

Global Consensus Statement voor Testosteron behandeling bij vrouwen

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

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

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

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

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

susan.davis@monash.edu

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

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

This Statement is being simultaneously published in the journals *Climacteric*, *Maturitas*, *Journal of Sexual Medicine*, and *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* on behalf of the International Menopause Society, The European Menopause and Andropause Society, The International Society for Sexual Medicine, and The Endocrine Society, respectively.

This Position Statement has been endorsed by the International Menopause Society, The Endocrine Society, The European Menopause and Andropause Society, The International Society for Sexual Medicine, The International Society for the Study of Women's Sexual Health, The North American Menopause Society, The Federacion Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia, The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, The International Society of Endocrinology, The Endocrine Society of Australia, and The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists.

Introductie

Er zijn geen duidelijke vastgelegde indicaties voor testosteron behandeling bij vrouwen. Desalniettemin worden vrouwen om diverse redenen, al jarenlang behandeld met testosteron, met onduidelijke voordelen en risico's. In de meeste landen wordt het "off-label" voorgeschreven, zodat doseringen gebaseerd zijn op mannen of voorschrijving in combinatie met andere medicatie. Daarom is er behoefte aan een wereldwijde Position Statement voor testosteron behandeling bij vrouwen, gebaseerd op de beschikbare resultaten van vergelijkende gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCTs).

Deze Position Statement is ontwikkeld in overeenstemming met de deelnemende organisaties, om zorgverleners goed te informeren over de bekende voordelen en mogelijke risico's van testosteron behandeling bij vrouwen. Doel was om een duidelijke handleiding te maken, wanneer er wel of geen indicatie is voor testosteron behandeling, en in welke situaties het zelfs tot schade kan leiden.

Methoden

Een Task Force met vertegenwoordigers van de meest toonaangevende internationale verenigingen, met klinici die zich bezighouden met hormoontherapie, werd opgericht. De Task Force bereikte overeenstemming over enkele onderwerpen, waarna een systematisch review en meta-analyse van de voordelen en risico's van testosteron behandeling voor vrouwen, werd uitgevoerd¹. De Task Force kwam vervolgens bijeen op 17 mei 2019 in Berlijn, en stelde deze Position Statement op.

Aanbevelingen omtrent de voordelen en risico's van testosteron behandeling zijn gebaseerd op dubbel blind placebo gecontroleerde RCT's, met een duur van tenminste 12 weken, waarna de data werden verwerkt in een meta-analyse¹. De uitkomsten zijn weergegeven met een Level of evidence en Aanbevelingsgraad². Clinical practice aanbevelingen zijn overeengekomen expert opinies van het panel. Middels een opbouwende en uitgebreide discussie, werd eenduidige overeenstemming bereikt, van toepassing op alle in dit document weergegeven Expert.

Aanbevelingen

I. Meting van testosteron, vrouwelijke seksuele dysfunctie en endogene androgeen spiegels

(1) Aanbevelingen voor metingen van testosteron bij vrouwen

- (a) Testosteron kan direct aangrijpen via de androgeen receptor (AR)/ niet-genomische androgene actie, of door reductie naar het meer krachtige androgeen dihydrotestosteron (DHT) en/of door aromatisatie naar estradiol en diens metabolieten
- (b) Testosteron waarden nemen af tijdens de reproductieve jaren^{3,4} (Level IIB).
- (c) Testosteron bloedspiegels blijven bestaan bij vrouwen na het 65e jaar, maar het is nog onduidelijk of dit tot enig voordeel leidt^{3,5} (Level IIB).
- (d) Totaal testosteron kan met een hoge mate van nauwkeurigheid worden gemeten met behulp van vloeistof/gas chromatografie en tandem massa spectrometrie bepalingen (LC/GC-MS/MS)⁶ (Grade B).
- (e) Directe bepalingen voor het meten van totaal en vrij testosteron zijn erg onbetrouwbaar en niet van toepassing bij vrouwen^{6,7} (Grade A).
- (f) Laboratoria dienen geharmoniseerd te worden op basis van biologische standaarden in coordinatie met het Center for Disease Control⁸ (Expert Opinion).
- (g) Het meten van testosteron met een directe bepaling kan in de dagelijkse praktijk soms nuttig zijn, indien de massa spectrometrie bepaling (LC/GC-MS/MS) niet mogelijk is, om excessieve waarden tijdens behandeling op te sporen, maar het heeft niet de voorkeur.(Expert Opinion).
- (h) Onderzoek naar de fysiologie van testosteron en de klinische effecten ervan, moet zich toelagen op het meten van totaal testosteron als biomarker en niet op vrij testosteron, omdat er geen bewijs is dat vrij testosteron enige biologische activiteit heeft⁹ (Expert Opinion).

