

JOURNAL FÜR FERTILITÄT UND REPRODUKTION

VILLARS-PELZER V

*Maîtrise de la variabilité de l'hormone folliculo-stimulante
recombinante (rFSH)*

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2005; 15 (4) (Ausgabe
für Schweiz), 43-47*

Homepage:

www.kup.at/fertilitaet

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR IN-VITRO-FERTILISIERUNG, ASSISTIERTE REPRODUKTION UND KONTRAZEPTION

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



MAÎTRISE DE LA VARIABILITÉ DE L'HORMONE FOLLICULO-STIMULANTE RECOMBINANTE (rFSH)

ACTUEL

Autrefois, les gonadotrophines étaient obtenues à partir de quantités considérables d'urine de femmes ménopausées (FSH) ou à partir de l'urine de femmes enceintes (hCG). Cette méthode de production présentait de très nombreux inconvénients: problèmes de pureté et donc une activité spécifique faible, pas de maîtrise absolue de l'origine de l'urine, collecte malaisée de l'urine, présences de l'hormone lutéinisante (LH) comme composante, ainsi que manque de constance entre les lots.

GÉNÉRALITÉS SUR LA PRODUCTION DE FSH RECOMBINANTE

Du fait de ces inconvénients, Organon a mis au point un procédé de fabrication d'une FSH recombinante. Des plasmides codant pour la FSH dans deux sous-unités de gènes ont été introduites dans des lignées de cellules ovariennes de hamsters chinois (en anglais: Chinese Hamster Ovary cells, CHO cells; Olijve W et al 1996). La FSH recombinante ainsi produite est appelée follitropine bêta.

La follitropine alpha est elle aussi obtenue par génie génétique à partir de cellules CHO recombinantes, mais elle n'est pas identique à la follitropine bêta (Out H et al 1997).

Les hormones folliculo-stimulantes (FSH), comme beaucoup d'autres hormones glycoprotéiques humaines (hormone lutéinisante, gonadotrophines chorioniques, hormone thyroïdienne), sont très hétérogènes. Elles sont constituées d'une sous-unité alpha commune et d'une sous-unité bêta spécifique de l'hormone. Dans la FSH humaine, la sous-unité alpha, tout comme la sous-unité bêta, sont glycosylées chacune à deux endroits. Chacun de ces quatre sites peut être occupé par un des nombreux oligosaccharides. C'est pourquoi la FSH est constituée d'un mélange de différentes isoformes, chacune présentant des différences sensibles au plan de

l'activité biologique et de la demi-vie plasmatique (De Leeuw et al 1996; Mulders et al 1997). En raison de la micro-hétérogénéité et du fait que les restes d'oligosaccharides des glycoprotéines et les acides sialiques sont des facteurs particulièrement importants pour la bioactivité (Cumming 1991, Goochee et al 1991; Parekh 1994, Burgon et al 1996, Mulders et al 1999), la détermination de la bioactivité de ces hormones constitue un élément important et pertinent pour leur utilisation médicale.

Par rapport aux gonadotrophines obtenues à partir de l'urine, celles obtenues par génie génétique présentent de nombreux avantages. Elles se distinguent par leur degré de pureté élevé et leur forte activité spécifique ($\pm 10\,000$ U/mg de protéine). Elles ont par rapport à la FSH naturelle une séquence d'acides aminés identique, ne sont pas contaminées par des protéines urinaires d'origine indéterminée et n'ont pas d'activité LH.

L'hétérogénéité de la rFSH apparaît aussi dans les analyses isoélectriques et chromatographiques. Elle est due aux différents restes glucidiques (figure 1), en particulier à la différence des parts d'acide sialique. La teneur en acide sialique est aussi le facteur déterminant de la demi-vie. Plus la teneur en acide sialique est élevée plus la demi-vie biologique sera longue (Mulders et al 1999).

Procédé de détermination de l'activité biologique/masse

Un aspect important, tant du point de vue de la fabrication que de l'utilisation d'une hormone thérapeutique (protéine) est la détermination de son activité biologique. A cette fin, on recourt généralement à des modèles animaux. Citons à titre d'exemple: test de la prise de poids chez des rats (hypophysectomisés) pour l'hormone de croissance (en anglais growth hormone, GH), augmentation du poids de la vésicule séminale chez des rats immatures pour l'hormone lutéinisante

(LH) et la gonadotrophine chorionique (CG) (voir références 1 et 2 dans Mulders et al 1996; Wilhelmi (GH), Watts and Adair (CG/LH)).

