

Pernyataan Sikap Konsensus Global tentang Penggunaan Terapi Testosteron untuk Perempuan

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}, dan Margaret E. Wierman MD^{15,J}

Afiliasi institusi penulis: 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 dan Westminster Hospitals dan Imperial College, London, Kerajaan Inggris Raya; ⁴University Hospital Basel, Swiss; ⁵Endocrinology Department, Hospital Cima dan University of Costa Rica, San Jose, Kosta Rika; ⁶Department of Obstetrics and Gynecology, University of Florida College of Medicine, Jacksonville, AS; ⁷Behavioral Medicine, University Hospitals Cleveland Medical Center dan Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, OH, AS; ⁸Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Yunani; ⁹Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospitals Cleveland dan Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, AS; ¹⁰Weill Cornell Medical College, New York, AS; ¹¹Department of Obstetrics and Gynecology, the University of Virginia Health System, Charlottesville, VA, AS; ¹²King's College London, dan Guy's and St. Thomas' Foundation Hospital Trust, London, Kerajaan Inggris Raya; ¹³George Washington University, Washington, DC, dan IntimMedicine Specialists, Washington, DC, AS; ¹⁴Department of Biomedical, Experimental and Clinical Sciences "Mario Serio", University of Florence, dan Careggi Hospital, Florence, Italia; ¹⁵Department of Medicine, Integrative Physiology and Obstetrics and Gynecology, University of Colorado, Anschutz Medical Campus, Colorado, AS

Afiliasi organisasi penulis: ^AThe International Menopause Society, London, Kerajaan Inggris Raya; ^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, AS; ^FThe North American Menopause Society, Cleveland, OH, AS; ^GThe European Menopause and

Andropause Society; ^HThe International Society for the Study of Women's Sexual Health, AS; ^IThe Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London, Kerajaan Inggris Raya; ^JThe Endocrine Society, Bethesda, MD, AS

KONTAK 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 Para Penulis. Diterbitkan oleh Informa UK Limited, yang menggunakan nama dagang Taylor & Francis Group.

Ini merupakan artikel Akses Terbuka yang didistribusikan menurut ketentuan Lisensi Atribusi-NonKomersial-TanpaTurunan Creative Commons (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.id>), yang mengizinkan penggunaan, distribusi, dan reproduksi nonkomersial dalam bentuk apa pun, dengan syarat bahwa karya aslinya dikutip dengan benar, dan tidak diubah, dialihwujudkan, atau diturunkan dengan cara apa pun.

Pernyataan ini diterbitkan secara simultan di jurnal *Climacteric*, *Maturitas*, *Journal of Sexual Medicine*, dan *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* masing-masing atas nama International Menopause Society, The European Menopause and Andropause Society, The International Society for Sexual Medicine, dan The Endocrine Society.

Pernyataan ini disetujui oleh 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, dan The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists.

PENDAHULUAN

Belum didapatkan indikasi yang tetap untuk terapi testosteron untuk perempuan. Namun, para klinisi telah menggunakan testosteron sebagai terapi pasien perempuan selama berpuluh tahun dengan tujuan meringankan berbagai gejala, meskipun dengan manfaat dan risiko yang belum jelas. Di kebanyakan negara, terapi testosteron pada perempuan diberikan secara tanpa label dengan cara modifikasi dosis formulasi testosteron untuk laki-laki atau dengan terapi campuran. Hal yang menarik ini mendorong pengembangan Pernyataan Sikap konsensus global tentang terapi testosteron pada perempuan berdasarkan bukti yang tersedia dari uji acak terkontrol (RCT, randomized controlled trial) plasebo/pembandingan.

Pernyataan Sikap ini dikembangkan, dengan konsensus antara organisasi yang berpartisipasi, untuk memberikan informasi kepada tenaga kesehatan profesional tentang manfaat dan potensi risiko terapi testosteron untuk perempuan. Tujuannya adalah untuk memberikan panduan yang jelas karakteristik pasien perempuan yang akan mendapatkan manfaat dari terapi testosteron, untuk mengidentifikasi tanda, gejala, dan kondisi yang telah terbukti tidak mendukung pemberian testosteron, untuk menyelidiki bidang yang masih membutuhkan perhatian, untuk mengidentifikasi persepsian yang berpotensi merugikan.

