

Biochemické analyty séra, COVID-19 a harmonizace

Friedecký B., Kratochvíla J.

Ústav klinické biochemie a diagnostiky FN Hradec Králové

SOUHRN

Řada analytů krevního séra vykazuje v průběhu COVID-19 změny, dovolující predikci průběhu a závažnosti choroby. Jde zejména o ALT, LD, kreatinin a eGFR, prokalcitonin, albumin, kardiální markery a lipidy. Nový přístup k harmonizaci laboratorních výsledků je transformován do podoby nové Směrnice pro in vitro diagnostiku IVDR 746. Teoretickými podklady jsou normy ISO 17511:2020 a ISO 21151:2020. Cílem sdělení je zhodnotit stav harmonizace u biochemických analytů, schopných monitorovat průběh a závažnost průběhu COVID-19. Je konfrontován reálný stav harmonizace se stavem ideálním, který má být v duchu IVDR 746 v krátké době dosažen. Problémy nedostatku úrovně harmonizace jsou nalézány v různé míře prakticky u všech jmenovaných analytů.

Klíčová slova: harmonizace, standardizace, IVDR 746, COVID-19, analyty krevního séra.

SUMMARY

Friedecký B., Kratochvíla J.: Serum biochemical analytes, COVID-19 and harmonization

During COVID-19 many serum analytes show significant concentration changes allow to make prediction on severity and development of illness. Namely results of ALT, LD, albumin, creatinine and eGFR, cardiac markers, procalcitonin, lipids. New approach to harmonization in clinical laboratories based on IVDR 746 and derived from ISO 17511:2020 and ISO 21151:2020 was assessed for these analytes. Aim of communication deals with real statement in harmonization and its problems in these analytes. WE found lot of harmonization problems in all introduced analytes.

Keywords: harmonization, standardization, IVDR 746, COVID-19, blood serum analytes.

Změny rutinních sérových analytů u COVID-19 a jejich důsledky

Doporučené spektrum sledování změn sérových analytů bylo ustanoveno formou směrnice IFCC poměrně brzy a zůstává v podstatě v nezměněné podobě kritérií [1]. Je součástí Informační příručky IFCC o COVID-19, umístěné na webu České společnosti klinické biochemie <https://www.cskb.cz>. Informační příručka ČSKB je zkrácenou verzí často a pravidelně aktualizované informační směrnice IFCC o COVID-19 (Information Guide of IFCC) umístěné na často aktualizovaných stránkách <https://www.ifcc.org>. V těchto příručkách jsou uvedeny informace o rutinních analytech klinické biochemie a hematologie vedle informací o detekci SARS-CoV-2 RNA, o metodách hodnocení epidemiologické situace protilátkami anti-SARS-CoV-2 a řada dalších údajů o datech, statistikách, diagnostice.

Existuje již řada meta-analytických studií, shrnujících a kvantifikujících změny rutinních analytů v průběhu choroby COVID-19 a o jejich případných dlouhodobých následcích. Řada takových studií se zřejmě bude neustále rozšiřovat, jejich závěry prohlubovat a zpřesňovat. Zatím zde uvádíme jako příklad meta-analytickou studii, hodnotící výsledky 35 laboratoří z hlediska kritérií medicíny, založené na důkazech-EBM [2].

Meta-analytickou studii, hodnotící vliv závažnosti choroby a komorbidit pacientů po proběhlé chorobě ve Francii (24 zdravotnických center) je demonstrován a sledován závažným [3].

Vlastním předmětem našeho sdělení je stav harmonizace výsledků těchto stanovení. A to v kontextu celkového průběhu procesu harmonizace, daného inovací mezinárodních norem kvality ISO 17511:2020 a ISO 21151:2020 [3,4] a na jejich bázích vytvořenou Směrnici regulace in vitro diagnostik-IVDR 746 [5, 6].

Stav harmonizace biochemických markerů, ovlivněných během COVID-19

ALT, AST

Problémem zůstává použití nebo nepoužití aktivace reakce pyridoxal-5-fosfátem (P-5-P). Ze tří zásadních programů EHK posledních let, založených na použití kontrolních materiálů s verifikovanou komutabilitou, vyplývá, že víc než polovina laboratoří používá verze bez P-5-P a že někteří výrobci stále uvádějí na trh obě verze (bez aktivace P—P i s aktivací). Například i dva producenti z největších; Roche a Abbott. Nicméně referenční měřicí postup IFCC použití vP-5-P vyžaduje a diference mezi oběma metodami se přitom pohybují v intervalu cca 10 – 40 % [7-9].

