

REF	Σ	SYSTEM
11731629 322	100	Elecsys 2010 MODULAR ANALYTICS E170 cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Lietuvių

Atkreipkite dėmesį

Paciento mėginyje gauta CEA reikšmė gali skirtis, priklausomai nuo naudoto tyrimo metodo. Todėl laboratorijos išvadose visada turi būti pateikta informacija apie tai, koks CEA tyrimo metodas buvo naudojamas. Jei buvo naudojami skirtingi tyrimo metodai, pacientų mėginiuose gautų CEA reikšmių negalima tiesiogiai lyginti tarpusavyje, tai gali būti klaidingų medicininių interpretacijų priežastis. Jei gydymo kontrolės metu CEA tyrimo metodika pasikeičia, iki metodikos pakeitimo gautos CEA reikšmės turi būti patvirtintos, lygiagrečiai atliekant matavimus abiem metodais.

Paskirtis

Imunologinis kiekybinis in vitro tyrimas, skirtas kiekybiniam karcinoembrioninio antigeno koncentracijos nustatymui žmogaus serume ir plazmoje. Be to, tyrimas yra skirtas atlikti serijiniams CEA matavimams stebint vėžiu sergančius pacientus.

Elektrochemiluminescencinis imunologinis tyrimas (angl. **electrochemiluminescence immunoassay-ECLIA**) yra skirtas naudoti Elecsys ir **cobas e** imunologiniuose analizatoriuose.

Santrauka

CEA yra monomerinis glikoproteinas (molekulinė masė - apytiksliai 180000 daltonų), turintis kintamą angliavandeninę dalį, sudarančią apie 45-60 %.¹

CEA, kaip ir AFP, priklauso karcinofetalinių antigenų grupei, kurie produkuojami embrioniniu ir fetaliniu laikotarpiu. CEA genų šeimą sudaro apie 17 aktyvių genų, skiriamų į 2 pogrupius.² Pirmojoje grupėje yra CEA ir nespecifiniai kryžminio reaktyvumo antigenai (angl. **Non-specific Cross-reacting Antigens, NCA**); antrąją grupę sudaro specifiniai nėštumo glikoproteinai (angl. **Pregnancy-Specific Glycoproteins, PSG**).

CEA daugiausiai aptinkamas vaisiaus virškinamajame trakte ir vaisiaus serume. Nedideli jo kiekiai taip pat aptinkami sveikų suaugusių asmenų žarnyno, kasos ir kepenų audiniuose. CEA susidarymas po gimimo yra slopinamas, todėl sveikų suaugusiųjų serume CEA reikšmės yra sunku išmatuoti.

Didelės CEA koncentracijos dažnai aptinkamos kolorektalinės adekarcinomos atvejais.³ Nedidelis ir vidutinis CEA padidėjimas (retai > 10 ng/mL) pasitaiko 20-50 % gerybinių žarnyno, kasos, kepenų ir plaučių ligų atvejų (pvz., sergant kepenų ciroze, lėtiniu hepatitu, pankreatitu, opinio kolito, Krono liga, plaučių emfizema).⁴ Rūkantiems CEA koncentracija taip pat padidėjusi.

Pagrindinė CEA nustatymo indikacija yra sergančiųjų kolorektaline karcinoma stebėjimas po gydymo ir atsako į gydymą kontrolė.

Nerekomenduojama CEA nustatinėti atliekant atrankinius vėžio tyrimus bendroje populiacijoje. Esant normaliai CEA koncentracijai negalima visiškai atmesti piktybinės ligos tikimybės.

Antikūnai reaguoją su CEA (kaip beveik visuose CEA tyrimo metodikose) ir su mekonijaus antigenu (NCA2).⁵ Kryžminis reaktyvumas su NCA1 siekia 0.7 %.

Reaktyvūs CEA epitopai yra įvardinti, o turimi monokloniniai antikūnai suskirstyti į 6 epitopų grupes.^{6,7} Elecsys CEA tyrime naudojami antikūnai reaguoją su 2 ir 5 epitopais.

Tyrimo principas

Sluoksninės struktūros principas. Bendra tyrimo trukmė: 18 minučių.

