

Stellungnahme zur Nutzung einer Testosterontherapie für Frauen (Global Consensus Position Statement)

Susan R. Davis MBBS PhD^{1,A}

Rodney Baber B.Pharm, MBBS^{2,A} Nicholas Panay BSc FRCOG MFSRH^{3,A} Johannes Bitzer MD^{4,B}

Sonia Cerdas Perez MD^{5,C}

Rakibul M. Islam MPH PhD^{1,A}

Andrew M. Kaunitz MD^{6,D}

Sheryl A. Kingsberg PhD^{7,E}

Irene Lambrinoudaki MD, PhD^{8,F}

James Liu MD^{9,D}

Sharon J. Parish MD^{10,G}

JoAnn Pinkerton MD^{11,E}

Janice Rymer MBBS^{12,H}

James A. Simon MD^{13,G}

Linda Vignozzi MD^{14,B}

Margaret E. Wierman MD^{15,I}

Institutionelle Zugehörigkeit der Autoren

1. Women's Health Research Program, School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne Australia
2. University of Sydney, Sydney, Australia
3. Queen Charlotte's & Chelsea and Westminster Hospitals and Imperial College, London UK
4. University Hospital Basel, Switzerland
5. Endocrinology Department, Hospital Cima and University of Costa Rica, San Jose, Costa Rica
6. Department of Obstetrics and Gynecology, University of Florida College of Medicine- Jacksonville, USA
7. Behavioural Medicine, University Hospitals Cleveland Medical Center and Case Western

Reserve University School of Medicine, Cleveland, OH, USA

8. Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Greece.

9. Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospitals Cleveland and Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, USA

10. Weill Cornell Medical College, New York, USA.

11. Department of Obstetrics and Gynecology, the University of Virginia Health System, Charlottesville, VA, USA

12. King's College London, and Guy's and St Thomas' Foundation Hospital Trust, London,

UK 13. George Washington University, Washington, DC, and IntimMedicine Specialists, Washington, DC, USA

14. Department of Biomedical, Experimental and Clinical Sciences "Mario Serio", University of Florence, and Careggi Hospital, Florence, Italy

15. Department of Medicine, Integrative Physiology and Obstetrics and Gynecology, University of Colorado, Anschutz Medical Campus, Colorado, USA

Zugehörigkeit der Autoren zu Gesellschaften

A. The International Menopause Society, London, UK

B. The International Society of Sexual Medicine

C. The Federation of Latin American Menopause Societies

D. The American College of Obstetricians and Gynecologists, USA

E. The North American Menopause Society, Cleveland, OH, USA

F. The European Menopause and Andropause Society

G. The International Society for the Study of Women's Sexual Health, USA H. The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London, UK

I. The Endocrine Society, BethesdaMD, USA

Finanzierung: Die Entwicklung dieser Stellungnahme wurde unterstützt durch die oben genannten Gesellschaften. Es gab keine weiteren externen Drittmittelfinanzierungen. SRD ist eine NHMRC Senior Principle Research Fellow (1135843).

Einleitung

Es gibt keine klaren etablierten Indikationen für eine Testosterontherapie für Frauen. Dennoch werden Frauen seit Jahren, mit der Intention eine Vielzahl von Symptomen zu lindern, mit Testosteron behandelt. Dies geschieht jedoch mit ungewissem Nutzen und Risiken. In den meisten Ländern ist die Testosterontherapie nur off-label möglich, sodass Frauen entweder Testosteronpräparate, welche für Männer zugelassen sind, in modifizierter Dosis benutzen oder individuell zusammengesetzte Therapien. Aufgrund dieser Problematiken, besteht eine zwingende Notwendigkeit für eine globale Konsensposition-Stellungnahme zur Testosterontherapie bei Frauen, basierend auf der bestehenden Evidenz durch randomisierte kontrollierte Studien (RCTs).

Die vorliegende Stellungnahme wurde im Konsens der mitwirkenden Institutionen entwickelt, um Fachleute des Gesundheitswesens über die bekannten Vorteile und möglichen Risiken einer Testosterontherapie bei Frauen zu informieren. Die Ziele waren, eine klare Vorgabe zu geben, welche Frauen von einer Testosterontherapie profitieren, sowie die Identifikation von Symptomen, Anzeichen und Erkrankungen, für welche die Evidenz das Verschreiben von Testosteron nicht unterstützt, als auch das Untersuchen von Bereichen der Unsicherheit und das Erkennen von Verschreibungspraktiken, die potentiell schädlich sind.

