Elecsys BRAHMS PCT

cobas®

Προκαλσιτονίνη

REF	Σ	SYSTEM
05056888 200	100	Elecsys 2010 MODULAR ANALYTICS E170 **cobas e** 411 **cobas e** 601 **cobas e** 602

Ελληνικά

Προοριζόμενη χρήση

Ανοσολογική μέθοδος για τον in vitro ποσοτικό προσδιορισμό της PCT (προκαλσιτονίνης) σε ορό και πλάσμα ανθρώπου.

Η ανάλυση Elecsys BRAHMS PCT μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να βοηθήσει στην πρώιμη ανίχνευση κλινικά σχετικών βακτηριακών λοιμώξεων.

Η ανοσολογική μέθοδος ηλεκτροχημειοφωταύγειας "ECLIA" προορίζεται για χρήση στους ανοσολογικούς αναλυτές Elecsys και **cobas e**.

Περίληψη

Η προκαλσιτονίνη (PCT) είναι μια προορμόνη 116 αμινοξέων με μοριακό βάρος περίπου 12.7 kD. Η PCT εκφράζεται από νευροενδοκρινή κύτταρα (κύτταρα C του θυρεοειδικού, πνευμονικού και παγκρεατικού ιστού) και διασπάται διαδοχικά ενζυμικά σε (άωρη) καλσιτονίνη, κατακαλσίνη και μια αμινοτελική περιοχή. Το αίμα υγιών ατόμων περιέχει χαμηλά μόνο επίπεδα PCT.[1,2] Ανακαλύφθηκε ότι η PCT αυξάνεται κατά τη διάρκεια βακτηριακής λοίμωξης.

Είναι πιθανό πολλαπλοί ιστοί να εκφράζουν PCT σε ολόκληρο το σώμα ως απάντηση στη σήψη, όπως καταδείχθηκε σε ένα μοντέλο ζώων.[3] Η κυκλοφορούσα PCT σε σηπτικούς ασθενείς αποτελείται μόνο από 114 αμινοξέα χωρίς το αμινοτελικό διπεπτίδιο αλανίνης-προλίνης.[4]

Αυξημένα επίπεδα PCT ανευρίσκονται συχνά σε ασθενείς που πάσχουν από βακτηριακή σήψη, ειδικά βαριά σήψη και σηπτικό σοκ.[5,6,7,8,9,10] Η PCT θεωρείται προγνωστικός δείκτης για την υποστήριξη της πρόβλεψης της έκβασης σε ασθενείς με σήψη.[8,11,12,13]

Στην οξεία παγκρεατίτιδα διαπιστώθηκε ότι η PCT είναι ένας αξιόπιστος δείκτης βαρύτητας και μειζόνων επιπλοκών.[14,15]

Σε ασθενείς που πάσχουν από εξωνοσοκομειακές λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού ή από πνευμονία προκαλούμενη από αναπνευστήρα, η PCT έχει προταθεί ως οδηγός για την απόφαση σχετικά με την αναγκαιότητα της αντιβιοτικής θεραπείας και την παρακολούθηση της επιτυχίας της θεραπείας.[16,17]

Αρχή της μεθόδου

Αρχή διπλής ανοσοσήμανσης ("σάντουιτς"). Συνολική διάρκεια της ανάλυσης: 18 λεπτά.

- 1η επώαση: Το αντιγόνο του δείγματος (30 μL), ένα βιοτινυλιωμένο μονοκλωνικό ειδικό αντίσωμα έναντι της PCT και ένα μονοκλωνικό ειδικό αντίσωμα έναντι της PCT σημασμένο με σύμπλοκο ρουθηνίου[a)] αντιδρούν και σχηματίζουν σύμπλοκο "σάντουιτς".
- 2η επώαση: Μετά την προσθήκη μικροσφαιριδίων επικαλυμμένων με στρεπταβιδίνη, το σύμπλοκο δεσμεύεται στη στερεά φάση μέσω της αλληλεπίδρασης της βιοτίνης με τη στρεπταβιδίνη.
- Το μίγμα αντίδρασης εισάγεται με αναρρόφηση στον θάλαμο μέτρησης, όπου τα μικροσφαιρίδια δεσμεύονται μαγνητικά στην επιφάνεια του ηλεκτροδίου. Οι μη δεσμευμένες ουσίες απομακρύνονται, κατόπιν, με ProCell/ProCell M. Η εφαρμογή τάσης στο ηλεκτρόδιο προκαλεί κατόπιν την εκπομπή χημειοφωταύγειας, η οποία μετράται με φωτοπολλαπλασιαστή.
- Τα αποτελέσματα προσδιορίζονται από μια καμπύλη βαθμονόμησης, η οποία παράγεται ειδικά για κάθε αναλυτή, μέσω μιας διαδικασίας βαθμονόμησης 2 σημείων και μιας πρότυπης καμπύλης που λαμβάνεται μέσω του γραμμικού κώδικα των αντιδραστηρίων.

a) Σύμπλοκο τρις(2,2'-διπυριδυλο)ρουθηνίου(II) ($Ru(bpy)_3^{2+}$)

Αντιδραστήρια - διαλύματα εργασίας

Το σετ φορέων αντιδραστηρίων (M, R1, R2) έχει σημανθεί ως PCT.

M Μικροσφαιρίδια επικαλυμμένα με στρεπταβιδίνη (διαφανές πώμα), 1 φιαλίδιο, 6.5 mL:

Μικροσφαιρίδια επικαλυμμένα με στρεπταβιδίνη 0.72 mg/mL, συντηρητικό.

R1 Αντίσωμα έναντι της PCT~βιοτίνη (γκρι πώμα), 1 φιαλίδιο, 9 mL:

Βιοτινυλιωμένο μονοκλωνικό αντίσωμα (ποντικού) έναντι της PCT 2.0 μg/mL, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών 95 mmol/L, pH 7.5, συντηρητικό.