(2) Aanbevelingen voor de terminologie van vrouwelijk seksuele dysfunctie (FSD)

- (a) Verminderde seksuele zinstoornis (HSDD) en vrouwelijke seksuele opwindingsstoornis (FSAD) zijn verschillende aandoeningen die apart gecategoriseerd dienen te worden als het gaat om de impact van androgenen op de klinische presentatie en de reactie op behandeling (Grade B).
- (b) Er is wel een overlap tussen HSDD en FSAD, maar zij onderscheiden zich qua etiologie, risicofactoren, klinische kenmerken en respons op psychologische en biologische interventies¹⁰ (Grade B).
- (c) Gebruikelijke specificaties, zoals levenslang versus verworven, gegeneraliseerd versus situatief, dienen behouden te blijven en moeten worden benut om verdere categorisering en stratificatie van behandelingen voor HSDD en andere vrouwelijke seksuele dysfuncties te definiëren¹⁰.

(d) In de klinische praktijk dient de diagnose HSDD gesteld te worden op basis van een gedegen seksuele anamnese en klinisch onderzoek, met inachtneming van de diagnostische criteria zoals gesteld in ISSWSH^{12,13} (International Society for the Study of Women's Sexual Health) of de International Classification of Diseases 11th Edition¹⁴ (Expert Opinion).

(3) *Aanbevelingen met betrekking tot het verband tussen endogene androgeen concentratie en vrouwelijke seksuele functie.*

(4) Het verband tussen endogene androgeen concentraties in het bloed en de mate van seksuele functies bij vrouwen, blijft onduidelijk door de lage sensitiviteit en specificiteit van androgeen assays in sommige studies en insufficiënte data (Insufficient).

(a) De fysiologie van androgenen is complex door de conversie ervan in diverse weefsels en mogelijke intracriene metabolisatie in diverse weefsels (Insufficient).

(b) Bloedspiegels van androgenen zijn niet onderscheidend bij vrouwen met of zonder seksuele dysfunctie¹⁵ (Grade C).

II. Aanbevelingen voor systemische testosteron behandeling bij vrouwen in de postmenopauze, in doseringen die de fysiologische concentraties bij premenopauzale vrouwen benaderen, gebaseerd op meta- analyses van placebo gecontroleerde gerandomiseerde klinische studies (RCT) ^{1,16}

Er zijn onvoldoende data bekend om aanbevelingen te doen voor het gebruik van testosteron bij vrouwen in de premenopauze met klachten gerelateerd aan seksuele functies (Insufficient).

(a) *Aanbevelingen voor testosteron behandeling voor fysiologische of iatrogene menopauze bij vrouwen met HSDD, met/zonder oestrogeen behandeling*

(b) Testosteron behandeling, *in een mate die de fysiologische waarden van vrouwen in de premenopauze benaderen*, leidt in vergelijking met placebo, tot een gunstig effect op seksuele functie, in de zin van meer bevredigende seksuele ervaringen per maand en verhoogt zin en opwinding, orgasme, plezier en seksuele respons, alsook een vermindering van seksuele negativiteit/distress (Level I, Grade A).

(c) Aangezien de meerderheid van de studies gedaan zijn bij vrouwen met HSDD of gegeneraliseerde FSD, zijn de bovenstaande aanbevelingen niet van toepassing bij vrouwen met andere subtypes van FSD of bij vrouwen zonder seksuele dysfunctie (Expert Opinion).

(d) De aanbevelingen genoemd bij 4a, zijn niet van toepassing op injecties, implantaten of producten die een suprafysiologische bloedspiegel van testosteron geven, noch op samengestelde (bio identieke) preparaten. (Expert Opinion).