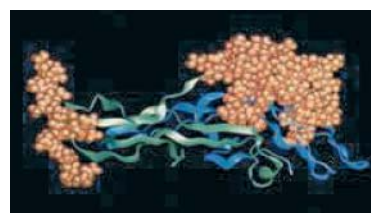
Bioessai FSH

La bioactivité des hormones folliculo-stimulantes recombinantes (rFSH) est classiquement déterminée à l'aide du bioessai mis au point par Steelman et Pohley 1953. Ce dosage mesure l'augmentation de poids d'ovaires de rates immatures (âgées de 21–22 jours) prétraitées par de l'hCG. Ces rates réagissent de manière très sensible à la FSH exogène, permettant ainsi de mesurer l'augmentation du poids des ovaires en fonction de l'activité de la FSH lors d'une stimulation par la FSH. Le résultat de ce test est comparé à un standard international – exprimé en unités internationales (U.I.) par mg – et est nécessaire pour quantifier l'activité de la rFSH en vue de son dosage. La variabilité de ce test de mesure de l'activité biologique semble se situer entre moins de 5 % (Mulders et al 1997; Storrington et al 2002) à 10 %, voire 20 % (Driebergen & Baer, 2003; Bassett & Driebergen, 2005).

Quantification par unité de masse (Filled-by-Mass)

Une nouvelle méthode a été mise au point récemment: la quantification par unité de masse (en anglais Filled-by-Mass ou FbM) qui permet le remplissage des ampoules de follitropine

Figure 1 : Modèle de FSH montrant une grande micro-hétérogénéité due à de nombreuses isoformes dans la composition des quatre chaînes glucidiques



alpha recombinante en fonction de la masse. L'objectif visé par les chercheurs ayant mis au point cette méthode était d'obtenir une plus grande homogénéité et donc une variabilité moindre entre différents lots de follitropine alpha. La follitropine alpha est conditionnée par le procédé FbM sur la base de la teneur en protéines exprimée en mg.

L'on sait que la biodisponibilité de la follitropine recombinante peut varier dans certaines limites du fait de la glycolysation inévitable des chaînes latérales. Cette glycolysation, elle-même variable, affecte l'activité biologique. Or, en recourant à la quantification par unité de masse lors du conditionnement, la variabilité de l'activité biologique n'est pas prise en considération. On suppose que les lots sont homogènes au plan de l'activité biologique. Cette condition présuppose que les différentes isoformes de la follitropine alpha qui ont une activité biologique différente donnent une composition constante.

L'article de Basset & Driebergen (2005) montre cependant que la follitropine alpha varie en ce qui concerne l'activité spécifique et la composition des différentes isoformes. Pour déterminer la quantité de remplissage de follitropine alpha, une valeur moyenne calculée à partir de nombreux lots des années précédentes a été choisie et il a été établi que 1 mg de follitropine alpha équivalait à 13 645 unités internationales.

En passant de la méthode de remplissage de follitropine alpha par bioessai à la méthode de quantification par unité de masse, les chercheurs ont visé une plus grande homogénéité entre les lots que celle obtenue par les bioessais. La follitropine alpha conditionnée selon la méthode par bioessai montre en effet une très grande variabilité de lot à lot. Cette variabilité atteignait $\pm 23\%$ dans une ampoule remplie de 75 U.I. (Driebergen T, Baer G 2003). De sorte qu'une ampoule pouvait contenir 58 à 92 U.I.

Une variabilité moindre de la quantité de protéines remplies (Bassett RM, Driebergen R, 2005) avec la méthode de quantification par unité de masse n'est par conséquent pas déterminante à elle seule en raison de la variabilité relativement importante de l'activité biologique/de la quantité de protéines. L'on ne dispose toutefois pas à l'heure actuelle de publications sur la constance de la follitropine alpha de lot à lot en fonction de l'activité biologique.

DIFFÉRENCE ENTRE FOLLITROPINE ALPHA ET FOLLITROPINE BÊTA ?

