

Globális konszenzuson alapuló állásfoglalás a nők tesztoszteron terápiájára vonatkozóan

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}

A szerző intézményi affiliációi 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

A szerző tudományos társaságokkal való affiliációi: ^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

KAPCSOLATFELVÉTEL 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 A szerző(k). Kiadja az Informa UK Limited, Taylor & Francis Group néven.

Ehhez a közleményhez biztosított a szabad hozzáférés, amely a Creative Commons Attribution-NonCommercial–NoDerivatives Licenz (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>), feltételeinek betartása mellett kerül terjesztésre, amely lehetővé teszi a nem kereskedelmi célra történő újrafelhasználást, terjesztést és bármilyen adathordozón való reprodukcióját, feltéve, hogy az eredeti műre helyesen hivatkoznak, és azt semmilyen módon nem változtatják meg, alakítják át vagy építik bele másik anyagba.

Ez a nyilatkozat egyidejűleg megjelenik a *Climacteric*, a *Maturitas*, a *Journal of Sexual Medicine* és a *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* folyóiratokban az International Menopause Society [Nemzetközi Menopauza Társaság] az, The European Menopause and Andropause Society [Európai Menopauza és Andropauza Társaság] a The International Society for Sexual Medicine [Nemzetközi Szexuális Gyógyászati Társaság], és az The Endocrine Society [Endokrin Társaság] részéről.

Ezt az állásfoglalást az International Menopause Society, az Endocrine Society, az European Menopause Society és Andropause Society, a The International Society for Sexual Medicine, a The International Society for the Study of Women's Sexual Health, a The North American Menopause Society, a Federacion Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia, a The Royal College of Obstetrics and Gynecologists, a The International Society of Endocrinology, a The Endocrine Society of Australia, és a The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists is jóváhagyta.

BEVEZETÉS

Nők esetében nincsenek egyértelműen megfogalmazott javaslatok a tesztoszteron terápiára. Ennek ellenére, különböző tünetek enyhítésére a klinikusok évtizedek óta kezelik a nőket tesztoszteronnal, amely bizonytalan előnyökkel és kockázatokkal jár. A legtöbb országban a tesztoszteron terápiát nem írendeltetésszerűen, hanem off-label írják fel, vagyis vagy egy férfiak számára jóváhagyott tesztoszteron készítményeket használnak módosított dózissal, vagy más terápiákkal kombinációban alkalmazzák. Ezen tényeknek köszönhetően globális konszenzusra van szükség a nőknél alkalmazott tesztoszteron terápiával kapcsolatos állásfoglalást illetően, a rendelkezésre álló placebo / összehasonlító randomizált kontrollos vizsgálatok (RCT) során nyert bizonyítékok alapján. Ezt az állásfoglalást a részt vevő szervezetek között létrejött konszenzus kialakításával dolgozták ki annak érdekében, hogy tájékoztassák az egészségügyi szakembereket a nők számára rendelkezésre álló tesztoszteron terápia ismert előnyeiről és lehetséges kockázatairól. A cél egy világos iránymutatás nyújtása arról, hogy melyek azok a nők akik számára a tesztoszteron terápia előnyös lehet, illetve azonak a tüneteknek, jeleknek és körülményeknek az azonosítása, amelyek esetén nincsenek bizonyítékok amelyek alátámasztják a tesztoszteron alkalmazását, továbbá a bizonytalan területek felderítése és azon előforduló gyakorlatok azonosítása ahol a tesztoteron kezelés a károsodás veszélyét hordozza magában.

MÓDSZEREK

A felállított munkacsoport olyan vezető nemzetközi tudományos társaságok képviselőiből áll, amelyek tagságát a nőknél használt sex szteroid hormon-kezeléseket értékelő és azokat irányító klinikusok alkotják. A munkacsoport megállapodott a megvitatásra kerülő

kérdésekben, majd ezt követően szisztematikus irodalom kutatást és metaanalízist végzett a nők tesztoszteronterápiájának előnyeiről és kockázatairól.¹ A munkacsoport 2019. május 17-én Berlinben, Németországban találkozott, és elkészítette a jelen nyilatkozatot a konszenzusos álláspontról.

A tesztoszteron terápia előnyeire és kockázataira vonatkozó javaslatok a legalább 12 hetes időtartamú, vak placebó/összehasonlító RCT-k alapján nyert eredményeken alapulnak, amelyekről az adatok rendelkezésre álltak a metaanalízisbe történő felvételhez.¹ Az eredmények a bizonyítékok szintjeivel és a javaslatok osztályozásával együtt kerülnek ismertetésre.² A klinikai gyakorlatra vonatkozó javaslatok megtételére a testület által egyeztetett szakértői vélemény alapján kerül sor. Konstruktív megbeszélések útján egyhangú konszenzus született az itt felsorolt összes szakértői véleményt illetően.