(5) *Aanbevelingen met betrekking tot het effect van testosteron op het algemeen welbevinden, stemming en cognitie, bij vrouwen in de postmenopauze.*

(6) Er is onvoldoende bewijs dat testosteronbehandeling het cognitief functioneren verbetert of een verslechtering voorkomt bij vrouwen in de postmenopauze (Insufficient).

Beschikbare data tonen geen effect van testosteron behandeling op het algemeen welbevinden bij vrouwen in de post menopauze (Level I, Grade A).

(a) Testosteron zou in theorie, het algemeen welbevinden bij vrouwen in de premenopauze kunnen verbeteren, maar de beschikbare data zijn inconclusief (Level 1, Grade B).

(b) Beschikbare data tonen geen effect van testosteron op stemming of depressieve gevoelens (Level I, Grade B).

(7) *Aanbevelingen met betrekking tot musculoskeletale effect van testosteron*

(a) Er zijn maar weinig studies die de musculoskeletale effecten van testosteron hebben onderzocht. Van de studies waarbij gekeken is naar het musculoskeletale effect van testosteron, waren de aantallen patienten erg klein, alle vrouwen gebruikten oestrogeentherapie en er zijn geen studies gedaan bij vrouwen met osteoporose.

De huidige beschikbare data tonen geen effect van testosteron op de botdichtheid (BMD) van LWVK, heup of femurhals, na 12 maanden gebruik. (Level I, Grade A).

(b) Testosteron heeft geen significant effect op lean body mass, lichaamsvet of spiermassa/kracht. (Level I, Grade A).

(c) Er is behoefte aan klinische trials om een eventueel effect van testosteron op musculoskeletaal weefsel te beoordelen (Expert Opinion).

(8) *Aanbevelingen voor mogelijke androgene bijwerkingen van testosteron behandeling*

(a) Systemische testosteron behandeling voor vrouwen in de postmenopauze, *in een mate die de fysiologische waarden van vrouwen in de premenopauze benaderen*, geeft een milde toename van acne en gezichts- en lichaamshaar. Het geeft geen alopecia, clitorisvergroting of stemverandering (Level I, Grade A).

(9) *Aanbevelingen voor testosteronbehandeling en cardiovasculaire gezondheid*

(a) Orale testosteron behandeling heeft een ongunstig effect op het lipidenprofiel, met een negatief effect op HDL-cholesterol and LDL-cholesterol spiegels, en wordt daarom niet aanbevolen (Level I, Grade A).

- (b) Studies over niet-orale testosteron behandelingen (transdermaal en intramusculair), *in een mate die de fysiologische waarden van vrouwen in de premenopauze benaderen*, leiden op korte termijn niet tot een ongunstig effect op lipidenprofielen (Level I, Grade A).
- (c) Testosteron behandeling leidt niet tot verhoging van de bloeddruk, bloedglucose of HbA1c (Level I, Grade A).
- (d) Testosteron behandeling heeft een niet-significant risico voor diepe veneuze trombose (VTE), echter het bijkomend effect van gelijktijdige oestrogeentherapie ten aanzien van het VTE risico kan niet worden uitgesloten (Level I, Grade A).
- (e) Er zijn te weinig data over het effect van testosteron behandeling op het risico voor een myocard infarct en sterfte (Insufficient data).
- (f) Vrouwen met een verhoogd cardiovasculair risico werden geexcludeerd bij RCT's over testosteronbehandeling, de meesten hadden oestrogeenbehandeling als inclusie criterium. Alle RCT's betroffen slechts een korte behandelingsduur. Derhalve kunnen aanbevelingen voor de effecten van fysiologische doseringen testosteron op hart- en vaatziekten, niet worden gegeneraliseerd naar een hoog risico populatie of kan er een uitspraak gedaan worden over lange termijn effect.
- (g)
- (10) *Aanbevelingen voor testosteron behandeling en borstweefsel.*
- (a) Testosteron behandeling verhoogt niet de dichtheid van het borstweefsel (Level I, Grade A).
- (b) De huidige beschikbare data tonen geen verhoogd risico van transdermale, kortdurende testosteronbehandeling op borstkanker (Level I, Grade A).
- (c) Data van RCTs zijn onvoldoende betrouwbaar om een uitspraak te doen op het risico op borstkanker bij lange termijn behandeling met testosteron. (Insufficient data).
- (d) Er zijn geen data die aantonen dat testosteron behandeling een preventief effect heeft voor het krijgen van borstkanker (Insufficient data).
- (e) Vrouwen met borstkanker in de anamnese werden geexcludeerd bij de gerandomiseerde trials voor HSDD. Voorzichtigheid is geboden met testosteron gebruik bij vrouwen met een hormoon gevoelige vorm van borstkanker. (Expert Opinion).
- (a) *Aanbevelingen voor testosteron behandeling en ernstige ongewenste aandoeningen*
- (b) Testosteron behandeling van vrouwen in de post menopauze, *in een mate die de fysiologische waarden van vrouwen in de premenopauze benaderen*, is niet geassocieerd met ernstige ongewenste aandoeningen (Level I, Grade A).
- (c) Aangezien in de RCTs over testosteron behandeling, vrouwen met een verhoogd cardiovasculair risico werden geexcludeerd en bovendien de meeste vrouwen oestrogeen

