

Position Statement internazionale sull'utilizzo della terapia con testosterone nella donna

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

Rodney Baber B.Pharm, MBBS^{2,A}

Nicholas Panay BSc FRCOG MFSRH^{3,A}

Johannes Bitzer MD^{4,B}

Sonia Cerdas Perez MD^{5,C}

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

Andrew M. Kaunitz MD^{6,D}

Sheryl A. Kingsberg PhD^{7,E}

Irene Lambrinoudaki MD, PhD^{8,F}

James Liu MD^{9,D}

Sharon J. Parish MD^{10,G}

JoAnn Pinkerton MD^{11,E}

Janice Rymer MBBS^{12,H}

James A. Simon MD^{13,G}

Linda Vignozzi MD^{14,B}

Margaret E. Wierman MD^{15,I}

Author institutional affiliations

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

Reserve University School of Medicine, Cleveland, OH, USA

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

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

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

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

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

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

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

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

Author Society Affiliations

A. The International Menopause Society, London, UK

B. The International Society of Sexual Medicine

C. The Federation of Latin American Menopause Societies

D. The American College of Obstetricians and Gynecologists, USA

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

F. The European Menopause and Andropause Society

G. The International Society for the Study of Women's Sexual Health, USA

H. The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London, UK

I. The Endocrine Society, Bethesda MD, USA

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).

Taduzione a cura di:

Dott.ssa Martina Benvenuti, Divisione Ostetricia e Ginecologia Universitaria, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Pisa, Italia.

Dott.ssa Laura Cucinella, Centro di Ricerca per la Medicina Riproduttiva, Endocrinologia Ginecologica e Menopausa, Unità di Ostetricia e Ginecologia, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Dipartimento di Scienze Cliniche, Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Università di Pavia, Pavia, Italia.

Introduzione

Non sussistono attualmente indicazioni chiaramente stabilite per l'uso terapeutico del testosterone nel sesso femminile seppure le donne vengono trattate con testosterone da decenni allo scopo di alleviare un'ampia varietà di sintomi, con benefici e rischi non del tutto chiari. In molti paesi la terapia con testosterone è prescritta *off-label*, cioè fuori indicazione, tanto che le donne devono ricorrere a formulazioni ormonali approvate per gli uomini, modificandone il dosaggio, oppure a preparazioni galeniche. Per questi motivi, è apparso davvero necessario redigere un *Position Statement* internazionale relativo all'utilizzo della terapia a base di testosterone nel sesso femminile, basato sulle evidenze disponibili ottenute da studi clinici randomizzati di comparazione (*comparator randomised controlled trials, RCT*) o verso placebo.

L'attuale *Position Statement*, stilato con il consenso unanime delle organizzazioni partecipanti, ha lo scopo di informare gli specialisti dei benefici noti e dei rischi potenziali della terapia con testosterone nel sesso femminile. Tale documento si propone di essere una guida chiara per individuare le donne che effettivamente potrebbero beneficiare della terapia a base di testosterone, nonché per identificare i sintomi, i segni e le condizioni che non consentono la prescrizione dell'ormone sulla base delle evidenze attuali, approfondendo le situazioni dubbie e identificando le condizioni nelle quali la prescrizione potrebbe rivelarsi potenzialmente dannosa.

Metodi

È stato costituito un gruppo operativo composto dai rappresentanti delle principali società internazionali che raccolgono tra i loro membri specialisti con esperienza nella prescrizione di terapie a base di steroidi sessuali nel sesso femminile. Il gruppo di lavoro ha definito i punti da affrontare sulla base di revisioni sistematiche e meta-analisi dei dati disponibili in letteratura sui rischi e i benefici della terapia con testosterone nella donna¹. Il gruppo di lavoro si è poi incontrato il 17 maggio 2019 a Berlino, in Germania, e ha delineato l'attuale *Position Statement*. Le raccomandazioni relative ai rischi/benefici della terapia a base di testosterone derivano da risultati di studi in doppio cieco o di studi clinici randomizzati comparativi (RTC) la cui durata fosse almeno di 12 settimane, come recentemente pubblicato in una accurata metaanalisi¹. I risultati ottenuti sono riportati con il Livello di Evidenza e il Grado di Raccomandazione². Le raccomandazioni per la pratica clinica derivano dall'accordo tra tutti i membri del comitato internazionale. Attraverso una discussione costruttiva, è stato raggiunto un consenso unanime in relazione a tutte le Opinioni degli Esperti qui riportate.

