

CYFRA 21-1

CYFRA 21-1

11820966 122

100 testes

cobas

Português

Nota

O valor do CYFRA 21-1 medido na amostra de um paciente pode variar consoante o procedimento de teste utilizado. Por isso, o resultado laboratorial deve sempre incluir uma declaração sobre o método de doseamento de CYFRA 21-1 utilizado. Os valores de CYFRA 21-1 obtidos nas amostras de pacientes através de outros procedimentos de teste não podem ser comparados directamente uns com os outros, pois podem originar interpretações médicas erróneas. Quando se muda de procedimento de doseamento de CYFRA 21-1 durante a monitorização da terapêutica, os valores de CYFRA 21-1 obtidos com o novo procedimento devem ser confirmados através de medições paralelas com ambos os métodos.

Função

Imunoensaio para a determinação quantitativa in vitro de fragmentos da citoqueratina 19 em soro e plasma humanos. O imunoensaio de electroquimioluminescência (electrochemiluminescence immunoassay ou "ECLIA") foi concebido para ser utilizado nos analisadores de imunoensaios Elecsys 1010/2010 e MODULAR ANALYTICS E170 (Módulo Elecsys) da Roche.

Características

As citoqueratinas são proteínas estruturais que formam subunidades de filamentos intermediários epiteliais. Foram identificados até ao momento vinte polipéptidos de citoqueratina diferentes. Devido aos seus padrões de distribuição específicos, são especialmente adequados para serem utilizados como marcadores de diferenciação em patologias tumorais. Os polipéptidos de citoqueratina intactos são pouco solúveis, mas é possível detectar fragmentos solúveis no soro.^{1,2,3,4}

Com a ajuda de dois anticorpos monoclonais específicos (KS 19.1 e BM 19.21), o teste CYFRA 21-1 mede um fragmento da citoqueratina 19 que tenha um peso molecular de aprox. 30 000 daltons.⁵

A principal indicação do teste CYFRA 21-1 é a monitorização da evolução do carcinoma pulmonar das células não pequenas (non-small cell lung cancer, NSCLC).^{2,5,6}

O CYFRA 21-1 também é adequado para a monitorização da evolução do cancro da bexiga mioinvasivo.⁷

O teste CYFRA 21-1 apresenta uma boa especificidade relativamente às doenças pulmonares benignas (pneumonia, sarcoidose, tuberculose, bronquite crónica, asma brônquica, enfisema).^{8,9}

Raramente, encontram-se valores ligeiramente elevados (até 10 ng/ml) em determinadas doenças benignas do fígado e na insuficiência renal. Não existe nenhuma correlação com o sexo, a idade ou o tabagismo.¹⁰

Os valores também não são afectados pela gravidez. O diagnóstico primário de carcinoma pulmonar deve ser feito com base em sintomatologia clínica, exames imagiológicos ou procedimentos endoscópicos e resultados intraoperatórios.

Um foco circular pouco nítido no pulmão, associado a valores de CYFRA 21-1 > 30 ng/ml, indica uma elevada probabilidade de existência de carcinoma brônquico primário.

Níveis séricos elevados de CYFRA 21-1 indicam um tumor num estadio avançado e mau prognóstico.¹¹ Um valor normal ou apenas ligeiramente elevado não exclui a presença de um tumor.

A terapêutica bem sucedida é documentada por uma descida rápida do nível sérico de CYFRA 21-1 para o intervalo normal. Um valor constante de CYFRA 21-1 ou uma diminuição ligeira ou lenta do valor de CYFRA 21-1 indica remoção incompleta de um tumor ou a presença de múltiplos tumores com as correspondentes consequências em termos terapêuticos e de prognóstico. A progressão da doença é frequentemente demonstrada mais precocemente por um aumento dos valores de CYFRA 21-1 do que pela sintomatologia clínica e pelos exames imagiológicos.

Princípio do teste

Técnica de sandwich. Duração total do ensaio: 18 minutos.

- 1ª incubação: 20 µl de amostra, um anticorpo monoclonal citoqueratina 19 específico e um anticorpo monoclonal citoqueratina 19 específico marcado com complexo de ruténio^a reagem entre si e formam um complexo sandwich.