behandeling kregen, is de aanbeveling 10(a) niet zonder meer van toepassing op vrouwen met een algemeen verhoogd risico. (Expert Opinion).

(d) Er zijn geen data met betrekking tot de veiligheid van testosteron behandeling bij langer gebruik dan 24 maanden (Level I, Grade A).

III. Klinische zorg van vrouwen in de post menopauze

(a) *Aanbevelingen voor het inschatten van de diagnose FSD, alvorens te starten met testosteron behandeling*

(b) FSD inclusief HSDD, FSAD en orgasmestoornissen, hebben vaak meerdere oorzaken zoals biopsychosociale factoren, neuroendocriene disbalans, fysiek onwelzijn of ziekte, psychosociale problematiek, psychische klachten en seksuele onderdrukking op basis van cultuur of religie (Grade C).

(c) In geval van behandeling dient rekening gehouden te worden met deze biopsychosociale factoren en andere medicamenteuze behandelingen (zoals hormoontherapie of andere medicatie), dan bij voorkeur psychotherapie of een multidisciplinaire aanpak die een en ander combineert¹⁷ (Grade B).

(a) *Aanbevelingen voor de huidige testosteronbehandelingen bij vrouwen in de post menopauze*

(b) De enige evidence-based indicatie voor het gebruik van testosteron bij vrouwen, is de behandeling van vrouwen in de post menopauze met de diagnoses HSDD, mits die gesteld is na een zorgvuldige biopsychosociale assessment (Level I, Grade A).

(c) Er is een grote behoefte aan een goedgekeurde vrouwspecifieke testosteron behandeling, met de wens tot een product die bij benadering de fysiologische waardes geeft van vrouwen in de pre menopauze (Expert Opinion).

(d) Zolang als er geen testosteron preparaat beschikbaar is voor vrouwen, lijkt een, off label, preparaat voor mannen geschikt, mits de hormoonspiegels kunnen blijven binnen de voor vrouwen geldende waardes (Expert Opinion).

(e) Samengestelde ‘bioïdentieke’ testosteron preparaten worden niet aanbevolen voor de behandeling van HSDD omdat bewijs van werkzaamheid en veiligheid ontbreekt (Expert opinion). Omdat er geen geregistreerd product beschikbaar is, zal de samenstelling van een product, indien een samengesteld product gewenst is, moeten voldoen aan de standaarden van Active Pharmaceutical Ingredients (API) en Good Manufacturing Practice (GMP), om tegemoet te komen aan de eisen voor kwaliteit en veiligheid. Doseringen dienen geen bloedspiegels te geven boven het fysiologische bereik in de premenopauze.

- (f) Gebruik van een testosteron product die suprafysiologische bloedwaardes geeft, dus ook implantaten en produkten voor intraveneuze/intramusculaire toediening, worden niet aanbevolen (Expert Opinion).
- (g) In geval van een proefbehandeling van testosteron dient de bloedwaarde gemeten te worden voor aanvang van de therapie en 3-6 weken na starten van de therapie te worden vervolgd. (Level IIA, Grade C).
- (h) Het klinisch effect dient te worden geevalueerd elke zes maanden, waarbij men alert dient te zijn voor tekenen van overdosering en bewaking van bloedspiegels (Expert opinion).
- (i) Indien er geen klinisch effect is na zes maanden, dient de behandeling te worden gestaakt (Level IB, Grade C).