R2 Αντίσωμα έναντι της PCT~$Ru(bpy)_3^{2+}$ (μαύρο πώμα), 1 φιαλίδιο, 9 mL:

Μονοκλωνικό αντίσωμα (ποντικού) έναντι της PCT σημασμένο με σύμπλοκο ρουθηνίου 5.6 μg/mL, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών 95 mmol/L, pH 7.5, συντηρητικό.

PCT Cal1 Βαθμονομητής PCT 1 (λευκό πώμα), 1 φιαλίδιο (λυοφιλοποιημένο) για 4 mL:

PCT (ανασυνδυασμένη) περίπου 0.10 ng/mL σε matrix ορού ανθρώπου, συντηρητικό.

PCT Cal2 Βαθμονομητής PCT 2 (μαύρο πώμα), 1 φιαλίδιο (λυοφιλοποιημένο) για 4 mL:

PCT (ανασυνδυασμένη) περίπου 54 ng/mL σε matrix ορού ανθρώπου, συντηρητικό.

PC PCT1 PreciControl PCT 1 (μπεζ πώμα), 2 φιαλίδια (λυοφιλοποιημένα), το καθένα για 4 mL:

PCT (ανασυνδυασμένη) περίπου 0.50 ng/mL σε matrix ορού ανθρώπου, συντηρητικό.

PC PCT2 PreciControl PCT 2 (καφέ πώμα), 2 φιαλίδια (λυοφιλοποιημένα), το καθένα για 4 mL:

PCT (ανασυνδυασμένη) περίπου 10 ng/mL σε matrix ορού ανθρώπου, συντηρητικό.

Βαθμονομητές: Οι ακριβείς, ειδικές για κάθε παρτίδα, τιμές βαθμονομητή βρίσκονται κωδικοποιημένες στις ετικέτες γραμμικού κώδικα του ειδικού για την εξέταση αντιδραστηρίου.

Διαλύματα ελέγχου: Οι ακριβείς αναμενόμενες τιμές και τα εύρη τιμών βρίσκονται κωδικοποιημένα στους γραμμικούς κώδικες και τυπωμένα στο εσωκλειόμενο (ή ηλεκτρονικά διαθέσιμο) φύλλο τιμών.

Προφυλάξεις και προειδοποιήσεις

Για in vitro διαγνωστική χρήση.
Να τηρούνται οι συνήθεις προφυλάξεις οι οποίες απαιτούνται κατά τον χειρισμό όλων των εργαστηριακών αντιδραστηρίων.
Η απόρριψη όλων των αποβλήτων θα πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες.
Διατίθεται, κατόπιν αιτήσεως, φύλλο δεδομένων ασφάλειας για επαγγελματίες χειριστές.

Το κιτ περιέχει συστατικά ταξινομημένα ως εξής σύμφωνα με την οδηγία (ΕΚ) αρ. 1272/2008:

Υδροχλωρική 2-μεθυλο-2H-ισοθιαζολ-3-όνη

EUH 208 Μπορεί να προκαλέσει αλλεργική αντίδραση.

Οι ετικέτες ασφάλειας του προϊόντος ακολουθούν πρωτίστως τις οδηγίες GHS της ΕΕ.

Όλα τα υλικά ανθρώπινης προέλευσης θα πρέπει να θεωρούνται δυνητικώς μολυσματικά. Όλα τα προϊόντα που προέρχονται από αίμα ανθρώπου

έχουν παρασκευαστεί αποκλειστικά από αίμα δοτών που έχουν εξεταστεί χωριστά και έχουν βρεθεί ελεύθεροι αντιγόνου HBsAg και αντισωμάτων έναντι των ιών HCV και HIV. Οι μέθοδοι εξέτασης που εφαρμόστηκαν ήταν εγκεκριμένες από τον FDA ή σε συμφωνία με την Ευρωπαϊκή Οδηγία 98/79/ΕΚ, Παράρτημα II, Κατάλογος A.

Ωστόσο, καθώς καμία μέθοδος ελέγχου δεν μπορεί να αποκλείσει το δυνητικό κίνδυνο μόλυνσης με απόλυτη βεβαιότητα, ο χειρισμός των υλικών θα πρέπει να γίνεται με την ίδια προσοχή που δίνεται κατά το χειρισμό των δειγμάτων ασθενών. Σε περίπτωση έκθεσης, θα πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες της αρμόδιας υγειονομικής αρχής.[18,19]

Αποφύγετε το σχηματισμό αφρού σε όλα τα αντιδραστήρια και τους τύπους δειγμάτων (δείγματα, βαθμονομητές και διαλύματα ελέγχου).

Χειρισμός των αντιδραστηρίων

Τα αντιδραστήρια του κιτ (M, R1 και R2) είναι έτοιμα προς χρήση και παρέχονται σε φιαλίδια συμβατά με το σύστημα.

Βαθμονομητές και πρότυπα ελέγχου

Διαλύστε προσεκτικά το περιεχόμενο ενός φιαλιδίου, προσθέτοντας ακριβώς 4 mL απεσταγμένου ή απιονισμένου νερού, και αφήστε το σε ηρεμία επί 15 λεπτά κλειστό ώστε να ανασυσταθεί. Αναμίξτε προσεκτικά, αποφεύγοντας τον σχηματισμό αφρού. Μεταφέρετε τους ανασυσταθέντες βαθμονομητές/τα πρότυπα ελέγχου στα κενά φιαλίδια με πώμα, στα οποία έχουν επικολληθεί ετικέτες.

Εάν δεν απαιτείται ολόκληρη η ποσότητα για τη βαθμονόμηση και τον έλεγχο ποιότητας στον αναλυτή, τότε μεταφέρετε μερίδες από τους πρόσφατα ανασυσταθέντες βαθμονομητές και πρότυπα ελέγχου σε κενά φιαλίδια με πώμα στα οποία έχουν επικολληθεί ετικέτες (CalSet Vials/ControlSet Vials). Επικολλήστε τις παρεχόμενες ετικέτες σε αυτά τα πρόσθετα φιαλίδια. Φυλάξτε τις μερίδες σε θερμοκρασία -20 °C για μελλοντική χρήση. Κάθε μερίδα θα πρέπει να χρησιμοποιείται για **μία μόνο** διαδικασία βαθμονόμησης ή ελέγχου ποιότητας.

