

出國報告（國際會議）

第 23 屆 IFCC-EFLM
歐洲臨床生化和檢驗醫學大會 報告
(International Federation of Clinical
Chemistry and Laboratory Medicine)

服務機關: 台北榮民總醫院 病理檢驗部

姓名職稱: 曾文琴/李麗花 醫檢師

派赴國家: 西班牙，巴塞隆納

出國期間: 108.5.19~108.5.23

報告日期: 108.6.20

摘要

歐洲臨床生化和檢驗醫學大會(European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine – 2019 IFCC-EFLM)每兩年於歐洲不同國家舉行，為歐洲醫學檢驗學術最大的會議。第23屆IFCC於西班牙巴塞隆納舉辦，會議主要著重於臨床生化結合了醫療儀器展示與學術研究討論議題。本屆大會由西班牙臨床檢驗醫學會(Spanish Society of Laboratory Medicine, SEQCML),IFCC,EFLM聯合主辦，於2019年5月19日至23日在西班牙巴塞隆納國際會議中心舉行(CCIB)。此國際性會議的目的在於提供全世界最新臨床生化儀器開發與應用的訊息給臨床醫學檢驗者、臨床研究者。這些具前瞻性的應用與研究結果在大會的安排下，可分為:(1)全會報告演說:此議程適合所有的與會者，邀請的演說者都是在臨床檢驗、研究、產學具有遠見卓識的人。(2)專題討論會:著重在特定課題。(3)各廠商教育課程:此議題著重於臨床實驗操作應用。(4)海報展示:由各國從事檢驗相關的醫檢人員或是廠商發表其研究成果。(5)workshop/Hospitality:各廠商產品展示和提供新型儀器功能介紹。與會者多為實行臨床檢驗相關的醫院、學校、研究單位與工商業界的人士。臺北榮總病理檢驗部鼓勵同仁積極參與國際會議，此次參與此次大會。李麗花醫檢師發表論文題目「Comparative Evaluation of Three Phenotypic Tests for Detection of Carbapenemase-Producing Acinetobacter species」，曾文琴醫檢師發表題目「Development of Individualized Quality Control Plan (IQCP) for Immunoassay Instruments in Taipei Veterans General Hospital (TVGH)」。藉由參加本次國際會議能獲取新知、進行交流，並落實於臨床檢驗工作、提升檢驗品質。

關鍵字：歐洲臨床生化和檢驗醫學大會、IQCP

本文

一、參加會議目的

歐洲臨床生化和檢驗醫學聯合會(European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, EFLM)是IFCC歐洲區成員。IFCC是檢驗醫學領域最具學術影響力的專業團體，主導國際標檢驗標準的修訂(Analytical Performance Specification,APS)及歐洲法規如IVD(體外診斷)法規，今年更推出EFLM Biological Variation Database，所提供之檢驗項目品項及資料蒐集完整性，比著名Westgard QC網站更豐富，已成為醫檢界最近熱門話題。

IFCC 每二年舉辦一次的學術性會議。提供醫學檢驗交流和新知。藉由參加歐洲臨床生化和檢驗醫學國際會議，了解世界各國在檢驗方面的發展與突破。本次參加會議的目的為發表壁報論文，藉以參與大會舉辦相關檢驗議程、增加專業知能和醫學新知，與各國醫檢先進交流臨床生化最新進展，做為日後提升檢驗服務品質。

二、參加會議經過

現今檢驗醫學，除了傳統中央檢驗室(Central Laboratory)，床邊快速檢測分析技術(Point of care tests)日益重要。中央實驗室是將檢體集中處理，自動化就變成是一個標準設備。也因此，臨床生化醫學檢驗已進入一個全新的時代，管理運作已變成是日常工作。床邊快速檢測在此次會議針對品質管理有多場經驗分享。參加本次大會的與會學者來自於八十三個國家，報名人數含其他訪客約有 6000 多人。五天的學術研討會程主要有：特別演講五場(含開幕和閉幕)，專題研討會，學術研習會，廠商贊助研習會及壁報論文 1560 篇，演講者有 100 多人。會議全程都可利用「EuroMedLab app」查尋有興趣的主題和演講者內文，非常的便利和實用。