Proto nejsou jasné ani hodnoty referenčních intervalů nebo hodnot rozhodovacích limitů, použitých v různých studiích. Tak například velmi zajímavé doporučení o dyslipidémii u COVID-19, vypracované ve Velké Británii, doporučuje zastavit medikaci statiny v případě doby hrozby jaterního poškození [10]. Ta je definována jako trojnásobné zvýšení horní hranice refe-

renčních intervalů ALT (AST), tedy v kontextu s reálnou situací velmi nejasně.

Laktát dehydrogenáza-LD

Katalytická koncentrace LD v séru patří od počátku k biochemickým markerům, doporučovaným k sledování stavu pacientů s COVID-19 [1]. Silně zvýšené hodnoty LD v séru jsou pozorovány zejména při těžkém průběhu COVID-19, jmenovitě u pacientů na jednotkách intenzivní péče [2,11]. Rozdílné výsledky klinických studií, pocházející od různých autorů z různých zemí vysvětlují italské autoři nedůsledným používáním referenční metody IFCC [12]. Nahlédnutím do hodnocení některých programů EHK můžeme konstatovat, že se metody IFCC používá minimálně ve třech čtvrtinách evropských laboratoří a že v řadě programů používají účastníci metodu IFCC se 100% četností.

Table 1. Frequency of using IFCC reference measuring procedures for ALT a LD determination in routine EQA programs.

EQA program	Year	% of used IFCC reference	
		ALT	LD
SEKK CZE	2021	100	100
INPUTS the Netherlands	2017	96	96
INPUTS others	2017	30	69
RfB DE	2021	100	100
Spain 1 category	2019	51	100
RCPAQAP	2014	approx. 50	100
RIQAS	2021	9	75

Údaje v Tabulce 1 pocházejí z dat účastníků šesti programů EHK (7 skupin). Svědčí o významném problému standardizace ALT (i AST), který není ani výrobcí důsledně vyřešený (nabídka dvou variant metod ALT). Navíc, hodnoty v programech SEKK a RfB jsou patrně získávané z kontrolních materiálů s přídavkem P-5-P, takže mají velmi omezenou výpovědní hodnotu o jeho vlivu na výsledky. Standardizace LD vykazuje problémy výrazně nižší. Hodnoty, získané v programu RIQAS svědčí pro existenci některých i velmi obsoletních metod.

Albumin

Snížené koncentrace v séru jsou u pacientů vysoce frekventované. Podle údajů italských autorů [13] je koncentrace u 89 % pacientů nižší než 35 g/L, u 62 % dokonce pod 29 g/L. Albumin v séru byl dobrým prediktorem nutnosti hospitalizace na jednotkách intenzivní péče (s hodnotou cut-off 29 g/L a hodnotou AUC = 0,89) a rovněž prediktorem úmrtí u těžkých průběhů (s cut-off 18 g/L a hodnotou AUC=0,87) [14]. Potřeba harmonizace, plynoucí ze závislosti výsledků na třech různých používaných metodologiích (BCP, BCG, imunoanalýza) byla velmi naléhavě doložena již v práci [15], která na velkém počtu použitých metod a kitů [24] dokládá, že metoda BCG vykazuje signifikantně vyšší

hodnoty bias, než dvě další. Ke stejnému závěru došla již práce Koerbina a spol. [8] s použitím kontrolních materiálů s verifikovanou komutabilitou. To se samozřejmě projeví v rozdílných počtech výsledků albuminu, ovlivněných chorobou COVID-19. Dominantní výrobci mají na trhu často obě fotometrické metody BCP i BCG, mezi jejichž výsledky bývají až 5% diference. V programu SEKK navzdory možnosti prosté aplikace jiného kitu stejného výrobce, zůstává tradičně 93% incidence (rok 2021) použití metody BCG. Stejně je tomu v mezinárodním programu RIQAS (81% BCG). Analyticky nejselektivnější imunochemické metody zůstávají používány jen velmi omezeně (3% v programu RIQAS). V programu RfB (Německo) jsou výsledky, navzdory opakovaně zdůrazňované potřebě harmonizace [8, 13, 15] hodnoceny bez ohledu na metodu v jediné skupině.

