

Elecsys TSH

cobas®

REF			SYSTEM
08443432190*	08443432500	300	cobas e 402
08443432214*			cobas e 801

* Ikke alle kitene som vises, er tilgjengelige i alle land.

Norsk

Systeminformasjon

Kort navn	ACN (applikasjonskodennummer)
TSH	10172

Tilsett bruk

Immunologisk analyse til in vitro kvantitativ bestemmelse av tyrotropin i humant serum og plasma.

Elektrokjemiluminescensimmunoassay "ECLIA" brukes på **cobas e** analyseinstrumenter for immunanalyse.

Sammendrag

Målinger av thyreoideastimulerende hormon (TSH, tyrotropin), utført med denne analysen, i humant serum og plasma brukes som et hjelpemiddel ved diagnostisering av hypotalamus-hypofyse-thyreoideasykdommer (HPT).

TSH er et glykoprotein som består av 2 subenheter. β -subenheten er avgjørende for heterodimerens sammensetning og biologiske aktivitet. α -kjeden er felles for follikkelstimulerende hormon (FSH), luteiniserende hormon (LH) og humant koriongonadotropin (hCG).¹

TSH dannes i spesifikke basofile celler i hypofyseforappen og er gjenstand for døgnrytmisk utskillelsesvariasjon. Hypofysens syntese og frigivelsen av TSH stimuleres av tyrotropinfrigivende hormon (TRH). TSH-binding til TSH-reseptoren fører til produksjon av thyreoideahormonene trijodtyronin (T3) og tyroksin (T4). T3 og T4 regulerer igjen TSH- og TRH-nivåene via en negativ tilbakemeldingssøyle. Små endringer i konsentrasjonene av fritt T3 og/eller T4 vil gi betydelige store endringer i TSH-konsentrasjoner.²

Bestemmelse av TSH er en førstelinjeanalyse for å vurdere thyreoideafunksjon. Ved høye nivåer av TSH utføres målinger av fritt tyroksin (fT4) for å bestemme graden av hypotyreose. Når lave nivåer av TSH måles, utføres målinger av fT4 og fritt trijodtyronin (fT3) for å bestemme graden av hypertyreose. TSH-målinger er spesielt egnet for tidlig påvisning eller utelukkelse av forstyrrelser i det sentrale regulerende kretsløpet mellom hypotalamus, hypofyse og thyreoidea. Ved mistanke om hypofyse- eller hypotalamussykdom måles TSH-nivåer sammen med fT4-nivåer for å bekrefte diagnosen.^{3,4,5,6}

Elecsys TSH-analysen bruker monoklonale antistoffer, spesifikt rettet mot humant TSH. Antistoffene merket med ruteniumkompleks^{a)} består av en kimerisk konstruksjon fra humane og musespesifikke komponenter. Interfererende virkninger på grunn av HAMA (humane anti-museantistoffer) er derfor i stor utstrekning eliminert.

a) Tris(2,2'-bipyridyl)rutenium(II)-kompleks (Ru(bpy)₃²⁺)

Analyseprinsipp

Sandwichprinsipp. Analysens totale varighet: 18 minutter.

- 1. inkubasjon: 30 μ L prøve, et biotinyliert monoklonalt TSH-spesifikt antistoff og et monoklonalt TSH-spesifikt antistoff merket med et ruteniumkompleks danner et sandwichkompleks.
- 2. inkubasjon: Etter tilsetning av streptavidin-coatede mikropartikler blir komplekset bundet til fast fase via interaksjon mellom biotin og streptavidin.
- Reaksjonsblandingen suges opp i målecellen hvor mikropartiklene fanges magnetisk på elektrodens overflate. Ubundne stoffer fjernes deretter med ProCell II M. Ved å sette spenning til elektroden induseres deretter kjemiluminescensemisjon som måles med en fotomultiplikator.
- Resultatet bestemmes via en kalibreringskurve som lages instrumentspesifikt med 2-punktkalibrering og en masterkurve, som er lest inn via **cobas** link.

Reagenser - arbeidsløsninger

cobas e pack er merket som TSH.

