

# Metrologická návaznost, harmonizace a externí hodnocení kvality u standardizovaných analytů.

B. Friedecký, J. Kratochvíla

## Opakované základní poznatky (1):

- Standardizace je ustanovení metrologické návaznosti výsledků měření prostřednictvím kalibrace.
- Metrologická návaznost znamená, že hodnota pracovních kalibrátorů standardizovaných metod je odvozená od referenčního systému měření.
- Referenční systém analytu a parametru je tvořen referenční metodou jeho stanovení a certifikovaným referenčním materiálem.
- Referenční systémy měření jsou mezinárodní a jsou registrované jako materiály Spojené komise pro metrologickou návaznost v laboratorní medicíně - JCTLM.
- JCTLM je součástí Mezinárodního úřadu pro míry a váhy (BIPM) – a standardizace je tedy součástí nauky o měření.
- Možnost standardizace je v klinických laboratořích omezená na několik set položek s existujícími referenčními systémy.
- Standardizace je nejvyšší formou harmonizace tam, kde tyto referenční systémy existují.
- V případech měření analytů a parametrů bez referenčních systémů (a těch je v laboratorní medicíně většina) je třeba usilovat alespoň o harmonizaci.
- Harmonizace je vhodná a nutná pro situace měření bez existence referenčních systémů a zahrnuje procesy měření od jednotek přes odběry vzorků, jejich identifikace, vlastní měření a interpretace výsledků.

## Pozitivní efekty standardizace/harmonizace

- Ekvivalence výsledků dosažených v různých laboratořích, různými metodami a přístroji, v různém čase analýz umožní redukci rizika péče o zdraví, pocházejícího z chybné nebo chybějící diagnózy a z neadekvátní terapie.

- Zajištění integrity dat o zdraví populace, validity laboratorních dat, sledovaných v centrální statistice, věrohodnost souboru big dat.
- Redukce počtu testů jako ekonomického aspektu získávání analytických dat. Tento aspekt nemusí být vždy a všem žádoucí (soukromé laboratoře, výrobci).
- Validita standardizovaných/harmonizovaných laboratorních dat umožňuje tvorbu klinických doporučení a jejich konzistentní, na důkazech založenou klinickou interpretaci.
- Předpoklad pro obecné, na laboratoři, metodě, přístroji nezávislé hodnoty referenčních intervalů a rozhodovacích mezí.
- Věrohodnost laboratorních souborů „big dat“ je i nezbytná pro digitalizaci laboratorní medicíny.

## Harmonizace

Problémy harmonizace se dlouhodobě zabývá Institut ICHCLR (International consortium for harmonization of clinical laboratory results) s webovou stránkou [www.harmonization.net](http://www.harmonization.net), podrobněji v citaci (2). Na jeho práci se vedle řady jiných odborných organizací aktivně podílí IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine). Stav harmonizace u jednotlivých analytů je zde uveden v průběžně aktualizované tabulce webových stránek (Measurands). Harmonizaci popisuje i nová norma ISO 21151:2020 „Požadavky na mezinárodní harmonizační protokoly určující metrologickou návaznost hodnot přiřazených kalibrátorům a lidským vzorkům“ (3).

Tento dokument specifikuje požadavky na protokol implementovaný mezinárodním orgánem k dosažení rovnocenných výsledků mezi dvěma nebo více zdravotnickými prostředky IVD pro stejné měřené veličiny v případech, kdy neexistují žádné referenční postupy měření a žádné certifikované referenční materiály nebo mezinárodní konvenční kalibrátory vhodné pro daný účel. V tomto případě harmonizační protokol definuje nejvyšší úroveň metrologické návaznosti pro danou měřenou veličinu. Lze jej i použít v případech, kdy existují certifikované referenční materiály nebo mezinárodní konvenční kalibrátory, ale nejsou vhodné pro daný účel, například proto, že nejsou komutabilní s lidskými vzorky.