JAVASLATOK

I. A tesztoszteron, a női szexuális diszfunkció és az endogén androgén szintek mérése

(1) A nők keringő tesztoszteronjának mérésére vonatkozó javaslatok

- a) A tesztoszteron közvetlenül az androgénreceptor (AR) /nem genomikus androgén hatása révén, vagy a hatásosabb androgén-dihidrotestoszteronra (DHT) történő redukcióval, vagy az ösztradiol és ezek metabolitjainak az aromatizálódásával válthat ki.
- b) A tesztoszteron szérum koncentráció csökken a reprodukív évek során.^{3,4} (IIB szint).
- c) Úgy tűnik, hogy a tesztoszteron koncentráció a 65 évnél idősebb nők esetében megmarad, de még megértésre vár, hogy ebből származik-e valamilyen előny.^{3,5} (IIB szint).
- d) Az össztesztoszteron nagy pontossággal és reprodukálhatósággal mérhető folyadék/gáz kromatográfiával és tandem tömegspektrometriás vizsgálatokkal (LC/GC-MS / MS)⁶ (B fokozat).
- e) Az össz- és szabad tesztoszteron mérésére szolgáló közvetlen vizsgálatok nagyon megbízhatatlanok a nőknél^{6,7} (A fokozat).
- f) A referencialaboratóriumokat „össze kell hangolni” a biológiai standardokkal, a Betegség Ellenőrzési Központtal (Center for Disease Control) együttműködve.⁸ (szakértői vélemény).

- g) Ha LC/GC-MS/MS nem áll rendelkezésre, akkor a klinikai gyakorlatban közvetlen tesztekkel kell mérni a tesztoszteront, a magas kiindulási koncentrációk valamint a kezelés során a szuprafiziológiai koncentrációk kiküszöbölése érdekében (szakértői vélemény).
- h) A tesztoszteron élettani és klinikai hatásai jelenlegi kutatásainak elsősorban az ösztesztoszteron, mint a fő biomarker, mérésére kell koncentrálniuk, nem pedig a „szabad” tesztoszteronra, mivel nincs bizonyíték arra, hogy a „szabad” tesztoszteron a biológiailag aktív tesztoszteron frakció⁹ (szakértői vélemény).

(2) A női szexuális diszfunkció (female sexual dysfunction, FSD) terminológiájára vonatkozó javaslatok

- a) A hipoaktív szexuális vágy zavara /diszfunkciója (hypoactive sexual desire disorder (dysfunction, HSDD) és a nők szexuális izgalmi rendellenessége (female sexual arousal disorder, FSAD) különálló állapotok, amelyeket külön kell osztályozni, ha figyelembe vesszük az androgének klinikai megjelenésükre és a kezelésre adott válaszukra adott hatását (B fokozat).
- b) Jóllehet a HSDD és a FSAD átfedik egymást, de eltérő etiológiával, kockázati tényezőkkel, klinikai jellemzőkkel és válaszreakciókkal rendelkeznek a pszichológiai és biológiai beavatkozásokra¹⁰ (B fokozat).
- c) A hagyományos specifikátorokat, mint pl. egész életen át tartó, illetve szerzett; általános, illetve helyzeti meg kell tartani és felhasználni az HSDD és más női szexuális rendellenességek /diszfunkciók kezelésének további kategorizálására és startifikációjára.¹⁰
- d) Az HSDD diagnosztizálásának a klinikai gyakorlatban alapos klinikai értékelésen kell alapulnia,¹¹ amelyeket olyan rendelkezésre álló diagnosztikai kritériumoknak kell irányítaniuk, mint például az ISSWSH^{12,13} vagy a Betegségek Nemzetközi Osztályozása [International Classification of Diseases] 11. Kiadás¹⁴ (Szakértői vélemény).

(3) Javaslatok az endogén androgénkoncentráció és a nők szexuális működése közötti összefüggésre vonatkozóan

- a) A nők endogén androgénkoncentrációja és a szexuális funkció közötti összefüggés továbbra is bizonytalan, mivel egyes tanulmányokban az androgéntesztek érzékenységevel és specifikusságával kapcsolatosan aggályok merültek föl, valamint a rendelkezésre álló adatok hiányosak (nem megalapozott).
- b) Az androgének fiziológiája összetett, mivel a szövetekben átalakulnak, és lehetséges, hogy a szövetekben több intracrin metabolizmus is zajlik (nem megalapozott).
- c) Nincs meghatározott vérszint a keringő androgén mérésére nemi diszfunkcióval rendelkező vagy anélkül élő nők megkülönböztetésére¹⁵ (C fokozat).