- M Streptavidin-belagte mikropartikler, 1 flaske, 14.1 mL:
Streptavidin-belagte mikropartikler 0.72 mg/mL; konserveringsmiddel.

- R1 Anti-TSH-Ab~biotin, 1 flaske, 15.8 mL:
Biotinyliert monoklonalt anti-TSH-antistoff (fra mus) 2.0 mg/L;
fosfatbuffer 100 mmol/L, pH 7.2; konserveringsmiddel.
- R2 Anti-TSH-Ab~Ru(bpy)₃²⁺, 1 flaske, 13.9 mL:
Monoklonalt anti-TSH-antistoff (fra mus / humant) merket med ruteniumkompleks 1.5 mg/L; fosfatbuffer 100 mmol/L, pH 7.2; konserveringsmiddel.

Forholdsregler og advarsler

For in vitro-diagnostisk bruk for helsepersonell. Ta de vanlige forholdsregler som er nødvendig ved håndtering av alle laboratoriereagenser.

Smittefarlig eller mikrobielt avfall:

Håndter avfall som potensielt biologisk farlig materiale. Kast avfall i samsvar med godkjente laboratorieinstruksjoner og -prosedyrer.

Miljørisiko:

Bruk alle relevante lokale avfallsforskrifter for å bestemme sikker avhending.

Sikkerhetsdatablad er tilgjengelig på forespørsel.

Dette kittet inneholder komponenter, som i overensstemmelse med forordning (EF) nr. 1272/2008 EF, er klassifisert som beskrevet:



Advarsel

H317 Kan gi en allergisk hudreaksjon.

Forebygging:

- P261 Unngå å puste inn tåke eller damp.
- P272 Tilsølte arbeidsklær må ikke fjernes fra arbeidsplassen.
- P280 Benytt vernehansker.

Respons:

- P333 + P313 Ved hudirritasjon eller utslett: Kontakt lege.
- P362 + P364 Tilsølte klær tas av og vaskes før de brukes igjen.

Avhending:

P501 Innhold/holder leveres til et godkjent avfallsanlegg.

Produktsikkerhetsmerkingen følger retningslinjene til EU GHS.

Kontakttelefon: Giftinformasjonen 22 59 13 00. Kontakttelefon alle land: +49-621-7590

Unngå skumdannelse i alle reagenser og prøvematerialer (prøver, kalibratorer og kontroller).

Reagenshåndtering

Reagensene i kittet er samlet i en klar til bruk enhet som ikke kan deles. All påkrevet informasjon for korrekt bruk er tilgjengelig via **cobas** link.

Oppbevaring og holdbarhet

Oppbevares ved 2-8 °C.

Må ikke fryses.

Oppbevar **cobas e** pack **stående** for å sikre fullstendig tilgjengelighet til mikropartiklene under den automatiske blandingen før bruk.

Holdbarhet:	
uåpnet ved 2-8 °C	inntil den oppførte utløpsdatoen

Holdbarhet:	
på analyseinstrumentene	16 uker

Prøvetaking og -forberedelse

Kun de nedenfor oppførte prøvematerialer er analysert og funnet akseptable.

Serum fra standard prøvetakingsrør eller rør som inneholder separasjonsgel.

Li-heparin-, K₂-EDTA- og K₃-EDTA-plasma.

Plasmarør som inneholder separasjonsgel kan brukes.

Kriterium: Slope 0.9-1.1 + korrelasjonskoeffisient ≥ 0.95 og med en bias $\leq 10\%$ ved medisinske beslutningspunkter (0.27 $\mu\text{IU/mL}$ og 4.2 $\mu\text{IU/mL}$).

Holdbart i 8 dager ved 20-25 °C, 14 dager ved 2-8 °C, 24 måneder ved -20 °C (± 5 °C). Kan kun fryses én gang.