Affirmations: Il existe des études qui affirment que la follitropine alpha conditionnée par le procédé FbM aurait une variabilité moindre que la follitropine bêta (conditionnée en fonction de son activité biologique déterminée par bioessai). La variabilité moindre de la follitropine alpha

Encadré 1: Différentes études sur l'activité biologique de diverses formes de FSH recombinante (rFSH)

Étude: Bassett RM, Driebergen R 2005

- Méthodologie : Lots (309) de follitropine alpha quantifiée en unité de masse (FbM) vs. lots (10) de follitropine bêta conditionnée après bioessai (Filled-by Bioassay – FdB).
- Conclusion des auteurs: la follitropine alpha FbM est la FSH la plus constante au plan de la teneur en protéines (2 % vs. 9 %), l'activité biologique a montré une variabilité de 9 % vs. 11 % (FbM vs. FdB).
- Points faibles: La bioactivité de la follitropine alpha a été déterminée de manière imprécise par bioessai. Une variabilité de 9 % vs. 11 % ne peut donc être considérée comme significative. Pour le patient, l'activité biologique est un facteur important. 309 lots de follitropine alpha ont été analysés, mais seulement 10 lots de follitropine bêta, ce qui a certainement une influence sur la variabilité, tant en termes d'activité biologique que de masse.

Étude: Driebergen R, Baer G 2003

- Méthodologie : Follitropine alpha FbM vs. follitropine alpha FbB
- Conclusion des auteurs: Les lots FbM sont plus constants que les lots FbB, le conditionnement FbM est éthiquement plus acceptable.
- Points faibles: La comparaison n'a porté que sur la follitropine alpha FbM et la follitropine alpha FbB. Une grande importance est accordée à la constance de la follitropine alpha (mapping du glycane, teneur en protéines), pour laquelle la méthode de production n'a toutefois pas changé avec la nouvelle méthode de conditionnement, c'est-à-dire que la variabilité de l'activité biologique n'a pas été améliorée. Pas de comparaison entre follitropine alpha et follitropine bêta. Une extrapolation spéculative est faite de la follitropine alpha vers la follitropine bêta.

Étude: Wolfenson C et al 2005

- Méthodologie : FSH urinaire, follitropine alpha FbM, follitropine alpha FbIU (Filled by International Units – conditionnée en unités internationales)
- Conclusion des auteurs: Comparaison des profils d'isoformes de différentes FSH. Indique que la comparabilité d'un lot à l'autre est due au procédé de fabrication. Énonce que tous les lots sont comparables, compare aussi au niveau de l'activité biologique.
- Commentaire : Pas de comparaison avec la follitropine bêta.

par rapport à la follitropine bêta en termes de masse constitue un avantage thérapeutique pour les patients (voir encadré 1).

Dans les études citées ci-après, la follitropine alpha est comparée à elle-même dans les conditionnements selon le procédé FbM et dans ceux réalisés selon le procédé par bioessai. Toutes ces études montrent les différences des deux méthodes de conditionnement et concluent toujours directement à la supériorité de la follitropine bêta conditionnée par la méthode des bioessais. Comme il est précisé plus bas, de telles conclusions ne sont pas acceptables scientifiquement.

Les études cliniques publiées à ce jour traitent aussi de la question de savoir quelle est la meilleure méthode de quantification pour les patientes pour obtenir un taux de réussite élevé également au plan clinique (Baby take home rate – taux de grossesses à terme). Dans toutes les études, la follitropine alpha FbM a été comparée à la follitropine alpha FbB.

Tableau 1: Comparaison d'activité biologique (*Driebergen R, Baer G 2003)

	Follitropine bêta	Follitropine alpha Bioassay	Follitropine alpha FbM
Précision du dosage de l'activité	92–109 %	80–125 %*	90–110 %
(les zones correspondent $\pm$ à 2 x la déviation standard = intervalle de confiance à 95 %)			

Quelques-unes de ces études cliniques sont décrites dans l'encadré 2. Pour chaque étude, nous donnons la méthodologie, les résultats et les conclusions tirées par les auteurs, ainsi que des considérations sur l'analyse des résultats en général.

FAITS

Les publications les plus diverses ont traité ces dernières années la question de savoir quelle était la méthode de quantification de la FSH recombinante la meilleure, la plus précise et la plus efficace, afin que les patients puissent bénéficier du meilleur traitement possible (voir encadrés 1 + 2).