Methoden

Eine Arbeitsgruppe bestehend aus Vertretern der führenden Gesellschaften, deren internationale Mitgliedschaft die Beurteilung und das Management einer Geschlechtshormontherapie für Frauen beinhaltet, wurde eingerichtet. Die Arbeitsgruppe einigte sich auf die Probleme, die adressiert werden mussten. Daraufhin wurde eine systematische Review und eine Metaanalyse über die Vorteile und Risiken einer Testosterontherapie für Frauen durchgeführt¹. Die Arbeitsgruppe traf sich daraufhin am 17. Mai 2019 in Berlin, Deutschland, und entwarf die Konsensposition- Stellungnahme. Empfehlungen bezüglich der Vorteile und Risiken einer Testosterontherapie basieren auf Erkenntnissen von verblindeten (Placebo/Verum) RCTs, welche mindestens 12 Wochen durchgeführt wurden und deren Daten verfügbar waren und somit in eine Metaanalyse eingeschlossen werden konnten¹. Die Ergebnisse werden mit Evidenzstufe und Empfehlungsgrad angegeben². Empfehlungen für die klinische Praxis basieren auf Konsens

der Expertenmeinungen des Gremiums. Durch konstruktive Diskussionen wurden einstimmige Konsens-Vereinbarungen zu allen hier eingeschlossenen Expertenmeinungsempfehlungen erreicht.

Empfehlungen

I. Messungen von Testosteron, weiblicher sexueller Dysfunktion und endogener Androgenspiegel

1. Empfehlungen bezüglich der Messungen des zirkulierenden Testosterons bei Frauen

- a. Testosteron kann direkt über den Androgenrezeptor/ nicht-genomische Androgen Aktion oder durch Reduktion zum höher potentem Androgen Dihydrotestosteron (DHT) und/ oder Aromatisierung zu Estradiol und dessen Metabolite wirken.
- b. Testosteronkonzentrationen nehmen während der reproduktiven Jahre ab^{3,4} (Level IIB).
- c. Testosteronkonzentrationen scheinen ab 65 konstant zu bleiben, allerdings ist noch unklar, ob dadurch ein Vorteil entsteht^{3,5} (Level IIB).
- d. Die absolute Testosteronkonzentration kann mit hoher Genauigkeit und Reproduzierbarkeit durch die Verwendung von Flüssig-/ Gaschromatographie und Tandem Massenspektrometrie (LC/GC-MS/MS) gemessen werden⁶ (Grad B).
- e. Direkte Assays zur Messung des totalen und freien Testosterons sind im weiblichen Messbereich sehr unzuverlässig (Grad A).
- f. Referenzlabore sollten mit biologischen Standards abstimmt werden. Dies sollte durch das Center for Disease Control koordiniert werden⁸ (Expertenmeinung).
- g. Messungen des Testosterons durch direkte Assays sind in der klinischen Praxis, wenn LC/GC-MS/MS nicht verfügbar sind, zulässig, um hohe Basiskonzentrationen und supraphysiologische Konzentrationen während der Behandlung auszuschließen (Expertenmeinung).
- h. Aktuelle Forschung zur Physiologie des Testosterons und der klinischen Effekte sollte sich hauptsächlich auf die Messung des totalen Testosterons, anstelle des „freien“ Testosterons, als primären Biomarker konzentrieren, da es an Evidenz mangelt, dass das freie Testosteron das biologisch aktive Testosteron ist⁹ (Expertenmeinung).