METODE

Satuan Tugas mewakili lembaga terkemuka, dengan keanggotaan internasional yang terdiri atas klinisi yang melakukan penilaian dan tata laksana terapi steroid seks untuk perempuan, telah ditetapkan. Satuan Tugas ini menyepakati masalah yang perlu dibahas dengan melakukan peninjauan sistematis dan meta-analisis terhadap manfaat dan risiko terapi testosteron untuk perempuan¹. Satuan Tugas ini lalu mengadakan rapat pada 17 Mei 2019 di Berlin, Jerman dan membuat konsep pernyataan sikap konsensus ini.

Rekomendasi terkait manfaat dan risiko terapi testosteron didasarkan pada temuan-temuan dari RCT plasebo/pembandingan blinded, dengan durasi setidaknya 12 minggu saat data tersedia untuk disertakan dalam meta-analisis¹. Temuan-temuan ini dilaporkan dengan Level bukti dan Kelas

Rekomendasi². Rekomendasi praktik klinis adalah pendapat ahli dari panel yang telah disetujui. Melalui diskusi yang konstruktif, dicapai kesepakatan konsensus bulat atas semua rekomendasi Pendapat Ahli yang disertakan di sini.

REKOMENDASI

I. Pemeriksaan testosteron, disfungsi seksual perempuan, dan kadar androgen endogen

(1) Rekomendasi terkait pemeriksaan testosteron sirkulasi pada perempuan

- (a) Testosteron dapat bekerja secara langsung melalui reseptor androgen (AR)/aksi androgen non-genomik, atau dengan reduksi hormon yang lebih poten yaitu androgen dihidrotestosteron (DHT) dan/atau aromatisasi estradiol dan metabolitnya.
- (b) Konsentrasi testosteron menurun pada tahun-tahun reproduksi^{3,4} (Level IIB).
- (c) Konsentrasi testosteron tampak terjaga pada perempuan berusia di atas 65 tahun, namun belum dipahami apakah hal ini memberikan manfaat^{3,5} (Level IIB).
- (d) Testosteron total dapat diukur dengan ketertiruan dan akurasi tinggi menggunakan kromatografi cair/gas dan asai spektrometri massa tandem (LC/GCMS/MS)⁶ (Kelas B).
- (e) Asai langsung untuk pemeriksaan testosteron total dan bebas tidak dapat diandalkan dalam rentang perempuan^{6,7} (Kelas A).
- (f) Laboratorium acuan harus ‘diselaraskan’ dengan standar biologis, berkoordinasi dengan Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit⁸ (Pendapat Ahli).
- (g) Pemeriksaan testosteron menggunakan asai langsung dalam praktik klinis tepat, jika LC/GC-MS/MS tidak tersedia, untuk mengecualikan konsentrasi awal tinggi dan juga untuk mengecualikan konsentrasi suprafisiologis saat terapi (Pendapat Ahli).
- (h) Penelitian terhadap fisiologi testosteron dan efek klinis harus berfokus pada pengukuran testosteron total sebagai penanda biologis utama bukan testosteron ‘bebas’, karena kurangnya bukti bahwa testosteron ‘bebas’ adalah fraksi testosteron yang aktif secara biologis⁹ (Pendapat Ahli).

(2) Rekomendasi terminologi disfungsi seksual perempuan (FSD)

- (a) Gangguan/disfungsi nafsu seksual hipoaktif (HSDD) dan gangguan gairah seksual perempuan (FSAD) adalah kondisi berbeda yang harus dikategorikan secara terpisah ketika mempertimbangkan dampak androgen pada tampilan klinis pasien dan respons terhadap pengobatan (Kelas B).
- (b) Meskipun HSDD dan FSAD tumpang tindih, kedua kondisi ini memiliki etiologi, faktor risiko, tampilan klinis, dan respons terhadap intervensi psikologis dan biologis yang berbeda¹⁰ (Kelas B).