李麗花醫檢師的論文題目「Comparative Evaluation of Three Phenotypic Tests for Detection of Carbapenemase-Producing Acinetobacter species」，主要是一個方法學的探討。已知臨床檢驗中用於檢測革蘭氏陰性細菌中的碳青黴烯酶(Carbapenemase)的方法包括改良的霍奇試驗(Modified Hodge Test, MHT)，改良的碳青黴滅活方法(Modified Carbapenem Inactivation Method, mCIM)和 Carba NP 試驗。然而，這三種方法學在預測碳青黴烯基因的存在和不動桿菌感染中的碳青黴烯(Carbapenem)治療結果中的作用尚不清楚。此研究的目的主要在於評估這三種方法其在預測碳青黴烯酶基因的存在和不動桿菌菌血症的碳青黴烯治療的功效。結果顯示含有 imipenem 和 meropenem 在改良的霍奇試驗預測了不動桿菌分離株中碳青黴烯酶相關遺傳結構的存在，敏感性分別為 86%和 56%，特異性分別為 66%和 86%，而改良的碳青黴滅活方法(mCIM)的敏感性為 47%，特異性為 83%，而 arba NP 檢測靈敏度為 27%，特異性為 87%。此外，也預測了用 Carbapenem 治療不動桿菌菌血症的患者其 14 天或 30 天死亡率的效果。結果顯示，這三種方法中，含有 imipenem 的改良霍奇試驗預測試驗(MHT)在對 Carbapenem 的感受性試驗優於 mCIM，Carba NP 試驗或碳青黴烯酶的 PCR 檢測基因。總結於上述結果，改良霍奇試驗預測試驗與改良的碳青黴滅活方法(mCIM)和 Carba NP 試驗相比，含有 imipenem 的 MHT 此方法在預測不動桿菌菌血症中的碳青黴烯酶基面和碳青黴烯治療結果是比較好的一種方法。

曾文琴醫檢師的題目「Development of Individualized Quality Control Plan (IQCP) for Immunoassay Instruments in Taipei Veterans General Hospital (TVGH)」主要分享本院急診室內「床邊檢測儀器」的個別化品管計畫建立經驗。日前本院急診抽血站新增了二台「檢體不須離心處理」可「全血」檢驗儀器(Radiometer AQT90FLEX)，依臨床需求，檢測項目

六項- cTnI,NT-proBNP,CRP, β -HCG,D-Dimer,Procalcitonin。廠商建議每月做一次外部品管即可，但照 CAP 的規範，2016 年起品管若不是每日執行，必須建立 IQCP。於是我們藉著方法驗證 (Method Validation) 了解儀器穩定性，依照 CAP 規範，評估準確性，精密度，分析範圍(AMR)、參考值並與中央檢驗室儀器作相關性分析。使用廠商提供品管液和病人的檢體。主要的分析結果呈現是以平均值，標準差，變異係數和偏差進行比較。在相關性分析上，收集 20 位病人的檢體(包括參考值內與參考值外之高值低值)，分別在中央檢驗室的儀器和急診儀器進行測試。結果顯示，床邊檢測儀器 AQT90FLEX 驗證合格可以服務病人。檢驗主任核定 IQCP，目前每兩週作品管，更熟悉儀器之後將來會改為每月作。但相關性分析結論是檢驗數據與中央檢驗室不能互通(not interchangeable)，監控病程需作連續檢驗(serial tests)時只能選用一種方法。

POCT 省去檢體輸送跟離心，我們的經驗可以加快速度(TAT)15 分鐘，但檢驗成本較高，也無法如中央檢驗室系統，可同時處理大量檢體。兩種檢驗方式各有功用，可為互備，

三、參加此會議的心得

依個人研究的興趣選擇性的聆聽數場專題演講和壁報論文參考，在會場中和論文作者交換一些研究的經驗與意見，得到很多有用的資訊和經驗分享，以下概述此次與會心得。

(一) 腦中風生物標誌的開發-研究和臨床使用同步進行

依據2016年調查顯示，心血管疾病、癌症和中風是造成死亡的前三名。有鑑於此，開發一個檢測中風的生物標誌是有其必要性。此議題主要在於說明檢測中風相關之生物標誌的開發歷程和目前已用於臨床生化檢測的生物標誌。這個主題由西班牙三位屬於Vall d'Hebron Institute of Research (VHIR)研究機構的教授(Joan Montaner, Alejandro Bustanmante, Konstantinos Makris)進行演說。VHIR機構的成立宗旨是希望能開發中風相關的生物標誌，降低中風發生和相關死亡的發生率。