Σημείωση: Μην συνδυάζετε φιαλίδια από διαφορετικές παρτίδες. Να χρησιμοποιείτε μόνο φιαλίδια προτύπων ελέγχου από την ίδια παρτίδα όταν τα συνδυάζετε μεταξύ τους.

Όλες οι πληροφορίες που απαιτούνται για τη σωστή χρήση καταχωρούνται μέσω του αντίστοιχου γραμμικού κώδικα των αντιδραστηρίων.

Σημείωση: Οι ετικέτες των φιαλιδίων και οι πρόσθετες ετικέτες (εάν είναι διαθέσιμες) περιλαμβάνουν 2 διαφορετικούς γραμμικούς κώδικες. Ο γραμμικός κώδικας ανάμεσα στους κίτρινους δείκτες προορίζεται μόνο για συστήματα **cobas** 8000. Εάν χρησιμοποιείτε σύστημα **cobas** 8000, περιστρέψτε το πώμα του φιαλιδίου κατά 180° στη σωστή θέση, ούτως ώστε να μπορεί να διαβαστεί ο γραμμικός κώδικας από το σύστημα. Τοποθετήστε το φιαλίδιο στον αναλυτή, όπως το τοποθετείτε συνήθως.

Φύλαξη και σταθερότητα

Φυλάσσονται σε θερμοκρασία 2-8 °C.

Να μην καταψύχεται.

Το κιτ αντιδραστηρίων Elecsys πρέπει να φυλάσσεται **σε όρθια θέση**, ώστε να διασφαλίζεται η πλήρης διαθεσιμότητα των μικροσφαιριδίων κατά την αυτόματη ανάμιξη πριν από τη χρήση.

Σταθερότητα του σετ φορέων αντιδραστηρίων	
κλειστό, σε θερμοκρασία 2-8 °C	έως την αναγραφόμενη ημερομηνία λήξης
μετά το άνοιγμα, σε θερμοκρασία 2-8 °C	12 εβδομάδες
στους αναλυτές	4 εβδομάδες

Σταθερότητα των βαθμονομητών και των διαλυμάτων ελέγχου	
λυοφιλοποιημένοι βαθμονομητές/διαλύματα ελέγχου	έως την αναγραφόμενη ημερομηνία λήξης
ανασυσταθέντες βαθμονομητές/διαλύματα ελέγχου στους αναλυτές	2 ώρες (να χρησιμοποιηθούν μία φορά μόνο)
ανασυσταθέντες βαθμονομητές/διαλύματα ελέγχου σε θερμοκρασία -20 °C	3 μήνες (να καταψύχονται μία φορά μόνο)

Φυλάξτε τους βαθμονομητές και τα διαλύματα ελέγχου σε **όρθια θέση**, προκειμένου να αποφευχθεί η προσκόλληση του διαλύματος στο πώμα.

Συλλογή δείγματος και προετοιμασία

Μόνο τα παρακάτω δείγματα αναλύθηκαν, σε επαρκή αριθμό, και βρέθηκαν αποδεκτά.

Ορός που συλλέγεται σε τυπικά σωληνάρια δειγματοληψίας ή σε σωληνάρια που περιέχουν γέλη διαχωρισμού.

Πλάσμα με Li-ηπαρίνη, K_2-EDTA και K_3-EDTA.

Κριτήριο: Κλίση 0.9-1.1 + σταθερός συντελεστής εντός < ± 2 x της αναλυτικής ευαισθησίας (LDL) + συντελεστής συσχέτισης > 0.95.

Σταθερό επί 24 ώρες σε θερμοκρασία 2-8 °C και επί 3 μήνες στους -20 °C. Να καταψύχεται μία φορά μόνο.

Μετά τη λήψη του αίματος, μετρήστε τα δείγματα εντός 24 ωρών ή καταψύξτε τα σε θερμοκρασία -20 °C.

Τα κατεψυγμένα δείγματα μπορούν να οδηγήσουν σε χαμηλότερη ανάκτηση έως και 8 %.

Οι αναφερόμενοι τύποι δειγμάτων αναλύθηκαν με χρήση των σωληναρίων δειγματοληψίας που ήταν διαθέσιμα στο εμπόριο τη στιγμή της ανάλυσης, δηλαδή δεν εξετάστηκαν όλα τα διαθέσιμα σωληνάρια όλων των κατασκευαστών. Τα συστήματα δειγματοληψίας των διαφόρων κατασκευαστών ενδέχεται να περιέχουν διαφορετικά υλικά που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα της ανάλυσης σε κάποιες περιπτώσεις. Όταν αναλύετε δείγματα σε πρωτογενή σωληνάρια (συστήματα δειγματοληψίας), να ακολουθείτε τις οδηγίες του κατασκευαστή των σωληναρίων.

Φυγοκεντρήστε τα δείγματα που περιέχουν ίζημα προτού εκτελέσετε την ανάλυση.

Μη χρησιμοποιείτε δείγματα ή διαλύματα ελέγχου που έχουν σταθεροποιηθεί με αζίδιο.

Βεβαιωθείτε ότι τα δείγματα, οι βαθμονομητές και τα διαλύματα ελέγχου βρίσκονται σε θερμοκρασία 20-25 °C πριν από τη μέτρηση.

Λόγω πιθανής εξάτμισης, τα δείγματα, οι βαθμονομητές και τα διαλύματα ελέγχου που βρίσκονται στον αναλυτή πρέπει να αναλύονται/μετρώνται εντός 2 ωρών.

Παρεχόμενα υλικά

Για τα αντιδραστήρια, δείτε την ενότητα “Αντιδραστήρια - διαλύματα εργασίας”.