- (c) Penentu tradisional, yaitu seumur hidup vs. dapatan; digeneralisasi vs. situasional, harus dipertahankan dan digunakan dalam membuat kategori dan stratifikasi lebih lanjut terhadap tata laksana HSDD dan gangguan/disfungsi seksual perempuan lainnya¹⁰.
 - (d) Diagnosis HSDD dalam praktik klinis harus didasarkan pada penilaian klinis secara menyeluruh¹¹ dipandu oleh kriteria diagnostik yang tersedia seperti ISSWSH^{12,13} atau International Classification of Diseases Edisi ke-11¹⁴ (Pendapat Ahli).
- (3) *Rekomendasi yang berkaitan dengan hubungan antara konsentrasi androgen endogen dan fungsi seksual perempuan*
- (a) Hubungan antara konsentrasi androgen endogen dan fungsi seksual pada perempuan tetap belum jelas karena masalah yang berkaitan dengan sensitivitas dan spesifisitas asai androgen pada beberapa penelitian dan data yang tidak mencukupi (Tidak cukup).
 - (b) Fisiologi androgen bersifat kompleks karena konversi hormon pada jaringan dan potensi metabolisme intrakrin pada berbagai jaringan (Tidak cukup).
 - (c) Tidak ada batas kadar dalam darah yang dapat digunakan dalam pengukuran androgen yang beredar untuk membedakan perempuan dengan atau tanpa disfungsi seksual¹⁵ (Kelas C).

II. Rekomendasi mengenai terapi testosteron sistemik untuk perempuan pascamenopause, dengan dosis yang mendekati konsentrasi testosteron fisiologis wanita pramenopause, berdasarkan temuan dari meta-analisis uji acak terkontrol plasebo/pembanding^{1,16}

Belum didapatkan cukup data untuk membuat rekomendasi mengenai penggunaan testosteron pada perempuan *pramenopause* untuk pengobatan fungsi seksual atau hasil lainnya (Tidak cukup).

- (4) *Rekomendasi mengenai terapi testosteron pada perempuan pascamenopause dengan HSDD alami atau akibat pembedahan, dengan/atau tanpa terapi estrogen bersamaan*
- (a) Terapi testosteron, *dalam dosis yang mendekati konsentrasi testosteron fisiologis untuk perempuan pramenopause*, memberikan efek yang menguntungkan pada fungsi seksual termasuk peningkatan, di atas efek terapi plasebo/pembanding, rata-rata satu aktivitas seksual yang memuaskan per bulan, dan peningkatan subdomain nafsu seksual, gairah, fungsi orgasme, kesenangan dan daya tanggap seksual, bersamaan dengan berkurangnya masalah seksual termasuk tekanan seksual (Level I, Kelas A).
 - (b) Sebagian besar penelitian yang melaporkan fungsi seksual melibatkan perempuan dengan HSDD atau FSD yang digeneralisasi, sehingga rekomendasi di atas tidak dapat disamaratakan ke subtype FSD lain atau perempuan tanpa disfungsi seksual (Pendapat Ahli).

(c) Rekomendasi 4a tidak berlaku untuk bentuk suntikan, pil atau formulasi yang menyebabkan konsentrasi testosteron darah suprafisiologis, atau preparat campuran (Pendapat Ahli).

(5) *Rekomendasi mengenai efek testosteron pada kenyamanan, suasana hati, dan kognisi pada perempuan pascamenopause*

(a) Belum didapatkan bukti yang cukup untuk mendukung penggunaan testosteron untuk meningkatkan kinerja kognitif, atau untuk menunda penurunan kognitif, pada perempuan pascamenopause (Tidak cukup).

(b) Data yang telah tersedia tidak menunjukkan efek terapi testosteron pada kenyamanan secara umum (Level I, Kelas A).

(c) Testosteron dapat meningkatkan kenyamanan pada perempuan pramenopause tetapi data tersebut tidak konklusif (Level 1, Kelas B).

(d) Data yang tersedia tidak menunjukkan efek testosteron pada suasana hati yang depresi (Level I, Kelas B).

(6) *Rekomendasi mengenai efek muskuloskeletal testosteron*

(a) Beberapa penelitian telah mengevaluasi efek muskuloskeletal testosteron.

(b) Pada sejumlah penelitian yang melaporkan efek muskuloskeletal tersebut, dengan jumlah subjek penelitian yang kecil, seluruh subjeknya mendapat terapi estrogen bersamaan dan belum ada penelitian terhadap perempuan dengan osteoporosis.

(c) Data yang tersedia tidak mendukung adanya efek terapi testosteron terhadap kepadatan mineral tulang pada tulang belakang, pinggul atau leher femur setelah 12 bulan (Level I, Kelas A).

(d) Tidak didapatkan efek yang signifikan dari pemberian testosteron dosis fisiologis terhadap massa tubuh tanpa lemak, total lemak tubuh, atau kekuatan otot (Level I, Kelas A).

(e) Uji klinis masih dibutuhkan untuk mengevaluasi dampak terapi testosteron terhadap jaringan muskuloskeletal (Pendapat Ahli).