2. Empfehlungen für die Terminologie der weiblichen sexuellen Funktion/

Dysfunktion (FSD)

- a. Sexuelle Appetenzstörung (Hypoactive Sexual Desire Disorder/ Dysfunction (HSDD)) und weibliche sexuelle Erregungsstörung (Female Sexual Arousal Disorder (FSAD)) sind unterschiedliche Erkrankungen und sollten unabhängig voneinander, im Hinblick auf den Einfluss von Androgenen auf die klinische Präsentation und das Ansprechen auf eine Behandlung, kategorisiert werden (Grad B).
- b. Obwohl sich HSDD und FSAD überschneiden, haben sie unterschiedliche Ätiologien, Risikofaktoren und klinische Eigenschaften und reagieren unterschiedlich auf psychologische und biologische Interventionen¹⁰ (Grad B).
- c. Traditionelle Spezifizierer, wie zum Beispiel lebenslang vs. erworben, generalisiert vs. situativ, sollten erhalten und verwendet werden, um weiter zu kategorisieren und die Behandlung von HSDD und anderer weiblicher sexueller Erkrankungen/ Dysfunktionen zu stratifizieren¹⁰.
- i. Die Diagnose HSDD sollte in der klinischen Praxis auf einer gründlichen klinischen Beurteilung basieren¹¹, welche durch verfügbare diagnostische Kriterien, wie ISSWSH^{12,13} oder dem ICD (11. Edition)¹⁴ geleitet werden (Expertenmeinung).

3. Empfehlungen bezüglich der Assoziation zwischen endogenen

Androgenkonzentrationen und der weiblichen sexuellen Funktion

- a. Die Assoziation zwischen endogenen Androgenkonzentrationen und der sexuellen Funktion der Frau bleibt, aufgrund von Problemen bezüglich der Sensitivität und Spezifität von Androgenassays in einigen Studien und unzureichenden Daten, unsicher (Unzureichend).
- b. Die Physiologie der Androgene ist aufgrund der Konversion im Gewebe und möglicher intrakriner Metabolisierung in verschiedenen Geweben komplex (Unzureichend).
- c. Es gibt für keines der zirkulierenden Androgene einen Grenzwert um zwischen Frauen mit und ohne sexuelle Dysfunktion zu unterscheiden¹⁵ (Grad C).

II. Empfehlungen für die systematische Testosterontherapie in postmenopausalen Frauen, in Dosierungen, welche sich der physiologischen

Testosteronkonzentration von prämenopausalen Frauen annähern, basierend auf Ergebnissen durch Meta-Analysen von Placebo/ Verum- RCTs ^{1,16}.

Es gibt nicht genügend Daten um eine Aussage zum Nutzen von Testosteron in prämenopausalen Frauen zur Behandlung der sexuellen Funktion oder eines anderen Endpunkts treffen zu können (Ungenügend).

4. Empfehlungen bezüglich der Testosteronbehandlung von natürlich oder postoperativ postmenopausalen Frauen mit HSDD, mit oder ohne aktueller Östrogentherapie

- a. Eine Testosterontherapie, in Dosierungen, die sich der physiologischen Testosteronkonzentration von prämenopausalen Frauen annähern, übt einen positiven Effekt auf die sexuelle Funktion aus. Dies beinhaltet, über die Effekte einer Placebothherapie hinaus, einen Anstieg von, im Durchschnitt, einem sexuell zufriedenstellenden Ereignis pro Monat und Erhöhungen in den Teilgebieten sexuelles Verlangen, Erregungen, Orgasmusfunktion, Lust und sexuelle Ansprechbarkeit bei einer Reduktion der sexuellen Sorgen einschließlich sexueller Belastung (Level I, Grade A).
- b. Da die Mehrheit der Studien, die sich mit sexueller Funktion befasst, Frauen mit HSDD oder generalisierter FSD rekrutiert, können die oben genannten Empfehlungen nicht auf andere Subtypen der FSD oder Frauen ohne sexuelle Dysfunktion generalisiert werden (Expertenmeinung).
- c. Die Empfehlungen in 4a gelten nicht für Injektionen, Granulate oder Ansätze, welche in supraphysiologischen Blutkonzentrationen des Testosterons resultieren, sowie individualisierten Präparaten (Expertenmeinung).

5. Empfehlungen zu den Effekten von Testosteron auf das Wohlbefinden, die Stimmung und Kognition postmenopausaler Frauen

- a. Es gibt keine ausreichende Evidenz, um den Nutzen von Testosteron auf die Erhöhung der kognitiven Leistung oder auf eine Verlangsamung des kognitiven Rückgangs zu unterstützen (Unzureichend).
- b. Verfügbare Daten zeigen keinen Effekt einer Testosterontherapie auf das allgemeine Wohlbefinden (Level 1, Grad A).