L'examen de la littérature donne des résultats clairs en ce qui concerne la comparaison de l'activité biologique de lots de follitropine alpha et de follitropine bêta, quantifiées toutes deux par bioessai: l'homogénéité des lots de follitropine bêta est plus assurée que celle des lots de follitropine alpha (Mulders et al. 1997; Storrington et al. 2002, Driebergen & Baer, 2003).

La constance de la bioactivité de la FSH d'un lot à l'autre est d'une grande importance pour le patient. Si un produit est conditionné par la méthode Filled-by-Mass (la grandeur importante est la teneur en protéines), il est nécessaire de garantir et aussi de confirmer que la variabilité de la masse (Filled-by-Mass) lors du conditionnement se reflète dans la variabilité de

Encadré 2: Différentes études cliniques sur la follitropine alpha

Étude: Balasch et al 2004

- Méthodologie : Follitropine alpha FbM vs. follitropine alpha FbB. Étude comparative rétrospective, non randomisée comparant des cycles sous traitement par follitropine alpha FbB versus traitement par follitropine alpha FbM.
- Conclusion des auteurs: Le traitement par la follitropine alpha donne de meilleurs embryons, a amélioré l'implantation. Tendance à une élévation du taux des grossesses et réduction des jours de stimulation.
- Points faibles: Étude comparative rétrospective, non randomisée, comparant des cycles durant une longue période (le premier groupe a été traité avant le second groupe, peu de patientes dans le même intervalle de temps). Pas d'explications sur les résultats constatés.

Étude: Hughes et al 2002

- Méthodologie: Follitropine alpha FbM vs. follitropine alpha FbIU. Étude randomisée, multicentrique, prospective.
- Conclusion des auteurs: Le traitement par la follitropine alpha FbM a amélioré la stimulation ovarienne et a donc conduit à de meilleurs résultats cliniques et à des taux de grossesses plus élevés.
- Points faibles: Les critères d'évaluation principaux étaient identiques pour FbM et FbIU. Des critères d'évaluation non principaux ont été testés (nombre: 27), mais il n'a pas été employé de facteur de correction pour ajustements multiples dans l'analyse statistique.
- Nombre insuffisant de patients (pour avoir une signification statistique): 131 répartis en 8 groupes.

Étude: Yeko et al 2004

- Méthodologie: Follitropine alpha FbM vs. follitropine alpha FbB. Étude prospective, randomisée, multicentrique, multinationale
- Conclusion des auteurs: Le traitement par la follitropine alpha FbM a résulté en une meilleure maîtrise du développement des follicules, en moins d'ajustements des doses et en moins d'interruptions de cycles.
- Points faibles: Les énoncés dans le texte ne concordent pas avec les chiffres dans les tableaux. Il n'y a pas d'énoncés concrets concernant les doses utilisées, le nombre des oocytes. Le nombre des patientes est limité. Aucune publication complète disponible.

Tableau 2: Comparaison de la bioactivité in vivo de la follitropine bêta FbIU à la follitropine alpha FbM (Mulders et al 2005).

Étude: Mulders et al 2005

- Méthodologie: Follitropine bêta FbIU vs. follitropine alpha FbM
- Conclusion des auteurs: L'activité biologique des deux produits est identique. Ils présentent une variabilité comparable (5,3 % vs. 5,2 %).
- Commentaire : Étude dans laquelle les procédures de comparaison ont été planifiées avec soin.

la biodisponibilité qui est la seule variabilité importante pour le patient.

Il est frappant de constater que chacune des trois études (voir encadré 1) compare la follitropine alpha « Filled-by-Mass » à la follitropine alpha « Filled-by-Bioassay ». Aucune de ces trois études ne compare la follitropine bêta FdB à la follitropine alpha FbM. Il n'est guère permis d'extrapoler de la follitropine alpha (bioessai) à la follitropine bêta (bioessai), en particulier parce que le bioessai réalisé sur la follitropine bêta est beaucoup plus précis que celui réalisé sur la follitropine alpha (Mulders, 1997). La raison de cette différence n'est pas claire puisque la méthodologie est la même dans les deux laboratoires. L'on devrait la chercher plutôt au niveau des équipements généraux des laboratoires et de leur personnel.