Raccomandazioni

I. Dosaggio del testosterone, disfunzioni sessuali femminili e livelli di androgeni endogeni

1. Raccomandazioni relative al dosaggio del testosterone circolante nelle donne

- a. Il testosterone può agire direttamente, tramite la via del recettore androgenico (AR) o con azione androgenica non-genomica, oppure può andare incontro a riduzione nel suo più potente metabolita diidrotestosterone (DHT) e/o ad un processo di aromatizzazione ad estradiolo e ai metaboliti estrogenici.
- b. La concentrazione di testosterone si riduce durante l'età riproduttiva^{3,4} (Livello IIB)
- c. La concentrazione di testosterone appare stabile nelle donne oltre i 65 anni, ma non è chiaro se ciò conferisca un beneficio^{3,5} (Livello IIB).
- d. Il testosterone totale può essere dosato con elevata precisione e in modo riproducibile ricorrendo alla cromatografia liquida o gassosa e alla spettrometria di massa tandem (LC/GC-MS/MS)⁶ (Grado B).
- e. L'analisi diretta per il dosaggio del testosterone totale e della frazione libera è altamente impreciso per quanto riguarda il *range* tipico nel sesso femminile^{6,7} (Grado A).
- f. I laboratori di riferimento dovrebbero lavorare in accordo con gli standard biologici, in coordinazione con il *Center for Disease Control*⁸ (Opinione degli Esperti).
- g. Qualora LC/GC-MS/MS non fossero disponibili, il ricorso all'analisi diretta per il dosaggio del testosterone nella pratica clinica è ritenuto appropriato per escludere elevate concentrazioni basali o identificare un sovradosaggio durante il trattamento (Opinione degli Esperti).
- h. L'attuale ricerca riguardo la fisiologia del testosterone ed i suoi effetti clinici si focalizza essenzialmente sul dosaggio del testosterone totale come principale biomarcatore piuttosto che sul testosterone libero; infatti, non sussistono evidenze certe che il testosterone libero costituisca la frazione ormonale biologicamente attiva⁹ (Opinione degli Esperti).

2. Raccomandazioni sulla terminologia utilizzata per la funzione/disfunzione sessuale femminile.

- a. Le Disfunzioni Sessuali come il Disordine del Desiderio Sessuale Ipoattivo (*Hypoactive Sexual Desire Disorder/Dysfunction, HSDD*) ed il Disordine di Eccitazione Sessuale Femminile (*Female Sexual Arousal Disorder, FSAD*) sono condizioni patologiche distinte che dovrebbero essere

classificate separatamente quando si valuta il ruolo degli androgeni nella loro presentazione clinica e responsabilità al trattamento (Grado B).

b. Sebbene il HSDD e il FSAD possano sovrapporsi, le due condizioni presentano differenti meccanismi eziologici, fattori di rischio, caratteristiche cliniche e responsabilità agli interventi psicologici e biologici ¹⁰ (Grado B).

c. I tradizionali indicatori, come primario/acquisito, generalizzato/situazionale, dovrebbero essere applicati per categorizzare e stratificare i trattamenti del HSDD o degli altri disordini o disfunzioni sessuali femminili ¹⁰.

i. La diagnosi di HSDD nella pratica medica dovrebbe essere basata su un'accurata valutazione clinica guidata da criteri diagnostici definiti, come quelli indicati dall'ISSWSH ^{12, 13} (*International Society for the Study of Women's Sexual Health*) o riportati nell'11^a edizione della Classificazione Internazionale delle Malattie¹⁴ (Opinione degli Esperti).