Jedná se tedy o jeden zásadní případ metrologické návaznosti přiřazených a měřených hodnot popsany v bodě 5.6 (Příklady s metrologickou návazností určenou pomocí mezinárodních harmonizačních protokolů – kalibrační hierarchie) **nové základní normy o komplexní metrologické návaznosti ISO**

**17511:2020 (4).** Harmonizace se týká, resp. měla by se týkat preanalytické, analytické, postanalytické fáze, výrobců zdravotnických prostředků IVD, klinických laboratoří i akreditačních center.

### Harmonizace a programy externího hodnocení kvality (EHK)

Programy EHK patří mezi vrcholné nástroje dosažení a posouzení stavu harmonizace. Samy jsou však nejen nástrojem, ale i subjektem harmonizace. Harmonizace pomocí programů EHK znamená vedle harmonizace kontrolních mezí APS (analytical performance specifications) a harmonizace pracovních kalibrátorů a kontrolních materiálů i otázku jejich matric (tedy jejich komutabilitu).

Podle současného konsensu by měly být hodnoty APS u standardizovaných a harmonizovaných metod odvozeny z hodnot biologických variabilit jednotlivých analytů a parametrů. Těto činnosti se v posledních několika letech věnuje pracovní skupina Evropské federace laboratorní medicíny (EFLM) EuBIVAS (The European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine European Biological Variation Study). Aktuální databáze biologických variabilit EFLM (dostupná na webové adrese: <https://biologicalvariation.eu>) obsahuje hodnoty intraindividuálních biologických variabilit řady analytů ( $CV_i$ ), hodnoty interindividuálních variabilit ( $CV_g$ ) a je postupně doplňována z nich odvozenými hodnotami kritických referenčních změn (RCV) a APS. Seznam současných publikací EuBIVAS je k dispozici na webové adrese EFLM <https://www.eflm.eu/site/search/EuBIVAS>.

### Komutabilita kalibrátorů a kontrolních vzorků jako podmínka jejich harmonizace

Komutabilita kontrolních materiálů a kalibrátorů je k měření i k hodnocení jeho kvality nezbytná, pokud chceme mít možnost současné kvantifikace nejistot (respektive celkových chyb) měření u jednotlivých laboratoří a u metod (5). Programy EHK s nekomutabilními, nebo jen málo komutabilními materiály dovolí pouze posoudit úroveň srovnatelnosti klinických laboratoří, používajících identických metod, ale nedovolí objektivní hodnocení různých metod navzájem. Aktuální letošní normy pro metrologickou návaznost zdravotnických prostředků IVD (ISO 17511:2020, (4)) a pro tvorbu harmonizačních protokolů zdravotnických prostředků IVD (ISO 21151:2020, (3)) popsané výše, se důsledně zasazují právě o tyto nezbytné úkoly.

V plném souladu s procesy harmonizace/standardizace měření laboratorních markerů je pouze několik výjimečných programů EHK. Jsou obvykle

označovány za programy „EQA 1. kategorie“ (což znamená, že pracují s komutabilními kontrolními vzorky, se vztažnými hodnotami, určenými referenčními metodami a s hodnotami APS, odvozenými z biologických variabilit (EuBIVAS) (6). Ostatní velká většina programů EHK u nás i ve světě na postupnou harmonizaci teprve čeká.

### Problémy se standardizovanými analyty v programech EHK.

Za podnět k této části textu je nutné poděkovat i postřehům ing. Květy Pelinkové, získaným při akreditacích a dozorových návštěvách klinických laboratoří v ČR.

Jde o problémy, které by teoreticky neměly snad ani existovat nebo by měly být s důrazem již dávno vyřešené. Přesto přetrvávají a je třeba je pojmenovat a řešit.

### Enzymy ALT/AST a problém přidavku pyridoxal-5-fosfátu (P-5-P)

Mezinárodní program EHK INPUTS 2017 za účasti pěti zemí, s 302 laboratořemi a šesti vzorky pro 17 analytů, jako program „EQA 1. kategorie“, poskytl zajímavé výsledky, ukazující neúplnost procesu již provedené standardizace (7). Zejména při měření katalytických koncentrací enzymů ALT a AST bylo dosaženo výsledků, které budí rozpaky a ukazují i ve srovnání s výsledky méně pokročilejších programů EHK SEKK a RfB Bonn (Referenzinstitut für Bioanalytik) (nikoliv 1. kategorie) příliš vysoké hodnoty celkových chyb (tabulka 1).