II. Javaslatok szisztémás tesztoszteron terápiára posztmenopauzális nőkben, olyan adagokban, amelyek megközelítik a premenopauzális nők fiziológiás tesztoszteron-koncentrációját, a placebo / összehasonlító kontrollált randomizált klinikai vizsgálatok metaanalízise alapján^{1,16}

Nincs elegendő adat a tesztoszteron alkalmazására vonatkozó javaslatlételre a *premenopauzában* lévő nők szexuális funkcióinak vagy más kimeneteknek a kezelésre. (nem megalapozott)

(4) *Javaslatok az HSDD-vel rendelkező, természetes vagy műtétnek köszönhetően posztmenopauzában lévő nők tesztoszteron kezelésére, egyidejű ösztrogén terápiával vagy anélkül*

- a) A tesztoszteron terápia *olyan adagokban, amelyek közelítően a premenopauzális nők fiziológiás tesztoszteron-koncentrációját eredményezik*, jótékony hatást gyakorol a szexuális funkcióra, beleértve azt, hogy a placebo / összehasonlító terápia hatásain felül növeli a havonta átlagosan egy kielégítő szexuális esemény számát, és fokozza a szexuális vágyat, az izgatottságot, az orgazmikus funkciót, az öröm és a szexuális reakció altartományait, és egyidejűleg csökkenti a szexuális aggodalmakat, beleértve a szexuális szorongást (I. szint, A fokozat).
- b) Mivel a tanulmányok többsége amelyek a szexuális funkcióról számolnak be, olyan női alanyokat toborzott akiknél HSDD vagy általános FSD esete áll fenn, a fenti javaslatok nem általánosíthatók az FSD más altípusaira vagy a szexuális diszfunkcióval nem rendelkező nőkre (szakértői vélemény).

c) A 4a. pontban szereplő javaslatok nem vonatkoznak olyan injekciós készítményekre, pellettekre vagy készítményekre, amelyek a tesztoszteron szuprafiziológiás koncentrációját eredményezik a vérben, vagy a kombinált, más összetevőket is tartalmazó készítményekre (szakértői vélemény).

(5) *Javaslatok arra vonatkozóan, hogy a tesztoszteron milyen hatással van a posztmenopauzális nők jóléti állapotára, hangulatára és kognitív funkcióira*

- a) Nincs elegendő bizonyíték annak alátámasztására, hogy a tesztoszteron használata elősegíti a kognitív teljesítmény javítását, illetve késlelteti a kognitív hanyatlást posztmenopauzális nők esetében (nem megalapozott).
- (b) A rendelkezésre álló adatok nem mutatják, hogy a tesztoszteron terápia hatással van az általános jólétre (I. szint, A fokozat).
- c) A tesztoszteron javíthatja a premenopauzában lévő nők jólétét, ám az adatok nem meggyőzőek (I. szint, B fokozat).
- d) A rendelkezésre álló adatok nem mutatják, hogy a tesztoszteron hatással van a depressziós hangulatra (I. szint, B fokozat).

(6) *Javaslatok arra vonatkozóan, hogy a tesztoszteron milyen hatással van a csont- és izomrendszerre.*

- (a) Kevés tanulmány értékelt a tesztoszteron hatását a csont- és izomrendszerre.
- (b) Az csont- és izomrendszeri eredményeket mutató eseteknél a tanulmányba bevont résztvevők száma alacsony volt, az összes résztvevő egyidejűleg ösztrogénkezelésben részesült, és csonttritkulásban szenvedő nőkkel nem végeztek vizsgálatokat.
- c) A rendelkezésre álló adatok nem támasztják alá azt, hogy a tesztoszteron kezelés hatást gyakorolt a gerinc, a csípő vagy a combnyakcsont ásványianyag sűrűségére 12 hónapon belül (I. szint, A fokozat).
- (d) A fiziológiás dózisokban adagolt tesztoszteronnak nincs jelentős hatása a zsírintes testtömegre, az össztesztsírra vagy az izomerőre (I. szint, A fokozat).
- e) Klinikai vizsgálatokra van szükség annak kiértékeléséhez, hogy a tesztoszteron-kezelés milyen hatást gyakorol a csont- és izomrendszeri szövetekre (szakértői vélemény).