- 2 κάρτες γραμμικού κώδικα
- φύλλο γραμμικού κώδικα διαλύματος ελέγχου
- 2 x 8 ετικέτες φιαλιδίων (βαθμονομητές)
- 2 x 14 ετικέτες φιαλιδίων (διαλύματα ελέγχου)
- 6 κενά φιαλίδια με πώμα στα οποία έχουν επικολληθεί ετικέτες

Απαιτούμενα υλικά που δεν παρέχονται

- REF 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 κενά φιαλίδια με πώμα
- REF 03142949122, ControlSet Vials, 2 x 56 κενά φιαλίδια με πώμα
- Συνήθης εργαστηριακός εξοπλισμός
- Αναλυτής Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170 ή **cobas e**

Παρελκόμενα αναλυτών Elecsys 2010 και **cobas e** 411:

- REF 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL ρυθμιστικό διάλυμα συστήματος
- REF 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL διάλυμα καθαρισμού θαλάμου μέτρησης
- REF 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL πρόσθετο νερού
- REF 11933159001, Adapter for SysClean
- REF 11706802001, Elecsys 2010 AssayCup, 60 x 60 κυβέττες αντίδρασης
- REF 11706799001, Elecsys 2010 AssayTip, 30 x 120 ρύγχη δειγματοληψίας

Παρελκόμενα αναλυτών MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e** 601 και **cobas e** 602:

- REF 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L ρυθμιστικό διάλυμα συστήματος

- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L διάλυμα καθαρισμού θαλάμου μέτρησης
- REF 03023141001, PC/CC-Cups, 12 υποδοχείς για την προθέρμανση των ProCell M και CleanCell M πριν από τη χρήση
- REF 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL διάλυμα καθαρισμού για το τελικό στάδιο λειτουργίας και την έκπλυση κατά την αλλαγή αντιδραστηρίου
- REF 12102137001, AssayTip/AssayCup Combimagazine M, 48 θήκες x 84 κυβέττες αντίδρασης ή ρύγχη δειγματοληψίας, σάκοι αποβλήτων
- REF 03023150001, WasteLiner, σάκοι αποβλήτων
- REF 03027651001, SysClean Adapter M

Παρελκόμενα για όλους τους αναλυτές:

- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL διάλυμα καθαρισμού συστήματος

Ανάλυση

Για την καλύτερη δυνατή απόδοση της ανάλυσης, ακολουθήστε τις οδηγίες που παρέχονται σε αυτό το έντυπο και αφορούν τον αναλυτή που χρησιμοποιείτε. Ανατρέξτε στο αντίστοιχο εγχειρίδιο χρήσης για οδηγίες ανάλυσης ειδικές για τον συγκεκριμένο αναλυτή.

Η ομογενοποίηση του εναιωρήματος των μικροσφαιριδίων εκτελείται αυτόματα πριν από τη χρήση. Καταχωρήστε τις ειδικές παραμέτρους της ανάλυσης μέσω του γραμμικού κώδικα των αντιδραστηρίων. Στη σπάνια περίπτωση κατά την οποία η ανάγνωση του γραμμικού κώδικα είναι αδύνατη, πληκτρολογήστε το 15ψήφιο αριθμό.

Αφήστε τα ψυχρά αντιδραστήρια να φθάσουν σε θερμοκρασία 20 °C περίπου και τοποθετήστε τα στο δίσκο αντιδραστηρίων (20 °C) του αναλυτή. Αποφύγετε τον σχηματισμό αφρού. Το σύστημα ρυθμίζει αυτομάτως τη θερμοκρασία των αντιδραστηρίων και το άνοιγμα ή το κλείσιμο των φιαλιδίων.

Τοποθετήστε τους ανασυσταθέντες βαθμονομητές (που βρίσκονται στα συμβατά με το σύστημα φιαλίδια τα οποία φέρουν ετικέτες με γραμμικό κώδικα) στη ζώνη δειγματοληψίας.

Όλα τα απαιτούμενα δεδομένα για τη βαθμονόμηση της ανάλυσης καταχωρούνται αυτόματα στον αναλυτή.

Μετά την εκτέλεση της βαθμονόμησης, απορρίψτε τους βαθμονομητές.

Αναλύστε τα διαλύματα ελέγχου PC PCT1 και PC PCT2. Τα στοιχεία που περιέχονται στο γραμμικό κώδικα της ετικέτας στο φιαλίδιο του διαλύματος ελέγχου καταχωρούνται αυτόματα. Μετά την εκτέλεση της διαδικασίας ελέγχου, απορρίψτε τα διαλύματα ελέγχου.

Βαθμονόμηση

Ιχνηλασιμότητα: Η μέθοδος αυτή έχει τυποποιηθεί έναντι της ανάλυσης BRAHMS PCT LIA.

Κάθε σετ αντιδραστηρίων Elecsys BRAHMS PCT διαθέτει μια ετικέτα με γραμμικό κώδικα, η οποία περιέχει τα στοιχεία της βαθμονόμησης για τη συγκεκριμένη παρτίδα αντιδραστηρίων. Η προκαθορισμένη πρότυπη καμπύλη προσαρμόζεται στον αναλυτή με χρήση των PCT Cal1 και PCT Cal2.

Αλληλουχία βαθμονομητών σε όλα τα συστήματα: Να μετράτε πάντοτε το PCT Cal2 πριν από το PCT Cal1.

Συχνότητα βαθμονόμησης: Η βαθμονόμηση πρέπει να εκτελείται μία φορά για κάθε παρτίδα αντιδραστηρίων, με χρήση νέου αντιδραστηρίου (δηλαδή προτού παρέλθουν 24 ώρες από την καταχώρηση του κιτ αντιδραστηρίων στον αναλυτή). Η ανανέωση της βαθμονόμησης συνιστάται να γίνεται ως εξής:

- μετά από 8 εβδομάδες εφόσον χρησιμοποιείται η ίδια παρτίδα αντιδραστηρίων
- μετά από 7 ημέρες (εφόσον χρησιμοποιείται το ίδιο κιτ αντιδραστηρίων στον αναλυτή)
- όπως απαιτείται, εάν π.χ. τα ευρήματα της διαδικασίας ελέγχου ποιότητας βρίσκονται εκτός των καθορισμένων ορίων

Έλεγχος ποιότητας

Για τον έλεγχο ποιότητας, χρησιμοποιήστε τα PC PCT 1 και PC PCT 2.