Celkové chyby měření enzymů ALT/AST, uvedené v tabulce 1 jsou překvapivě vysoké a přesahují hodnoty APS (8), přestože i tyto jsou samy o sobě velmi vysoké. Výrazně nižší celkové chyby měření u nizozemských účastníků INPUTS (INPUTS NL) lze vysvětlit významně vyšší úrovní jejich standardizace, zahrnující i obsah P-5-P v reakční směsi, ve srovnání s úrovní standardizace v ostatních čtyřech zemích. Nižší hodnota celkové chyby u programů RfB Bonn (Německo) a SEKK není jen dílem důsledné standardizace, jako spíš často přidávkem P-5-P do používaných kontrolních materiálů při výrobě, který rozdíly při používání testovacích souprav s přítomností či absencí P-5-P maskuje (9).

Ve třech dalších vybraných programech EHK „1. kategorie“ (6, 10, 11) ukazují výsledky v průměru asi 20 % rozdíly mezi metodami s P-5-P a bez něj. Ještě vyšší jsou pak rozdíly u vzorků s hodnotami uvnitř referenčních intervalů (tabulka 2). Také Goossens a spol. zjistili rozdíly mezi metodami s a bez P-5-P a to asi -30 % u ALT a asi -10 % u AST (12).

Klinický pohled na vliv přidavku P-5-P je analyzován v několika pracích, z nichž zdůrazňujeme jednu (13). Rozdíly u pacientů, způsobené vlivem

**Tabulka 1. Celkové chyby stanovení ALT a AST v několika programech EHK**

Program	ALT	AST
APS EuBIVAS	27	17
INPUtS (všichni účastníci)	31	27
INPUtS NL (Nizozemí)	8	9
SEKK (AKS 2/20)	12	9
RfB Bonn (KS 1/20)	12	9

**Tabulka 2. Závislost stanovení ALT/AST na pyridoxal-5-fosfátu a soupravě u EHK s komutabilním materiálem**

Stanovení kat. k. ALT	
Rozdíly mezi non P-5-P a P-5-P	až -20 %
Rozdíly mezi testovacími soupravami	asi -5 až -10 %
Rozdíly mezi testovacími soupravami pro hodnoty uvnitř referenčního intervalu	asi -60 až -40 %
Stanovení kat. k. AST	
Rozdíly mezi non P-5-P a P-5-P	až -20 %
Rozdíly mezi testovacími soupravami	asi -5 až -7 %

P-5-P jsou zvláště výrazné u pacientů s nedostatkem vitamínu B6. Jde zejména o chronické alkoholiky a pacienty na hemodialýze. Vliv přídatku P-5-P na výsledky stanovení AST je významně nižší, než na stanovení ALT a to má i značné důsledky tam, kde se používá de Ritisova kvocientu (AST/ALT).

### **Shrnutí**

V použití jsou v současné době běžné dvě „IFCC metody“. Bez přídatku P-5-P a s P-5-P. Přitom ta akceptovatelná (pravá) je jen ta s přídatkem P-5-P. Programy EHK tento rozdíl detekují nebo také ne. Výrazně záleží na typu použitého kontrolního materiálu (s přidáním nebo bez přidání P-5-P při výrobě). Metody bez P-5-P poskytují systematicky nižší výsledky. U stanovení ALT výrazněji než u AST. Už mnoho let je potřeba standardizace zdůrazňována, vliv P-5-P popsán, ale výroba testovacích souprav bez a s přídatkem P-5-P a jejich používání v rutinní praxi pokračují vcelku nerušeně dále. Vývoj standardizace je pozoruhodně pomalý a také pozoruhodně nedůsledný a s výrobcí málo koordinovaný. Postmarketingová vigilance je zcela nefunkční. Přitom oficiálně celosvětově byly standardizované metody IFCC pro stanovení kat. k. ALT a AST (s přídatkem P-5-P) publikované již v roce 2002! Důsledná aplikace standardizace použitím P-5-P stále ještě záleží na postoji výrobců a jednotlivých

klinických laboratoří. Klinických studií je málo, ale vesměs potřebu standardizace potvrzují. Je naprostý nedostatek programů EHK „1. kategorie“.