- c. Testosteron könnte das Wohlbefinden von prämenopausalen Frauen steigern, allerdings sind die Daten dazu nicht eindeutig (Level 1, Grad B).
- d. Verfügbare Daten zeigen keinen Effekt einer Testosterontherapie auf depressive Verstimmungen (Level 1, Grad B).

6. Empfehlungen zu den muskuloskelettalen Effekten von Testosteron

- a. Wenige Studien haben die muskuloskelettalen Effekte von Testosteron evaluiert.
- b. In den Studien, welche sich mit dem muskuloskelettalen Ausgang beschäftigten, war die Anzahl der eingeschlossenen Teilnehmer gering. Alle Teilnehmer bekamen gleichzeitig eine Östrogen- und Testosterontherapie und in keine Studie wurden Frauen mit Osteoporose eingeschlossen.
- c. Die verfügbaren Daten unterstützen den Effekt einer Testosterontherapie auf die Knochendichte der Wirbelsäule, der Hüfte oder des Femurhalses nach 12 Monaten nicht (Level 1, Grad A).
- d. Es wurde kein signifikanter Effekt des Testosterons, in physiologischen Dosen, auf die fettfreie Körpermasse, Körperfett oder muskuläre Stärke gefunden (Level 1, Grad A).
- e. Es werden weitere klinische Studien benötigt, um den Einfluss einer Testosterontherapie auf das muskuloskelettale Gewebe bewerten zu können (Expertenmeinung).

7. Empfehlungen zu den möglichen Nebenwirkungen einer Testosterontherapie

- a. Eine systemische Testosterontherapie für postmenopausale Frauen, *in Dosierungen, welche sich der physiologischen Testosteronkonzentration prämenopausaler Frauen annähern*, ist bei einigen Frauen assoziiert mit einem milden Anstieg von Akne und Körper-/ Gesichtsbehaarung, aber nicht mit Alopezie, Kliteromegalie oder Stimmänderungen (Level 1, Grad A).

8. Empfehlungen bezüglich einer Testosterontherapie und kardiovesikulärer Gesundheit

- a. Eine orale Testosterontherapie ist assoziiert mit nachteiligen Lipidprofilen, sowie mit negativen Effekten auf die HDL- und LDL-Cholesterinwerte und ist somit nicht empfehlenswert (Level 1, Grad A).
- b. Studien zu nicht-oraler Testosterontherapie (perkutan und injiziert), *in Dosierungen, die sich der physiologischen Testosteronkonzentration von prämenopausalen Frauen annähern*, haben in einem kurzen Zeitraum keinen signifikanten nachteiligen Effekt auf die Lipidprofile gezeigt (Level 1, Grad A).
- c. Eine Testosterontherapie ist nicht mit einem Anstieg des Blutdrucks, der Blutglucose oder der HbA1c Level assoziiert (Level 1, Grad A).
- d. Ein nicht-signifikanter Trend für ein erhöhtes Risiko einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT) wurde bei einer Testosterontherapie beobachtet, allerdings kann die Rolle einer gleichzeitigen Östrogentherapie für das Risiko einer TVT nicht ausgeschlossen werden (Level 1, Grad A).
- e. Eingeschränkte Daten schließen die Beurteilung einer Testosterontherapie auf Myokardinfarkte oder Tod aus (Insuffiziente Daten).
- f. RCTs zu Testosterontherapien haben Frauen mit einem hohen kardiometabolischen Risiko ausgeschlossen. Die meisten Studien haben Frauen mit gleichzeitiger Östrogentherapie eingeschlossen und hatten eine relativ kurze Dauer. Aus diesen Gründen sind die Empfehlungen bezüglich der Effekte einer physiologischen Testosterondosis in postmenopausalen Frauen nicht auf die kardiovaskuläre Gesundheit einer Risikopopulation oder auf eine Langzeittherapie verallgemeinerbar.

9. Empfehlungen bezüglich einer Testosterontherapie und der Gesundheit der Brust

- a. Eine Testosterontherapie erhöht nicht die mammographische Dichte der Brust (Level 1, Grad A).
- b. Verfügbare Daten deuten darauf hin, dass eine kurzzeitige transdermale Testosterontherapie das Brustkrebsrisiko nicht beeinflusst (Level 1, Grad A).
- c. Daten von RCTs sind unzureichend, um das langfristige Brustkrebsrisiko zu beurteilen (Unzureichende Daten).
- d. Es gibt keine Daten, die den Nutzen einer Testosterontherapie zur Vermeidung von Brustkrebs unterstützen (Unzureichende Daten).