Επιπλέον, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και άλλο κατάλληλο υλικό ελέγχου.

Οι αναλύσεις των διαλυμάτων ελέγχου, για τα διάφορα επίπεδα συγκέντρωσης, θα πρέπει να εκτελούνται ως μεμονωμένοι προσδιορισμοί τουλάχιστον μία φορά κάθε 24 ώρες όταν χρησιμοποιείται το αντιδραστήριο, μία φορά για κάθε κιτ αντιδραστηρίων και μετά από κάθε βαθμονόμηση.

Τα διαστήματα ελέγχου και τα όρια πρέπει να προσαρμόζονται στις απαιτήσεις κάθε εργαστηρίου. Οι τιμές που λαμβάνονται θα πρέπει να βρίσκονται εντός των καθορισμένων ορίων. Κάθε εργαστήριο θα πρέπει να καθιερώσει μέτρα για διορθωτικές ενέργειες οι οποίες θα πρέπει να εφαρμόζονται εάν οι τιμές βρεθούν εκτός των καθορισμένων ορίων.

Ακολουθήστε τους ισχύοντες κρατικούς κανονισμούς και τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον έλεγχο ποιότητας.

Σημείωση: Όταν χρησιμοποιούνται δύο κιτ αντιδραστηρίων με διαφορετικούς αριθμούς παρτίδας στον ίδιο κύκλο ανάλυσης, τα διαλύματα ελέγχου θα μετρηθούν και με τις δύο παρτίδες αντιδραστηρίων. Να χρησιμοποιείτε μόνον τις τιμές των διαλυμάτων ελέγχου που έχουν μετρηθεί με την αντίστοιχη παρτίδα.

Υπολογισμός

Ο αναλυτής υπολογίζει αυτόματα τη συγκέντρωση της αναλυόμενης ουσίας σε κάθε δείγμα σε ng/mL.

Περιορισμοί και αλληλεπιδράσεις

Η ανάλυση δεν επηρεάζεται από την ύπαρξη ίκτερου (χολερυθρίνη < 428 μmol/L ή < 25 mg/dL), αιμόλυσης (Hb < 0.559 mmol/L ή < 0.900 g/dL) ή λιπαιμίας (Intralipid < 1500 mg/dL) και από την παρουσία βιοτίνης (< 123 nmol/L ή < 30 ng/mL).

Κριτήριο: Ανάκτηση εντός ± 15 % της αρχικής τιμής.

Δεν θα πρέπει να λαμβάνονται δείγματα από ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με υψηλές δόσεις βιοτίνης (δηλαδή > 5 mg/ημέρα) προτού παρέλθουν τουλάχιστον 8 ώρες από την τελευταία χορήγηση βιοτίνης.

Δεν παρατηρήθηκε αλληλεπίδραση με ρευματοειδείς παράγοντες, σε συγκέντρωση έως και 1500 IU/mL.

Δεν παρατηρείται hook effect υψηλής δόσης, σε συγκεντρώσεις PCT έως και 1000 ng/mL.

Πραγματοποιήθηκαν in vitro εξετάσεις σε 18 κοινά και 10 ειδικά φαρμακευτικά προϊόντα. Δεν διαπιστώθηκε αλληλεπίδραση με την ανάλυση.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, ενδέχεται να εμφανιστούν αλληλεπιδράσεις λόγω εξαιρετικά υψηλών τίτλων αντισωμάτων έναντι των αντισωμάτων που είναι ειδικά για την αναλυόμενη ουσία, της στρεπταβιδίνης ή του ρουθηνίου. Οι επιδράσεις αυτές έχουν ελαχιστοποιηθεί μέσω κατάλληλου σχεδιασμού της ανάλυσης.

Τα επίπεδα PCT μπορούν να αυξηθούν σε συγκεκριμένες καταστάσεις χωρίς λοιμώδη προέλευση. Αυτές περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων:[20]

- παρατεταμένο ή σοβαρό καρδιογενές σοκ
- παρατεταμένες σοβαρές ανωμαλίες στην αιμάτωση οργάνων
- μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα ή μυελοειδές καρκίνωμα κυττάρων C του θυρεοειδούς
- σύντομα μετά από μείζον τραύμα, μείζονα χειρουργική παρέμβαση, σοβαρά εγκαύματα
- θεραπείες οι οποίες διεγείρουν την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών
- νεογνά (< 48 ώρες μετά τη γέννηση)[21]

Για διαγνωστικούς σκοπούς, τα αποτελέσματα θα πρέπει πάντοτε να αξιολογούνται σε συνδυασμό με το ιατρικό ιστορικό, την κλινική εξέταση και άλλα ευρήματα του ασθενούς.

Όρια και εύρη

Εύρος μέτρησης

0.02-100 ng/mL (οριζόμενο από το κατώτατο όριο ανίχνευσης και το ανώτατο σημείο της πρότυπης καμπύλης). Οι τιμές που είναι χαμηλότερες από το κατώτατο όριο ανίχνευσης δίδονται ως < 0.02 ng/mL. Οι τιμές που είναι υψηλότερες από το εύρος μέτρησης δίδονται ως > 100 ng/mL.

Κατώτατα όρια της μέτρησης

Κατώτατο όριο ανίχνευσης της ανάλυσης

Κατώτατο όριο ανίχνευσης: ≤ 0.02 ng/mL

Το κατώτατο όριο ανίχνευσης αποτελεί το χαμηλότερο μετρήσιμο επίπεδο αναλυόμενης ουσίας που μπορεί να διακριθεί από το μηδέν. Υπολογίζεται ως η τιμή που βρίσκεται δύο τυπικές αποκλίσεις πάνω από το πρότυπο χαμηλότερης συγκέντρωσης (πρότυπος βαθμονομητής, πρότυπο 1 + 2 SD, μελέτη αναπαραγωγιμότητας, n = 21).