### **Kreatinin - problém analytické specifčnosti**

Zásadní mezinárodní na důkazech založená doporučení o chronické (CKD) a akutní chorobě ledvin (AKD) požaduje pro klasifikaci nemoci CKD výpočet eGFR (odhad glomerulární filtrace) a metrologickou návaznost měření kreatininu na referenční metodu ID-MS (14). K realizaci metrologické návaznosti je preferována před Jaffého metodou už 15 let enzymatická metoda stanovení kreatininu (15, 16). Tabulka 3 demonstruje, že preference enzymatické metody je v různých zemích velmi různá. Výsledky v tabulce 4 ukazují větší analytickou spolehlivost (vyšší preciznost a nižší bias) enzymatické metody vůči metodám Jaffé a POCT (6, 17). Tato vyšší analytická spolehlivost se promítla do lepších (nižších) hodnot APS a RCV u enzymatické metody při studiu biologických variabilit kreatininu EuBIVAS (18). A také logicky do vyšší úrovně výpočtů eGFR a následně do úrovně diagnostické klasifikace ledvinových nemocí. Důsledkem diferencí mezi enzymatickými a Jaffého metodami jsou i signifikantní rozdíly počtů diagnostických klasifikací CKD (19, 20).

**Tabulka 3. Četnost enzymatických a ostatních metod stanovení kreatininu v různých programech EHK**

Program EHK	% enzymatického stanovení	% Jaffé metod	% suchá chemie a POCT
SEKK 2020	53	47	
RfB 2020 Německo	28	72	
EQUALIS Švédsko	71	3	26
SEQCLM Španělsko	11	89	

**Tabulka 4. Výsledky EHK a jejich závislost na metodě**

Program EHK	Počet účastníků	CV (%)	Bias (%)
SEKK 2020 (2/20)	154 (Jaffé)	5,7	4,5
	146 (enzym)	3	-0,5
RfB (KS 1/20)	120 (Jaffé)	4,4	3,3
	117 (enzym)	2	0,8
EQUALIS (2012 – 2014)		4,4 (bez POCT)	1 μmol/L (enzym)
		6,0 (s POCT)	4 μmol/L (Jaffé)
SEQCLM		3 (enzym)	
		5 až 7 (Jaffé)	
<b>EuBIVAS (18)</b>			
<b>APS (%)</b>		<b>RCV (%)</b>	
<b>6,4 (enzym)</b>	<b>7,1 (Jaffé)</b>	<b>12,7 (enzym)</b>	<b>17,8 (Jaffé)</b>

### Ovlivnění eGFR a klasifikace CKD

Po výměně Jaffého metody za enzymatickou (obě metody od firmy Abbott) se hodnoty kreatininu snížily o 5 % (u asi 20 % vzorků dokonce o 10 %) a klasifikace CKD podle doporučení KDIGO 2012 se lišila ve 4 % případů (18).

U 27,5 % pacientů z několikatisícového souboru byly hodnoty eGFR získané Jaffého reakcí pod 1,0 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>, zatímco stejní pacienti měli při použití enzymatické metody eGFR nad 1,0 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>. Výrobci testovacích souprav a přístrojových platforem byli v této studii rozdílní (19).

### Shrnutí

- veliké rozdíly mezi akceptováním standardizace na různých místech, v různých zemích
- výrazně nižší nejistota stanovení kreatininu enzymatickými metodami
- diference v diagnostických klasifikacích CKD jsou vzhledem k četnosti a závažnosti choroby významné
- enzymatická metoda zajišťuje lepší soulad s doporučením KDIGO 2012 preferovat k výpočtu eGFR metodu s metrologickou návazností na referenční metody ID-MS.

