanovisko pro všechny)

- (a) Dvojitě slepé RCT, s adekvátnější statistickou silou, bez výběrového zkreslení a s konzistentním vykazováním standardizovaných výsledků, jsou nezbytné pro komplexní stanovení přínosů a rizik léčby testosteronem u žen.
- (b) Pro studium testosteronu a FSD:
 - (i) Úleva od depresivních stavů spojených se sexuální dysfunkcí je hlavním cílem léčby FSD.
 - (ii) V současné době žádný dotazník nepokrývá všechny oblasti ženské sexuální funkce takovým způsobem, že by měla být použita kombinace oblastí z různých dotazníků.
 - (iii) Uspokojující sexuální zážitky by již neměly být používány pro primární měření účinnosti v klinických studiích u žen s FSD.
 - (iv) Sestaven musí být soubor jasně definovaných klíčových výsledků.

- (v) Je zapotřebí vytvořit nástroj pro posouzení sexuální funkce s následujícími charakteristikami: všeobecná použitelnost; bez provázanosti s konkrétním onemocněním; vysoká diskriminační validita v ohledu na ženy s diagnózou FSD a ženy bez poruch sexuální funkce; potvrzená schopnost stanovovat FSD *per se* a schopnost fungovat jako prostředek screeningu a diagnózy FSD s prokázáním klinicky smysluplné reakce na intervenci; pokrytí různých oblastí s každou z nich zahrnující několik položek; přeložitelnost a zpětná přeložitelnost do různých jazyků; splnění nejpřísnějších požadavků za účelem získání povolení regulačních orgánů.
- (c) Je zapotřebí uskutečnit RCT o adekvátní statistické síle v ohledu na účinky testosteronu na muskuloskeletární zdraví žen s normálním podílem kostní hmoty, nízkým podílem kostní hmoty, osteopenií nebo osteoporózou a sarkopenií, s výsledky zahrnujícími denzitu kostního minerálu páteře a celkovou minerální denzitu kyčle a krčku femuru, T-skóre, sérové biomarkery, riziko zlomeniny, tělesné složení a svalovou sílu.
- (d) Zapotřebí jsou RCT o adekvátní statistické síle v ohledu na účinky testosteronu při posuzování kognitivního výkonu.
- (e) Musí být provedeny studie s cílem stanovit, zda je léčba testosteronem u žen bezpečná v dlouhodobém horizontu z kardiometabolického hlediska a vůči zdraví prsou.

SHRNUTÍ A KLÍČOVÁ SDĚLENÍ

Mezinárodní panel dospěl k závěru, že pro léčbu HSDD je vhodná indikace léčby testosteronem u žen jen, pokud je založená na důkazech, u postmenopauzálních žen pak jsou k dispozici data podporující mírný terapeutický účinek. K dispozici nejsou dostatečné údaje podporující užívání testosteronu pro léčbu či prevenci jakýchkoli jiných příznaků nebo klinického stavu.

Meta-analýzy dat, jež jsou k dispozici, neprokazují žádné závažné nežádoucí účinky při používání fyziologických hodnot testosteronu s upozorněním, že ženy s vysokým rizikem kardiometabolického onemocnění byly z populační studie vyloučeny. Bezpečnost dlouhodobé léčby testosteronem nebyla prokázána.

Za nanejvýš důležité byl označen fakt, že diagnóza HSDD zahrnuje kompletní klinický posudek a že ostatní faktory přispívající k FSD musí být identifikovány a zohledněny předtím, než je zahájena léčba testosteronem^{10,11}. Celková koncentrace testosteronu v krvi by neměla být používána pro diagnostiku HSDD. Léčba by měla být prováděna pouze s přípravky, u nichž se koncentrace testosteronu v krvi blíží premenopauzálním fyziologickým koncentracím. Jelikož není v současné době schválen národním regulačním orgánem žádný přípravek pro ženy, mohou být v rozumné míře použity mužské přípravky odpovídající ženským dávkám, přičemž krevní koncentrace testosteronu

musí být pravidelně monitorovány. Panel nedoporučil používání kompozitních testosteronových přípravků.

Panel upozornil na naléhavou potřebu dalšího výzkumu léčby testosteronu u žen a vývoj a licencování produktů indikovaných speciálně pro ženy.