- 1-oji inkubacija: 10 µL mėginio, biotilintas monokloninis CEA-specifinis antikūnas ir monokloninis CEA-specifinis antikūnas, žymėtas rutenio kompleksu⁸, reaguoją, sudarydami sluoksninės struktūros kompleksą.

- 2-oji inkubacija: Pridėjus streptavidinu dengtų mikrodalelių, sąveikaujant biotinui ir streptavidinui, kompleksas prisijungia prie kietosios fazės.
- Reakcijos mišinys įsiurbiamas į matavimo kamerą, kurioje ant elektrodo paviršiaus magnetiniu būdu surenkamos mikrodalės. Nesurištos medžiagos pašalinamos naudojant ProCell/ProCell M. Prie elektrodo prijungus elektros srovę skatinama chemoluminescencinė emisija, kurios dydis išmatuojamas fotodaugintuvu.
- Rezultatai nustatomi iš kalibravimo kreivės, kuri kiekvienam analizatoriui generuojama iš 2 taškų kalibravimo ir iš pagrindinės kreivės, pateikiamos su reagentų brūkšninio kodu.

a) Tri(2,2'-bipiridil)rutenio(II)-kompleksas (Ru(bpy)₃²⁺)

Reagentai - darbiniai tirpalai

Ši reagentų stovo pakuotė yra pavadinta CEA.

- M Streptavidinu dengtos mikrodalės (permatomas dangtelis), 1 buteliukas, 8 mL:
Streptavidinu dengtos mikrodalės, 0.72 mg/mL; konservantas.
- R1 Anti-CEA-Ab~biotinas (pilkas dangtelis), 1 buteliukas, 10 mL:
Biotilinti monokloniniai anti-CEA antikūnai (pelės/žmogaus) 3.0 mg/L; fosfatinis buferis 100 mmol/L, pH 6.0; konservantas.
- R2 Anti-CEA-Ab~Ru(bpy)₃²⁺ (juodas dangtelis), 1 buteliukas, 8 mL:
Monokloniniai anti-CEA antikūnai (pelės), žymėti rutenio kompleksu 4.0 mg/L; fosfato buferis 100 mmol/L, pH 6.5; konservantas.

Atsargumo priemonės ir įspėjimai

Skirta naudoti in vitro diagnostikai.

Laikykites įprastų atsargumo priemonių, būtinų dirbant su visais laboratorijos reagentais.

Visos atliekos turi būti tvarkomos laikantis vietos reikalavimų.

Saugos duomenų lapas pateikiamas profesionaliems naudotojams paprašius.

Dirbdami su visų rūšių reagentais ir mėginiais (mėginiais, kalibratoriais ir kontrolinėmis medžiagomis) venkite putų susidarymo.

Reagentų paruošimas

Visi rinkinio reagentai paruošti naudojimui, jų negalima naudoti atskirai nuo rinkinio.

Visa informacija, reikalinga tinkamam tyrimo atlikimui, gali būti nuskaitoma nuo atitinkamo reagento brūkšninio kodo.

Laikymo sąlygos ir stabilumas

Laikyti 2-8 °C temperatūroje.

Neužšaldykite.

Laikykite Elecsys reagentų rinkinį **statmenai**, kad mikrodalės būtų visiškai prieinamos prieš procedūrą atliekamo automatinio maišymo metu.

Stabilumas:	
neatidarius, 2-8 °C temperatūroje	iki nurodytos galiojimo datos
atidarius, 2-8 °C temperatūroje	12 savičių
Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 411 ir cobas e 601	6 savaitės
cobas e 602	4 savaitės

Mėginių surinkimas ir paruošimas

Buvo patikrinti ir yra priimtini tik toliau išvardyti mėginiai.

Karcinoembrioninis antigenas

Serumas surenkamas į standartinius mėgintuvėlius arba mėgintuvėlius su skiriančiuoju geliu.

Li-heparino, Na-heparino, K₃-EDTA ir natrio citrato plazma. Naudojant natrio citratą, rezultatus reikia koreguoti + 10 %.