3. Raccomandazioni riguardanti l'associazione tra le concentrazioni di androgeni endogeni e la funzione sessuale femminile

a. L'associazione tra le concentrazioni di androgeni endogeni e la funzione sessuale nelle donne rimane incerta a causa della scarsa sensibilità e specificità dei dosaggi androgenici in alcuni studi e l'insufficienza di dati (Insufficiente).

b. La fisiologia degli androgeni è complessa a causa della conversione subita a livello tissutale e del possibile metabolismo intracellulare in molti tessuti (Insufficiente).

c. Non è possibile ricorrere ad alcun cut-off ematico di androgeni circolanti per differenziare le donne con o senza disfunzione sessuale ¹⁵ (Grado C).

II. Raccomandazioni riguardanti la terapia sistemica con testosterone nelle donne in postmenopausa, con dosi simili alle concentrazioni fisiologiche di testosterone nelle donne in premenopausa, basate sui risultati di meta-analisi di studi clinici randomizzati controllati-comparativi o verso placebo (RCT)^{1, 16}.

I dati disponibili sono insufficienti per stilare raccomandazioni riguardanti l'uso di testosterone in donne in *premenopausa* per il trattamento di disfunzioni sessuali o con ogni altra finalità (Insufficiente).

4. Raccomandazioni riguardanti il trattamento con testosterone nelle donne con HSDD in postmenopausa chirurgica o fisiologica, con o senza concomitante terapia estrogenica.

- a. La terapia a base di testosterone, a dosaggi simili a quelli fisiologici nelle donne in premenopausa, esercita effetti positivi sulla funzione sessuale rispetto agli effetti del placebo e delle terapie di comparazione, con incremento in media di un evento sessuale soddisfacente al mese e miglioramento dei vari domini della sessualità quali il desiderio sessuale, l'eccitazione, la funzione orgasmica, il piacere e la responsività sessuale, contemporaneamente alla riduzione del distress sessuale (Livello I, Grado A).
- b. Dal momento che la maggior parte degli studi riguardanti la funzione sessuale ha coinvolto donne con HSDD o FSD generalizzata, le precedenti raccomandazioni non possono essere estese agli altri sottotipi di FSD o in assenza di disfunzioni sessuali (Opinione degli Esperti).
- c. Le raccomandazioni del punto 4 non sono applicabili alle formulazioni iniettabili, impianti sottocutanei o a tutte quelle modalità di somministrazione che inducono una concentrazione ematica di testosterone superiore a quella fisiologica, né alle preparazioni galeniche (Opinione degli Esperti).

5. Raccomandazioni riguardanti gli effetti del testosterone sul benessere, l'umore e le funzioni cognitive nelle donne in postmenopausa

- a. Non sussistono evidenze sufficienti per supportare l'uso del testosterone allo scopo di intensificare le performance cognitive o contrastare il declino cognitivo nelle donne in postmenopausa (Insufficiente)
- b. I dati a disposizione non mostrano un effetto della terapia a base di testosterone sul benessere generale (Livello I, Grado A)
- c. Sembra possibile che il testosterone possa incrementare lo stato di benessere generale delle donne in premenopausa, ma i dati non sono conclusivi (Livello 1, Grado B)
- d. I dati disponibili non mostrano un effetto del testosterone sulla depressione del tono dell'umore (Livello I, Grado B).

6. Raccomandazioni riguardanti gli effetti muscolo-scheletrici del testosterone

- a. Pochi studi hanno valutato gli effetti muscolo-scheletrici del testosterone.
- b. Negli studi che hanno riportato esiti muscolo-scheletrici, il numero delle partecipanti coinvolte è risultato ridotto; inoltre, tutte le partecipanti hanno assunto contemporaneamente terapia estrogenica e nessuno studio è stato condotto in donne con osteoporosi.
- c. I dati disponibili non supportano l'efficacia del testosterone nel migliorare densità minerale ossea del rachide, del bacino e del collo del femore a 12 mesi (Livello I, Grado A)
- d. Non sono stati dimostrati effetti significativi del testosterone somministrato a dosi fisiologiche sulla massa corporea magra, sul grasso corporeo totale e sulla forza muscolare (Livello I, Grado A)

e. Sussiste la necessità di condurre ulteriori studi clinici per valutare l'impatto del trattamento con testosterone sul tessuto muscolo-scheletrico (Opinione degli Esperti).