- 2ª incubação: Após a incorporação das micropartículas revestidas de estreptavidina, o complexo formado liga-se à fase sólida pela interacção da biotina e da estreptavidina.
- A mistura de reacção é aspirada para a célula de leitura, onde as micropartículas são fixadas magneticamente à superfície do eléctrodo. Os elementos não ligados são então removidos com ProCell. A aplicação de uma corrente eléctrica ao eléctrodo induz uma emissão quimioluminescente que é medida por um fotomultiplicador.
- Os resultados são determinados com base numa curva de calibração, que é gerada especificamente pelo analisador por uma calibração de 2 pontos, e uma curva principal incluída no código de barras do reagente.

a) Complexo Tris(2,2'-bipiridil)ruténio(II) (Ru(bpy)₃²⁺)

Reagentes - soluções de trabalho

Dispositivo de reagentes Elecsys CYFRA 21-1, Ref. 11820966 - 100 testes

- M Micropartículas revestidas de estreptavidina (tampa transparente), 1 frasco, 6,5 ml:
Micropartículas revestidas de estreptavidina, 0,72 mg/ml, capacidade de fixação: 470 ng biotina/mg micropartículas; conservante.
- R1 Anticorpo anti-citoqueratina 19~biotina (tampa cinzenta), 1 frasco, 10 ml:
Anticorpos monoclonais biotinilados anti-citoqueratina 19 (KS 19.1; ratinho) 1,5 mg/l; tampão fosfato 100 mmol/l, pH 7,2; conservante.
- R2 Anticorpo anti-citoqueratina 19~Ru(bpy)₃²⁺ (tampa preta), 1 frasco, 10 ml:
Anticorpo monoclonal anti-citoqueratina 19 (BM 19.21; ratinho) marcado com complexo de ruténio 2 mg/l; tampão fosfato 100 mmol/l, pH 7,2; conservante.

Precauções e advertências

Para utilização em diagnóstico in vitro.

Respeite as precauções normais de manuseamento de reagentes laboratoriais.

Elimine todos os resíduos de acordo com os regulamentos locais.

Ficha de segurança fornecida a pedido, para uso profissional.

Evite a formação de espuma com todos os reagentes e com todo o tipo de amostras (amostras de pacientes, calibradores e controlos).

Preparação dos reagentes

Os reagentes do dispositivo foram incluídos numa unidade pronta a ser utilizada que não pode ser separada.

Toda a informação necessária ao correcto funcionamento é introduzida no analisador através dos respectivos códigos de barras do reagente.

Conservação e estabilidade

Conservar a 2-8°C.

Coloque o dispositivo de reagentes Elecsys CYFRA 21-1 **na vertical** para assegurar a total disponibilidade das micropartículas durante a mistura automática, antes da utilização.

Estabilidade:

em frasco fechado a 2-8°C:	até ao fim do prazo de validade indicado
após abertura a 2-8°C:	12 semanas
no analisador	8 semanas
MODULAR ANALYTICS E170:	
no analisador Elecsys 2010:	8 semanas
no analisador Elecsys 1010:	4 semanas (guardado alternadamente no frigorífico e no analisador - temperatura ambiente 20-25°C; até 20 horas no total quando aberto)

Colheita e preparação das amostras

Apenas as amostras indicadas em seguida foram testadas e consideradas aceitáveis.

O soro é colhido utilizando tubos de amostra padrão.

Plasma tratado com heparina-Li, -Na, EDTA-K₃ e citrato de sódio. Se for utilizado citrato de sódio, os resultados têm de ser corrigidos em + 10%.

Critério: Recuperação dentro de 90-110% do valor sérico ou declive 0,9-1,1 + intercepção dentro de < ± 2 x sensibilidade analítica + coeficiente de correlação > 0,95.

Estabilidade: 4 semanas a 2-8°C, 6 meses a -20°C. Congelar apenas uma vez.¹²



As amostras devem ser homogeneizadas rodando cuidadosamente ou num agitador de tubos (máx. 5 min). A homogeneização das amostras utilizando vórtex tem de ser limitada a um máximo de 5 segundos. Tempos de homogeneização mais longos dão origem a valores mais baixos.