L'on critiquera également le fait que le nombre des patients dans les études cliniques (encadré 2) était très réduit et que ces patients étaient souvent répartis en de nombreux sous-groupes. Souvent, un degré suffisant de signification n'a pu être atteint. La formulation fréquemment employée « Il existe une tendance ... » suggère que le résultat n'a pratiquement aucune valeur statistique.

De plus, il n'est guère acceptable d'inclure des patients rétrospectivement dans une étude prévue comme

Tableau 3: Résultats sur la constance actuelle de la follitropine alpha et de la follitropine bêta (Mulders et al 2005)

	Follitropine bêta FbIU	Follitropine alpha Filled-by-Mass
Activité mentionnée	100 U.I.	75 U.I.
Nombre d'échantillons (lots)	13	8
Valeur moyenne (± DS)	99 ± 5 U.I.	76 ± 4 U.I.
Contenu effectif (± DS)	99 ± 5 %	93 ± 5 %
Minimum-maximum de la bioactivité	90–108 U.I.	70–82 U.I.
% CV (coefficient de variation*)	5,3 %	5,2 %

*Définition du coefficient de variation: déviation standard divisée par la valeur moyenne (moyenne arithmétique).

devant être prospective, ni non plus d'effectuer après coup des ajustements multiples statistiquement non révélateurs sans appliquer un facteur de correction correspondant pour cette méthode.

Lors de la planification scientifique correcte d'une étude clinique devant comparer deux ou trois médicaments, il convient de vérifier préalablement la concordance des lots – dans le cas de la rFSH, on choisira la bioactivité (U.I.) ou la masse (mg) – afin de pouvoir dans un deuxième temps calculer, selon l'étude, le nombre de cas nécessaires pour l'analyse des critères d'évaluation principaux. Or, toutes ces précautions ne sont pas mentionnées dans les études publiées.

Comme les données publiées à ce jour ne portent que sur une comparaison et des tests de l'activité de deux formulations de follitropine alpha (FbM et FbIU), la nécessité d'une comparaison entre l'activité de la follitropine alpha FbM et de la follitropine bêta (FbIU) s'impose.

Dans les études cliniques susmentionnées (encadré 2), la follitropine alpha FbM a été comparée à de la follitropine alpha FbIU et il en a été déduit des conclusions sur l'activité de la follitropine bêta (bioessai). Ceci n'est pas permis du fait de la très grande variabilité, comme le montre

Tableau 4: Variabilité des différents oligosaccharides de la follitropine bêta et de la follitropine alpha.

	Follitropine alfa	Follitropine bêta
Neutre	5,7 ± 1,4 %	1,4 ± 0,6 %
Monosialo	24,1 ± 2,0 %	27,5 ± 3,0 %
Disialo	49,5 ± 1,3 %	41,8 ± 1,1 %
Trisialo	16,0 ± 1,8 %	21,2 ± 1,7 %
Tétrasialo	4,7 ± 1,3 %	8,2 ± 1,5 %

le tableau 3. Il convient également de noter qu'une comparaison de la constance de la teneur (mg) entre des ampoules remplies selon la méthode des bioessais et des ampoules conditionnées selon la méthode de la quantification de la masse est possible, mais que pour le patient, seule la constance de la bioactivité est déterminante. La variation des résultats du bioessai avec la follitropine bêta était de moins de 5 % (Mulders et al 1997, 1999, 2005; Storrington et al 2002; Gordon et al 2005). On comprendra donc facilement qu'avec une telle variation de la bioactivité, la stimulation des patients est plus précise et plus efficace que si la variation était plus importante.

Mulders (Mulders et al 2005) a mesuré in vivo la bioactivité de 8 lots de follitropine alpha (provenant de 7 pays différents) pour lesquels étaient indiqué un contenu de 6 µg/ampoule avec 76 ± 4 U.I. par ampoule. Ceci signifie que ces lots contiennent

93 ± 5 % de la quantité indiquée. L'hypothèse était que 1 mg de follitropine alpha avait une activité de 13 645 U.I. (Bassett & Driebergen, 2005). 99 ± 5 U.I. de bioactivité par ampoule ont été mesurés in vivo selon la même procédure de test dans 13 lots de follitropine bêta. Ceci signifie qu'une ampoule qui devrait contenir 100 U.I. n'en contient que 99 ± 5 % (tableau 3). La variabilité de tous les bioessais était de 5 %.