(7) *Rekomendasi mengenai kemungkinan efek samping androgenik dari terapi testosteron*

(a) Terapi testosteron sistemik untuk perempuan pascamenopause, dalam dosis yang mendekati konsentrasi testosteron fisiologis untuk perempuan pramenopause, dikaitkan dengan penambahan ringan jerawat dan pertumbuhan rambut tubuh/wajah pada beberapa perempuan, namun tanpa alopesia, klitoromegali, atau perubahan suara (Level I, Kelas A).

(8) *Rekomendasi mengenai terapi testosteron dan kesehatan kardiovaskular*

(a) Terapi testosteron oral dikaitkan dengan perubahan profil lipid dengan efek negatif pada kadar kolesterol HDL dan kolesterol LDL, dan tidak dianjurkan (Level I, Kelas A).

- (b) Penelitian terhadap terapi testosteron non-oral (perkutan dan injeksi), *dalam dosis yang mendekati konsentrasi kadar testosteron fisiologis pada perempuan pramenopause*, tidak menunjukkan efek merugikan yang signifikan pada profil lipid dalam jangka pendek (Level I, Kelas A).
- (c) Terapi testosteron tidak dikaitkan dengan peningkatan tekanan darah, gula darah, atau kadar HbA1c (Level I, Kelas A).
- (d) Tren yang tidak signifikan dalam peningkatan risiko trombosis vena dalam (VTE) telah teramati setelah terapi testosteron; meskipun demikian, peran terapi estrogen yang diberikan bersamaan pada kemungkinan risiko VTE tidak dapat disingkirkan (Level I, Kelas A).
- (e) Terbatasnya data menyebabkan kesulitan penilaian efek terapi testosteron terhadap infark miokard atau kematian (Data tidak cukup).
- (f) Sejumlah RCT terhadap terapi testosteron mengecualikan perempuan dengan risiko tinggi kardiometabolik; sebagian besar studi menyertakan perempuan dengan terapi estrogen bersamaan, dan seluruhnya berdurasi relatif singkat. Berdasarkan data ini, rekomendasi mengenai efek dosis fisiologis testosteron terhadap kesehatan kardiovaskular perempuan pascamenopause tidak dapat digeneralisasi untuk populasi yang lebih 'berisiko' atau untuk terapi jangka panjang.

(9) *Rekomendasi mengenai terapi testosteron dan kesehatan payudara*

- (a) Terapi testosteron tidak meningkatkan kepadatan payudara pada mamografi (Level I, Kelas A).
- (b) Data yang tersedia menunjukkan bahwa terapi testosteron transdermal jangka pendek tidak berdampak pada risiko kanker payudara (Level I, Kelas A).
- (c) Data dari RCT tidak cukup untuk menilai risiko jangka panjang kanker payudara (Data tidak cukup).
- (d) Tidak ada data yang mendukung penggunaan terapi testosteron untuk mencegah kanker payudara (Data tidak cukup).
- (e) Perempuan dengan riwayat kanker payudara dikecualikan dari uji acak untuk HSDD. Penggunaan testosteron pada perempuan dengan kanker payudara yang sensitif hormon memerlukan perhatian (Pendapat Ahli).

(10) *Rekomendasi mengenai terapi testosteron dan peristiwa merugikan serius*

- (a) Terapi testosteron untuk perempuan pascamenopause, *dengan dosis yang mendekati konsentrasi testosteron fisiologis untuk perempuan pramenopause*, tidak terkait dengan peristiwa merugikan serius (Level I, Kelas A).

- (b) Rekomendasi 10 (a) tidak dapat digeneralisasi untuk populasi yang lebih 'berisiko' karena RCT pada terapi testosteron mengecualikan perempuan dengan risiko penyakit kardiometabolik yang tinggi, dan sebagian besar menyertakan perempuan dengan terapi estrogen bersamaan.
- (c) Data keamanan untuk testosteron dalam dosis fisiologis tidak tersedia setelah 24 bulan pengobatan (Level I, Kelas A).

III. Perawatan klinis perempuan pascamenopause

(11) Rekomendasi mengenai penilaian lengkap FSD sebelum memulai terapi testosteron

- (a) FSD termasuk HSDD, FSAD, dan gangguan/disfungsi orgasmik memiliki banyak etiologi termasuk faktor biopsikososial seperti ketidakseimbangan neuroendokrin, kesehatan atau penyakit fisik, kesulitan interpersonal, tekanan psikologis, dan nilai budaya atau agama yang represif secara seksual (Kelas C).
- (b) Tata laksana yang diberikan sebaiknya mengikuti model biopsikososial ini dan menyertakan pilihan farmakologis (terapi hormon dan agen farmakologis lainnya), psikoterapi, atau perawatan multimodalitas yang menggabungkan keduanya¹⁷ (Kelas B).