A contaminação da amostra com saliva dá origem a resultados falsamente elevados.¹²

Os diferentes tipos de amostras incluídos na lista foram testados com base numa selecção de tubos de colheita de amostras comercialmente disponíveis na altura em que o teste foi realizado, i.e. nem todos os tubos dos diferentes fabricantes disponíveis no mercado foram testados. Os sistemas de colheita de amostras de diferentes fabricantes podem, por sua vez, conter materiais diferentes que, em alguns casos, podem afectar os resultados dos testes. Ao utilizar amostras em tubos primários (sistemas de colheita de amostras), consulte as instruções do fabricante dos tubos.

As amostras que contêm precipitado têm de ser centrifugadas antes da realização do ensaio. Não utilize amostras inactivadas por calor. Não utilize amostras e controlos estabilizados com azida.

Antes da determinação, certifique-se de que as amostras dos pacientes, os calibradores e os controlos estão à temperatura ambiente (20-25°C).

Devido a possíveis efeitos de evaporação, as amostras, os calibradores e os controlos colocados no analisador deverão ser analisados no prazo de duas horas.

Materiais fornecidos

Consulte a secção "Reagentes - soluções de trabalho".

Materiais necessários (mas não fornecidos)

- Ref. 11820974, Elecsys CYFRA 21-1 CalSet, para 4 x 1 ml
- Ref. 11776452, Elecsys PreciControl Tumor Marker, para 2 x 3 ml cada de PreciControl Tumor Marker 1 e 2
- Ref. 11732277, Elecsys Diluent Universal, 2 x 18 ml de diluente de amostras ou Ref. 03183971, Elecsys Diluent Universal, 2 x 40 ml de diluente de amostras
- Equipamento normal de laboratório
- Analisadores Elecsys 1010/2010 ou MODULAR ANALYTICS E170

Acessórios para os analisadores Elecsys 1010 e 2010:

- Ref. 11662988, Elecsys ProCell, 6 x 380 ml de tampão do sistema
- Ref. 11662970, Elecsys CleanCell, 6 x 380 ml de solução de limpeza para a célula de leitura
- Ref. 11930346, Elecsys SysWash, 1 x 500 ml de aditivo para água de lavagem
- Ref. 11933159, Adaptador para SysClean
- Ref. 11706829, Elecsys 1010 AssayCup, 12 x 32 cuvetes de reacção ou Ref. 11706802, Elecsys 2010 AssayCup, 60 x 60 de cuvetes de reacção
- Ref. 11706799, Elecsys 2010 AssayTip, 30 x 120 pontas de pipeta

Acessórios para o analisador MODULAR ANALYTICS E170:

- Ref. 12135019, ProCell M, 1 x 2 l de tampão do sistema
- Ref. 12135027, CleanCell M, 1 x 2 l de solução de limpeza para a célula de leitura
- Ref. 03023141, PC/CC-Cups, 50 cuvetes para pré-aquecimento do ProCell M e do CleanCell M antes de usar
- Ref. 03005712, ProbeWash M, 12 x 70 ml de solução de limpeza para finalização da análise e lavagem durante a mudança de reagentes
- Ref. 12102137, AssayTip/AssayCup Combimagazine M, 48 tabuleiros x 84 cuvetes de reacção ou pontas de pipeta, sacos para lixo
- Ref. 03023150, Wasteliner, sacos para lixo
- Ref. 03027651, SysClean Adapter M

Acessórios para todos os analisadores:

- Ref. 11298500, Elecsys SysClean, 5 x 100 ml de solução de limpeza do sistema

Realização do ensaio

Para assegurar a correcta execução do ensaio, é importante cumprir as instruções fornecidas neste documento para o analisador utilizado. Consulte o manual do operador apropriado para obter informações mais específicas sobre o ensaio feito no analisador.

A ressuspensão das micropartículas é efectuada automaticamente antes de usar. Introduza os parâmetros específicos do teste através

dos códigos de barras dos reagentes. Se, em algum caso excepcional, não for possível ler o código de barras, o código numérico de 15 dígitos deverá ser introduzido manualmente.

Analisadores MODULAR ANALYTICS E170 e Elecsys 2010: Eleve a temperatura dos reagentes refrigerados até aprox. 20°C e coloque-os no disco dos reagentes (20°C) do analisador. Evite a formação de espuma. O sistema regula **automaticamente** a temperatura dos reagentes e a abertura/fecho dos frascos.