7. Raccomandazioni riguardanti i possibili effetti collaterali androgenici della terapia con testosterone

a. La terapia sistemica con testosterone nelle donne in postmenopausa, in dosi simili alle concentrazioni fisiologiche in donne in premenopausa, è associata in alcune pazienti ad un modesto incremento dell'acne e della crescita di peluria a livello del volto e del corpo, in assenza di alopecia, clitoridomegalia o cambiamenti della voce (Livello I, Grado A).

8. Raccomandazioni riguardanti la terapia con testosterone e la salute cardiovascolare

a. La terapia con testosterone orale ha un impatto sfavorevole sul profilo lipidico, con effetti negativi sui livelli di colesterolo HDL e LDL, e pertanto non è raccomandabile (Livello I, Grado A).

b. Studi sulla terapia con testosterone non orale (transcutanea e iniettabile), in dosi che si avvicinano alle concentrazioni fisiologiche di testosterone in donne in premenopausa, non hanno mostrato significativi effetti sfavorevoli sul profilo lipidico a breve termine (Livello I, Grado A).

c. La terapia a base di testosterone non è associata ad un incremento della pressione arteriosa, della glicemia o dei livelli di HbA1c (Livello I, Grado A).

d. È stata osservata una tendenza non significativa ad un incremento del rischio di trombosi venosa profonda (TVP) durante la terapia con testosterone, ma il ruolo del trattamento estrogenico concomitante nel possibile rischio di TVP non può essere escluso (Livello I, Grado A).

e. La scarsità dei dati preclude la valutazione degli effetti della terapia a base di testosterone sull'infarto del miocardio o sulla morte cardiovascolare (Dati insufficienti).

f. RCT sulla terapia con testosterone hanno escluso donne ad alto rischio di malattia cardiometabolica; la maggior parte ha coinvolto donne che assumevano contemporaneamente terapia estrogenica e tutti gli studi hanno avuto una durata relativamente limitata. Pertanto, le raccomandazioni riguardanti gli effetti di dosi fisiologiche di testosterone nelle donne in postmenopausa sulla salute cardiovascolare non sono generalizzabili alla popolazione a rischio o alla terapia a lungo termine.

9. Raccomandazioni riguardanti l'interazione tra la terapia con testosterone e la salute della mammella

a. La terapia con testosterone non incrementa la densità mammaria alla mammografia (Livello I, Grado A).

- b. I dati disponibili suggeriscono che la terapia con testosterone transdermico di breve durata non ha impatto sul rischio di carcinoma mammario (Livello I, Grado A).
- c. I dati ottenuti dai RCT sono insufficienti per valutare il rischio cancerogenetico mammario a lungo termine (Dati insufficienti).
- d. Non sussistono dati che supportino il ricorso alla terapia con testosterone nella prevenzione del carcinoma della mammella (Dati insufficienti).
- e. Donne con una precedente diagnosi di carcinoma della mammella sono state escluse dagli studi randomizzati per HSDD. È raccomandata cautela nella somministrazione di testosterone in donne con carcinoma della mammella ormono-sensibile (Opinione degli esperti).

10. Raccomandazioni riguardanti la terapia con testosterone ed effetti collaterali severi

- a. La terapia con testosterone in donne in postmenopausa, a dosi che si avvicinano alle concentrazioni fisiologiche di testosterone in donne in premenopausa, non è associata a severi effetti collaterali (Livello I, Grado A).
- b. Dal momento che i RCT sulla terapia con testosterone hanno escluso donne ad alto rischio di malattia cardiometabolica e la maggior parte ha coinvolto donne che assumevano contemporaneamente terapia estrogenica, la raccomandazione al punto 10a non è generalizzabile alla popolazione a rischio (Opinione degli Esperti).
- c. I dati di sicurezza sul testosterone somministrato in dosi fisiologiche non sono disponibili oltre un periodo di trattamento di 24 mesi (Livello I, Grado A)

III. Gestione clinica delle donne in postmenopausa

11. Raccomandazioni riguardanti la valutazione complessiva delle disfunzioni sessuali prima di iniziare la terapia a base di testosterone