(12) Rekomendasi mengenai terapi testosteron saat ini dan perempuan pascamenopause

- (a) Satu-satunya indikasi berbasis bukti untuk penggunaan testosteron pada perempuan adalah untuk terapi perempuan pascamenopause yang didiagnosis mengalami HSDD setelah penilaian biopsikososial secara formal (Level I, Kelas A).
- (b) Penyediaan dan izin untuk terapi testosteron khusus untuk perempuan, yang diformulasikan dengan tujuan mendekati konsentrasi testosteron fisiologis untuk perempuan pramenopause belum terpenuhi. (Pendapat Ahli).
- (c) Apabila tidak tersedia preparat testosteron yang sesuai dan diakui untuk perempuan, maka pemberian preparat yang diakui untuk pria diperbolehkan, asalkan konsentrasi hormon dipertahankan dalam rentang fisiologis perempuan (Pendapat Ahli).
- (d) Terapi testosteron 'bioidentikal' campuran tidak dapat direkomendasikan untuk pengobatan HSDD, karena kurangnya bukti efektivitas dan keamanan, kecuali preparat yang setara dan diizinkan tidak tersedia (Pendapat Ahli). Bila produk yang diakui tidak tersedia, dan preparat campuran dibutuhkan, farmasi peracikan harus mematuhi kemurnian Bahan Farmasi Aktif (API, Active Pharmaceutical Ingredients) dan Praktik Produksi yang Baik (GMP, Good Manufacturing Practice) untuk memenuhi standar industri untuk kualitas dan keamanan. Dosis harus dibatasi untuk mencapai konsentrasi testosteron dalam rentang pramenopause fisiologis.
- (e) Penggunaan preparat testosteron yang menghasilkan konsentrasi testosteron suprafisiologis, termasuk pil dan suntikan, tidak dianjurkan (Pendapat Ahli).

- (f) Jika uji coba terapi testosteron diberikan untuk HSDD, konsentrasi testosteron total awal harus diukur sebelum terapi dimulai, dengan tingkat pengulangan 3–6 minggu setelah dimulainya pengobatan (Level IIA, Kelas C).
- (g) Respons klinis pasien terhadap pengobatan harus dipantau dan tanda-tanda kelebihan androgen dengan kadar testosteron total serum harus dinilai setiap 6 bulan, untuk menyaring penggunaan berlebihan (Pendapat Ahli).
- (h) Jika tidak ada manfaat yang dialami selama 6 bulan, terapi harus dihentikan (Level IB, Kelas C).

(13) *Rekomendasi mengenai preparat androgenik lainnya*

- (a) DHEA sistemik tidak berhubungan dengan peningkatan signifikan libido atau fungsi seksual pada perempuan pascamenopause dengan fungsi adrenal normal dan tidak direkomendasikan untuk perempuan dengan HSDD¹⁸ (Level IA, Kelas A).
- (b) Preparat DHEA per vagina belum diuji dan dengan demikian tidak dapat direkomendasikan untuk pengobatan HSDD karena tidak adanya kejadian atrofi vulvovaginal (Pendapat Ahli).

(14) *Rekomendasi mengenai desain uji coba testosteron dosis fisiologis di masa mendatang*

(Pendapat Ahli untuk semua)

- (a) Sejumlah RCT buta ganda, yang lebih bermakna, tanpa bias seleksi, dan dengan pelaporan hasil terstandardisasi yang konsisten, diperlukan untuk mengevaluasi secara komprehensif manfaat dan risiko terapi testosteron untuk perempuan.
- (b) Untuk studi testosteron dan FSD:
 - (i) Meringankan tekanan yang berkaitan dengan disfungsi seksual adalah tujuan utama pengobatan FSD.
 - (ii) Saat ini belum ada kuesioner yang mencakup semua domain fungsi seksual perempuan sehingga kombinasi domain dari kuesioner yang berbeda harus digunakan.
 - (iii) Pengalaman seksual yang memuaskan seharusnya tidak lagi digunakan sebagai pengukuran efektivitas utama dalam uji klinis perempuan dengan FSD.
 - (iv) Perlu ditetapkan hasil-hasil yang terdefinisi dengan jelas.
 - (v) Dibutuhkan instrumen untuk menilai fungsi seksual dengan karakteristik berikut: dapat diterapkan secara umum; tidak spesifik untuk suatu penyakit; validitas diskriminan yang tinggi antara perempuan yang didiagnosis dengan FSD dan perempuan yang fungsional secara seksual; tervalidasi, untuk mengukur FSD sendiri dan sebagai instrumen untuk menyaring dan mendiagnosis FSD dan menunjukkan