Elecsys BRAHMS PCT

cobas®

Προκαλσιτονίνη

Αραίωση

Τα δείγματα με συγκεντρώσεις PCT υψηλότερες από το εύρος μέτρησης μπορούν να αραιωθούν από τον χειριστή με ορό ή πλάσμα ανθρώπου αρνητικό για PCT. Η συνιστώμενη αραίωση είναι 1:4. Η συγκέντρωση του αραιωμένου δείγματος πρέπει να είναι > 1.0 ng/mL. Εάν το δείγμα αραιωθεί από τον χειριστή, το αποτέλεσμα πρέπει να πολλαπλασιαστεί με το συντελεστή αραίωσης.

Τιμές αναφοράς

Εύρος τιμών αναφοράς

Μια μελέτη που διενεργήθηκε με την ανάλυση Elecsys BRAHMS PCT με χρήση 492 δειγμάτων από φαινομενικά υγιείς άνδρες (245) και γυναίκες (247) αποκάλυψε την ακόλουθη φυσιολογική τιμή: 0.046 ng/mL (95º εκατοστημόριο).

Κλινική τιμή cut-off

Τα αποτελέσματα που ελήφθησαν με την ανάλυση Elecsys BRAHMS PCT είναι σύμφωνα με τη βιβλιογραφία.[20] Μια μελέτη που διενεργήθηκε σε δείγματα από ασθενείς που εισήχθησαν σε ΜΕΘ (μονάδα εντατικής θεραπείας) έδειξε ότι τιμές PCT:

< 0.5 ng/mL αντιπροσωπεύουν χαμηλό κίνδυνο βαριάς σήψης ή/και σηπτικού σοκ

> 2.0 ng/mL αντιπροσωπεύουν υψηλό κίνδυνο βαριάς σήψης ή/και σηπτικού σοκ

Κάθε εργαστήριο θα πρέπει να διερευνήσει την εγκυρότητα των τιμών αναφοράς για το δικό του πληθυσμό ασθενών και, εάν απαιτείται, να καθορίσει δικό του εύρος τιμών αναφοράς.

Κλινική απόδοση

Κλινικές μελέτες διεξήχθησαν σε δείγματα από 283 ασθενείς της ΜΕΘ. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε κατηγορίες βάσει των ομόφωνων κριτηρίων του ACCP/SCCM (Αμερικανικό Κολέγιο Ιατρών Θώρακος/Εταιρεία Ιατρικής Εντατικής Θεραπείας) κατά την πρώτη ημέρα της εισαγωγής τους στη ΜΕΘ: SIRS (σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης), σήψη, βαριά σήψη και σηπτικό σοκ.[22]

Οι τιμές PCT των ασθενών με SIRS (n = 95) ή σήψη (n = 71) συγκριτικά με ασθενείς με βαριά σήψη (n = 60) ή σηπτικό σοκ (n = 57) ήταν ως εξής:

Αποτελέσματα με τιμή cut-off ίση με 0.5 ng/mL

	Κλινική ταξινόμηση		
Elecsys BRAHMS PCT	SIRS	Βαριά σήψη/ σηπτικό σοκ	Σύνολο
< 0.5 ng/mL	63	5	68
≥ 0.5 ng/mL	32	112	144
Σύνολο	95	117	212

Βάσει των παραπάνω δεδομένων η ευαισθησία ήταν 96 %, η ειδικότητα 66 %, η θετική προγνωστική αξία 78 % και η αρνητική προγνωστική αξία 93 %.

	Κλινική ταξινόμηση		
Elecsys BRAHMS PCT	SIRS	Σήψη	Σύνολο
< 0.5 ng/mL	63	25	88
≥ 0.5 ng/mL	32	46	78
Σύνολο	95	71	166

Βάσει των παραπάνω δεδομένων η ευαισθησία ήταν 65 %, η ειδικότητα 66 %, η θετική προγνωστική αξία 59 % και η αρνητική προγνωστική αξία 72 %.

Αποτελέσματα με τιμή cut-off ίση με 2 ng/mL

	Κλινική ταξινόμηση		
Elecsys BRAHMS PCT	SIRS	Βαριά σήψη/ σηπτικό σοκ	Σύνολο
< 2 ng/mL	88	18	106
≥ 2 ng/mL	7	99	106
Σύνολο	95	117	212

Βάσει των παραπάνω δεδομένων η ευαισθησία ήταν 85 %, η ειδικότητα 93 %, η θετική προγνωστική αξία 93 % και η αρνητική προγνωστική αξία 82 %.

	Κλινική ταξινόμηση		
Elecsys BRAHMS PCT	SIRS	Σήψη	Σύνολο
< 2 ng/mL	88	55	143
≥ 2 ng/mL	7	16	23
Σύνολο	95	71	166

Βάσει των παραπάνω δεδομένων η ευαισθησία ήταν 23 %, η ειδικότητα 93 %, η θετική προγνωστική αξία 70 % και η αρνητική προγνωστική αξία 62 %.

Ειδικά στοιχεία απόδοσης

Παρακάτω δίνονται αντιπροσωπευτικά στοιχεία απόδοσης για τους αναλυτές. Τα αποτελέσματα που λαμβάνονται στα διάφορα εργαστήρια ενδέχεται να διαφέρουν.