- a. Le FSD, di cui fanno parte il HSDD, il FSAD ed il disordine o disfunzione orgasmica, rappresentano una condizione multifattoriale comprensiva di fattori biopsicosociali come lo squilibrio neuroendocrino, un cattivo stato di salute, difficoltà interpersonali, il distress psicologico ed il background culturale o religioso (Grado C).
- b. Il trattamento dovrebbe seguire questo modello biopsicosociale e comprendere terapie farmacologiche (ormoni o altri agenti farmacologici), psicologiche o trattamenti multidisciplinari che comprendano entrambe le opzioni ¹⁷ (Grado B).

12. Raccomandazioni riguardanti la terapia con testosterone nelle donne in postmenopausa

- a. L'unica indicazione basata sull'evidenza per il ricorso alla terapia con testosterone nel sesso femminile è rappresentata dal trattamento delle donne in postmenopausa con diagnosi di HSDD, dopo un adeguato inquadramento biopsicosociale (Livello I, Grado A).
- b. E' necessario, allo stato attuale, promuovere lo sviluppo e l'approvazione di formulazioni di testosterone specifiche per l'utilizzo nel sesso femminile, formulate con lo scopo di raggiungere concentrazioni di testosterone fisiologiche simili a quelle donne in premenopausa (Opinione degli Esperti)
- c. Nel caso in cui non siano disponibili preparazioni a base di testosterone approvate per l'utilizzo nelle donne, è possibile prendere in considerazione la prescrizione *off-label* di una formulazione approvata per il sesso maschile, avendo cura di mantenere la concentrazione ormonale nel range fisiologico femminile (Opinione degli Esperti).
- d. Preparati galenici di testosterone "bio-identico" non possono essere raccomandati per il trattamento del HSDD, in quanto non sussistono evidenze di efficacia e sicurezza, a meno che non si renda disponibile una preparazione equivalente e autorizzata (Opinione degli Esperti).
- e. Il ricorso ad ogni preparazione di testosterone che comporti il superamento della concentrazione fisiologica ormonale, compresi impianti sottocutanei o formulazioni iniettabili, non è raccomandata (Opinione degli Esperti).
- f. Prima di iniziare una terapia con testosterone per il trattamento del HSDD, è raccomandato dosare il testosterone totale basale e ripetere la misurazione dei livelli ormonali dopo 3-6 settimane dall'inizio della terapia (Livello IIA, Grado C).
- g. Le pazienti dovrebbero essere monitorate per rilevare la responsività al trattamento e valutare i segni di un eccesso androgenico tramite il dosaggio plasmatico del testosterone totale ogni 6 mesi, in modo tale da riscontrare l'eventuale sovradosaggio (Opinione degli Esperti).
- h. Se non si sono riscontrati benefici nell'arco di 6 mesi dall'inizio della terapia, il trattamento dovrebbe essere interrotto (Livello IB, Grado C).

13. Raccomandazioni riguardanti altre preparazioni androgeniche

- a. Il DHEA sistemico non è associato ad un incremento significativo della libido o della funzione sessuale nelle donne in postmenopausa con una normale funzione surrenalica; pertanto non è raccomandato per le pazienti con HSDD ¹⁸ (Livello IA, Grado A).
- b. In assenza di atrofia vulvo-vaginale, la somministrazione di DHEA vaginale non è stata testata e, pertanto, non può essere raccomandata per il trattamento di HSDD (Opinione degli Esperti).

14. Raccomandazioni riguardanti l'impostazione di studi futuri sull'uso della terapia con testosterone a dosaggi fisiologici (Opinione degli Esperti per tutti i punti).

a. Al fine di stabilire in modo chiaro ed esauriente i benefici e i rischi della terapia con testosterone nel sesso femminile sono necessari studi randomizzati controllati in doppio-cieco, con adeguata potenza statistica, nei quali gli *outcome* vengano definiti in modo standardizzato e consistente, senza *bias* di selezione.

b. Per gli studi sull'uso di testosterone nel trattamento delle FSD:

i. La risoluzione del *distress* correlata alle disfunzioni sessuali rappresenta l'obiettivo primario.