### Albumin - klinické dopady stavu bez harmonizace měření

Dvě různé fotometrické metody stanovení sérového albuminu metodou s BCG (vazba na barvivo bromkresolovou zeleň) a použitím metody s BCP (vazba na barvivo bromkresolový purpur) představují problém. Studie INPUtS se problému BCG vs BCP vyhýbá tím, že měření albuminu vůbec nezahrnuje. Stejným diplomatickým způsobem se tato studie vyhnula i kontroverzím u stanovení kreatininu.

V programu SEKK si navzdory publikaci o signifikantních rozdílech mezi metodami (21) a vyšší specifičnosti a bezproblémové přístupnosti metody s BCP, udržují rozhodnou převahu metody s BCG (93 % oproti 7 % BCP v cyklu AKS 2/20).

Cyklus RfB Bonn navzdory rozdílu mezi nimi shrnuje obě metody (BCG a BCP) při hodnocení do jedné skupiny a jeho výsledky jsou hodnoceny jen podle skupin výrobců testovacích souprav a přístrojových platforem bez přihlídnutí k analytickému principu, i když výrobci často poskytují testovací soupravy obou metod. Publikace výsledků programů EHK první kategorie v letech 2014 a 2016 rovněž diference metod u albuminu neřeší (6, 12).

Studie s 24 soupravami (2x imunochemické metody, 9x BCG, 12x BCP, 4x výrobci alternativních souprav s BCG i BCP, 2 výrobci alternativní soupravy s BCP, BCG, imunochemicky), všechny s kalibrací na certifikovaný referenční materiál ERM-DA470k/IFCC, ukazují (22), že metody s BCG poskytují vyšší výsledky, zejména pro koncentrace albuminu  $c < 35$  g/L. Pro pacienty s CKD a hemodialýzou je použití BCP klinicky efektivnější. Naše výše uvedené postřehy navíc ukazují, že problém rozdílů metod BCG a BCP neřeší ani rutinní laboratoře, ani všechny velké programy EHK. Analogické závěry o preferenci metody BCP u pacientů s CKD a na hemodialýze, a navíc i s pokusem prokázat, že pozitivní interference u BCG jsou dány proteiny akutní fáze, byly publikovány i dalšími autory (23, 24).

U pacientů na hemodialýze byly pozorovány i závažné rozdíly při odběru albuminu mezi Li-heparinovou plasmou a sérem (24).

### Další rutinní enzymy

Při měření rutinních enzymů plyne z principu stanovení potřeba důsledného dodržení postupů měření, detailního složení reakční směsi, kalibrace a všech ostatních detailů referenční metody IFCC při její adaptaci v rutinní analýze. I malé odchylky mohou vést k významným diferencím, detekovaným nevhodně vysokými hodnotami celkové chyby (TE) a bias v programech EHK, a to i v programech „1. kategorie“. Tabulka 5, demonstrující údaje programů EHK „1. kategorie“ to jasně ukazuje.

### Shrnutí

- Přes teoreticky dokončenou standardizaci měření katalytických koncentrací enzymů jsou pozorovány v programech EHK (a to i u pro-

gramů „1. kategorie“) příliš vysoké hodnoty celkových chyb a bias, které přesahují i hodnoty APS (odvozené z biologických variabilit).

- Kromě již výše popsaných problémů při stanovení ALT/AST, kde hraje roli možnost použití/nepoužití pyridoxal-5-fosfátu, lze za další příčiny stavu považovat nedůslednost standardizace testovacích souprav různých výrobců a nedostatek respektování nutnosti standardizace u klinických laboratoří při výběru metody a analytické instrumentace.
- Nedůslednost standardizace lze pozorovat v studii INPUtS pomocí rozdílů mezi nizozemskými laboratořemi o známém, vysokém stupni standardizace a ostatními. Při stanovení katalytické koncentrace alkalické fosfatázy ALP jsou rozdíly mezi metodami i po standardizaci v roce 2011 notorické a dlouhodobě bagatelizované, při měření  $\alpha$ -amylázy bývají častým zdrojem rozdílů nestandardizované metody se substrátem G3 (maltotriózou).