西班牙塞羅維亞學者蒙塔納博士以2012年西班牙南部的安達盧西亞中風高發生率來進行說明為什麼要開發腦中風生物標誌。安達盧西亞為歐盟最大的地區之一，也是一個高中風死亡率的地區，每年都有數千名中風者發生，有鑑於此，為能即早找出一個預防措施，以提升研究和醫療保健，於2011-2014年推出了安達盧西亞治療計畫。此計畫結合了塞羅維亞生物醫學研究所(腦科和神經研究所)進行臨床及基礎實驗同步進行開發中風生物標誌。蒙塔納博士提到，近年來發表於"Pubmed"和中風相關的文章愈來愈多，可見此議題之重要性。然而，一個生物標誌從發現到開發，需經年累月不斷的試驗才得以變成產品。蒙塔納博士以Troponin為例，其最早發表的第一篇文章是在1987年，之後相關的文章陸續發表，

至今高達6000多篇。從Troponin(1960年)最初的發現到FDA驗證(1995年)，乃至於產品商業(1995年)共花費近35年的時間。中風的類型有很多種(比如腦中風、出血性中風、缺氧性中風、阻塞等)加上大腦的複雜性，都考驗著醫師和開發研究人員。此機構對於中風的生物標誌開發先以動物模型為主，用其腦組織或是CSF，以蛋白質體學(Proteomics)分析或結合其他工具進行研究。除此之外，也可進行質樸影像(MALDI-Imaging MS)分析。有了初步結果，再以中風病人的檢體包含血液、腦組織、CSF等藉由蛋白質體學平台的研究發現一些潛在的生物標誌---Fatty Acid Binding Protein(FABP)、Ubiquitin Fusion Degradation Protein(UFD1)、Apo CIII、Dihydropyrimidinase-related protein 2(DRP-2)、MMPs等。這些存在於血漿的潛在生物標誌經研究驗證，可於臨床生化進行監控急性缺血性中風的發生可能。

接著由Bustamante博士進行說明，開發生物標誌首先必需留意的是檢體收集的時間點和保存方式。說明目前臨床對於中風生物標誌開發的挑戰在於：(1)發病的時間，(2)POCT的開發(可在救護車上就可進行)，(3)臨床試驗等等。這些都有待大量前瞻性進行研究。

最後由Makris教授以”生物標誌是否已準備好進行研究和臨床使用?”來進行此議題的總結。在他的演說中提到，目前已開發中風相關的生物標誌，比如FBAP, MMPs等，已產品開發能早期準確診斷中風(含暫時性中風)和區分ISH, TIA和HS。

FBAP此生物標誌於臨床生化已可執行，日後可視臨床需求開發項目。

(二) 生殖醫學

此議程分別由 Dr.Nikolaos P.Polyzos(Denmark)、Dr.Amir Arav(Italy) 和 Dr.Julius Hreinsson(Canada)進行演說。

Dr.Polyzos 是一位生殖醫學相關的專家，他的研究主要包括生殖內分泌學，卵巢儲備標誌物，卵巢對刺激的不良反應以及卵巢早衰的遺傳學。開場由 Dr.Polyzos 針對不孕症最受關注的七個提問-Who, What, Why, When, Where, How, How Much 一一進行說明。他用上述(5W2H)來說明不孕症及其治療。所謂的不孕症是指在 12 個月內有正常規律性生活，仍未能受孕。診斷不孕症相關的生物標誌項目: LH,FSH,E2,SHBG,FT4，TSH,Testosterone,17-OHP,AMH 和 Prolactin 等。目前臨床生化可提供上述這些生殖相關的生物標誌檢測。然而對於部分無法正常受孕的夫妻來說，接受治療後，在沒有成效的情況下，體外受精(試管嬰兒)成為另一種方式。

Dr.Amir 則針對體外受精技術加以說明。體外受精進行時，必需先將卵子取出，卵子的保留方式關係著卵的存活率、受精率、和懷孕率。有關卵子、胚胎的冷凍技術，目前主流已

從慢速冷凍進展到玻璃化冷凍。因此，Dr.Amir 特別針對玻璃化冷凍(Vitrification)和冷凍真空乾燥(lyophilization)進行說明。

最後再由 Dr.Julius 接續說明體外受精的成功必需仰賴實驗室之品質。其所依據的品質包含:(1)人工生殖技術(包含:人工授精、試管嬰兒(體外受精));(2)單一精蟲顯微注射的操作技術;(3)品質管控;(4)細胞培養。最後進行植入前還必需再進行基因檢測。透過基因檢測，可以及早知道可能出現的疾病機率的問題。