ii. Al momento nessun questionario racchiude tutte le dimensioni della funzione sessuale femminile e dunque è necessario utilizzare una combinazione di questionari diversi.

iii. La valutazione del numero di eventi sessuali soddisfacenti non dovrebbe essere più utilizzata come misura di efficacia primaria negli studi clinici in donne con FSD.

iv. È necessario stabilire un insieme di obiettivi primari chiaramente definiti.

v. E' necessario disporre di uno strumento per la valutazione della funzione sessuale che presenti le seguenti caratteristiche: applicabilità generale; non patologia-specifico; elevata capacità di discriminare tra pazienti con diagnosi di FSD e donne con funzione sessuale regolare; validità sia per lo screening, la diagnosi e la valutazione della severità della FSD, sia per la valutazione della risposta clinica all'intervento terapeutico e la sua significatività. Inoltre, tale questionario deve comprendere i diversi domini che caratterizzano la funzione sessuale e gli elementi caratteristici di ciascun dominio; deve essere traducibile e controtraducibile in varie lingue ed essere il più preciso possibile dal punto di vista diagnostico per ottenere l'approvazione delle agenzie regolatorie.

c. Sono necessari RCT con adeguata potenza statistica per definire l'effetto della terapia con testosterone sul sistema muscolo-scheletrico in donne con massa ossea normale o ridotta, osteopenia/osteoporosi e sarcopenia, con risultati che includano la densità minerale ossea vertebrale, del bacino e del collo del femore, il punteggio relativo all'osso trabecolare (TBS), i biomarcatori sierici, il rischio di frattura, la composizione corporea e la forza muscolare.

d. Sono necessari RCT con adeguata potenza statistica per definire l'effetto della terapia con testosterone sulle performance cognitive.

e. Devono essere intrapresi studi per stabilire la sicurezza a lungo termine della terapia a base di testosterone nel sesso femminile sul sistema cardiometabolico e sulla salute mammaria.

Sommario e concetti chiave

Il comitato internazionale ha concluso che l'unica indicazione basata sull'evidenza per la terapia a base di testosterone nel sesso femminile è rappresentata dal trattamento del HSDD, con disponibilità di dati che supportano un effetto terapeutico moderato. Al contrario, sono insufficienti i dati a disposizione che supportano l'uso del testosterone per il trattamento di ogni altro sintomo o condizione clinica o per la prevenzione di patologie.

La meta-analisi dei dati disponibili non mostra effetti collaterali gravi durante la terapia con testosterone a dosi fisiologiche, ma deve essere sottolineato che le donne ad alto rischio cardiometabolico sono state escluse dalla popolazione studiata. La sicurezza a lungo termine della terapia a base di testosterone è ancora da stabilire.

Risulta fondamentale che la diagnosi di HSDD si basi su una valutazione clinica completa e che eventuali altri fattori che contribuiscono alle FSD siano identificati ed affrontati prima di intraprendere il trattamento con testosterone ^{10, 11}. I livelli plasmatici di testosterone totale non dovrebbero essere utilizzati per la diagnosi di HSDD. La terapia dovrebbe essere eseguita soltanto con formulazioni che permettano il raggiungimento di livelli circolanti di testosterone nel *range* di normalità per le donne in premenopausa. Dal momento che, allo stato attuale, non esistono formulazioni di testosterone approvate dagli organismi regolatori per essere utilizzate nella donna, è possibile utilizzare in modo ragionevole, al dosaggio appropriato per la popolazione femminile, formulazioni approvate per il sesso maschile, monitorando regolarmente la concentrazione ematica di testosterone. Il comitato si è espresso contro l'utilizzo di preparazioni galeniche a base di testosterone.

Il comitato ha evidenziato la necessità urgente di svolgere più ricerca sulla terapia a base di testosterone nel sesso femminile, nonché il bisogno di sviluppare prodotti specifici approvati per l'utilizzo nelle donne.

Ringraziamenti

Ringraziamo Ms Lee Tomkins, *Executive Director*, International Menopause Society (IMS) per il suo sostegno nell'organizzazione e coordinazione del *meeting* di consenso.