Analisador Elecsys 1010: Eleve a temperatura dos reagentes refrigerados até aprox. 20-25°C e coloque-os no disco dos reagentes/amostras do analisador (temperatura ambiente a 20-25°C). Evite a formação de espuma. **Abra** as tampas dos frascos **manualmente** antes de usar e **feche manualmente** depois de usar. Conserve a 2-8°C depois de usar.

Calibração

Rastreabilidade: Este método foi padronizado contra o método Enzymun-Test CYFRA 21-1.

Cada dispositivo de reagentes do teste Elecsys CYFRA 21-1 contém um código de barras com informações específicas para a calibração do lote de reagentes em questão. A curva principal previamente definida é adaptada ao analisador através do Elecsys CYFRA 21-1 CalSet.

Frequência das calibrações: Uma calibração por lote de reagentes utilizando reagente recém-colocado (i.e., dentro de um máximo de 24 horas após ter sido registado no analisador). Devem ser feitas as seguintes recalibrações:

Analisadores MODULAR ANALYTICS E170 e Elecsys 2010:

- passado 1 mês (28 dias) quando se utiliza o mesmo lote de reagentes
- passados 7 dias (quando se utiliza o mesmo dispositivo de reagentes no analisador)

Analisador Elecsys 1010:

- com cada dispositivo de reagentes
- passados 7 dias (temperatura ambiente de 20-25°C)
- passados 3 dias (temperatura ambiente de 25-32°C)

Para todos os analisadores:

- conforme necessário: p. ex., em resultados de ensaios de controlo de qualidade fora dos limites especificados.

Controlo de qualidade

Para o controlo de qualidade, utilize o Elecsys PreciControl Tumor Marker 1 e 2. Adicionalmente pode ser utilizado outro material de controlo adequado.

Efectue os controlos dos diversos intervalos de concentração como determinações simples, pelo menos uma vez em cada 24 horas, quando o teste estiver a ser utilizado, uma vez por dispositivo de reagentes e a seguir a cada calibração. Os intervalos e limites de controlo devem ser adaptados às exigências específicas de cada laboratório. Os valores obtidos devem situar-se dentro dos limites definidos.

Cada laboratório deve estabelecer as medidas correctivas a tomar no caso de os valores se situarem fora dos limites.

Cálculo

O analisador calcula automaticamente a concentração do analito de cada amostra (em ng/ml ou µg/l).

Limitações – interferências

O ensaio não é afectado pela icterícia (bilirrubina < 1.112 µmol/l ou < 65 mg/dl), hemólise (Hb < 0,93 mmol/l ou < 1,5 g/dl), lipemia (Intralipid < 1.500 mg/dl) e biotina < 205 nmol/l ou < 50 ng/ml.

Critério: recuperação dentro de ± 10% do valor inicial.

Nos doentes em tratamento com doses elevadas de biotina (i.e.

> 5 mg/dia), as amostras só deverão ser colhidas no mínimo 8 horas após a última administração de biotina.

Não foi observada interferência do factor reumatóide até uma concentração de 1.500 UI/ml.

Não foi observado qualquer efeito "high-dose hook" em concentrações de CYFRA 21-1 até 2.000 ng/ml.

Foram efectuados testes in vitro com 28 fármacos frequentemente utilizados.

Não se encontrou qualquer interferência com o ensaio.

Tal como acontece com todos os testes que contêm anticorpos monoclonais de rato, este teste pode produzir resultados errados em amostras colhidas em pacientes tratados com este tipo de anticorpos ou que os receberam para fins de diagnóstico.



CYFRA 21-1

CYFRA 21-1

Em casos isolados, podem ocorrer interferências devido a títulos extremamente elevados de anticorpos para o ruténio.

O teste contém aditivos que minimizam estes efeitos.

Em casos isolados, podem ocorrer interferências devido a títulos extremamente elevados de anticorpos para a estreptavidina.

Quando o objectivo é o diagnóstico, os resultados devem ser sempre interpretados em conjunto com a anamnese do paciente, o exame clínico e outros resultados.

Intervalo de medição

0,100-500 ng/ml (definido pelo limite de detecção inferior e pelo máximo da curva principal). Os valores inferiores ao limite de detecção são indicados como < 0,100 ng/ml. Os valores acima do intervalo de medição são indicados como > 500 ng/ml (ou até 1.000 ng/ml no caso das amostras diluídas 2 vezes).