respons klinis yang bermakna terhadap intervensi; mencakup berbagai domain, dengan masing-masing domain terdiri dari beberapa unsur; diterjemahkan dan diterjemahkan balik dalam berbagai bahasa; memenuhi penilaian yang paling ketat untuk mendapatkan persetujuan dari badan pengatur.

- (c) Dibutuhkan RCT yang bermakna untuk melihat efek testosteron terhadap kesehatan muskuloskeletal perempuan dengan massa tulang normal, massa tulang rendah, osteopenia/osteoporosis dan sarkopenia, dengan keluaran termasuk kepadatan tulang belakang dan tulang pinggul total dan tulang femur, skor tulang trabekular, penanda biologis serum, risiko patah tulang, komposisi tubuh, dan kekuatan otot.
- (d) Dibutuhkan RCT yang bermakna terhadap efek testosteron pada kinerja kognitif.
- (e) Penelitian harus dilakukan untuk mengevaluasi efek jangka panjang dan keamanan terapi testosteron untuk perempuan terhadap kardiometabolik dan payudara.

RINGKASAN DAN PESAN PENTING

Panel internasional menyimpulkan satu-satunya indikasi berbasis bukti untuk terapi testosteron untuk perempuan adalah untuk pengobatan HSDD, dengan data yang tersedia mendukung efek terapeutik moderat, pada perempuan pascamenopause. Belum didapatkan cukup data untuk mendukung penggunaan testosteron untuk pengobatan gejala atau kondisi klinis lainnya, atau untuk pencegahan penyakit.

Meta-analisis dari data yang tersedia tidak menunjukkan peristiwa merugikan yang berat selama penggunaan testosteron fisiologis, dengan catatan bahwa perempuan dengan risiko kardiometabolik tinggi dikecualikan dari populasi penelitian. Keamanan terapi testosteron jangka panjang belum ditetapkan.

Sangat penting bahwa diagnosis HSDD melibatkan penilaian klinis secara menyeluruh dan bahwa faktor lain yang berkontribusi pada FSD harus diidentifikasi dan diatasi sebelum terapi testosteron dimulai^{10,11}. Level testosteron total darah tidak boleh digunakan untuk mendiagnosis HSDD. Terapi seharusnya hanya dengan formulasi yang dapat mencapai konsentrasi testosteron darah yang mendekati konsentrasi fisiologis pramenopause. Karena belum ada produk testosteron untuk perempuan yang diakui saat ini oleh badan pengawas nasional, formulasi pria dapat digunakan secara bijaksana untuk dosis perempuan dan konsentrasi testosteron darah harus dipantau secara teratur. Panel tidak merekomendasikan penggunaan testosteron campuran.

Panel menyoroti kebutuhan mendesak untuk penelitian lebih lanjut dalam terapi testosteron untuk perempuan dan pengembangan dan lisensi produk yang diindikasikan khusus untuk perempuan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami berterima kasih kepada Lee Tomkins, Direktur Eksekutif, International Menopause Society atas bantuannya dalam perencanaan dan koordinasi pertemuan konsensus.

Kontribusi penulis

Tinjauan sistematik dan meta-analisis literatur oleh R.M. Islam dan S.R. Davis; pencarian literatur tambahan, semua penulis; sintesis informasi dan konsep pernyataan, semua penulis; konsep naskah pertama, S.R. Davis, R. Baber, N. Panay; tinjauan manuskrip, seluruh penulis.

Sumber dan tinjauan mitra: ini adalah pernyataan sikap konsensus global.

Konflik kepentingan

Dr Davis adalah penerima NHMRC Partnership Grant (Grant no. 1152778), NHMRC Senior Principal Research Fellow (Grant no. 1135843), NHMRC Project Grant (Grant no. 1105305), National Breast Foundation: Accelerator Grant dan Grollo-Ruzzene Foundation. Dr Davis melaporkan telah menerima honorarium dari Besins dan Pfizer Australia dan telah menjadi konsultan untuk Besins Healthcare, Mayne Pharmaceuticals, Lawley Pharmaceuticals, dan Que Oncology. Dr Davis adalah peneliti untuk Que Oncology (dana diberikan ke lembaganya).