De oppførte prøvetypene ble analysert med et utvalg prøvetakingsrør som var kommersielt tilgjengelige på analysetidspunktet, dvs. ikke alle tilgjengelige rør fra alle produsenter ble analysert. Prøvetakingssystemer fra forskjellige produsenter kan inneholde ulike materialer som i visse tilfeller kan påvirke analyseresultatene. Dersom prøver analyseres i primærrør (prøvetakingssystemer), skal instruksjonene fra produsenten av disse rørene følges.

Sentrifuger prøver som inneholder utfelling før utførelse av analysen.

Bruk ikke varme-inaktiverede prøver.

Ikke bruk prøver og kontroller stabilisert med azid.

Prøvene og kalibratorene må ha en temperatur på, 20-25 °C før analysering.

På grunn av mulig fordampningseffekt bør prøver og kalibratorer på instrumentet analyseres/måles innen to timer.

Medfølgende materialer

Vennligst se avsnittet "Reagenser - arbeidsløsninger" med hensyn til reagenser.

Nødvendige (men ikke medfølgende) materialer

- REF 08443459190, TSH CalSet, 4 x 1.3 mL
- REF 06445918190, PreciControl Thyro Sensitive, til 4 x 2.0 mL
- REF 11731416190, PreciControl Universal, til 4 x 3.0 mL
- REF 07299010190, Diluent MultiAssay, 36 mL prøvediluent
- Alminnelig laboratorieutstyr
- cobas e**-analyseinstrument

Tilleggs materiale til **cobas e** 402- og **cobas e** 801-analyseinstrumenter:

- REF 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 L systemløsning
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L vaskeløsning for måleceller
- REF 07485409001, Reservoir Cup, 8 kopper til ProCell II M og CleanCell M
- REF 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 L vaskeløsning
- REF 05694302001, Assay Tip/Assay Cup-brett, 6 magasiner x 6 magasiner holder x 105 pipettespisser og 105 reaksjonskopper, 3 wasteliners (avfallsesker)
- REF 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 adaptorkopper til ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean for Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- REF 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 adaptorkopp til ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean for Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL system-vaskeløsning

Analyse

For en optimal ytelse av analysen skal anvisningene for det aktuelle analyseinstrument følges. Vennligst se den aktuelle brukermanualen for instrumentspesifikke analyseinstruksjoner.

Rekonstitusjon av mikropartiklene skjer automatisk før bruk.

Plasser den avkjølte (lagret ved 2-8 °C) **cobas e** pack på reagent manager. Unngå skumdannelse. Systemet regulerer automatisk reagenttemperaturen på og åpning/lukking av **cobas e** pack.

Kalibrering

Sporbarhet: Denne metoden er standardisert opp mot 2nd IRP WHO Reference Standard 80/558.

Den predefinerte masterkurve tilpasses instrumentet ved hjelp av gjeldende CalSet.

Kalibreringsintervall: Kalibrering skal utføres en gang pr. reagenslot med nytt reagens (dvs. høyst 24 timer etter at **cobas e** pack ble registrert på analyseinstrumentet).

Kalibreringsintervall kan utvides basert på akseptabel verifisering av kalibrering i laboratoriet.

Fornytt kalibrering anbefales som beskrevet:

- etter 12 uker ved bruk av samme reagenslot
- etter 28 dager ved bruk av samme **cobas e** pack på analyseinstrumentet
- ved behov: f.eks. kvalitetskontrollresultater utenfor de definerte grensene

Kvalitetskontroll

Benytt PreciControl Universal eller PreciControl Thyro Sensitive til kvalitetskontroll.

I tillegg kan andre egnede kontrollmaterialer brukes.

Kontroller for de forskjellige konsentrasjonsnivåer bør analyseres individuelt minst en gang i døgnet når analysen er i bruk, en gang pr. **cobas e** pack og etter hver kalibrering.

Kontrollintervallene og -grensene bør tilpasses hvert enkelt laboratoriums individuelle krav. Oppnådde kontrollverdier skal ligge innenfor definerte grenser. Hvert laboratorium bør innføre korrigerende tiltak dersom verdier faller utenfor de definerte grensene.

Gjenta målingen av de aktuelle prøvene om nødvendig.