Prokalcitonin

Je nezbytný pro detekci možných sekundárních bakteriálních infekcí. Harmonizace stanovení vykazuje významné problémy: 10 systémů kitů a platform bylo ve dvou laboratorních centrech srovnáno u velkého souboru pacientů v širokém koncentračním rozsahu. Bylo použito především metody BRAHMS v sedmi variantách pro různé výrobce a jejich různé platformy (Kryptor, Roche, DiaSorin, Abbott, Beckman), kitů DiaSorin (Roche) a SNIBE (Maglumi). Korelace mezi výsledky byla dobrá, nicméně hodnoty diferencí mezi hodnotami jednotlivých systémů se pohybovaly v širokém intervalu 0 – 39 %. To samozřejmě významně ovlivňuje faktické hodnoty rozhodovacích limitů a následně charakter klinických hodnocení výsledků. Diference byly hodnoceny pro široký interval koncentrací 0,1 - 10 µg/L a závislost na nich nebyla významná [16].

Recentně následovala velká souhrnná studie pracovní skupiny IFCC WG-PCT. Předmětem vyhodnocení byly kity BRAHMS, adoptované na řadu platform různých výrobců (Lumimpuls, Kryptor, Elecsys, Architect, Liaison, Vidas) a kity Diazyme Roche, Beckman Access a Dx, SNIBE Maglumi [17]. Interval diferencí mezi jejich středními hodnotami se pohyboval v intervalu 0-25 % při použití komutabilních testovacích materiálů, podobně jako v práci Lippiho a spol. [13]. Tyto diference mají zásadní vliv na hodnoty diagnostických rozhodovacích limitů. V práci byly retrospektivně vyhodnoceny výsledky 10 programů EHK, přičemž medián reprodukovatelnosti byl CV%=16. Testování ukázalo rovněž významné diference kontrolních materiálů v závislosti na typu jejich maticí. Příznivějších výsledků (s hodnotami preciznosti cca 5 %) bylo dosaženo u vzorků bez spikování (bez rozdílů mezi lyofilizovanými a nativními vzorky). Spikování kontrolních materiálů vedlo vždy k významnému poklesu preciznosti měření CV% na cca CV% = 25. Zásadní krok k řešení problému standardizace PCT spatřuje IFCC WG-PCT ve vytvoření a validaci referenční metody na bázi ID-LC-MS.

Kardiální markery

Zvýšené hodnoty kardiálních markerů jsou u pacientů s COVID-19 časté a mají silné predikční efekty pro

posouzení závažnosti choroby, včetně přežití pacientů a souvislostí s postcovidovými stavy pacientů.

Základní edukační informace o zohlednění vlivu metody a jejího typu, o volbě cut-off, vlivu metody a pohlaví, jednotkách měření, shrnuje práce Kavsaka a spol. [18]. Vyčíslení vyhodnocení rizika těžkého průběhu hodnotami odds ratio-OR, provedené v další metaanalytické studii [19], ukazují vysoké riziko pro tři kardiální markery: cTnT (11,8), NT pro BNP (7,6) a cTnl (6,3). Pro srovnání lze uvést i hodnoty LD (4,8), D-dimer (4,1) z téže studie.

Rozsáhlá metaanalytická studie výsledků 24 laboratorních středisek ve Francii s téměř 3000 vyšetřených pacientů identifikovala hodnoty nad cut-off (podle univerzální definice srdečního infarktu jde o poškození myokardu - myocardial injury) u 32 % pacientů s těžkým průběhem COVID-19 a dokonce u 59 % nepřezívaných osob. Výsledky u NT pro BNP (při použití cut-off 300 ng/L) vykazaly ještě vyšší frekvenci poškození myokardu; 53 % u přeživších a 84 % u zemřelých [3].

Ve španělské studii byly pečlivěji definovány metody měření a jejich interpretace. Pro hodnocení kardiálních troponinů byla použita metoda hs cTnT Roche a k interpretaci hodnota cut-off 14 ng/L, pro NT proBNP rovněž metoda Roche a cut-off 300 ng/L [20]. Hodnoty Kaplanových-Mayerových křivek přežití měly pro pacienty s výsledky pod cut-off 14 a 300 ng/L index cca 1,0 (tedy bez ovlivnění smrtelnosti), zatímco u pacientů s kombinací obou markerů nad cut-off tento index dramaticky poklesl na cca 0,4, což znamená 2,5krát nižší pravděpodobnost přežití.