PODĚKOVÁNÍ

Musíme poděkovat paní Lee Tomkins, výkonné ředitelce Mezinárodní menopauzální společnosti za její pomoc při plánování a koordinaci konsensuální schůzky.

Autorské příspěvky

Systémový přezkum a meta-analýza literatury, R.M. Islam a S.R. Davis; dodatečné rešerše odborné literatury, všichni spoluautoři; syntéza informací a návrh prohlášení, všichni spoluautoři; první návrh rukopisu S.R. Davis, R. Baber, N. Panay; redakce rukopisu, všichni spoluautoři.

Provenience a vzájemné odborné posouzení: Jedná se o globální konsensuální odborné stanovisko.

Sřet zájmů

Dr Davis je příjemcem partnerského grantu NHMRC (grant č. 1152778), hlavní vedoucí výzkumu NHMRC (grant č. 1135843), grant projektu NHMRC (grant č. 1105305), National Breast Foundation: Accelerator Grant a Nadace Grollo-Ruzzene Práce dr. Davis byly podpořeny společnostmi Besins and Pfizer Australia a dr. Davis byla konzultantem společností Besins Healthcare, Mayne Pharmaceuticals, Lawley Pharmaceuticals a Que Oncology. Je investigátorem společnosti Que Oncology.

Dr Baber obdržel pro klinický výzkum finanční příspěvek od Que Oncology. Práce dr. Babera byly hrazeny konzultačními poplatky od společností Besins Pharmacology a Pfizer Australia za vzdělávací přednášky a dr. Baber se účastnil odborného panelu pro společnost Besins Pharma and Pfizer.

Práce **dr. Bitzera** získaly konzultační poplatky od společností Bayer AG, Libbs, Gedeon Richter, Jenapharm, Ava, Natural Cycles, Exeltis, Theramex, Mithra, Effik, Merck a Mitsubishi. Dr Bitzer se zúčastnil sponzorovaného odborného panelu pro společnosti Bayer AG, Libbs, Gedeon Richter, Jenapharm, Ava, Exeltis, Theramex a Effik.

Dr. Kingsberg je konzultantkou, která byla členkou investigátorských či vědeckých poradních výborů pro společnosti AMAG, Daré, Duchesney, Emotional Brain, Valeant, Endoceutics, IVIX, Palatin Technologies a Mitsubishi a má k dispozici akciové opce u společnosti Viveve. Dr. Kingsberg je příjemcem grantů a finanční podpory výzkumu od společností Endoceutics a Palatin,

získává od výše uvedených společností honorář a zúčastnila se sponzorované panelové diskuse pro společnost TherapeuticsMD.

Dr. Liou obdržel za klinické testy finanční prostředky od společností AbbVie, AMAG a Femsys. Také práce dr. Lioua získaly čestný honorář nebo mu za ně byly vyplaceny konzultační poplatky od společností Allergan, TherapeuticsMD, Ferring, Daré a Mitsubishi-Tanabe.

Dr Panay obdržel finanční prostředky za následující práce od společností: Abbot/Mylan (studie OPTIMISE), Asarina (studie k SEPRANOLONU), Lawley Pharmaceuticals (studie k T-skóre), Pharm Olam/NeRRe (studie SWITCH 1), PregLem (studie o přípravku ESMYA), Yes Company (studie REVIVE ME). Dr. Panay získal honorář nebo mu byly vyplaceny konzultační poplatky od společností Abbott, Bayer, Besins, Glenmark, Kora, Meda, Mithra, MSD, Mylan, Novo Nordisk, Pfizer, SeCur a Shionogi. Dr Panay se zúčastnil sponzorované panelové diskuse pro společnosti Abbott, Bayer, Besins, Glenmark, Meda, MSD, Mylan, Novo Nordisk, Pfizer, Shionogi a Theramex.

Dr. Parish získal za své práce honorář nebo mu byly vyplaceny konzultační poplatky za účast na vědeckých poradních radách od společností Alergen, AMAG, Valeaned, Duchesnay a Pharmaceuticals a za odborné poradenství pro společnosti AMAG, Daré Bioscience, JDS Therapeutics, Strategic Science Technology, Proctor a Gamble a TherapeuticsMD. Dr. Parish se účastnil sponzorované panelové diskuse pro společnosti AMAG Pharmaceuticals – dvě přednášky a Valeaned Pharmaceuticals – dvě přednášky. Partnerka dr. Parishe je příjemcem neomezeného grantu od společnosti Valeaned Pharmaceuticals uděleného s cílem rozvíjet vzdělávací materiály k HSDD.