Kriterijus: vertės atsikartojimas 90-110 % serumo reikšmių ribose arba nuokrypis 0.9-1.1 + sankirtos taškas $\leq \pm 2x$ analitinio jautrumo (LDL) + koreliacijos koeficientas > 0.95 .

Stabilus 7 dienas 2-8 °C temperatūroje, 6 mėnesius -20 °C temperatūroje.⁸

Išvardintų rūšių mėginiai buvo tiriami, pasirinkus tyrimo metu rinkoje buvusius mėgintuvėlius, t.y. nebuvo patikrinti visų gamintojų mėgintuvėliai. Įvairių gamintojų mėginių surinkimo sistemose gali būti skirtingų medžiagų, kurios kai kuriais atvejais gali paveikti tyrimo rezultatus. Jei mėginius apdorojate pirminiuose mėgintuvėliuose (mėginių surinkimo sistemose), laikykitės mėgintuvėlių gamintojo instrukcijų.

Prieš atlikdami tyrimą, mėginius su nuosėdomis centrifuguokite.

Nenaudokite mėginių, inaktyvintų dėl karščio poveikio.

Nenaudokite mėginių ir kontrolių, kurių stabilizavimui buvo naudotas azidas.

Užtikrinkite, kad mėginiai, kalibratoriai ir kontrolinės medžiagos prieš matavimą būtų 20-25 °C temperatūros.

Dėl galimo garavimo poveikio, mėginių, kalibratorių ir kontrolių matavimai analizatoriuose turėtų būti atlikti per 2 valandas.

Pateiktos medžiagos

Apie reagentus skaitykite skyriuje „Reagentai - darbiniai tirpalai“.

Reikalingos (bet nepateikiamos) medžiagos

- [REF] 11731645322, CEA CalSet, 4 x 1 mL
- [REF] 11776452122, PreciControl Tumor Marker, skirtas 2 x 3 mL kiekvienam iš PreciControl Tumor Marker 1 ir 2 arba [REF] 11731416190, PreciControl Universal, skirtas 2 x 3 mL kiekvienam iš PreciControl Universal 1 ir 2
- [REF] 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 mL mėginių skiediklis arba [REF] 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 mL mėginių skiediklis
- Bendra laboratorijos įranga
- Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170 arba **cobas e** analizatorius

Elecsys 2010 ir **cobas e** 411 analizatorių priedai:

- [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL sistemos buferis
 - [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL matavimo kameros valymo tirpalas
 - [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL plovimui skirtas vandens priedas
 - [REF] 11933159001, Adapter for SysClean, adapteris
 - [REF] 11706802001, Elecsys 2010 AssayCup, 60 x 60 reakcijų indeliai
 - [REF] 11706799001, Elecsys 2010 AssayTip, 30 x 120 pipetų antgaliai
- MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e** 601 ir **cobas e** 602 analizatorių priedai:
- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L sistemos buferis
 - [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L matavimo kameros valymo tirpalas
 - [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 puodelių ProCell M ir CleanCell M paruošiamajam sušildymui prieš naudojimą
 - [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL valymo tirpalas finalizavimo etapui ir praplovimui reagentų keitimo metu
 - [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup Combimagazine M, 48 dėtuvių x 84 reakcijos indeliai ar pipetų antgaliai, atliekų maišeliai
 - [REF] 03023150001, WasteLiner, atliekų maišeliai
 - [REF] 03027651001, SysClean Adapter M, adapteris

Priedai visiems analizatoriams:

- [REF] 11298500316, Elecsys SysClean, 5 x 100 mL sistemos valymo tirpalas

Tyrimas

Kad tyrimas būtų atliktas tinkamai, laikykitės šiame dokumente pateiktų analizatoriaus naudojimo instrukcijų. Specifines analizatoriaus tyrimo instrukcijas skaitykite atitinkamame naudotojo vadove.

Mikrodalelės pakartotinai suspenduojamos automatiškai, prieš panaudojimą. Specifinius tyrimo parametrus nuskaitykite iš reagento brūkšninio kodo. Išimtiniais atvejais, kai neįmanoma nuskaityti brūkšninio kodo, įveskite 15-os ženklų skaitmenų seką.