On peut déduire de ces résultats que la quantité de follitropine bioactive est comparable dans les deux produits follitropine alpha et follitropine bêta. De plus, la variabilité des oligosaccharides neutres, monosialo, disialo, trisialo et tétrasialo des produits était comparable (voir tableau 4).

CONCLUSIONS

La constance entre les lots des deux formulations différentes de rFSH (follitropine alpha FbM et follitropine bêta FbIU) sont comparables au plan de la bioactivité. Trois études cliniques (encadré 2) qui montrent un présumé avantage clinique de la follitropine alpha (FbM) par rapport à la follitropine bêta (FbB) ne sont pas probantes du fait de déficiences méthodologiques.

Le facteur déterminant pour l'emploi de la FSH recombinante chez le patient est l'activité biologique et

partant, la constance de cette activité biologique.

Références :

- Balasch J et al. Outcome from consecutive assisted reproduction cycles in patients treated with recombinant follitropin alfa filled-by-bioassay and those treated with recombinant follitropin alfa filled-by-mass. *Reprod Biomed Online* 2004; 8: 408–13.
- Bassett RM, Driebergen R. Continued improvement in the quality and consistency of follitropin alfa, recombinant human FSH. *RBM Online* 2005; 10: 169–77.
- Burton et al. In vivo bioactivities and clearance patterns of highly purified human luteinizing hormone isoforms. *Endocrinology* 1996; 137: 4827–36.
- Cumming DA. Glycosylation of recombinant protein therapeutics: control and functional implications. *Glycobiology* 1991; 1: 115–30.
- De Leeuw et al. Structure-function relationship of recombinant follicle stimulating hormone (Puregon). *Mol Hum Reprod* 1996; 2: 361–9.
- Driebergen R, Baer G. Quantifications of follicle stimulating hormone (follitropin alfa): is in vivo bioassay still relevant in the recombinant age? *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 41–6.
- Gooch CF et al. The oligosaccharides of glycoproteins: bioprocess factors affecting oligosaccharide structure and their effect on glycoprotein properties. *Biotechnology* 1991; 9: 1347–55.
- Gordon K et al. Consistency of gonadotropin products. *RBM Online* 2005; 11: 115–6.
- Hugues J-N et al. Improvement in consistency of response to ovarian stimulation with recombinant human follicle stimulation hormone resulting from a new method for calibrating the therapeutic preparation *RBM online* 2002; 6: 185–90.
- Mulders JW et al. Prediction of the in vivo biological activity of human recombinant follicle stimulating hormone using quantitative iso-

electric focusing. *Biologicals* 1997; 25: 269–81.

Mulders JWM et al. Batch-to-batch consistency of recombinant FSH formulations. *ESHRE* 2005.

Olijve W et al. Molecular biology and biochemistry of human recombinant follicle stimulating hormone (Puregon). *Mol Hum Reprod* 1996; 2: 371–82.

Out HJ et al. The coming of wonders (letter). *Fertil Steril* 1997; 67: 411–3.

Parekh RB. Gene-expression-glycosylation. *Biologicals* 1994; 22: 113–9.

Steelman LS & Pohley FM. Assay of the follicle stimulating hormone based on the augmentation with human chorionic gonadotropin. *Endocrinology* 1953; 53: 604–16.

Storring et al. Physicochemical Methods for Predicting the Biological Potency of Recombinant Follicle Stimulating Hormone: An International Collaborative Study of Isoelectric Focusing and Capillary Zone Electrophoresis. *Biologicals* 2002; 30: 217–34.

Wolfenson C et al. Batch-to-batch consistency of human-derived gonadotropin preparations compared with recombinant preparations *RBM online* 2005; 10: 442–54.

Yeko T et al. Cumulative ovulation and pregnancy rates according to recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH) dosing: Comparison of a new formulation of Follitropin alfa in vials versus the standard formulation of follitropin alfa in ampules. *Fertil Steril* 2004; 82 (suppl 2): 119, Abst O-297.

Adresse pour toute correspondance:

Organon AG
Dr. Violette Villars-Pelzer
Churerstrasse 158
CH-8808 Pfäffikon SZ
Tel. 055/415 19 11
Fax 055/415 19 10
E-mail: v.villars@organon.ch

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)