Dr. Rymer je příjemcem grantu KHP/GSTT, grantu Nadace Rosetree a grantu pro projekt 100 000 Genomes. Práce dr. Rymerové získaly za účast v poradenském výboru honorář od společnosti Gilead.

Dr. Simon obdržel finanční prostředky od společností AbbVie, Inc. (North Chicago, Illinois), Allergan, Plc (Parsippany, New Jersey) Agile Therapeutics (Princeton, New Jersey) Bayer Healthcare LLC (Tarrytown, New York), Endoceutics, Inc. (Québec, Kanada), GTx, Inc. (Memphis, Tennessee), Ipsen (Paříž, Francie), Myovant Sciences (Basilej, Švýcarsko), New England Research Institute Inc. (Watertown, Maryland), ObsEva SA (Ženeva, Švýcarsko), Palatin Technologies (Cranbury, New Jersey), Symbio Research, Inc. (Port Jefferson, New York), TherapeuticsMD (Boca Raton, Florida), Viveve Medical (Sunnyvale, Kalifornie). Dr. Simon oznámil, že získal honorář nebo mu byly vyplaceny konzultační poplatky od společností AbbVie, Inc. (North Chicago, Illinois), Allergan, Plc (Parsippany, New Jersey), AMAG Pharmaceuticals, Inc. (Waltham, Maryland), Amgen (Thousand Oaks, Kalifornie), Ascend Therapeutics (Herndon, Virginie), Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. (Whippany, New Jersey), CEEK Enterprises,

LLC (Cambridge, Maryland), Covance Inc. (Princeton, New Jersey), Daré Bioscience (La Jolla, Kalifornie), Duchesnay USA (Rosemont, Pensylvánie), Holgic Inc. (Marlborough, Maryland), KaNDy/NeRRe Therapeutics Ltd. (Stevenage, Spojené království), Mitsubishi Tanabe Pharma Development America, Inc. (Jersey City, New Jersey), ObsEva SA (Ženeva, Švýcarsko), Sanofi S.A. (Paříž, Francie), Shionogi Inc. (Florham Park, New Jersey), Sprout2 Inc. (Raleigh, Severní Karolína), TherapeuticsMD (Boca Raton, Florida). Dr. Simon oznámil, že se zúčastnil panelové diskuse pro společnosti AbbVie, Inc. (North Chicago, Illinois), AMAG Pharmaceuticals, Inc. (Waltham, Maryland), USA Duchesnay Rosemont (Pensylvánie), Novo Nordisk (Bagsværd, Dánsko), Shionogi Inc. (Florham Park, New Jersey) a je podílníkem společnosti Sermonix Pharmaceuticals (Columbus, Ohio) (přímý nákup).

Dr. Vignozzi oznámila, že je propojena nebo že ji vážou finanční zájmy se společností TEVA-Theramex (podpora vědeckého výzkumu), se společností Bayer (podpora vědeckého výzkumu a poradenské služby) jakož i se společností IBSA (podpora vědeckého výzkumu).

Dr. Wierman je profesorkou lékařství, která obdržela finanční prostředky od společností a institucí: VA Merit Review 001 9U54AG062319-06 CO-SCORE, Corcept Therapeutics, Inc., Novartis LC1699C2301, Cancer League of Colorado. Dr. Wiermanová získala honorář nebo jí byly vyplaceny konzultační poplatky od společnosti Pfizer za přezkoumání žádostí o grant pro studium akromegalie a dále získala čestný honorář od Endokrinologické společnosti za přednášky v rámci endokrinologického přehledu (Endocrine Board Review) a aktualizace klinické endokrinologie (Clinical Endocrine Update). Dr. Wiermanová je poradkyní Národní hokejové ligy a konzultantkou Antidopingové agentury UDADA USA.

Žádné další potenciální střety zájmů nebyly hlášeny.

Zdroj financování Vypracování odborného stanoviskem bylo finančně podporováno výše uvedenými společnostmi. Neexistoval žádný jiný externí zdroj financování. S.R. Davis je hlavním vedoucím výzkumu NHMRC (1135843).

KLÍČOVÉ ODKAZY

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