由於很少有機會聆聽生殖醫學演講，藉此機會了解生殖醫學新知。參與此議程，無論是知識面或臨床面都受益匪淺，深刻體會臨床生化在生殖醫學上所能扮演的重要角色。

(三) 免疫分析方法之生物素(Biotin)干擾

Biotin可以跟檢體中待測的抗原或抗體結合(Biotinylation)，再連結到固態面的Streptavidin，因為Biotin跟Streptavidin有很高親和力，可以穩定快速結合，又可以放大反應訊號(增進Detection limit)；故此Biotin/Streptavidin技術，一直以來很廣泛被運用在免疫分析檢驗Immunoassay，在免疫分析平台(亞培、貝克曼、西門子、羅氏、Ortho 大中小型免疫分析儀)、POCT、快速定性檢驗、研究用 ELISA都利用此技術。

2017年11月28日，美國FDA發出一個安全訊息(Safety communication)，提醒醫師、病患、檢驗工作者及供應廠商，注意Biotin對免疫分析方法的干擾。據說是FDA收到通報，有一個使用高劑量Biotin治療的病患，在假陰性Troponin 檢驗之後死亡，而這個 Troponin是在運用Biotin 技術的檢驗平台操作根據仿單，8家著名大廠374個免疫分析檢驗方法，有221個是運用Biotin技術(Biotin based Immunoassay)，其中第一名是羅氏，其66項免疫分析都是使用Biotin技術。

羅氏的說法是：Biotin 干擾機率遠低於其他干擾，如 HAAA(Human anti-animal antibodies) 干擾機率 0.03%-0.05%(非羅氏平台)，Biotin 干擾機率< 0.00001%。根據Biotin藥物動力學研究，每日服用10mg的患者，服藥後8小時，血中濃度即降到 30ng/ml以下，一般綜合維他命Biotin劑量 30-60ug，不會造成任何風險。Biotin藥物動力學研究結果完全符合1996年以來仿單標示「接受高劑量生物素治療病人(>5mg/天)，應該距離最後一次服藥8小時才能採檢」。羅氏為避免Biotin干擾導致錯誤報告，提醒醫師及醫檢師：詢問病患有無非處方之高劑量生物素補充?是否在罕見遺傳疾病治療中?如生物素酶缺乏症每天劑量 5mg-30mg，多發性硬化症治療每天劑量可能 100mg*3。

這次IFCC 羅氏公司邀請蘇黎世大學醫院Giovannella醫師，從醫師觀點藉著甲狀腺功能檢驗數據跟臨床症狀不合案例，討論Biotin干擾。他認為甲狀腺功能檢查(Thyroid Function Tests,TFTs)，數據與臨床不符，應該換檢驗平台重檢(可解決 90-95% cases)，因嗜異性抗

體干擾所造成之「數據與臨床不符」，是assay-specific(各家方法有其檢驗限制)，若使用「原系統」重檢，通常數據一樣(reproducible)：處理有疑問檢驗報告，原系統重檢是不夠的。

針對Biotin干擾問題，Giovanna醫師比較多發性硬化症治療病人(Biotin 每天 300mg)之TSH, fT3, fT4於貝克曼、Ortho、羅氏、西門子系統測試結果(Giovanna L. et al. Clin Chem Lab Med 2018)。他告訴大家，診斷錯誤的風險：個人變異biological variation 機率千分之1，方法不準確度 imprecision 機率萬分之1，嗜異抗體如 HAMA 機率萬分之3-5，Biotin干擾機率 千萬分之1。檢驗數據是診斷一環，醫師要適當選擇跟判讀，避免可能干擾(如藥物、添加物、自然療法?等等)，對於與臨床不符數據要探討原因。

針對干擾議題，羅氏公司也邀請 UCDMC(UCDAVIS醫學中心) Nam K Tran醫師，他說檢驗干擾不限於免疫分析系統，小至血糖機、電子化學設計都存在檢驗干擾。隨著新藥、新治療推出，可能就有新的檢驗干擾。1.代謝物會干擾檢驗，舉UCDMC免疫抑制藥物 Sirolimus檢驗干擾案例2.嗜異性抗體干擾(Heterophile Abs)，藉著嗜異性抗體中和試驗 Heterophile treatment testing，可以證實。3.離心不當(Fibrin Interference)干擾。美國FDA MAUDE資料庫(Manufacturer and User Facility Device Experiences)，Cardiac Troponin 2015-2018 Platform C有18個處理不當，88個錯誤報告，其中一些只要重新再一次檢體離心重新檢測即可解決。