Følg gjeldende offentlige forskrifter og lokale retningslinjer for kvalitetskontroll.

Beregning

Analyseinstrumentet beregner automatisk analyttkonsentrasjonen enten i $\mu\text{IU/mL}$ eller mIU/L (valgfritt).

Begrensninger - interferens

Effekten av følgende endogene stoffer og farmasøytiske preparater med tanke på ytelse av analysen ble testet. Interferens ble målt opp til de nevnte konsentrasjonene og det ble ikke observert noen innvirkning på resultatene.

Endogene substanser

Forbindelse	Analysert konsentrasjon
Bilirubin	$\leq 701 \mu\text{mol/L}$ eller $\leq 41 \text{ mg/dL}$
Hemoglobin	$\leq 0.621 \text{ mmol/L}$ eller $\leq 1000 \text{ mg/dL}$
Intralipid	$\leq 1500 \text{ mg/dL}$
Biotin	$\leq 4912 \text{ nmol/L}$ eller $\leq 1200 \text{ ng/mL}$
Revmatoide faktorer	$\leq 1500 \text{ IU/mL}$
IgG	$\leq 2 \text{ g/dL}$
IgM	$\leq 0.5 \text{ g/dL}$

Kriterium: For konsentrasjoner $\leq 0.2 \mu\text{IU/mL}$ er avviket $\leq 0.02 \mu\text{IU/mL}$. For konsentrasjoner $> 0.2 \mu\text{IU/mL}$ er avviket $\leq 10\%$.

Det er ingen høydose-hook-effekt ved TSH-konsentrasjoner opptil 1000 $\mu\text{IU/mL}$.

Farmasøytiske substanser

Det er utført in vitro-analyser på 17 alminnelig brukte medikamenter. Det ble ikke funnet interferens med analysen.

I tillegg ble følgende spesielle medikamenter testet. Det ble ikke funnet interferens med analysen.

Spesielle medikamenter

Medikament	Analysert konsentrasjon mg/L
Jodid	0.2

Medikament	Analysert konsentrasjon mg/L
Karbimazol	30
Metimazol	80
Propyltiouracil	60
Perklorat	2000
Propranolol	240
Amiodaron	200
Prednisolon	100
Hydrokortison	200
Fluokortolon	100
Oktreotid	0.3
Levotyrosin	0.25
Liothyronin	0.015

Medikamentinterferensen er målt basert på anbefalingene i CLSI-retningslinjene EP07 og EP37 og annen publisert litteratur. Effekter av konsentrasjoner over disse anbefalingene er ikke beskrevet.

Tilstedeværelse av autoantistoffer kan fremkalle komplekser med høy molekylvekt (makro-TSH), som kan føre til uventede høye verdier for TSH.⁷ I sjeldne tilfeller kan interferens oppstå på grunn av ekstremt høye titre av antistoff mot analytt-spesifikke antistoffer, streptavidin eller rutenium. Disse effektene er minimert av et egnet analysedesign.

Til diagnostiske formål skal resultatene alltid sees i sammenheng med pasientens anamnese, kliniske undersøkelser og andre resultater.

Grenser og akseptert grense for avvik

Måleområde

0.005-100 µIU/mL (definert av deteksjonsgrensen og maksimum av masterkurven). Verdier under deteksjonsgrensen rapporteres som < 0.005 µIU/mL. Verdier over måleområdet rapporteres som > 100 µIU/mL (eller opptil 1000 µIU/mL for 10-folds fortynnete prøver).

Nedre grenser for måleområdet

Blankverdigrænse, deteksjonsgrense og kvantiteringsgrense

Blankverdigrænse = 0.0025 µIU/mL

Deteksjonsgrense = 0.005 µIU/mL

Kvantiteringsgrense = 0.005 µIU/mL

Blankverdigrænsen, deteksjonsgrensen og kvantiteringsgrensen ble bestemt i overensstemmelse med kravene til CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2.

Blankverdigrænsen er 95. persentil-verdien av n ≥ 60 målinger av analyttfrie prøver i flere uavhengige serier. Blankverdigrænsen tilsvarer den konsentrasjon hvor analyttfrie prøver finnes med en sannsynlighet på 95 %.