Bibliografia

1. Islam RM, Bell RJ, Green S, Page M, Davis SR. Efficacy and safety of testosterone therapy for women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;*in press*.
2. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Developing clinical guidelines. *West J Med* 1999;170:348-51.
3. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3847-53.
4. Haring R, Hannemann A, John U, et al. Age-specific reference ranges for serum testosterone and androstenedione concentrations in women measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:408-15.
5. Cappola AR, Ratcliffe SJ, Bhasin S, et al. Determinants of serum total and free testosterone levels in women over the age of 65 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:509-16.
6. Wang C, Catlin DH, Demers LM, Starcevic B, Swerdloff RS. Measurement of total serum testosterone in adult men: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:534.
7. Groenestegge WM, Bui HN, ten Kate J, et al. Accuracy of first and second generation testosterone assays and improvement through sample extraction. *Clin Chem* 2012;58:1154-6.
8. Rosner W, Vesper H. Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4542-8.
9. Goldman AL, Bhasin S, Wu FCW, Krishna M, Matsumoto AM, Jasuja R. A Reappraisal of Testosterone's Binding in Circulation: Physiological and Clinical Implications. *Endocr Rev* 2017;38:302-24.
10. Clayton AH, Goldstein I, Kim NN, et al. The International Society for the Study of Women's Sexual Health Process of Care for Management of Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women. *Mayo Clin Proc* 2018;93:467-87.
11. Simon JA, Davis SR, Althof SE, et al. Sexual well-being after menopause: an International Menopause Society White Paper. *Climacteric* 2018.
12. Parish SJ, Meston CM, Althof SE, et al. Toward a More Evidence-Based Nosology and Nomenclature for Female Sexual Dysfunctions-Part III. *J Sex Med* 2019;16:452-62.
13. Parish SJ, Goldstein AT, Goldstein SW, et al. Toward a More Evidence-Based Nosology and Nomenclature for Female Sexual Dysfunctions-Part II. *J Sex Med* 2016;13:1888-906.

14. Sexual dysfunctions, in 17 Conditions related to sexual health. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics: World Health Organisation; 2019.
15. Davis SR, Davison SL, Donath S, Bell RJ. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. *JAMA* 2005;294:91-6.
16. Achilli C, Pundir J, Ramanathan P, Sabatini L, Hamoda H, Panay N. Efficacy and safety of transdermal testosterone in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2017;107:475-82 e15.
17. Kingsberg SA, Althof S, Simon JA, et al. Female Sexual Dysfunction-Medical and Psychological Treatments, Committee 14. *J Sex Med* 2017;14:1463-91.
18. Elraiyah T, Sonbol MB, Wang Z, et al. Clinical review: The benefits and harms of systemic dehydroepiandrosterone (DHEA) in postmenopausal women with normal adrenal function: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3536-42.

Author contribution

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

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

Conflict of Interest Declarations

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, Dare, 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, Therapeutics MD, Ferring, Dare' 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 and Shionogi, 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, Dare Bioscience, JDS Therapeutics, Strategic Science Technologies, Proctor and Gamble, and TherapeuticsMD. Dr Parish has participated in sponsored speaker's bureaus for AMAG Pharmaceuticals – 2 lectures, and Valeant Pharmaceuticals – 2 lectures. Dr Parish's partner is the recipient of a Valeant Pharmaceuticals unrestricted grant to develop HSDD educational materials.

Dr Pinkerton has received Therapeutics MD – Multicenter trial, fees to the University of Virginia Health System.

Dr Rymer 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), Dare' Bioscience (La Jolla, CA), Duchesnay USA (Rosemont, PA), Hologic Inc. (Marlborough, MA), KaNDy/NeRRe Therapeutics Ltd. (Stevenage, UK), Mitsubishi Tanabe Pharma Development America, Inc. (Jersey City, New Jersey), ObsEva SA

(Geneva, Switzerland), Sanofi S.A. (Paris, France), Shionogi Inc (Florham Park, NJ), Sprout2 Inc. (Raleigh, NC), TherapeuticsMD (Boca Raton, FL). 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 (Bagsværd, 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 honoraria 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.