(7) *Javaslatok a tesztoszteron terápia lehetséges androgén mellékhatásaival kapcsolatosan*

(a) Szisztémás tesztoszteron terápia posztmenopauzális nőknél, *olyan adagokban, amelyek megközelítik a premenopauzális nők fiziológiás tesztoszteronkoncentrációját*, egyes nők esetében a pattanások és a test-/arcszőrzet növekedésének enyhe növekedésével jár, de nem okoz alopeciát, clitoromegaliát vagy hangváltozást (I. szint, A fokozat).

(8) *Javaslatok a tesztoszteron terápiára és a kardiovaszkuláris egészségre*

- (a) Az orális tesztoszteron terápia előnytelen lipidprofilokkal jár amelyeknek negatív hatása van az HDL-koleszterin és az LDL-koleszterin szintekre és nem ajánlott (I. szint, A fokozat).
- b) A nem orális tesztoszteron terápiák (perkután és injektálható) vizsgálata *olyan adagokban, amelyek megközelítik a premenopauzában lévő nők fiziológias tesztoszteronkoncentrációját*, rövid távon nem mutattak szignifikáns káros hatást a lipid profilokra (I. szint, A fokozat).
- c) A tesztoszteron terápia nem járt a vérnyomás, a vércukorszint vagy a HbA1c szint emelkedésével (I. szint, A fokozat).
- d) A tesztoszteron kezelés során a mélyvénás trombózis (VTE) fokozott kockázatának nem szignifikáns tendenciáját figyelték meg; ugyanakkor az egyidejű ösztrogénterápia szerepe a lehetséges VTE kockázatban nem zárható ki (I. szint, A fokozat).
- e) Az adatok mennyiségének korlátozott volta nem teszi lehetővé annak a felmérését, hogy a tesztoszteron terápia milyen hatással van a szívizom-infarktusra vagy a halálózásra (Nem áll rendelkezésre elegendő adat).
- f) A tesztoszteron RCT vizsgálatok kizárták azokat a nőket akiknél magas a kardiometabolikus megbetegedés kockázata; a legtöbb vizsgálatba azonban bevették azokat a nőket, akik egyidejűleg ösztrogénkezelésben részesültek, és valamennyi vizsgálat viszonylag rövid időtartamú volt. Ezér arra vonatkozó javaslatok, hogy a fiziológiás dózisú tesztoszteron milyen hatással van a posztmenopauzális nők szív- és érrendszeri egészségre nem általánosíthatók „veszélyeztetett” népesség csoport vagy hosszú távú kezelés szempontjából.

(9) *Javaslatok a tesztoszteron terápiára és az emlő egészségére vonatkozóan*

- a) A tesztoszteron terápia nem növeli a mammográfiai emlő denzitást (I. szint, A fokozat).

- b) A rendelkezésre álló adatok szerint a rövid távú transzdermális tesztoszteron kezelés nem befolyásolja az emlőrák kockázatát (I. szint, A fokozat).
- c) Az RCT-k adatai nem elegendőek a hosszú távú emlőrák kockázatának felméréséhez (nincs elegendő adat).
- d) Nincs olyan adat, amely alátámasztja a tesztoszteron terápia alkalmazását az emlőrák megelőzésére (nincs elegendő adat).
- e) Azokat a nőket, akiknél korábban diagnosztizáltak mellrákot, kizárták a HSDD-t randomizált vizsgálatokból. Hormonérzékeny emlőrákban a tesztoszteron alkalmazásánál óvatosság szükséges (szakértői vélemény).

(10) *Javaslatok a tesztoszteron-terápiára és a súlyos, nemkívánatos eseményekre vonatkozóan*

- a) Posztmenopauzális nőknél a tesztoszteron-terápia alkalmazása olyan adagokban amelyek megközelítik a premenopauzában élő nők fiziológiás tesztoszteron-koncentrációját, nem idéz elő súlyos mellékhatásokat (I. szint, A fokozat).
- b) Mivel a tesztoszteron RCT vizsgálatok kizárták azokat a nőket akiknél magas volt a kardiometabolikus betegség kockázata, és a legtöbb vizsgálat bevette az egyidejűleg ösztrogén terápiában részesülő nőket, a 10. a) javaslat nem általánosítható a „veszélyeztetett” populációra (szakértői vélemény).
- c) A tesztoszteron fiziológiai dózisaira vonatkozóan a 24 hónapot meghaladó kezelés esetén biztonságossági adatok nem állnak rendelkezésre (I. szint, A fokozat).

III. A posztmenopauzális nők klinikai ellátása

(11) *Javaslatok az FSD teljeskörű felmérésére a tesztoszteron terápia megkezdése előtt*

- a) Az FSD-nek, beleértve a HSDD-t, az FSAD-et, és az orgazmussal kapcsolatos rendellenességet /diszfunkciót, több etiológiája van, ideértve a biopszichoszociális tényezőket, például a neuroendokrin egyensúlyhiányt, a testi gyengélkedést vagy a betegséget, az interperszonális nehézségeket, a pszichológiai szorongást és a szexuálisan elnyomó kulturális vagy vallási értékeket (C. fokozat).
- b) A kezeléseknél ezt a biopszichoszociális modellt kell követniük, és tartalmazniuk kell farmakológiai lehetőségeket (hormonterápiák és egyéb farmakológiai szerek),

pszichoterápiát vagy olyan multimodális kezeléseket, amelyek mindkettőt kombinálják¹⁷ (B fokozat).

- (12) *Javaslatok a jelenlegi tesztoszteron terápiára és a menopauza után lévő nőkre vonatkozóan*
- (a) A nők esetében a tesztoszteron alkalmazásának egyetlen bizonyítékokon alapuló javallata a posztmenopauzális nők kezelése, akiknél a formális biopszichoszociális vizsgálat után HSDD-t diagnosztizáltak (I. szint, A fokozat).
 - (b) Teljes mértékben szükség van arra, hogy a nőkre specifikus tesztoszteron kezelések rendelkezésre álljanak és jóváhagyásra kerüljenek, amelynek célja a premenopauzában lévő nők fiziológiai tesztoszteron koncentrációjának megközelítése (szakértői vélemény).
 - (c) Ha nem áll rendelkezésre megfelelő, jóváhagyott női tesztoszteron-készítmény, akkor indokolt lehet egy jóváhagyott férfi készítmény off-label felírása, feltéve, hogy a hormonkoncentrációkat a nők élettani tartományában tartják (szakértői vélemény).
 - (d) Az összetett „bioidentikus” tesztoszteron terápia nem javasolható a HSDD kezelésére - kivéve akkor ha nem áll rendelkezésre engedélyezett egyenértékű készítmény - mivel nincsen bizonyíték a hatékonyságot és a biztonságosságot illetően (szakértői vélemény). Ha nem áll rendelkezésre jóváhagyott termék és összetett termékre van szükség, az összeállítást végző gyógyszerártnak meg kell felelnie az aktív gyógyszerészeti összetevők (API) és a helyes gyártási gyakorlat (GMP) által előírt tisztasági értékeknek az ipari minőségi és biztonsági előírásoknak való megfelelés érdekében. Az adagolást úgy kell meghatározni, hogy elérje a premenopauzális tartományban lévő fiziológias tesztoszteronkoncentrációt.
 - (e) Nem ajánlott olyan tesztoszteron készítmények használata, amelyek a tesztoszteron szuprafiziológiai koncentrációját eredményezik, ideértve a pellettet és az injekciókat is (szakértői vélemény).
 - (f) Ha HSDD-re próbaként tesztoszteron-terápiát adnak, akkor a kezelés megkezdése előtt meg kell mérni a kiindulási össztesztoszteron-koncentrációt, majd a kezelés megkezdése után 3–6 hetes szinten (IIA szint, C fokozat).
 - (g) A betegeket 6 havonta meg kell vizsgálni a kezelésre adott klinikai válaszreakciójuk szempontjából, és a túlhasználat kiszűrése érdekében értékelni kell, hogy a szérum össztesztoszteronszintjénél vannak-e jelei androgéntöbbletnek (szakértői vélemény).

(h) Ha 6 hónapon belül semmi előny sem tapasztalható, a kezelést abba kell hagyni (IB szint, C fok).

(13) *Ajánlások más androgén készítményekre vonatkozóan*

- (a) A szisztémás DHEA nem jár a libidó vagy a szexuális funkció szignifikáns javulásával posztmenopauzás nőknél akik normális mellékvese funkcióval rendelkeznek és nem javasolt HSDD -ben szenvedő nők számára (IA szint, A fokozat).
- (b) A vaginális DHEA hatását nem vizsgálták abban az esetben amikor nincsenek jelen vulvovaginális atrófiára utaló tünetek ezért nem ajánlható a HSDD kezelésére (szakértői vélemény).