Následující studie hodnotila u souboru pacientů s diagnostikovaným COVID-19 hs cTnT již hodně sofistikovaně, tedy s použitím jedné metody (opět hs cTnT Roche) s respektováním rozdílnosti hodnot cut-off pro ženy (10 ng/L) a muže (15 ng/L) zvláště [21]. Zde indexy Kaplanových-Mayerových křivek přežití (pro 1 měsíc) dosahovaly 95-100 % pro cTnT pod cut-off (pacienti bez „myocardial injury“), pokud však byly hodnoty cTnT nad cut-off, klesla doba předpokládaného přežití na 80 %. Autoři vyslovili na závěr predikci, že pacienty s COVID-19 lze považovat za nerizikové až při hodnotách cTnT maximálně 6 ng/L.

Postup laboratoře k použití kardiálního troponinu u pacientů s COVID-19 lze shrnout několika jednoduchými body:

- Výsledky měření a hodnoty cut-off (99 percentilů) jsou zcela závislé na metodě a instrumentaci
- Je vhodné preferovat metody hs cTnT/I (což se v praxi českých laboratoří děje)
- Kontrolu kvality měření je třeba zaměřit v maximální možné míře na koncentrace co nejbližší hodnotám cut-off
- Vědomí o závislosti hodnot cut-off na pohlaví pacienta je nezbytné respektovat v praxi. COVID-19 k tomu dává dobrou příležitost k realizaci v praxi.

Kreatinin, eGFR

Nárůst koncentrace kreatininu a odpovídající pokles hodnot eGFR je u pacientů s těžkým průbě-

hem COVID-19 signifikantní. Příklady můžeme nalézt v již uvedených písemných zdrojích [2, 3, 11]. Nárůst kreatininu a pokles eGFR je vyšší u závažnějších průběhů a u pacientů na jednotkách intenzivní péče. Standardizace stanovení kreatininu s metrologicky návaznou kalibrací na metodu LC-MS bylo dosaženo kolem roku 2005. Tehdy byla také doporučena i pro rutinní laboratoře enzymová fotometrická metoda k podstatně lepšímu zabezpečení této návaznosti. Jaffého metoda byla nadále zamýšlena jen jako přechodné řešení, podmíněně aplikací matematické korekce odečtem pseudo-kreatininu. Přesto podle dostupných dat enzymové metodě doposud konkuruje. Například v programu EHK RfB Bonn je jen 20 % účastníků používajících enzymových metod, zatímco v programu SEKK je jich (říjen 2021) 53 %. Při prohlížení výsledků komerční „EQA“ RIQAS jsme odhadli cca 30 % laboratoří s enzymovou metodou. Jde tedy vývoj k rigidnější metrologické návaznosti mnohem rychleji v pracích expertů přes standardizaci než v rutinní praxi. K informaci o skutečné recentní úrovni standardizace a metrologické návaznosti dobře informuje práce, ukazující stav měření koncentrací kreatininu enzymatickými metodami klíčových producentů s hodnotami uvnitř referenčních intervalů (cca 60-90 $\mu\text{mol/L}$) za použití komutabilních kontrolních materiálů ve čtyřech velkých programech EHK [22]. Hodnoty bias se tam pohybují ve velké většině případů pod 5 %.

Dobrá úroveň harmonizace podmiňuje dobrou kvalitu kalkulace eGFR. Harmonizace eGFR je zase podmíněna použitím rovnocenných výpočetních postupů, což nemusí být v praxi zaručeno, protože postupů výpočtu bylo v průběhu času navrženo víc. Například starší, dříve publikovanou rovnicí MDRD používalo dosud v roce 2021 ještě 44 % účastníků kontrolního programu CAP-US, přestože se již řadu let doporučuje k výpočtu rovnice CKD-EPI 2009 pro kreatinin a varianta pro kombinaci kreatinin + cystatin C. Na jejím základě byla dokonce založena diagnostická klasifikace chronické ledvinové choroby (CKD) v mezinárodním doporučení KDIGO 2012 CKD. Zcela nově se objevuje prostřednictvím AACC snaha o větší stupeň harmonizace výpočtů eGFR [23]. Nyní navrhuje AACC změněné rovnice CKD EPI Kreatinin 2021 a CKD EPI Kreatinin + cystatin C 2021. Důvodem je redukce dvou hodnot pro bílé a černé osoby na jedinou, společnou. Bias obou výpočtů vůči hodnotě změřené mGFR (například clearance inulinu) je v podstatě stejný (cca 0,07 mL/s.1,73m^2). Hodnota P 30 (procento výsledků s diferencí od měřené hodnoty mGFR do 30 %) je 80-90 eGFR kreatininu a 91 pro eGFR kreatininu + cystatinu C.