Deteksjonsgrensen bestemmes på grunnlag av blankverdigrænsen og standardavvik for prøver med lav konsentrasjon. Deteksjonsgrensen svarer til den laveste analyttkonsentrasjon som kan påvises (verdi over blankverdigrænsen med en sannsynlighet på 95 %).

Kvantiteringsgrensen er den laveste analyttkonsentrasjonen som kan måles reproducerbart med en intermediær presisjon på ≤ 20 % CV.

Fortynning

Prøver med TSH-konsentrasjoner over måleområdet kan fortynnes med Diluent MultiAssay. Den anbefalte fortynningen er 1:10 (enten automatisk av analyseinstrumentene eller manuelt). Konsentrasjon i fortynnet prøve skal være ≥ 10 µIU/mL.

Etter manuell fortynning skal resultatet multipliseres med fortynningsfaktoren.

Ved fortynning av analyseinstrumentet tar programvaren automatisk høyde for fortynningen ved beregning av prøvekonsentrasjonen.

Referanseintervaller

0.270-4.20 µIU/mL⁸

Disse verdiene tilsvarer den 2.5 og 97.5 persentilen av resultater oppnådd fra til sammen 516 friske forsøkspersoner.

For detaljert informasjon om referanseintervaller hos barn, ungdom og gravide henvises det til brosjyren "Reference Intervals for Children and Adults", Engelsk: [REF] 04640292.

Dette heftet inneholder også resultater fra en detaljert studie om faktorer som påvirker tyreoidparametere, i en godt karakterisert referansegruppe med voksne. Ulike inklusjons- og eksklusjonskriterier ble anvendt (f.eks. sonografiske resultater (tyreoidvolum og -densitet) samt kriterier i henhold til retningslinjene fra National Academy of Clinical Biochemistry – NACB).

Hvert enkelt laboratorium bør undersøke om referanseintervallene kan overføres til egne pasientgrupper og om nødvendig fastsette egne referanseintervaller.

Spesifikk ytelsesevne

Representativ ytelsesevne på instrumentene er oppført under. Resultatene kan variere fra laboratorium til laboratorium.

Presisjon

Presisjonen ble fastsatt ved hjelp av Elecsys reagenser, prøver og kontroller ifølge en protokoll (EP05-A3) fra CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 kjøringer pr. dag som dobbeltbestemmelse i 21 dager (n = 84). Følgende resultater ble oppnådd:

cobas e 402- og cobas e 801-analyseinstrumenter					
Prøve	Middel µIU/mL	Repeterbarhet		Intermediær presisjon	
		SD µIU/mL	CV %	SD µIU/mL	CV %
Humant serum 1	0.015	0.001	3.4	0.002	11.2
Humant serum 2	0.281	0.003	1.1	0.005	1.8
Humant serum 3	4.09	0.030	0.7	0.090	2.2
Humant serum 4	59.8	0.494	0.8	1.10	1.8
Humant serum 5	95.6	0.706	0.7	3.81	4.0
PC ^{b)} Universal 1	1.39	0.013	1.0	0.021	1.5
PC Universal 2	7.99	0.064	0.8	0.132	1.6
PC Thyro Sensitive	0.176	0.002	1.2	0.004	2.1

b) PC = PreciControl

Metodesammenligning

a) En sammenligning av Elecsys TSH-analysen, [REF] 08443432190 (cobas e 801-analyseinstrument; y) og Elecsys TSH-analysen, [REF] 07028091190 (cobas e 801-analyseinstrument; x) ga følgende korrelasjoner (µIU/mL):

Antall målte prøver: 138

Passing/Bablok⁹ Lineær regresjon
 $y = 0.974x - 0.000$ $y = 0.944x + 0.089$
 $r = 0.972$ $r = 0.999$

Konsentrasjonen i prøvene lå mellom 0.006 og 99.2 µIU/mL.

b) En sammenligning av Elecsys TSH-analysen, [REF] 08443432190 (cobas e 402-analyseinstrument; y) og Elecsys TSH-analysen, [REF] 08443432190 (cobas e 801-analyseinstrument; x) ga følgende korrelasjoner (µIU/mL):

Antall målte prøver: 138

Passing/Bablok⁹ Lineær regresjon
 $y = 0.972x - 0.003$ $y = 0.968x + 0.014$
 $r = 0.987$ $r = 1.00$

Konsentrasjonen i prøvene lå mellom 0.006 og 90.6 µIU/mL.