Atvėsintus reagentus sušildykite iki maždaug 20 °C temperatūros ir įstatykite į analizatoriaus reagentų diską (20 °C). Venkite putų susidarymo. Sistema automatiškai reguliuoja reagentų temperatūrą ir buteliukų atidarymą/uždarymą.

Kalibravimas

Atsekamumas: Šis metodas standartizuotas pagal 1-ąjį PSO TPP (tarptautinį pamatinį preparatą) pamatinis etalonas 73/601.

Kiekviename Elecsys reagentų rinkinyje yra etiketė su brūkšninio kodo, joje – konkreti tam tikros reagentų partijos kalibravimui reikalinga informacija. Numatytoji pagrindinė kreivė yra pritaikoma analizatoriui, naudojant atitinkamą CalSet.

Kalibravimo dažnis: kalibravimas turi būti atliekamas po vieną kartą su kiekviena reagentų partija, naudojant šviežią reagentą (t. y. praėjus ne daugiau nei 24 valandoms nuo reagentų rinkinio registravimo analizatoriuje). Kalibravimo atnaujinimas rekomenduojamas:

- po 1 mėnesio (28 dienų), naudojant tos pačios partijos reagentus
- po 7 dienų (analizatoriuje naudojant tą patį reagentų rinkinį)
- pagal poreikį: pvz.: jei kokybės kontrolės rezultatai nepatenka į nurodytas ribas

Kokybės kontrolė

Kokybės kontrolei naudokite PreciControl Tumor Marker arba PreciControl Universal.

Papildomai galima naudoti kitą tinkamą kontrolinę medžiagą.

Skirtingiems koncentracijų intervalams skirtos kontrolės turėtų būti atliekamos atskirai (kiekviena) bent kartą per 24 valandas, kai tyrimas yra naudojamas; vieną kartą - vienam reagentų rinkiniui, taip pat po kiekvieno kalibravimo.

Kontrolės intervalai ir apribojimai turėtų atitikti kiekvienos laboratorijos individualius reikalavimus. Gautos reikšmės turėtų patekti į nustatytas ribas. Kiekviena laboratorija turi numatyti korekcines priemones, kurių reiktų imtis, reikšmėms nepatekus į nustatytas ribas.

Vadovaukitės nustatytais valstybiniais ir vietiniais reikalavimais kokybės kontrolei užtikrinti.

Skaiciavimas

Analizatorius automatiškai paskaiciuoja kiekvieno mėginio analitės koncentraciją (ng/mL arba µg/L).

1 ng/mL CEA atitinka 16.9 mIU/mL.

Apribojimai - poveikiai

Tyrimui įtakos neturi: gelta (bilirubinas $< 1129 \mu\text{mol/L}$ arba $< 66 \text{ mg/dL}$), hemolizė (Hb $< 1.4 \text{ mmol/L}$ arba $< 2.2 \text{ g/dL}$), lipemija (intralipidai $< 1500 \text{ mg/dL}$) ir biotinas ($< 491 \text{ nmol/L}$ arba $< 120 \text{ ng/mL}$).

Kriterijus: atkartojamumas $\pm 10 \%$ pradinės reikšmės ribose.

Pacientams, gydomiems didelėmis biotino dozėmis (t.y. $> 5 \text{ mg/parai}$), kraujo mėginį galima imti praėjus ne mažiau kaip 8 valandoms po paskutinės biotino dozės suvartojimo.

Reumatoidinio faktoriaus įtaka nebuvo pastebėta, kai jo koncentracija siekė iki 1500 IU/mL .

Didelės dozės „kablo“ efektas nepasireiškia, kai CEA koncentracija yra iki 200000 ng/mL .

Buvo atlikti in vitro tyrimai su 26 dažniausiai naudojamais medikamentais. Poveikis tyrimui nebuvo nustatytas.

Retais atvejais gali pasitaikyti trukdžių dėl ypač didelių specifinių tyrimo antikūnų, rutenio ar streptavidino antikūnų titrų. Šių trukdžių įtaką sumažina tam pritaikyta tyrimo procedūra.