Dr Baber menerima pendanaan dari Que Oncology untuk uji penelitian klinis. Dr Baber melaporkan telah menerima honorarium atau biaya konsultasi dari Besins Pharmacology dan Pfizer Australia untuk kuliah pendidikan dan berpartisipasi dalam dewan pembicara untuk Besins Pharma dan Pfizer.

Dr Bitzer melaporkan telah menerima honorarium atau biaya konsultasi dari Bayer AG, Libbs, Gedeon Richter, Jenapharm, Ava, Natural Cycles, Exeltis, Theramex, Mithra, Effik, Merck, dan Mitsubishi. Dr Bitzer berpartisipasi dalam dewan pembicara yang disponsori perusahaan untuk Bayer AG, Libbs, Gedeon Richter, Jenapharm, Ava, Exeltis, Theramex, dan Effik.

Dr Kingsberg adalah konsultan yang berpartisipasi dalam penyelidikan atau dewan penasihat ilmiah untuk AMAG, Daré, Duchesney, Emotional Brain, Valeant, Endoceutics, IVIX, Palatin Technologies, Mitsubishi, dan memiliki opsi saham dengan Viveve. Dr Kingsberg menerima hibah/dukungan penelitian dari Endoceutics, Palatin, menerima honor dari daftar di atas dan telah berpartisipasi dalam dewan pembicara yang disponsori perusahaan untuk TherapeuticsMD.

Dr Liu telah menerima pendanaan dari AbbVie, AMAG, Femsys untuk uji klinis. Dr Liu juga melaporkan telah menerima honorarium atau biaya konsultasi sebagai Konsultan untuk Allergan, TherapeuticsMD, Ferring, Daré, dan Mitsubishi-Tanabe.

Dr Panay telah menerima pendanaan dari: Abbot/Mylan (penelitian OPTIMISE), Asarina (penelitian SEPRANOLONE), Lawley Pharmaceuticals (penelitian T-BONE), Pharm Olam/NeRRe

(penelitian SWITCH 1), PregLem (penelitian ESMYA), Yes Company (penelitian REVIVE Me). Dr Panay menerima honorarium atau biaya konsultasi dari Abbott, Bayer, Besins, Glenmark, Kora, Meda, Mithra, MSD, Mylan, Novo Nordisk, Pfizer, SeCur, dan Shionogi. Dr Panay berpartisipasi dalam dewan pembicara yang disponsori perusahaan untuk Abbott, Bayer, Besins, Glenmark, Meda, MSD, Mylan, Novo Nordisk, Pfizer, Shionogi, dan Theramex.

Dr Parish melaporkan telah menerima honorarium atau biaya konsultasi untuk berpartisipasi dalam Dewan Penasihat Ilmiah untuk Allergen, AMAG, Valeant, Duchesnay Pharmaceuticals dan konsultasi ilmiah untuk AMAG, Daré Bioscience, JDS Therapeutics, Strategic Science Technologies, Proctor and Gamble, dan TherapeuticsMD. Dr Parish berpartisipasi dalam dewan pembicara yang disponsori untuk AMAG Pharmaceuticals – dua kuliah, dan Valeant Pharmaceuticals – dua kuliah. Mitra Dr Parish adalah penerima hibah yang tidak dibatasi dari Valeant Pharmaceuticals untuk mengembangkan materi pendidikan HSDD.

Dr Rymer menerima KHP/GSTT Grant, Rosetree's Foundation Grant, dan 100,000 Genomes Project Grant. Dr Rymer melaporkan telah menerima honor dari Gilead untuk menjadi anggota dewan penasihat.