Dr. Nam K Tran分享 UCDMC 的 Biotin干擾監控計畫，他們預計在今年2019年中轉換成新TLA系統，新的免疫分析儀就是 Biotin技術平台，他選定 TSH 跟第5代 Troponin T這兩檢驗項目，檢視新平台對 Biotin干擾的表現。TSH評估部分，他比較現有系統貝克曼 DXI跟亞培Architect i1000，同時比較將要引進之羅氏 Cobas跟亞培 Architect i1000。篩選內分泌科有服用 Biotin病人。這三個平台TSH 都是三明治法，只有羅氏cobas是Biotin 技術。N=13 Biotin劑量每天5-10mg，貝克曼跟亞培差異平均0.18 uIU/mL SD(0.35) p=0.259，羅氏跟亞培差異平均 0.13 uIU/mL SD(0.39) p=0.094。

Dr. Nam K Tran 篩選 UCDMC 急診室有測 Troponin無 Biotin資料 600支檢體，實測血中Biotin濃度，平均1.95 ng/mL SD(1.28) 低於第5代 Troponin T方法干擾濃度 20 ng/mL。Nam K Tran結論：1.檢驗項目會受各種干擾，包括 Biotin，非始於今日。2. Biotin干擾可以藉著宣導而避免。3.在UCDMC，Biotin干擾不影響臨床照護。4.其他干擾像嗜異抗體、檢體中fibrin對病安風險更大，因為無法預知。5.FDA MAUDE資料庫中，絕大部分干擾非因Biotin。6.對 Biotin技術免疫平台使用者，要主動教育、監控，連結電子病歷警示確保病人安全。Dr. Nam K Tran建議1.對於 Biotin用藥病患最有利操作方式，開單應與病歷連結，同時警示給醫師跟檢驗端。2.單一測試系統可能不足以解決干擾問題。3.知道 Biotin可能干擾檢驗，提高警覺。媒體報導可能引起對 Biotin過度關注，絕大部分干擾並非 Biotin。

免疫檢驗項目最少利用 Biotin技術的亞培公司，這次IFCC邀請巴黎醫師 Dr Marie-Liesse Piketty 強調 Biotin干擾的錯誤報告會影響診斷而且服用 Biotin人數比想像多，在過去3年，甲狀腺功能檢驗受干擾有>20 case reports，Mayo clinic 門診病患中有 7.7% 表明自己服用 Biotin(n=1944)，7.4% 急診病患血中 Biotin濃度 >10ng/ml(n=1442)；Weill-Cornell medicine 的皮膚科候診室有 33% 病患使用 Biotin。Biotin干擾程度跟檢驗方法(檢體量)、服用劑量、服用時間、腎功能都有關係。停藥多久才能檢測，FDA沒有建議。

另外，Dr Marie-Liesse Piketty建議檢驗室要檢視自己使用的免疫分析系統，要清楚自己儀器平台有沒有用到 Biotin技術(包括POCT)。Biotin的干擾，主要是血中free Biotin 佔去 Biotinylated Ab跟 Streptavidin結合位置，在三明治法 Sandwich Immunoassay 會有假性低值干擾(false low)，在免疫競爭法 Competitive immunoassays 會有假性高值干擾(false high)，所以要檢視自己免疫檢驗項目哪些是屬於三明治法，哪些項目是屬於免疫競爭法，才知道會有甚麼樣錯誤；像這樣干擾出現時，應該有另外方法(Alternative platform)再一次檢驗確認。此外希望讓大家知道這個訊息，包括藥師跟病患等。

由於本院目前急生化使用之免疫分析平台與即將建置之TLA免疫分析平台皆為Biotin based Immunoassay，故對此議題特別關注。

生物素Biotin是B群維他命健康食品，使用者眾多，建議用量每日30-75ug，半衰期約15小時，依照仿單在每日5mg以下劑量，羅氏系統不受干擾。免疫檢驗各家有各自檢驗限制，目前Troponin I有疑問檢體可以使用Radiomer AQT 90 FLEX儀器再測，或者同平台之hs cTnT。hs cTnT為較新上線產品，分析階段干擾似有改良。