Diagnozuojant, rezultatai visada turėtų būti vertinami kartu su paciento anamneze, fizinio ištyrimo duomenimis ir kitais radiniais.

Apribojimai ir reikšmių ribos**Matavimų ribos**

0.200-1000 ng/mL (apibrėžtas apatinė nustatymo riba ir pagrindinės kreivės maksimumu). Reikšmės, esančios žemiau nustatymo ribos, yra pateikiamos, kaip < 0.200 ng/mL. Reikšmės, esančios virš matavimų ribos, yra pateikiamos, kaip > 1000 ng/mL (arba iki 50000 ng/mL 50 kartų atskiestuose mėginiuose).

Matavimo reikšmių apatinės ribos*Apatinė tyrimo nustatymo riba*

Apatinė nustatymo riba: 0.20 ng/mL

Apatinė nustatymo riba parodo žemiausią išmatuojamą analitės koncentraciją, kurią galima atskirti nuo nulio. Ji apskaičiuojama kaip reikšmė, esanti dviem standartiniais nuokrypiais aukščiau žemiausio standarto (pagrindinis kalibratorius, standartas 1 + 2 SD, atkartojamumo tyrimas, n = 21).

Skiedimas

Mėginiai, kurių CEA koncentracijos yra aukščiau matavimų ribos, gali būti skiedžiami Diluent Universal skiedikliu. Rekomenduojamas atskiedimo santykis yra 1:50 (nustatomas automatiškai MODULAR ANALYTICS E170, Elecsys 2010 arba cobas e analizatoriuose arba rankiniu būdu). Atskiesto mėginio koncentracija turi būti > 20 ng/mL.

Po rankiniu būdu atliekamo skiedimo rezultatą padauginkite iš skiedimo koeficiento.

Po atskiedimo analizatoriuje, MODULAR ANALYTICS E170, Elecsys 2010 ir cobas e programa automatiškai įvertina atskiedimą skaičiuojant mėginio koncentraciją.

Tikėtinės reikšmės

Elecsys CEA tyrimo studijos buvo atliktos su 352 sveikais tiriamaisiais. Buvo gauti šie rezultatai: Buvo gauti šie rezultatai:

	Visi tiriamieji		Nerūkantieji (rūkė praityje / niekada nerūkė)		Rūkantieji (šiuo metu)	
	20-69	40-69	20-69	40-69	20-69	40-69
Amžius (metais)	20-69	40-69	20-69	40-69	20-69	40-69
95-oji procentilė (ng/mL)	4.7	5.2	3.8	5.0	5.5	6.5
N	352	203	242	154	110	49

Kiekviena laboratorija turėtų įvertinti tikėtinų reikšmių tinkamumą savų pacientų populiacijai ir, jei būtina, nustatyti savo rekomenduojamas reikšmes.

Specifiniai tyrimo atlikimo duomenys

Toliau pateikiami atitinkamų analizatorių tyrimo charakteristikų duomenys. Atskirose laboratorijose gauti rezultatai gali skirtis.

Glaudumas

Glaudumas buvo nustatytas, naudojant Elecsys reagentus, žmogaus serumų mišinį ir kontroles, pagal modifikuotą CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) metodiką (EP5-A): 6 kartus per dieną, 10 dienų (n = 60); tyrimo atkartojamumas su MODULAR ANALYTICS E170 analizatoriumi, n = 21. Buvo gauti šie rezultatai:

Elecsys 2010 ir cobas e 411 analizatoriai					
	Atkartojamumas			Tarpinis glaudumas	
Mėginys	Vidurkis ng/mL	SN ng/mL	CV %	SN ng/mL	CV %
Žmogaus serumas 1	2.2	0.11	5.0	0.12	5.4
Žmogaus serumas 2	19.6	0.32	1.6	0.44	2.3
Žmogaus serumas 3	528	6.82	1.3	10.6	2.0
PreciControl TM ^{b)} 1	4.9	0.12	2.5	0.18	3.6
PreciControl TM2	34.1	0.58	1.7	1.02	3.0