### Varování

Potřeba standardizace / harmonizace je zásadní a nezbytná, postup standardizace/harmonizace je pomalý. Celosvětové normy standardizace a harmonizace cestu jasně vymezují (nejnověji precizované normy ISO 17511:2020 a ISO 21151:2020), motivace a nasazení výrobců i laboratoří a programů EHK jsou dosud nepostačující a je třeba jejich zlepšení u výrobců i klinických laboratoří (25). Výrobci mají již dostatek nástrojů k aplikaci kalibrátorů a kontrolních materiálů s dostatečnou komutabilitou a tím i zárukou měření bez významného bias a rovněž i nástroje, jak případný bias eliminovat (26). Povinností laboratoří je o těchto skutečnostech vědět

**Tabulka 5. Diference výsledků stanovení enzymů u dvou studií EHK „1 kategorie“**

Program	Citace	Analyt/Skupina	APS (%)	TE (%)	Bias (%)
INPUtS	7	$\alpha$ -AMS All	15	<u>29</u>	
		$\alpha$ -AMS NL		9	
		ALP	12	<u>27</u>	
		ALP		16	
		LD	11	<u>16</u>	
		LD		8	
SEQCLM	6	$\alpha$ -AMS G3	15		-3 až <u>-15</u>
		ALP Beckman AU	12		3
		ALP Roche	12		<u>-12</u>

Vysvětlivky: All - skupina všichni; NL - skupina Nizozemí; G3 - maltotriozidový substrát; podtržená data TE (celková chyba) a bias označují  $APS \geq EuBIVAS$

a požadovat jejich aplikaci v rutinních podmínkách laboratorní činnosti. Velmi žádoucí a potřebné je maximálně omezit rozšířený trend pracovníků firem, ale i laboratoří uzavírat se do bublin svých vlastních starostí a zájmů a uvnitř nich pomalu, ale jistě podléhat devastačnímu sebeuspokojení ze své vlastní, na realitě málo závislé existence.