(四) 生物標誌項目

此次會議將中風的生物標誌和生殖醫學及免疫分析方法之生物素(Biotin)干擾列為一大重點討論主題。前者所開發的生物標誌臨床端還沒有醫師提出建議。至於生殖醫學主題中的AMH項目，自2018年開始，每星期操作二次。目前中央科和一般科在生化機已引進最新機器，待裝機完成後，應可視臨床需求開發新的項目。新項目的開發使用，可以做為臨床研究，發文章，提升國際知名度，如此就可以促進國際交流。最後，由於生化使用之免疫分析平台與即將建置之TLA免疫分析平台皆為Biotin based Immunoassay，故對此議題特別關注。

(五) 檢驗儀器展示區

儀器展示區是各家大廠展示最新儀器的時機，藉由儀器展示說明，了解各家儀器的性能和操作項目。在展示中，可看出本部即將使用的生化機都是屬於最新進的儀器，這也說明檢驗科一直都能與世界同步。

四、建議事項

非常榮幸能有機會參加IFCC國際研討會，大會在議程的安排或是儀器的展示，都讓我收穫良多。積極參加國際性的學術會議，可增廣見聞，藉由口頭報告或壁報張貼研究成果，可和同行相關從事人員交流最新已在臨床使用的項目和用途，亦可研究學者進行研究討論。臨床生化不斷推陳出新，也不斷有新的項目被開發。參與此會議，可了解目前臨床所需和研究方向;另一方面，又能提高國際的能見度。

IFCC-EFLM為檢驗醫學領域最具學術影響力的專業團體。每二年舉辦一次的學術性會議。提供最新臨床醫學新知，因此建議:

鼓勵醫檢師加入學會並參與國際會議

在檢驗部長官的推動與鼓勵下，多數檢驗同仁已加入學會，一般科何主任也順利高票當選理事,其他同仁也在公會，全聯會佔有一席之地。應可讓北榮在醫檢學會發揮影響力。然而，經費管道，建議院方能有多元的方式鼓勵醫檢師參加國際會議，同一個會議應可視情況放寬只限一人的規定，讓不同領域部門的醫檢師能共同出席參與同一個會議。多人參與就能多方面吸收知識建議，多點想法，對醫院改進更有幫助。如此，將可引領全台灣的檢驗，促進台灣醫療檢驗產業的不斷升級改善，同時也能提高醫院的診斷效率和績效。

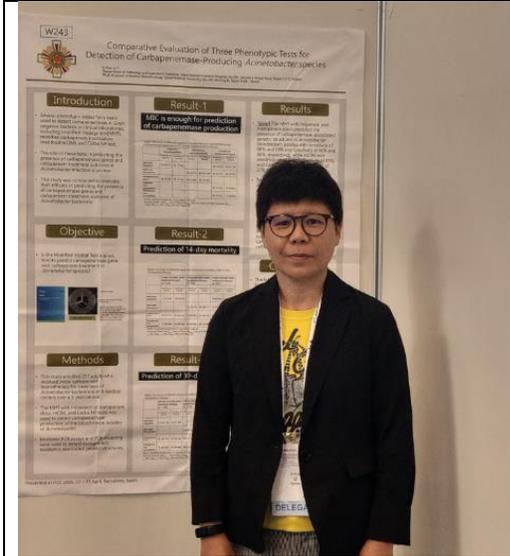
附錄



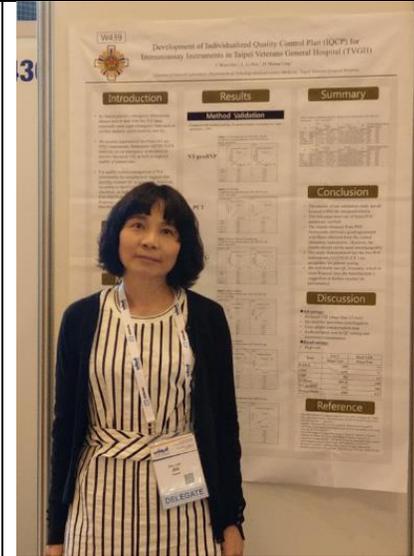
開幕



報到



李麗花與她的海報



曾文琴與她的海報



展場：亞培



西門子



西斯美康