Dr Simon telah menerima pendanaan dari AbbVie, Inc. (Chicago Utara, IL), Allergan, Plc (Parsippany, NJ), Agile Therapeutics (Princeton, NJ), Bayer Healthcare LLC (Tarrytown, NY), Endoceutics, Inc. (Quebec, Kanada), GTx, Inc. (Memphis, TN), Ipsen (Paris, Prancis), Ilmu Myovant (Basel, Swiss), Institut Penelitian New England, Inc. (Watertown, MA), ObsEva SA (Jenewa, Swiss), Palatin Technologies (Cranbury, NJ), Symbio Research, Inc. (Port Jefferson, NY), TherapeuticsMD (Boca Raton, FL), Viveve Medical (Sunnyvale, CA). Dr Simon melaporkan telah menerima honorarium atau biaya konsultasi dari AbbVie, Inc. (Chicago Utara, 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, Kerajaan Inggris Raya), Mitsubishi Tanabe Pharma Development America, Inc. (Jersey City, New Jersey), ObsEva SA (Jenewa, Swiss), Sanofi SA (Paris, Prancis), Shionogi Inc. (Florham Park, NJ), Sprout2 Inc. (Raleigh, NC), TherapeuticsMD (Boca Raton, FL). Dr Simon melaporkan keikutsertaan dalam dewan pembicara untuk AbbVie, Inc. (Chicago Utara, IL), AMAG Pharmaceuticals, Inc. (Waltham, MA), Duchesnay USA (Rosemont, PA), Novo Nordisk (Bagsværd, Denmark), Shionogi Inc. (Florham Park, NJ), dan merupakan pemegang saham Sermonix Pharmaceuticals (Columbus, OH) (pembelian langsung).

Dr Vignozzi melaporkan afiliasi atau kepentingan finansial dengan TEVA-Theramex untuk dukungan ilmiah, Bayer untuk dukungan ilmiah dan aktivitas konsultasi, dan IBSA untuk dukungan ilmiah.

Dr Wierman adalah Profesor Kedokteran yang menerima pendanaan dari: VA Merit Review 001 9U54AG062319-06 CO-SCORE, Corcept Therapeutics, Inc., Novartis LC1699C2301, Cancer League of Colorado. Dr Wierman menerima honorarium atau biaya konsultasi dari Pfizer untuk meninjau permohonan hibah ASPIRE untuk studi akromegali dan honorarium Endocrine Society untuk mengajar dalam Endocrine board review dan Clinical Endocrine Update. Dr Wierman adalah konsultan untuk National Hockey League dan konsultan untuk UDADA US Anti-doping Association.

Tidak ada potensi konflik lain yang perlu dinyatakan.

Sumber pendanaan Pengembangan Pernyataan sikap didukung oleh Lembaga yang tercantum di atas. Tidak ada pendanaan eksternal lain yang perlu dilaporkan. SRD adalah NHMRC Senior Principal Research Fellow (1135843).

REFERENSI UTAMA

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. Groenestegte WM, Bui HN, ten Kate J, *et al.* Accuracy of first and second generation testosterone assays and improvement through sample extraction. *Clin Chem* 2012;58:1154–6
8. Rosner W, Vesper H. Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4542–8
9. Goldman AL, Bhasin S, Wu FCW, Krishna M, Matsumoto AM, Jasuja R. A reappraisal of testosterone's binding in circulation: physiological and clinical implications. *Endocr Rev* 2017;38:302–24
10. Clayton AH, Goldstein I, Kim NN, *et al.* The International Society for the Study of Women's Sexual Health Process of Care for Management of Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women. *Mayo Clin Proc* 2018;93:467–87

11. Simon JA, Davis SR, Althof SE, *et al.* Sexual well-being after menopause: an International Menopause Society White Paper. *Climacteric* 2018;21:415–27
12. Parish SJ, Meston CM, Althof SE, *et al.* Toward a more evidence-based nosology and nomenclature for female sexual dysfunctions-Part III. *J Sex Med* 2019;16:452–62
13. Parish SJ, Goldstein AT, Goldstein SW, *et al.* Toward a more evidence-based nosology and nomenclature for female sexual dysfunctions-Part II. *J Sex Med* 2016;13:1888–906
14. Sexual dysfunctions, in 17 Conditions related to sexual health. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics: World Health Organisation; 2019
15. Davis SR, Davison SL, Donath S, Bell RJ. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. *JAMA* 2005;294:91–6
16. Achilli C, Pundir J, Ramanathan P, Sabatini L, Hamoda H, Panay N. Efficacy and safety of transdermal testosterone in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2017;107:475-82 e15
17. Kingsberg SA, Althof S, Simon JA, *et al.* Female Sexual Dysfunction-Medical and Psychological Treatments, Committee 14. *J Sex Med* 2017;14:1463–91
18. Elraiyah T, Sonbol MB, Wang Z, *et al.* Clinical review: The benefits and harms of systemic dehydroepiandrosterone (DHEA) in postmenopausal women with normal adrenal function: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3536–42