b) TM = Tumor Marker

MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 ir cobas e 602 analizatoriai						
	Atkartojamumas			Tarpinis glaudumas		
Mėginys	Vidurkis ng/mL	SN ng/mL	CV %	Vidurkis ng/mL	SN ng/mL	CV %
Žmogaus serumas 1	3.32	0.05	1.3	3.90	0.18	4.7
Žmogaus serumas 2	225	2.53	1.0	252	11.6	4.6
Žmogaus serumas 3	626	11.8	1.9	699	34.8	5.0
PreciControl TM1	4.38	0.10	2.5	4.74	0.24	5.1
PreciControl TM2	33.8	0.73	2.0	34.9	1.71	4.9

Metodų palyginimas

Palyginus Elecsys CEA tyrimą (y) su Enzymun-Test CEA metodu (x), naudojant klinikinius mėginius, gautos tokios koreliacijos:

Tirtų mėginių skaičius: 108

Passing/Bablok⁹ Tiesinė regresija

y = 0.91x + 0.06

y = 0.90x + 0.04

r = 0.913

r = 0.992

Mėginių koncentracijų reikšmės buvo apytiksliai nuo 0.7 iki 52 ng/mL.

Analitinis specifiskumas

Su naudotais monokloniniais antikūniais buvo gautos tokios kryžminės reakcijos:

NCA1 < 0.7 %, NCA2 72 %.

Su AFP ir α₁-rūgščių gliukoproteinu kryžminės reakcijos nebuvo nustatytos.

Galimų kryžminių reakcijų su plaučių bei kepenų gliukoproteinais tyrimai nebuvo atlikti.

Nuorodos


- Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor-specific antigen in human colonic carcinomata. J Exp Med 1965;121:(3)439.
- Thompson JA. Molecular cloning and expression of carcinoembryonic antigen gene family members. Tumor Biol 1995;16:10-16.
- Ballesta AM, Molina R, Filella X, et al. Carcinoembryonic Antigen in Staging and Follow-up of Patients with Solid Tumors. Tumor Biol 1995;16:32-41.
- Sell SS. Serological Cancer Markers. Humana Press 1992; ISBN 0-89603-209-4.
- Kuroki M, Haruno M, Arakawa F, et al. Reaction profiles of seven enzyme immunoassay kits for carcinoembryonic antigen (CEA) analyzed with purified preparations of CEA and related normal antigens. Clin Biochem 1992;25:29-35.
- Hammarström S, Shively JE, Paxton RJ, et al. Antigenic sites in carcinoembryonic antigen. Cancer Research 1989;49:4852-4858.
- Bormer OP, Thrane-Steen K. Epitope group specificity of six immunoassays for carcino-embryonic antigen. Tumor Biol 1991;12:9-15.
- Guder WG, Narayanan S, Wisser H, et al. List of Analytes; Pre-analytical Variables. Brochure in: Samples: From the Patient to the Laboratory. GIT-Verlag, Darmstadt 1996;10. ISBN 3-928865-22-6.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

Išsamesnės informacijos ieškokite jus dominančio analizatoriaus naudotojo vadove, atitinkamuose pritaikymo aprašuose, produkto informacijoje ir visų reikiamų komponentų pakuočių informaciniuose lapeliuose (jeigu jie prieinami jūsų šalyje).

Šiuose informaciniuose lapeliuose kaip dešimtainės trupmenos skyriklis visada naudojamas taškas, skiriantis sveikąjį skaičių nuo dešimtainės trupmenos skaitmenų. Tūkstančių skyrikliai nenaudojami.

CEA**Karcinoembrioninis antigenas****cobas®****Simboliai**

Roche Diagnostics papildomai naudoja šiuos simbolius ir ženklus, be išvardintų standarte ISO 15223-1.

CONTENT	Rinkinio turinys
SYSTEM	Analizatoriai/instrumentai, su kuriais gali būti naudojami reagentai
REAGENT	Reagentas
CALIBRATOR	Kalibratorius
	Tūris po atskiedimo arba maišymo

Reikšmingi papildymai ar pakeitimai yra pažymėti pakeitimų juosta paraštėje.

© 2013, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com