Επαναληψιμότητα

Η επαναληψιμότητα προσδιορίστηκε με χρήση αντιδραστηρίων Elecsys, δεξαμενής ορού/πλάσματος ανθρώπου και προτύπων ελέγχου, σύμφωνα με ένα πρωτόκολλο (EP5-A2) του CLSI (Ινστιτούτο Κλινικών και Εργαστηριακών Προτύπων): 2 σειρές αναλύσεων ημερησίως, η καθεμία εις διπλούν, επί 21 ημέρες (n = 84). Ελήφθησαν τα παρακάτω αποτελέσματα:

Αναλυτές Elecsys 2010 και **cobas e** 411					
		Αναπαραγωγιμότητα		**Ενδιάμεση επαναληψιμότητα**	
Δείγμα	Μέση τιμή ng/mL	SD ng/mL	CV %	SD ng/mL	CV %
Πλάσμα ανθρώπου 1	0.060	0.005	8.8	0.010	16.3
Πλάσμα ανθρώπου 2	0.622	0.013	2.1	0.026	4.2
Πλάσμα ανθρώπου 3	41.2	0.879	2.1	2.02	4.9
PreciControl PCT1	0.520	0.007	1.3	0.019	3.7
PreciControl PCT2	10.2	0.096	0.9	0.404	4.0

Αναλυτές MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e** 601 και **cobas e** 602					
		Αναπαραγωγιμότητα		**Ενδιάμεση επαναληψιμότητα**	
Δείγμα	Μέση τιμή ng/mL	SD ng/mL	CV %	SD ng/mL	CV %
Ορός ανθρώπου 1	0.080	0.006	7.1	0.007	8.7
Ορός ανθρώπου 2	0.431	0.008	1.8	0.011	2.6
Ορός ανθρώπου 3	54.4	0.618	1.1	0.895	1.6
PreciControl PCT1	0.491	0.013	2.6	0.016	3.2
PreciControl PCT2	9.59	0.181	1.9	0.222	2.3

Σύγκριση μεθόδου

Μετά από σύγκριση της ανάλυσης Elecsys BRAHMS PCT (y) με τη μέθοδο BRAHMS PCT LIA (x), με χρήση ηπαρινισμένου πλάσματος ανθρώπου, υπολογίστηκαν οι παρακάτω συσχετίσεις (ng/mL):

Αριθμός μετρηθέντων δειγμάτων: 152

Passing/Bablok[23]	Γραμμική παλινδρόμηση
y = 1.065x - 0.090	y = 1.143x - 0.194
τ = 0.856	r = 0.981

Οι συγκεντρώσεις δειγμάτων κυμαίνονταν μεταξύ 0.3 και 82 ng/mL περίπου.

Μετά από σύγκριση της ανάλυσης Elecsys BRAHMS PCT (y) με τη μέθοδο BRAHMS PCT sensitive KRYPTOR (x), με χρήση ηπαρινισμένου πλάσματος ανθρώπου, υπολογίστηκαν οι παρακάτω συσχετίσεις (ng/mL):

Αριθμός μετρηθέντων δειγμάτων: 185

Passing/Bablok[23]	Γραμμική παλινδρόμηση
y = 0.850x - 0.035	y = 1.090x - 0.709
τ = 0.953	r = 0.988

Οι συγκεντρώσεις δειγμάτων κυμαίνονταν μεταξύ 0.04 και 85 ng/mL περίπου.

Αναλυτική ειδικότητα

Η ανάλυση Elecsys BRAHMS PCT δεν παρουσιάζει σημαντική διασταυρούμενη αντίδραση με τις παρακάτω ουσίες, οι οποίες ελέγχθηκαν με συγκεντρώσεις PCT ίσες με 0.4 ng/mL και 1.5 ng/mL περίπου (μέγιστη συγκέντρωση που εξετάστηκε):

Ουσίες	Συγκεντρώσεις στις οποίες δεν εμφανίζεται αλληλεπίδραση (ng/mL)
Ανθρώπινη κατακαλσίνη	30
Ανθρώπινη καλσιτονίνη	10
Ανθρώπινο άλφα-CGRP[b)]	10000
Ανθρώπινο βήτα-CGRP	10000

b) Πεπτίδιο που σχετίζεται με το γονίδιο καλσιτονίνης

Λειτουργική ευαισθησία

≤ 0.06 ng/mL

Η λειτουργική ευαισθησία είναι η ελάχιστη συγκέντρωση της αναλυόμενης ουσίας που μπορεί να μετρηθεί επαναλήψιμα, με CV ενδιάμεσης επαναληψιμότητας 20 %.

Συμφωνία με τη μέθοδο BRAHMS PCT LIA/BRAHMS PCT sensitive KRYPTOR

Διεξήχθη μια μελέτη σύγκρισης της ανάλυσης Elecsys BRAHMS PCT και της ανάλυσης BRAHMS PCT LIA. Έχουν αξιολογηθεί τιμές cut-off ίσες με 0.5 ng/mL και 2 ng/mL.

	BRAHMS PCT LIA		
Elecsys BRAHMS PCT	< 0.5 ng/mL	≥ 0.5 ng/mL	Σύνολο
< 0.5 ng/mL	104	49	153
≥ 0.5 ng/mL	6	370	376
Σύνολο	110	419	529

	BRAHMS PCT LIA		
Elecsys BRAHMS PCT	< 2 ng/mL	≥ 2 ng/mL	Σύνολο
< 2 ng/mL	266	10	276
≥ 2 ng/mL	11	242	253
Σύνολο	277	252	529

Η συμφωνία μεταξύ των δύο αναλύσεων ήταν 90 % σε τιμή cut-off ίση με 0.5 ng/mL και 96 % σε τιμή cut-off ίση με 2 ng/mL.

Η ανάλυση Elecsys BRAHMS PCT συγκρίθηκε επίσης με την ανάλυση BRAHMS PCT sensitive KRYPTOR. Έχουν αξιολογηθεί τιμές cut-off ίσες με 0.5 ng/mL και 2 ng/mL.

	BRAHMS PCT sensitive KRYPTOR		
Elecsys BRAHMS PCT	< 0.5 ng/mL	≥ 0.5 ng/mL	Σύνολο
< 0.5 ng/mL	183	20	203
≥ 0.5 ng/mL	2	392	394
Σύνολο	185	412	597

	BRAHMS PCT sensitive KRYPTOR		
Elecsys BRAHMS PCT	< 2 ng/mL	≥ 2 ng/mL	Σύνολο
< 2 ng/mL	312	24	336
≥ 2 ng/mL	1	260	261
Σύνολο	313	284	597

Η συμφωνία μεταξύ των δύο αναλύσεων ήταν 96 % σε τιμή cut-off ίση με 0.5 ng/mL και 96 % σε τιμή cut-off ίση με 2 ng/mL.

Βιβλιογραφία

1 Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. Pediatr Infect Dis J 2000;19:679-688.