Diluição

As amostras com concentrações de CYFRA 21-1 acima do intervalo de medição podem ser diluídas com o Elecsys Diluent Universal. A diluição recomendada é de 1:2 (feita automaticamente pelos sistemas MODULAR ANALYTICS E170 e Elecsys 1010/2010 ou manualmente). A concentração da amostra diluída tem de ser > 250 ng/ml. Após a diluição manual, multiplique o resultado pelo factor de diluição. Após a diluição pelos analisadores, o software do analisador MODULAR ANALYTICS E170 e dos analisadores Elecsys 1010/2010 toma automaticamente em consideração a diluição ao calcular a concentração da amostra.

Valores teóricos

O limite de cutoff é 3,3 ng/ml. A especificidade, determinada num grupo de doentes com doenças pulmonares benignas (n = 526) é de 95%.

É também possível encontrar concentrações claramente elevadas de CYFRA 21-1 em amostras de doentes com pneumonia aguda, tuberculose e doenças pulmonares intersticiais. São também observadas concentrações acima do intervalo de referência em casos de cirrose hepática e insuficiência renal.⁷

Cada laboratório deve verificar a transferibilidade dos valores teóricos para a sua própria população de pacientes e, se necessário, determinar os seus próprios intervalos de referência.

Dados específicos sobre o desempenho

São apresentados a seguir dados representativos do desempenho nos analisadores. Os resultados podem diferir de laboratório para laboratório.

Precisão

A reprodutibilidade foi determinada com reagentes Elecsys, uma pool de soros humanos e controlos de acordo com um protocolo modificado (EP5-A) do NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards): 6 vezes por dia durante 10 dias (n = 60), precisão intra-ensaio no analisador MODULAR ANALYTICS E170, n = 21. Obtiveram-se os seguintes resultados:

Elecsys 1010/2010		Precisão intra-ensaio		Precisão total	
Amostra	Média ng/ml	DP ng/ml	CV %	DP ng/ml	CV %
Soro humano 1	2,68	0,06	2,1	0,13	4,7
Soro humano 2	6,86	0,14	2,0	0,23	3,3
Soro humano 3	21,5	0,36	1,7	0,66	3,1
PreciControl [®] TM ^b 1	5,04	0,10	2,0	0,12	2,4
PreciControl TM2	29,9	0,49	1,6	0,63	2,1

b) TM = Tumor Marker

MODULAR ANALYTICS E170		Precisão intra-ensaio			Precisão total		
Amostra	Média ng/ml	DP ng/ml	CV %	Média ng/ml	DP ng/ml	CV %	
Soro humano 1	2,60	0,04	1,5	2,65	0,07	2,7	
Soro humano 2	5,51	0,06	1,2	5,51	0,13	2,3	
Soro humano 3	57,0	0,62	1,1	56,0	1,10	2,0	
PreciControl TM1	5,06	0,11	2,1	5,12	0,13	2,6	
PreciControl TM2	33,4	0,53	1,6	33,9	0,65	1,9	

Sensibilidade analítica (limite de detecção inferior)

≤ 0,10 ng/ml

O limite de detecção representa o nível de analito mais baixo mensurável passível de ser distinguido de zero. É calculado como o valor situado dois desvios padrão (DP) acima do padrão mais baixo (calibrador principal, padrão 1 + 2 DP, precisão intra-ensaio, n = 21).

Comparação dos métodos

Uma comparação do teste Elecsys CYFRA 21-1 (y) com o método Enzymun-Test CYFRA 21-1 (x) utilizando amostras clínicas, teve como resultado as seguintes correlações:

Número de amostras medidas: 76

Passing/Bablok ¹³	Regressão linear
y = 0,98x - 0,30	y = 0,95x - 0,10
τ = 0,941	r = 0,993
SD (md68) = 0,834	Sy.x = 1,087

As concentrações das amostras variaram entre aprox. 1,0 e aprox 44 ng/ml.

Especificidade analítica

Os anticorpos monoclonais anti-citoqueratina 19 reconhecem um fragmento do péptido da citoqueratina 19. Não existe reactividade cruzada com as citoqueratinas 8 e 18.