Analytisk spesifisitet

Følgende kryssreaktiviteter ble funnet ved testing med en TSH-konsentrasjon på ca. 0.35 µIU/mL.

Elecsys TSH

Kryssreaktant	Analysert konsentrasjon mU/mL	Kryssreaktivitet %
LH	10000	0.000
FSH	10000	0.000
hGH	1000	n. d. ^{c)}
hCG	50000	0.000

c) n. d. = ikke detekterbart

Referanser

- Ando H. Subchapter 23C - Thyroid-stimulating hormone. In: Ando H, Ukena K, Nagata S, editors. Handbook of Hormones (Second Edition). San Diego: Academic Press; 2021. p. 193-195.
- Ellervik C, Halsall DJ, Nygaard B. Thyroid Disorders. In: Rifai N, Chiu RWK, Young I, Burnham CAD, Wittwer CT, editors. Tietz Textbook of Laboratory Medicine, Saunders Elsevier, Philadelphia, 7th edition, 2023, chapter 57, p. 806-845.e13.
- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Endocr Pract. 2012 Nov-Dec;18(6):988-1028. doi: 10.4158/EP12280.GL. Erratum in: Endocr Pract. 2013 Jan-Feb;19(1):175.
- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid. 2016 Oct;26(10):1343-1421. doi: 10.1089/thy.2016.0229. Erratum in: Thyroid. 2017 Nov;27(11):1462.
- Persani L, Brabant G, Dattani M, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines on the Diagnosis and Management of Central Hypothyroidism. Eur Thyroid J 2018 Oct;7(5):225-237. doi: 10.1159/000491388.
- Urgatz B, Razvi S. Subclinical hypothyroidism, outcomes and management guidelines: a narrative review and update of recent literature. Curr Med Res Opin 2023 Mar;39(3):351-365. doi: 10.1080/03007995.2023.2165811.
- Sakai H, Fukuda G, Suzuki N, et al. Falsely Elevated Thyroid-Stimulating Hormone (TSH) Level Due to Macro-TSH. Endocr J 2009;56(3):435-440.
- Ebert C, Bieglmayer C, Igari J, et al. Elecsys TSH, FT4, T4, T-uptake, FT3 and T3. Clinical results of a multicentre study. Wien Klin Wochenschr 1998;110 Suppl 3:27-40.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

For ytterligere opplysninger bruk manualen til det aktuelle analyseinstrumentet, de relevante applikasjonsskjemaene og metodearkene til alle nødvendige komponenter (hvis tilgjengelig i ditt land).

Et punktum (punktum/stopp) brukes alltid i dette metodearket som desimalskilletegn for å skille mellom heltalls- og fraksjonsdelen av et desimaltall. Skilletegn for tusengrupper brukes ikke.

Enhver alvorlig hendelse som har inntruffet i forbindelse med utstyret, skal rapporteres til produsenten og aktuell myndighet i det landet der brukeren og/eller pasienten er etablert.

Symboler

Roche Diagnostics bruker følgende symboler og tegn, i tillegg til de som er oppført i ISO-standard 15223-1 (for USA: se dialog. Roche.com for definisjoner av symbolene som brukes):

CONTENT	Kitinnhold
SYSTEM	Analyseinstrumenter hvor reagensene kan brukes
REAGENT	Reagens
CALIBRATOR	Kalibrator



Volum til rekonstitusjon

GTIN

Artikkelnummer for global handel

Tilføyelser, slettinger eller endringer er merket med en strek i margin.

© 2023, Roche Diagnostics

CE 0123

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

+800 5505 6606