(11) Aanbevelingen met betrekking tot andere androgene preparaten

- (a) Systemische DHEA is niet geassocieerd met een significante verbetering van zin en opwinding, of seksuele functie bij post menopauzale vrouwen met een normale bijnierfunctie en wordt daarom niet aanbevolen bij vrouwen met HSDD ¹⁸ (Level IA, Grade A).
- (b) Indien er geen sprake is van vulvovaginale atrofie, is er geen bewijs dat vaginaal DHEA enig effect heeft en dit wordt dus niet aanbevolen voor de behandeling van HSDD (Expert opinion).

(12) Aanbevelingen voor toekomstige studies van fysiologische doseringen testosteron (Expert opinion for all)

- (a) Beter opgezette, dubbelblinde RCTs, zonder selectie bias en met constante rapportage van gestandaardiseerde uitkomsten, zijn nodig om de voordelen en risico's van testosteron behandeling bij vrouwen te bepalen.
- (b) Met betrekking tot studies over testosteron en FSD:
 - (i) Het verminderen van klachten geassocieerd met seksuele dysfunctie, is het primaire doel van de behandeling van FSD.
 - (ii) De huidige vragenlijsten omvatten niet afdoende alle aspecten van seksuele functies bij vrouwen, dus er worden nu verschillende vragenlijsten naast elkaar gebruikt.
 - (iii) Eén bevredigende seksuele ervaring moet niet langer de uitkomstmaat zijn in klinische trials voor vrouwen met FSD.
 - (iv) De uitkomstmaten dienen helder te worden gedefinieerd.
- (c) Er is behoefte aan een meetinstrument voor seksuele functie bij vrouwen, welke aan de volgende voorwaarden zou moeten voldoen: algemeen toepasbaar, niet ziekte specifiek, hoog onderscheidend vermogen tussen vrouwen met de diagnose FSD en vrouwen met een normale seksuele functie, gevalideerd, zuivere meting van FSD op zich en screenend voor de diagnose

FSD, klinisch meetbare respons op interventie, domeinoverstijgend, in meerdere talen beschikbaar en voldoende aan de strenge eisen van alle regelgevende instanties.

- (d) Er is behoefte aan goed opgezette RCTs om het effect van testosteron op de musculoskeletale gezondheid bij vrouwen met een normale botdichtheid, verlaagde botdichtheid, osteopenie/osteoporose en sarcopenie te bepalen. De resultaten dienen informatief te zijn met betrekking tot de botdichtheid van heup en femur, trabeculaire bot score, serum biomarkers, fractuurrisico, lichaamsbouw en spierkracht.
- (e) Er is behoefte aan goed opgezette RCT's omtrent het effect van testosteron op cognitief functioneren.
- (f) Er moeten studies verricht worden naar de veiligheid van lange termijn behandeling met testosteron ten aanzien van het effect op hart- en vaatziekten en borstweefsel

Samenvatting en kern aanbevelingen

Het internationale Panel concludeert dat de enige evidence-based indicatie voor testosteron behandeling voor vrouwen, de behandeling van HSDD is, waarbij de beschikbare data een matig therapeutisch effect ondersteunen bij vrouwen in de post menopauze. Er zijn onvoldoende data die het gebruik van testosteron voor enige andere aandoening ondersteunen, noch voor ziekte of preventie.

Meta-analyse van de beschikbare data tonen geen ernstige bijwerkingen van fysiologisch testosteron gebruik, met de waarschuwing dat vrouwen met een verhoogd cardiometabool risico niet zijn meegenomen in de studie populaties. De veiligheid van langdurige testosteron behandeling is niet aangetoond.

Het is van het grootste belang dat de diagnose HSDD gesteld wordt na een uitgebreide (seksuele) anamnese, dus op basis van het bio psychosociale model, en dat andere factoren die bijdragen aan FSD vastgesteld en zo nodig behandeld worden, voordat gestart wordt met testosteron behandeling^{10,11}. De waarde van totaal testosteron in het bloed dient niet te worden gebruikt voor het stellen van de diagnose HSDD. Alleen producten die bloedspiegels van testosteron geven die vergelijkbaar zijn met premenopauzale fysiologische waarden, dienen te worden gebruikt.

Aangezien er geen voor vrouwen goedgekeurd product beschikbaar is, kunnen producten voor mannen legaal worden voorgeschreven in aangepaste doseringen voor vrouwen, waarbij regelmatige monitoring van bloedspiegels dient plaats te vinden. Het Panel raadt het gebruik van samengesteld (bio identiek) testosteron af.

Het Panel benadrukt de urgentie van meer onderzoek naar testosteron behandeling voor vrouwen en de ontwikkeling van gekeurmerkte producten speciaal geschikt voor vrouwen.

ACKNOWLEDGEMENTS

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

Author contributions

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

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

Conflict of interest

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

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

Dr Bitzer reports having received honoraria or consultation fees from Bayer AG, Libbs, Gedeon Richter, Jenapharm, Ava, Natural Cycles, Exeltis, Theramex, Mithra, Effik, Merck and Mitsubishi. Dr Bitzer has participated in company-sponsored speaker's bureaus for Bayer AG, Libbs, Gedeon Richter, Jenapharm, Ava, Exeltis, Theramex and Effik.

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

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

Dr Panay has received funding for the following: Abbot/Mylan (OPTIMISE study), Asarina (SEPRANOLONE study), Lawley Pharmaceuticals (T-BONE study), Pharm Olam/NeRRe

(SWITCH 1 study), PregLem (ESMYA study), Yes Company (REVIVE Me study). He has received honoraria or consultation fees from Abbott, Bayer, Besins, Glenmark, Kora, Meda, Mithra, MSD, Mylan, Novo Nordisk, Pfizer, SeCur and Shionogi. Dr Panay has participated in company-sponsored speaker's bureaus for Abbott, Bayer, Besins, Glenmark, Meda, MSD, Mylan, Novo Nordisk, Pfizer, Shionogi and Theramex.

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

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

Dr Simon has received funding from AbbVie, Inc. (North Chicago, IL), Allergan, Plc (Parsippany, NJ), Agile Therapeutics (Princeton, NJ), Bayer Healthcare LLC (Tarrytown, NY), Endoceutics, Inc. (Quebec, Canada), GTx, Inc. (Memphis, TN), Ipsen (Paris, France), Myovant Sciences (Basel, Switzerland), New England Research Institute, Inc. (Watertown, MA), ObsEva SA (Geneva, Switzerland), Palatin Technologies (Cranbury, NJ), Symbio Research, Inc. (Port Jefferson, NY), TherapeuticsMD (Boca Raton, FL), Viveve Medical (Sunnyvale, CA). He reports having received honoraria or consultation fees from AbbVie, Inc. (North Chicago, IL), Allergan, Plc (Parsippany, NJ), AMAG Pharmaceuticals, Inc. (Waltham, MA), Amgen (Thousand Oaks, CA), Ascend Therapeutics (Herndon, VA), Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. (Whippany, NJ), CEEK Enterprises, LLC (Cambridge, MA), Covance Inc. (Princeton, NJ), Daré Bioscience (La Jolla, CA), Duchesnay USA (Rosemont, PA), Hologic Inc. (Marlborough, MA), KaNDy/NeRRe Therapeutics Ltd. (Stevenage, UK), Mitsubishi Tanabe Pharma Development America, Inc. (Jersey City, New Jersey), ObsEva SA (Geneva, Switzerland), Sanofi S.A. (Paris, France), Shionogi Inc. (Florham Park, NJ), Sprout2 Inc. (Raleigh, NC), TherapeuticsMD (Boca Raton, FL). Dr Simon reports participation in speaker's bureaus for AbbVie, Inc. (North Chicago, IL), AMAG Pharmaceuticals, Inc. (Waltham, MA), Duchesnay USA (Rosemont, PA), Novo Nordisk (Bagsvrerd, Denmark), Shionogi Inc. (Florham Park, NJ) and is a stock shareholder of Sermonix Pharmaceuticals (Columbus, OH) (direct purchase).

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

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

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

KEY REFERENCES

1. Islam RM, Bell RJ, Green S, Page M, Davis SR. Efficacy and safety of testosterone therapy for women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trails. *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. 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