(14) *Javaslatok a fiziológiásan adagolt tesztoszteron jövőbeli kísérleteinek megtervezéséhez (szakértői vélemény mindenkinek)*

- (a) Hathatósabb, szelekciós torzítás nélküli kettős vak RCT-k valamint a standardizált eredmények következetes jelentése szükségesek a nőknél használt tesztoszteronterápia előnyeinek és kockázatainak átfogó megállapításához.
- (b) A tesztoszteron és az FSD vizsgálata:
- (i) az FSD-kezelés elsődleges célja a nemi diszfunkcióval járó szorongás enyhítés
 - (ii) Jelenleg egyetlen kérdőív sem terjed ki a női szexuális funkció összes területére, így különféle kérdőívekből származó információs tartományok kombinációját kell használni.
 - (iii) A kielégítő szexuális eseményeket már nem szabad a hatékonyság elsődleges mérőeszközeként használni az FSD-ben szenvedő nők klinikai vizsgálataiban.
 - (iv) Világosan meghatározott alaperedményeket kell létrehozni.
 - (v) A szexuális funkció értékelésére szolgáló eszközre van szükség a következő jellemzőkkel: általános alkalmazhatóság; nem betegség-specifikus; magas diszkriminatív validitás az FSD-vel diagnosztizált nők és a szexuálisan funkcionális nők között; validált, az FSD önmagában történő mérésére, és mint eszköz az FSD szűrésére és diagnosztizálására, valamint az intervencióhoz szükséges klinikailag jelentős válasz demonstrálására; fedje le a különböző domainekeket, és minden domain tartalmazzon több elemet; legyen

lefordítva és visszafordítva különféle nyelveken; elégítse ki a legszigorúbb értékelést, hogy a szabályozó ügynökségek jóváhagyását élvezze.

c) Szükség van megfelelő teljesítményű RCT-kre a tesztoszteron által kifejtett hatás mérésére normál csonttömegű, alacsony csonttömegű, valamint osteopeniában /osteoporózisban és szarkopeniában szenvedő nők izom-csontrendszerére, beleértve a gerincoszlopot, valamint a csípő és a combnyakcsont teljes ásványianyag sűrűségét, a trabekuláris csont pontszámot, a szérumbiomarkereket, a törési kockázatot, a testösszetételt és izomerősséget.

d) Szükség van megfelelő RCT-kre a tesztoszteron kognitív teljesítményre gyakorolt hatásának mérésére.

e) Vizsgálatokat kell végezni annak meghatározása érdekében, hogy a tesztoszteron terápia hosszú távon mennyire biztonságos nőknél a kardiometabolikus kockázat és a mellékhatások szempontjából.

ÖSSZEFOGLALÁS ÉS FŐBB ÜZENETEK

A nemzetközi testület arra a következtetésre jutott, hogy a nők tesztoszteron terápiájának egyetlen, bizonyítékokon alapuló indikációja a HSDD kezelés, ahol a rendelkezésre álló adatok mérsékelt terápiás hatást támasztanak alá a menopauza utáni nők esetében. A tesztoszteron bármely egyéb tünet vagy klinikai állapot kezelésére vagy betegség-megelőzésre történő felhasználásának alátámasztására nincs elegendő adat.

A rendelkezésre álló adatok metaanalízise nem mutatott súlyos mellékhatásokat a fiziológiás tesztoszteron használat során, azzal a figyelmeztetéssel, hogy a magas kardiometabolikus kockázatú nőket kizárták a vizsgálati populációkból. A hosszú távú tesztoszteron terápia biztonságosságát nem igazolták.

Rendkívül fontosnak ítélték, hogy a HSDD diagnosztizálása magában foglalja a teljes klinikai értékelést, és hogy a tesztoszteron-terápia megkezdése előtt azonosítani és kezelni kell az FSD-t befolyásoló egyéb tényezőket.^{10,11} A vérössztesztoszteron szintjét nem szabad felhasználni a HSDD diagnosztizálására. A kezelést csak olyan készítményekkel szabad végezni, amelyekben a vér tesztoszteron-koncentrációja megközelíti a premenopauzális fiziológiás koncentrációkat. Mivel a nemzeti szabályozó testület jelenleg nem hagy jóvá nők számára kifejlesztett készítményt, a férfiaknak felírt készítmények nagy körültekintéssel alkalmazhatók a nők számára előírt adagolásban, de a vér

tesztoszteron- koncentrációját rendszeresen ellenőrizni kell. A testület az összetett tesztoszteron használatát nem javasolta.