- e. Frauen mit einer vorhergegangenen Brustkrebsdiagnose wurden von randomisierten Studien zur HSDD ausgeschlossen. Vorsicht ist bei der Verwendung von Testosteron bei Frauen mit hormonsensitivem Brustkrebs geboten (Expertenmeinung).

10. Empfehlungen zur Testosterontherapie und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

- a. Eine Testosterontherapie für postmenopausale Frauen, *in Dosierungen, welche sich der physiologischen Testosteronkonzentration in prämenopausalen Frauen annähern*, ist nicht mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen assoziiert (Level 1, Grad A).
- b. Da RCTs zur Testosterontherapie Frauen mit einem hohen Risiko für kardiometabolische Erkrankungen ausgeschlossen und Frauen mit gleichzeitiger Östrogentherapie eingeschlossen haben, können die Empfehlungen aus 10a nicht auf eine Risikopopulation übertragen werden (Expertenmeinung).
- c. Sicherheitsdaten zur Testosterontherapie in physiologischen Dosen sind über einen längeren Zeitraum als 24 Monat der Behandlung nicht verfügbar (Level 1, Grad A).

III. Klinische Versorgung von postmenopausalen Frauen

11. Empfehlungen zur vollständigen Beurteilung einer FSD vor Beginn einer Testosterontherapie

- a. FSD einschließlich HSDD, FSAD und Orgasmusstörung/-dysfunktion haben eine Vielzahl von Ursachen, einschließlich biopsychosozialer Faktoren, wie neuroendokrinen Missverhältnissen, physischen Krankheiten, zwischenmenschlichen Schwierigkeiten, psychologischen Belastungen und sexuell repressiven Gesellschaften oder religiösen Werten (Grad C).
- b. Therapien sollten dem biopsychosozialen Modell folgen und pharmakologische Optionen (hormonelle Therapien und andere pharmakologische Substanzen), Psychotherapien oder multimodale Therapien, welche beides verbinden einschließen¹⁷ (Grad B).

12. Empfehlungen bezüglich gegenwärtiger Testosterontherapien und postmenopausaler Frauen

- a. Die einzige evidenzbasierte Indikation zur Verwendung von Testosteron in Frauen, ist die Behandlung von postmenopausalen Frauen, die mit HSDD diagnostiziert wurden (nach einer eingehenden biopsychosozialen Beurteilung) (Level 1, Grad A).
- b. Es gibt einen ungedeckten Bedarf für die Bereitstellung und Genehmigung der Testosterontherapien, welche mit dem Ziel ausgearbeitet wurden, sich den physiologischen Testosteronkonzentrationen von prämenopausalen Frauen anzunähern (Expertenmeinung).
- c. Wenn kein geeignetes weibliche Testosteronpräparat verfügbar ist, ist eine off-label Verschreibung von anerkannten männlichen Präparaten angemessen, vorausgesetzt, die zur Verfügung gestellten Hormonkonzentrationen sind im physiologischen weiblichen Bereich (Expertenmeinung).
- d. Individualisierte „Bioidentische“ Testosterontherapien können, aufgrund der fehlenden Evidenz für Effizienz und Sicherheit, nicht für die Behandlung einer HSDD empfohlen werden, es sei denn, keine zugelassenen äquivalenten Präparate sind verfügbar (Expertenmeinung). In der Abwesenheit eines verfügbaren zugelassenen Produktes, wenn ein individualisiertes Produkt benötigt wird, sollte das herstellende Pharmaunternehmen compliant mit der guten Herstellungspraxis sein, um die industriellen Standards für Qualität und Sicherheit zu erreichen.
- e. Die Nutzung von Testosteronpräparaten, welche in supraphysiologischen Testosteronkonzentrationen münden, einschließlich Granulaten und Injektionen, wird nicht empfohlen (Expertenmeinung).
- f. Sollte der Versuch einer Testosterontherapie bei HSDD begonnen werden, sollte der Ausgangswert der totalen Testosteronkonzentration vor Beginn der Therapie gemessen werden, mit einer Wiederholung drei bis sechs Wochen nach Beginn der Therapie (Level IIA, Grad C).
- g. Die klinische Reaktion auf die Behandlung sollte bei allen Patienten auf Anzeichen eines Androgenüberschusses beobachtet und bewertet werden. Eine Messung der totalen Serumtestosteronwerte alle 6 Monate soll den Überdosierungen vorbeugen (Expertenmeinung).

- h. Wenn nach 6 Monaten kein Nutzen aufgetreten ist, sollte die Behandlung eingestellt werden (Level IB, Grad C).

13. Empfehlungen bezüglich anderer androgener Präparate

- a. Systemisches DHEA ist nicht assoziiert mit einer signifikanten Verbesserung der Libido oder sexuellen Funktion in postmenopausalen Frauen mit normaler Nebennierenfunktion und kann für Frauen mit HSDD nicht empfohlen werden¹⁸ (Level IA, Grad A).
- b. In Abwesenheit einer vulvo-vaginalen Atrophie, wurde vaginales DHEA nicht getestet und kann daher für die Therapie einer HSDD nicht empfohlen werden (Expertenmeinung).

14. Empfehlungen zur Gestaltung zukünftiger Studien mit physiologisch dosiertem Testosteron (durchgehend Expertenmeinungen)

- a. Doppel-verblindete RCTs mit höherer Power, ohne Selektionsverzerrung und mit standardisiertem Ausgang werden benötigt, um die Vorteile und Risiken einer Testosterontherapie bei Frauen umfassend zu bestimmen.
- b. Für Studien zu Testosteron und FSD:
 - i. Entlastung von akutem Stress durch sexuelle Dysfunktion ist das primäre Ziel der FSD Therapie.
 - ii. Zurzeit gibt es keinen Fragebogen, der alle Bereiche der weiblichen sexuellen Funktion abdeckt, sodass eine Kombination aus Bereichen verschiedener Fragebögen genutzt werden sollte.
 - iii. Befriedigende sexuelle Ereignisse sollten nicht länger als primärer Endpunkt in klinischen Studien für Frauen mit FSD verwendet werden.
 - iv. Eine Zusammenstellung von klar definierten Kernergebnissen muss definiert werden.
 - v. Ein Instrument zur Beurteilung der sexuellen Funktion mit folgenden Charakteristiken wird benötigt: allgemeine Anwendbarkeit; nicht krankheitsspezifisch; hohe diskriminative Validität zwischen Frauen bei denen FSD festgestellt wurde und sexuell gesunden Frauen; validiert um FSD als solche festzustellen, als Instrument um auf FSD zu prüfen und zu diagnostizieren und um das klinisch bedeutsame Ansprechen auf eine Intervention zu demonstrieren; verschiedene Bereiche abdeckend, jeder Bereich bestehend aus verschiedenen

Punkten; übersetzbar und zurückübersetzbar in eine Vielzahl von Sprachen; die strengsten Bewertungsverfahren zufriedenstellend, um Zustimmung bei den Aufsichtsbehörden zu gewinnen.

- c. Es werden RCTs mit höherer Power zu den Effekten einer Testosterontherapie auf die muskuloskelettale Gesundheit von Frauen mit normaler Knochenmasse, niedriger Knochenmasse, Osteopenie/Osteoporose und Sarkopenie benötigt. Die Endpunkte sollten Wirbelsäulen-, Hüft- und Femurhalsknochendichte, Trabecular Bone Score, Serum Biomarker, Frakturrisiken, Körperkomposition und Muskelstärke einschließen.
- d. Es werden ausreichend aussagekräftige RCTs zu den Effekten einer Testosterontherapie auf die kognitive Funktion benötigt.
- e. Es müssen Studien durchgeführt werden, welche die langfristige kardiometabolische Sicherheit und Brustkrebsrisiko einer Testosterontherapie für Frauen bestimmen.

Zusammenfassung und Kernaussage

Das internationale Gremium fasst zusammen, dass die einzige Evidenz-basierte Indikation einer Testosterontherapie für Frauen mit HSDD besteht, da ausreichende Daten einen milden therapeutischen Effekt unterstützen.

Es gibt nicht genügend Daten, um den Einsatz einer Testosterontherapie bei anderen Symptomen oder klinischen Zuständen, sowie der Krankheitsprävention zu unterstützen.

Meta-Analysen der bestehenden Daten zeigen keine schwerwiegenden Nebenwirkungen einer Testosterontherapie im physiologischen Bereich, mit dem Vorbehalt, dass Frauen mit hohem kardiometabolischem Risiko von Studien ausgeschlossen wurden. Die Sicherheit einer langfristigen Testosterontherapie wurde nicht bestimmt.

Von allerhöchster Wichtigkeit wird erachtet, dass die Diagnose einer HSDD eine grundlegende klinische Beurteilung beinhaltet und dass andere Faktoren, die zu einer FSD beitragen, erkannt und angegangen werden, bevor eine Testosterontherapie begonnen wird^{10,11}. Die Bestimmung der Bluttestosteronwerte sollte nicht für die Diagnose einer HSDD genutzt werden. Die Behandlung sollte nur mit Präparaten begonnen werden, die eine Blutkonzentration des Testosterons im Bereich prämenopausal physiologischer Konzentrationen erreichen. Da zurzeit keines, der für Frauen anerkannten Produkte, durch

nationale Zulassungsstellen genehmigt wurde, können Präparate für Männer, in Dosierungen, welche dem physiologischen Bereich von Frauen entsprechen, umsichtig verwendet werden. Blutttestosteronwerte sollten kontinuierlich überwacht werden. Das Gremium hat sich gegen die Verwendung von individualisierten Präparaten ausgesprochen. Die dringende Notwendigkeit für mehr Forschung auf dem Gebiet der Testosterontherapie für Frauen und die Entwicklung und Zulassung von Produkten, die speziell für Frauen indiziert sind, wird durch das Gremium betont.

Anerkennung

Wir danken Lee Tomkins, Geschäftsführerin, Internationale Menopause, Gesellschaft für ihre Unterstützung in der Planung und Koordination der Konsenssitung.

Literatur:

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;*in press*.
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. Groenestegge 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.
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.

Autorenbeiträge

Systematische Überprüfung und Meta-Analyse der Literatur durch RM Islam und SR Davis; zusätzlich Literaturrecherche durch alle Co-Autoren; Zusammenfassung der Informationen und Erklärungsentwurf durch alle Co-Autoren, erster Manuskriptentwurf durch SR Davis, R Baber, N Panay, Überprüfung des Manuskripts durch alle Co-Autoren.

Herkunft und Begutachtung: dies ist eine globale Konsensposition- Stellungnahme.

Erklärung zu Interessenskonflikten

Dr. Davis ist Empfängerin des 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 gibt an, Honorare von Besins und Pfizer Australia erhalten zu haben und ist eine Beraterin von Besins Healthcare Mayne Pharmaceuticals, Lawley Pharmaceuticals und Que Oncology. Sie ist eine Untersuchungsbeauftragte von Que Oncology (Geld wird an ihr Institut gezahlt).

Dr. Baber hat für eine klinische Studie finanzielle Unterstützung von Que Oncology erhalten. Dr. Baber gibt an, Honorare oder Beratungsgebühren durch Besins Pharmacology und Pfizer Australia für ihre Vorträge und ihre Teilnahme an speaker's bureaus für Besins Pharma und Pfizer erhalten zu haben.

Dr. Bitzer gibt an Honorare oder Beratungsgebühren von Bayer AG, Libbs, Gedeon Richter, Jenapharm, Ava, Natural Cycles, Exeltis, Theramex, Mithra, Effik, Merck und Mitsubishi empfangen zu haben. Dr. Bitzer hat Firmen-gesponserte Reden für Bayer AG, Libbs, Gedeon Richter, Jenapharm, Ava, Exeltis, Theramex und Effik gehalten.

Dr. Kingsberg ist Berater und hat an wissenschaftlichen Beiräten für AMAG, Dare, Duchesney, Emotional Brain, Valeant, Endoceutics, IVIX, Palatin Technologies und Mitsubishi teilgenommen, außerdem hält er Aktienoptionen von Viveye. Dr. Kingsberg ist ein Empfänger von Zuwendungen/ Forschungsförderungen durch Endoceutics, Palatin, erhält Honorare von den oben genannten und hat an gesponserten speaker's bureaus von TherapeuticsMD teilgenommen.

Dr. Liu hat eine finanzielle Förderung durch AbbVie, AMAG, Femsys für klinische Studien erhalten. Dr. Liu gibt außerdem an, Honorare oder Beratungsgebühren als Berater für Allergan, Therapeutics MD, Ferring, Dare' und Mitsubishi-Tanabe bekommen zu haben.

Dr. Panay hat eine finanzielle Förderung durch folgende Firmen erhalten: Abbot/Mylan (OPTIMISE Studie), Asarina (SEPRANOLONE Studie), Lawley Pharmaceuticals (T-BONE Studie), Pharm Olam/NeRRe (SWITCH 1 Studie), PregLem (ESMYA Studie), Yes Company (REVIVE Me Studie). Außerdem hat er Honorare oder Beratungsgebühren durch Abbott, Bayer, Besins, Glenmark, Kora, Meda, Mithra, MSD, Mylan, Novo Nordisk, Pfizer, SeCur and Shionogi erhalten. Dr. Panay hat an gesponserten speaker's bureaus von Abbott, Bayer,

Besins, Glenmark, Meda, MSD, Mylan, Novo Nordisk, Pfizer and Shionogi, Theramex teilgenommen.

Dr. Parish gibt an, Honorare oder Beratungsgebühren für die Teilnahme an wissenschaftlichen Beratungsgremien von Allergan, AMAG, Valeant, Duchesnay Pharmaceuticals und wissenschaftlichen Beratungen für AMAG, Dare Bioscience, JDS Therapeutics, Strategic Science Technologies, Proctor and Gamble und TherapeuticsMD empfangen zu haben. Dr. Parish hat an finanzierten speaker's bureaus von AMAG Pharmaceuticals (zwei Vorträge), sowie Valeant Pharmaceuticals (zwei Vorträge) teilgenommen. Dr. Parish's Partner ist Empfänger einer nicht zweckgebundenen Zuwendung um HSDD- Lehrmaterialien zu entwickeln.

Dr. Pinkerton hat durch für eine multizentrische Studie von Therapeutics MD Gelder erhalten, die an das University of Virginia Health System geflossen sind.

Dr. Rymer ist ein Empfänger des KHP/GSTT Grant, Rosetree's Foundation Grant und eines 100,000 Genomes Project Grant. Dr. Rymer gibt an Honorare durch Gilead erhalten zu haben um an einem Beratungsgremium teilzunehmen.

Dr. Simon hat eine finanzielle Förderung durch 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) und Viveve Medical (Sunnyvale, CA) erhalten. Darüber hinaus legt er offen, von 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), Dare 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) Honorare oder Beratungsgebühren erhalten zu haben. Dr. Simon gibt an, an speaker's bureaus von AbbVie, Inc. (North Chicago, IL), AMAG Pharmaceuticals, Inc. (Waltham, MA), Duchesnay USA (Rosemont, PA), Novo Nordisk (Bagsværd, Denmark), Shionogi Inc. (Florham Park, NJ) teilgenommen zu haben und ist Aktienanteilhaber an Sermonix Pharmaceuticals (Columbus, OH) (direkter Kauf).

Dr. Vignozzi gibt eine Zugehörigkeit oder finanzielles Interesse für die folgenden Firmen an: TEVA-Theramex für wissenschaftliche Unterstützung, Bayer für wissenschaftliche Unterstützung und Berateraktivitäten und IBSA für wissenschaftliche Unterstützung.

Dr. Wierman ist Professor der Medizin, der folgende finanzielle Unterstützung erhalten hat: VA Merit Review 001 9U54AG062319-06 CO-SCORE, Corcept Therapeutics, Inc, Novartis LC1699C2301, Cancer League of Colorado. Dr. Wierman hat Honorare und Beratungsgebühren durch Pfizer erhalten, um den ASPIRE Förderantrag für Studien zur Akromegalie zu begutachten, sowie ein Honorar der Endocrine Society für seine Lehrtätigkeit im Endocrine board review und Clinical Endocrine Update. Dr. Wierman ist ein Berater der

National Hockey League und ist außerdem ein Mitglied der UDADA US Anti-doping Association.

Es sind keine weiteren potentiellen Konflikte offen zu legen.