Lipidy

K nalezení je poměrně málo publikovaných dat obecnějšího charakteru. K již zmíněnému doporučení expertů HEART UK, v němž je zajímavé doporučení přerušit terapii statiny při hodnotách ALT nad trojnásobek horní hranice referenčního intervalu anebo na desetinásobek téže hodnoty u CK [10], lze zde k demonstraci uvést dvě další práce na téma změny koncentrací lipidů během infekce COVID-19 a po jejím odeznění

[24, 25]. Je pozorován obvykle mírný pokles LDL a HDL (zde vyšší) a nárůst triglyceridů během léčby pacientů v těžkém stavu ve srovnání s hodnotami stejných pacientů před nemocí. Změny koncentrací nejsou numericky výrazné, zdroje možných diferencí v důsledku nedostatečné harmonizace zůstávají závažné.

Harmonizace měření lipidů je zatížená řadou notorických problémů. Za zmínku stojí především:

- Kalkulace LDL cholesterolu. Existuje řada rovnic k výpočtu, které poskytují signifikantně rozdílné výsledky, závislé na tvaru rovnice, měřící platformě a na koncentraci LDL: Recentně popisuje difference mezi jedenácti rovnicemi a dvěma platformami Roche a Abbott Rossouw [26]
- Problémy jsou a již delší dobu přetrvávají i u přímých stanovení LDL a HDL, a i v komutabilitě kontrolních materiálů pro hodnocení jejich správnosti [27, 28].

Závěr

Důsledná harmonizace měření sérových analytů, založená na Směrnici IVDR 746, odvozené z požadavků nově upravených norem kvality ISO 17511:2020 a ISO 21151:2020 je v plném rozsahu nezbytná stejně jako pro měření všech analytů, i pro sérové analyty, použitelné k monitorování průběhu a závažnosti nemoci COVID-19.