A testület hangsúlyozta, hogy sürgető szükség van a nők számára kifejlesztett tesztoszteronterápia, valamint kifejezetten a nők számára kifejlesztett termékek további kutatására és licenszelésére.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönjük Lee Tomkins asszonynak, a Nemzetközi Menopauza Társaság [International Menopause Society] ügyvezető igazgatójának a segítségét a konszenzusos találkozó megtervezésében és koordinálásában.

Szerzői hozzájárulások

Az irodalom szisztematikus áttekintése és metaanalízise, R.M. Islam és S.R. Davis; további irodalmazás, minden társszerző; információk és nyilatkozattervezetek szintézise, összes társszerző; első kézirat-tervezet, S.R. Davis, R. Baber, N. Panay; kézirat áttekintése, minden társszerző.

Forrás és szakértői értékelés: ez egy globális konszenzuson alapuló állásfoglalás.

Érdekellentét

Dr. Davis NHMRC Partnership Grant (Grant no 1152778), az NHMRC vezető kutatói munkatársa (Grant no: 1135843), az NHMRC Project Grant (Grant no: 1105305), a National Breast Foundation: Accelerator Grant és a Grollo-Ruzzene Foundation. Dr. Davis beszámol arról, hogy tiszteletdíjakat kapott a Besins-től és a Pfizer Australia-tól, valamint a Besins Healthcare, a Mayne Pharmaceuticals, a Lawley Pharmaceuticals és a Que Oncology konzultánsa. A Que Oncology (intézménynek fizetett pénz) kutatója.

Dr. Baber a Que Oncology támogatást kapott egy klinikai kutatási vizsgálathoz. Dr. Baber beszámol arról, hogy tiszteletdíjat vagy konzultációs díjat kapott a Besins Pharmacology-tól és a Pfizer Australia-tól oktatási előadásokért, és részt vett a Besins Pharma és a Pfizer előadásszervezői irodáiban.

Dr Bitzer arról számol be, hogy honoráriumot vagy konzultációs díjakat kapott a Bayer AG-től, a Libbs-től, a Richter-től, a Jenapharm-tól, az Ava-tól, a Natural Cycles-től, az Exeltiseltől, a Theramex-től, a Mithrától, az Effik-től, a Merck-től és a

Mitsubishitól. Dr Bitzer részt vett a Bayer AG, a Libbs, a Richter Gedeon, a Jenapharm, az Ava, az Exeltis, a Theramex és az Effik társaságok által támogatott előadásszervezői irodákban.

Dr Kingsberg olyan tanácsadó, aki részt vett az AMAG, Daré, Duchesney, Emotional Brain, Valeant, Endoceutics, IVIX, Palatin Technologies, Mitsubishi kutatói illetve tudományos tanácsadói testületeiben, és részvényopciói vannak a Viveve-nél. Dr. Kingsberg Grantakat/kutatási támogatást kap a Palatin Endoceutics-tól, honoráriuomot kap a fent felsorolt személyektől és részt vett a TherapeuticsMD egy, a társaság által támogatott, előadásszervezői irodájában.

Dr. Liu az AbbVie-től, az AMAG-tól, a Femsys-től kapott támogatást a klinikai vizsgálatokhoz. Dr. Liu arról is beszámol, hogy tiszteletdíjat vagy konzultációs díjakat kapott az Allergan, a TherapeuticsMD, a Ferring, a Daré és a Mitsubishi-Tanabe tanácsadójaként.

Dr. Panay az alábbiakhoz kapott támogatást: Abbot/Mylan (OPTIMIZE tanulmány), Asarina (SEPRANOLONE tanulmány), Lawley Pharmaceuticals (T-BONE tanulmány), Pharm Olam/NeRRe (SWITCH 1 tanulmány), PregLem (ESMYA tanulmány), Yes Company (REVIVE Me tanulmány). Tiszteletdíjat vagy konzultációs díjakat kapott a következő cégektől: Abbott, a Bayer, a Besins, a Glenmark, a Kora, a Meda, a Mithra, az MSD, a Mylan, a Novo Nordisk, a Pfizer, a SeCur és a Shionogi. Dr. Panay részt vett az Abbott, a Bayer, a Besins, a Glenmark, a Meda, az MSD, a Mylan, a Novo Nordisk, a Pfizer, a Shionogi és a Theramex cégek által támogatott előadásszervező irodákban.