## Literatura

1. Myers GL, Miller WG.: Why is harmonization important for traceability in laboratory medicine? Database Newletters JCTLM. Issue 7. June 2020. Dostupné na: <http://www.bipm.org/jctlm>
2. Friedecký B, Kratochvíla J.: Harmonizace v klinických laboratořích. Pojmy a problémy. Metrologická návaznost, standardizace, harmonizace. Klin Biochem Metab, 2019, 27(48),3:116-123.
3. ISO 21151:2020 IVD MD Measurement of quantities in samples of biological origin — Requirements for international harmonisation protocols establishing metrological traceability of values assigned to calibrators and human samples. ISO Geneva 2020.
4. EN ISO 17511:2020 IVD MD - Requirements for establishing metrological traceability of values assigned to calibrators, trueness control materials and human samples. ISO Geneva 2019.
5. IFCC Working Group on Commutability: Clin Chem 2018, Part 1,64: 447-454. Part 2,64:455-464. Part 3,64: 465-474.
6. Ricós C, Perich C, Boned B, Gonzáles-Lao E, Diaz-Garzón J. a spol.: Standardization in laboratory medicine: Two years' experience from category 1 EQA programs in Spain. Bioch Med (Zagreb) 2019, 29(1) <https://doi.org/10.11613/BM.2019.010701>.
7. Weykamp C, Secchiero S, Plebani M, Thelen M, Cobbaert C, Thomas A a spol.: Analytical performance of 17 general chemistry analytes across countries and across manufacturers with INPUTS project of EQA organizers in Italy, the Netherlands, Portugal, United Kingdom and Spain. Clin Chem Lab Med 2016,55:203-211.
8. Carobene A, Roraas T, Solvik U, Sylte MS, Sandberg S, Guerra E a spol.: Biological variation estimates obtained from 91 healthy study participants for 9 enzymes in serum. Clin Chem 2017, 63:1141-1150.
9. Friedecký B, Kratochvíla J, Budina M, Zahradníček L.: Influence of the presence or absence of pyridoxal-5-phosphate in control sera on the interlaboratory comparability in measuring aspartate aminotransferase catalytic concentration. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996, 34:981-982.
10. Jansen R, Jassam N, Thomas A, Perich C, Fernandez Calle P. a spol.: A category 1 EQA scheme for comparison of laboratory performance and method performance: An international pilot study in the framework of the calibration 2000 project. Clin Chim Acta 2014, 432:90-98.
11. STT-Consulting. Empower-Master Comparison 2014. Dostupné na: <http://www.stt-consulting.com/news.php?rubriek=8>.
12. Goossens K, Van Uytvanghe K, Thienpont LM.: Trueness and comparability assessment of widely used assays for 5 common enzymes and 3 electrolytes. Clin Chim Acta 2015, 442:44-45.
13. Vanderlinde RE.:Review of pyridoxal phosphate and the transaminases in liver disease. Ann Clin Lab Sci 1986,16/2:79-93.
14. KDIGO 2012 CKD. Kidney International Supplements 2013,3,1. Dostupné na: [https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf).
15. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N. a spol.: Recommendations for improving serum creatinine measurement: A report from the laboratory working group of the National Kidney Disease Education Program. Clin Chem 2006, 52/1:5-18.
16. Helmersson-Karlqist J, Ridefelt P, Boija EE, Nordin G.: Lower creatinine concentration values and lower inter-laboratory variation among Swedish hospital laboratories in 2014 compared to 1996: results from the Equalis external quality assessment program. Clin Chem Lab Med 2019, 57/6:838-844.
17. Friedecký B, Kratochvíla J.: Harmonizace laboratorních vyšetření chronické ledvinové nemoci (CKD) v roce 2016. FONS 2017, 1:18-21.
18. Carobene A, Marino I, Coskum A, Serteser M, Unsal I, Guerra E. a spol.: The EuBIVAS project within- and between- subject biological variation data for serum creatinine using enzymatic and alkaline picrate methods and implications for monitoring. Clin Chem 2017, 63/9:1527-1536.
19. Syme NR, Stevens K, Stirling C, McMillan DC, Talwar D.: Clinical and analytical impact of moving from Jaffe to enzymatic serum creatinine methodology. J Appl Lab Med 2020, <http://doi.org/10.1093/jalm/jfaa053>.
20. Niazpour F, Bahiraee A, Eshahani EN, Abdollahi M, Bandarian F. a spol. Comparison of glomerular filtration rate estimation using Jaffé and

enzymatic creatinine assays in diabetic patients. *J Diabetes Metab Disord* 2019, 18/2:551-556.

21. Friedecký B, Kratochvíla J.: Stanovení albuminu v séru a plasmě. Harmonizace výsledků měření a klinická doporučení u pacientů s renálními chorobami. *Klin Biochem Metab* 2017, 25(46)/3:108-111.
22. Bachmann LM, Yu M, Boyd JC, Bruns DE, Miller GW.: State of harmonization of 24 serum albumin measurement procedures, and implications for medical decisions. *Clin Chem* 2017,63/3:770-779.
23. Moreira VG, Vaktangova NB, Gago MDM, Gonzales BL, Alonso SG. a spol.: Overestimation of albumin measured by bromocresol green vs bromocresol purple method: Influence of acute-phase globulins. *Lab Med* 2018, 49:355-361.
24. Meng QH, Krahn J.: Lithium heparinised blood-collection tubes give falsely low albumin results with an automated bromocresol green method in haemodialysis patients. *Clin Chem Lab Med* 2008, 46/3:396-400.
25. Mackay LG.: Further recommendations on commutability assessment. *Clin Chem* 2020, 66/6:149-150.
26. Miller WG, Budd J, Greenberg N, Weykamp C, Althaus H. a spol.: IFCC Working Group recommendations for correction of bias caused by noncommutability of a certified reference material used in the calibration hierarchy of an end-user measurement procedure. *Clin Chem* 2020, 66/6:769-778.