Literatura

1. **Thompson, J. et al.** IFCC interim guidelines on biochemical/hematological monitoring of COVID-19. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2020, 58, s. 2009-2016.
2. **Malik, P., Patel, V., Mehta, D. et al.** Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: Systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid. Based Med.*, 2021;26:107-108.
3. **Bonnett, G., Weizman, O., Trimalle, A. et al.** Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 in France: The Critical COVID-19 France (CCF) study. *Arch. Cardiovasc. Dis.*, 2021, 114, s. 352-363.
4. **ISO 17511:2020.** In vitro diagnostic medical devices: Requirement for establishing metrological traceability of values assigned to calibrators, trueness control materials and human samples.
5. **ISO 21151:2020.** In vitro diagnosis medical devices. Requirements for international harmonization protocols for establishing metrological traceability of values assigned to calibration and human samples.
6. **IVDR 746.** A progressive roll out of the new in vitro diagnostic medical devices regulations. *JCTLM*, October 2021.
7. **Friedecký, B., Kratochvíla, J.** Nové formulace požadavků na kvalitu a dokumentaci IVD. *Fons* 4/2021
8. **Weykamp, C., Secchiero, S., Plebani, M. et al.** Analytical performance of 17 general chemistry analytes across countries and across manufacturers in the INPUS project of EQA organizers in Italy, the Netherlands, Portugal, United Kingdom and Spain. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2017, 55, s. 203-211.
9. **Ricós, C., Perich, C., Boned, B. et al.** Standardization in laboratory medicine: two years experience from category 1 EQA programs in Spain. *Biochem. Med. Zagreb*, 2019, 29(1), 010701.
10. **Koerbin, G., Tate, J. T., Ryan, J., Jones, G. R. D.** Bias assessment of general chemistry analytes using commutable sample. *Clin. Biochem. Rev.*, 2014, 35(4), s. 203-211.
11. **Igbal, Z., Ho, J. H., Adam, S. et al.** Managing hyperlipidaemia in patients with COVID-19 and during its pandemic: An expert panel position statement from HEART UK. *Atherosclerosis*, 2020, 313, 126-136.
12. **Mertoglu, C., Huyut, M. T. H., Arslan, Y et al.** How do routine laboratory tests change in coronavirus disease 2019. *Scand. J Clin. Lab. Invest.*, 2021, 8, s. 24-33.
13. **Aloisio, E., Pasqualetti, S., Panteghini, M.** Linking lactate dehydrogenase the severity of COVID-19 cannot ignore the employed methodology. *Am. J Emerging. Med.*, 2021, 45, s. 652-653.
14. **Aloisio, E., Serafini, L., Chibireva, M. et al.** Hypoalbuminemia and elevated D-dimer in COVID-19 patients: a call for results harmonization. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2020, 58, e255-e256.
15. **Aloisio, E., Chibireva, M., Sefafini, L. et al.** A comprehensive appraisal of laboratory biochemistry tests as major predictors of COVID-19 severity. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2020, 144, s. 1457-1464.
16. **Bachmann, L. M., Yu, M., Boyd, J. C. et al.** State of harmonization of 24 serum albumin measurement procedures and implication for medical devices. *Clin. Chem.*, 2017, 63, s. 770-779.
17. **Lippi, G., Salvagnano, G. L., Gelati, M. et al.** Two-center comparison of 10 fully-automated commercial procalcitonin (PCT) immunoassays. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2019, 58(1), s. 77-84.
18. **Hyunh, H. H., Boeuf, A., Pfannkuche, J. et al.** Harmonization status of procalcitonin measurements: what do comparison and EQA schemes tell us? *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2021, 59, s. 1610-1622.
19. **Kavsak, P. A., Hammerstein, O., Worstler, A. et al.** Cardiac troponin testing in patients with COVID-19: A strategy for testing and reporting results. *Clin. Chem.*, 2021, 67, s. 107-113.
20. **Qiang, Z., Wang, B., GaRnett, B. C. et al.** Coronavirus disease 2019: a comparison review and meta-analysis on cardiovascular biomarkers. *Curr. Opin. Cardiol.*, 2021, 36, s. 236-273.
21. **Calvo-Fernandez, A., Izquierdo, A., Sabirana, I. et al.** Markers of myocardial injury in the prediction of a short-term COVID-19 prognosis. *Rev. Esp. Cardiol. (Eng Ed)*, 2021, 174, s. 576-583.
22. **Michelli, L. D., Ole, O., Knott, J. D. et al.** High-sensitivity cardiac troponin T for the detection of myocardial injury and risk stratification in COVID-19. *Clin. Chem.*, 2021, 67, s. 1080-1089.
23. **van der Hagen, A. E. A., Weykamp, C., Sandberg, S.** Feasibility for aggregation of commutable external quality assessment results to evaluate metrological traceability and agreement among results. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2021, 59, s. 117-125.
24. **Killien, A., Horowitz, G. L.** New equations for estimating glomerular filtration rate. *Clin. Chem.*, 2021, <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvab260/6433679>.
25. **Masana, L., Correig, L., Ibaratxe, D. et al.** Low HDL and high triacylglycerides predict COVID-19 severity. *Sci. Rep.*, 2021, 11(1), 7217-7226.
26. **Roccaforte, V., Daves, M., Lippi, M. G. et al.** Altered lipid profile in patients with COVID-19 infection. *J Lab. Precis. Med.*, 2021, 6, 2.
27. **Rossouw, H. M., Nagel, S. E., Pilley, T. S.** Comparability of 11 different equations for estimating LDL cholesterol on different analyzers. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2021, 59, s. 1930-1943.
28. **Miller, W. G., Myers, G. L., Sakurabayashi, I. et**

al. Seven direct methods for measuring FDL and LDL compared with ultracentrifugation reference method procedures. *Clin. Chem.*, 2010, 56, s. 977-986.

29. **Korzum, W. J., Nilsson, L., Bachmann, L. M. et al.** Differences in bias approach for commutability assessment: application to frozen pools of human serum measured by 8 direct methods for HDL and LDL cholesterol. *Clin. Chem.*, 2015, 61, s. 1107-1113.

Autoři prohlašují, že nejsou ve střetu zájmů

Do redakce došlo 15.12. 2021

Adresa pro korespondenci
RNDr. Bedřich Friedecký, Ph.D.
Praha 8
Střelničná 1680
e-mail: friedecky@sekk.cz