Dr. Parish beszámol arról, hogy tiszteletdíjat vagy konzultációs díjat kapott az Allergén, az AMAG, a Valeant, a Duchesnay Pharmaceuticals tudományos tanácsadói testületeiben való részvételért, valamint az AMAG, a Daré Bioscience, a JDS Therapeutics, a Strategic Science Technologies, a Proctor and Gamble, valamint a TherapeuticsMD cégeknek végzett tudományos tanácsadói tevékenységéért. Dr Parish részt vett szponzorált előadásszervezői irodákban két előadással az AMAG Pharmaceuticals részéről, és két előadással a Valeant Pharmaceuticals részéről. Dr. Parish partnere feltételek nélküli támogatást kap a Valeant Pharmaceuticalstól HSDD oktatási anyagok fejlesztése céljából.

Dr. Rymer a KHP / GSTT Grant, a Rosetree Foundation Grant és a 100, 000 Genomes Project Grant kedvezményezettje. Dr. Rymer beszámol arról, hogy megkapta a Gilead tiszteletdíjat tanácsadó testületben való részvételéért.

Dr. Simon támogatást kapott az AbbVie, Inc.-től (Észak-Chicago, IL), az Allergan, Plc-től (Parsippany, NJ), az Agile Therapeutics-től (Princeton, NJ), a Bayer Healthcare LLC-től (Tarrytown, NY), az Endoceutics, Inc.-től (Quebec, Kanada), GTx, Inc.-től (Memphis, TN), Ipsentől (Párizs, Franciaország), Myovant Sciences-től (Bázel, Svájc), New England Research Institute, Inc.-től (Watertown, MA), ObsEva SA-tól (Genf, Svájc), Palatin Technologies-től (Cranbury, NJ), Symbio Research, Inc.-től (Port Jefferson, NY), TherapeuticsMD-től (Boca Raton, FL), Viveve Medicaltől (Sunnyvale, CA). Jelentése szerint tiszteletdíjat vagy konzultációs díjat kapott az AbbVie, Inc.-től (North Chicago, IL), az Allergan, Plc-től (Parsippany, NJ), az AMAG Pharmaceuticals, Inc.-től (Waltham, MA), Amgen-től (Thousand Oaks, CA), az Ascend Therapeutics-tól. (Herndon, VA), Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.-től (Whippany, NJ), CEEK Enterprises, LLC-től (Cambridge, MA), Covance Inc.-től (Princeton, NJ), Daré Bioscience-től (La Jolla, CA), Duchesnay USA-tól (Rosemont, PA), Hologic Inc.-től (Marlborough, MA), KaNDy / NeRRe Therapeutics Ltd.-től (Stevenage, Egyesült Királyság), Mitsubishi Tanabe Pharma Development America, Inc-től (Jersey City, New Jersey), ObsEva SA-tól (Genf, Svájc), Sanofi SA-tól (Párizs, Franciaország), Shionogi Inc.-től (Florham Park, NJ), Sprout2 Inc.-től (Raleigh, NC), TherapeuticsMD-től (Boca Raton, FL). Dr. Simon beszámol arról, hogy részt vesz az AbbVie, Inc. (Észak-Chicago, IL), az AMAG Pharmaceuticals, Inc. (Waltham, MA), a Duchesnay USA (Rosemont, PA), Novo Nordisk (Bagsværd, Dánia), a Shionogi Inc. (Florham Park, NJ) alóadásszervezői irodáiban és a Sermonix Pharmaceuticals (Columbus, OH) részvényese (közvetlen vásárlás).

Dr. Vignozzi beszámol a TEVA-Theramex-xel, és a Bayerrel való affiliációjáról és anyagi érdekeltségéről tudományos támogatás és tanácsadói tevékenységért valamint az IBSA-val való kapcsolatáról tudományos támogatásért.

Dr Wierman orvostudományi professzor, aki a következő forrásokból kapott támogatást: VA Merit Review 001 9U54AG062319-06 CO-SCORE, Corcept Therapeutics, Inc., Novartis LC1699C2301, Colorado Cancer League. Dr. Wierman tiszteletdíjakat vagy konzultációs díjakat kapott a Pfizer-től hogy bírálja el az akromegália tanulmányozására benyújtott ASPIRE Grantkérelmeket és az Endokrin Társaságtól tiszteletdíjat kapott az Endocrine Board Reviewban és a Clinical Endocrine Updateben való oktatómunkájáért. Dr Wierman a National Hockey League tanácsadója és az UDADA USA doppingellenes szövetségének tanácsadója. Nincs más bejelentendő konfliktus.

Finanszírozási forrás: Az állásfoglalás kidolgozását a fent felsorolt társaságok támogatták. Nem volt más külső finanszírozás, amelyet jelenten kell. Az SRD egy NHMRC vezető kutatói munkatárs (1135843).

FŐBB HIVATKOZÁSOK

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. 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;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. Elraiayah 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