2 Becker KL, Nylén ES, White JC, et al. Procalcitonin and the Calcitonin Gene Family of Peptides in Inflammation, Infection, and Sepsis: A Journey from Calcitonin Back to Its Precursors. J Clin Endocrinol Metab 2004;89(4):1512-1525.

3 Müller B, White JC, Nylén ES, et al. Ubiquitous Expression of the Calcitonin-I Gene in Multiple Tissues in Response to Sepsis. J Clin Endocrinol Metab 2001;86(1):396-404.

4 Weglöhner W, Struck J, Fischer-Schulz C, et al. Isolation and characterization of serum procalcitonin from patients with sepsis. Peptides 2001;22:2099-2103.

5 Gaïni S, Koldkjær OG, Møller HJ, et al. A comparison of high-mobility group-box 1 protein, lipopolysaccharide-binding protein and procalcitonin in severe community-aquired infections and bacteraemia: a prospective study. Crit Care 2007;11(4):77-87.

6 Castelli GP, Pognani C, Cita M, et al. Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis. Minerva Anestesiol 2006;72:69-80.

7 Gaïni S, Koldkjær OG, Pedersen C, et al. Procalcitonin, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6, and C-reactive protein in community-acquired infections and sepsis: a prospective study. Crit Care 2006;10(2):53-63.

8 Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. Crit Care Med 2004;32(5):1166-1169.

9 Rey C, Los Arcos M, Concha A, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome in critically ill children. Intensive Care Med 2007;33:477-484.

10 Andreola B, Bressan S, Callegaro S, et al. Procalcitonin and C-Reactive Protein as Diagnsotic Markers of Severe Bacterial Infections in Febrile Infants and Children in the Emergency Department. Pediatr Infect Dis J 2007;26(8):672-677.

11 Novotny A, Emmanuel K, Matevossian E, et al. Use of procalcitonin for early prediction of lethal outcome of postoperative sepsis. The American Journal of Surgery 2007;194:35-39.

12 Hausfater P, Juillien G, Madonna-Py B, et al. Serum procalcitonin measurement as diagnostic and prognostic marker in febrile adult patients presenting to the emergency department. Crit Care 2007;11(3):60-69.

13 Dahaba AA, Hagara B, Fall A, et al. Procalcitonin for early prediction of survival outcome in postoperative critically ill patients with severe sepsis. Br J Anaesth 2006;97:503-508.

14 Rau B, Schilling MK, Beger HG. Laboratory Markers of Severe Acute Pancreatitis. Dig Dis 2004;22:247-257.

15 Sato N, Endo S, Kasai T, et al. Relationship of the serum procalcitonin level with the severity of acute pancreatitis. Research Communications in Molecular Pathology and Pharmacology 2004;115,116:243-249.

16 Stolz D, Christ-Crain M, Gencay MM, et al. Diagnostic value of signs, symptoms and laboratory values in lower respiratory tract infection. Swiss Med Wkly 2006;136:434-440.

17 Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. Eur Respir J 2007;30:556-573.

18 Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.

19 Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.

20 Meisner M. Procalcitonin (PCT) – A new innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects. Thieme Stuttgart, New York 2000, ISBN: 3-13-105503-0.

21 Chiesa C, Panero A, Rossi N, et al. Reliability of Procalcitonin Concentrations for the Diagnosis of Sepsis in Critically ill neonates. Clin Infect Dis 1998;26:664-672.

22 American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992;20:864-874.

23 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.

Το προϊόν αυτό δεν επιτρέπεται να χρησιμοποιηθεί από τον αγοραστή για τη διεξαγωγή ελέγχων σε σημεία περίθαλψης ασθενών, συμπεριλαμβανομένων, μεταξύ άλλων, τυχόν ελέγχου ασθενών σε θαλάμους νοσοκομείου ή/και σε τμήματα επειγόντων περιστατικών ή/και σε ιατρεία ή/και σε άλλα μέρη εκτός των ιδιωτικών ή δημόσιων κλινικών εργαστηρίων. Με το παρόν δεν παραχωρείται καμία γενική ευρεσιτεχνία ή άλλη άδεια οποιουδήποτε είδους, πέραν αυτού του ειδικού δικαιώματος χρήσης που απορρέει από την αγορά.

Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο κατάλληλο εγχειρίδιο χρήσης του συγκεκριμένου αναλυτή, στα αντίστοιχα φύλλα εφαρμογής, στις πληροφορίες προϊόντος και στα φύλλα μεθόδου όλων των απαραίτητων συστατικών (εάν είναι διαθέσιμα για τη χώρα σας).

Σε αυτό το φύλλο μεθόδου χρησιμοποιείται πάντοτε μια τελεία (στιγμή) ως υποδιαστολή, προκειμένου να σηματοδοτεί το όριο μεταξύ του ακέραιου και του κλασματικού μέρους ενός δεκαδικού αριθμού. Δεν χρησιμοποιούνται τελείες ως διαχωριστικά στις χιλιάδες.

Αντιδραστήριο που αναπτύχθηκε σε συνεργασία με την B·R·A·H·M·S.

Το B·R·A·H·M·S PCT είναι σήμα κατατεθέν της BRAHMS Aktiengesellschaft.

B · R · A · H · M · S
PCT
ELECSYS

Σύμβολα

Η Roche Diagnostics χρησιμοποιεί τα ακόλουθα σύμβολα και σήματα πέραν αυτών που παρατίθενται στο πρότυπο ISO 15223-1.

CONTENT	Περιεχόμενα του κιτ
SYSTEM	Αναλυτές στους οποίους μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα αντιδραστήρια
REAGENT	Αντιδραστήριο
CALIBRATOR	Βαθμονομητής
→	Όγκος μετά την ανασύσταση ή την ανάμιξη
GTIN	Διεθνής Κωδικός Μονάδας Εμπορίας

Οι σημαντικές προσθήκες ή αλλαγές υποδεικνύονται από μια λωρίδα υπόδειξης αλλαγής στο περιθώριο.

© 2014, Roche Diagnostics

CE

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

Roche