Bibliografia

- Bodenmueller H, Ofenloch-Hähnle B, Lane EB, Dessauer A. Lung Cancer associated Keratin 19 Fragments: Development and Biochemical Characterization of the new Serum Assay Enzymun-Test CYFRA 21-1. Int J Biol Markers 1994;9:75-81.
- Bodenmueller H. The biochemistry of CYFRA 21-1 and other cytokeratin-tests. Scand J Clin Lab Invest 1995;55,Suppl 221:60-66.
- Stieber P, Dienemann H, Hasholzner U, Mueller C, Poley S, Hofmann K, Fateh-Moghadam. Comparison of Cytokeratin Fragment 19 (CYFRA 21-1) Tissue Polypeptide Antigen (TPA) and Tissue Polypeptide Specific Antigen (TPS) as Tumor Markers in Lung Cancer. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1993;31:689-694.
- Bodenmueller H, Donie F, Kaufmann M, Banauch D. The tumor markers TPA, TPS TPACYK and CYFRA 21-1 react differently with the keratins 8, 18 and 19. Int J Biol Markers 1994;9:70-74.
- Stieber P, Hasholzner U, Bodenmueller H, Nagel D, Sunder-Plassmann L, Dienemann H, et al. CYFRA 21-1: A new marker in lung cancer. Cancer 1993;72:707-713.
- Ebert W, Leichtweis B, Schapöhler B, Muley T. The new tumormarker CYFRA is superior to SCC Antigen and CEA in the primary diagnosis of lung cancer. Tumor Diagnostik und Therapie 1993;14:91-99.
- Hasholzner U, Schambeck C, Fabricius PG, Stieber P, Hofmann K, Jansen HM, et al. Clinical Relevance of the New Tumor Marker CYFRA 21-1 in Urinary Bladder Cancer Compared with TPA and TPS. Laboratoriumsmedizin 1993;17:324-327.
- Van Dalen A. Quality control and standardization of tumormarker-tests. Tumor Biol 1993;14:131-135.
- Ebert W, Dienemann H, Fateh-Moghadam A, Scheulen M, Konietzko N, Schleich T, Bombardiere E. Cytokeratin 19 Fragment CYFRA 21-1 Compared with Carcinoembryonic Antigen, Squamous Cell Carcinoma Antigen and Neuron-Specific Enolase in Lung Cancer. Results of an International Multicentre Study. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1994;32(3):189-199.
- Oremek GM, Seiffert UB, Siekmeier R, Kirsten R. CYFRA 21-1 - ein neuer Tumormarker aus der Zytokeratinreihe in der Differentialdiagnostik von Lungenerkrankungen. Med Klin 1995;90:23-26.
- van der Gaast A, Schoenmakers CHH, Kok TC, Blijenberg BG, Cornillie F, Splinter TAW. Evaluation of a new tumor marker in patients with non-small-cell lung cancer: CYFRA 21-1. Br J Cancer 1994;69:525-528.
- Guder WG, Narayanan S, Wissner H, Zawta B. List of Analytes; Preanalytical Variables. Brochure in: Samples: From the Patient to the Laboratory. GIT-Verlag, Darmstadt 1996:12. ISBN 3-928865-22-6.
- Bablok W, et al. A General Regression Procedure for Method Transformation. J Clin Chem Clin Biochem 1988;26:783-790.

NOTA PARA O COMPRADOR: LIMITED LICENSE

A aquisição deste produto permite que o comprador o utilize exclusivamente para diagnóstico in vitro humano pela tecnologia ECL. Nenhuma patente geral ou outra licença de qualquer tipo, à excepção deste direito específico de uso



CYFRA 21-1

CYFRA 21-1

cobas

de compra, é concedida por este meio. Este produto não pode ser usado pelo comprador na pesquisa/desenvolvimento em ciências da vida, em testes de auto-diagnóstico, na identificação/desenvolvimento de drogas ou em qualquer utilização ou teste veterinário, alimentar, de água ou ambiental.

Para mais informações, consulte o manual do operador adequado ao analisador, as folhas de aplicação respectivas, a informação do produto e os folhetos informativos de todos os componentes necessários.

As alterações ou os acréscimos significativos estão assinalados por uma barra de alteração na margem. As alterações dos parâmetros de teste do código de barras do reagente que já foram introduzidas devem ser editadas manualmente.
©2005 Roche Diagnostics

CE

 Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim

