

Aplikace biologických variabilit v programech externího hodnocení kvality

Friedecký B.^{1,2}, Kratochvíla J.²

¹ ÚKBD, Fakultní nemocnice Hradec Králové

² SEKK spol. s.r.o., Pardubice

SOUHRN

Přehledná edukační práce o současném stavu komutability kontrolních materiálů, možnostech agregace různých programů výsledků EHK a analytických specifikací kvality v kontextu s EFLM databází biologických variabilit. Demonstrace, jak by se po použití milánského modelu změnil charakter dosavadních programů EHK a nakolik je tato změna proveditelná. Srovnání požadavků na kvalitu systémů, používajících milánského modelu se systémy již dříve etablovanými ukazuje, že různé přístupy k programům EHK a hodnotám APS vedou k rozdílům při hodnocení analytické kvality.

Klíčová slova: analytické požadavky na kvalitu (APS), biologické variability, komutabilita, externí hodnocení kvality.

SUMMARY

Friedecký B., Kratochvíla J.: Application of biological variables in programmes of external quality assessment

Objective: Description of state for harmonization of HbA_{1c} in blood measurement using two big international comparison studies.

This work is educational minireview on current state of commutability in control materials and analytical performance specifications for external quality assessment programs. Publication of Milan model for analytical quality requirements and EFLM database of biological variation can strictly influenced characteristic of EQA programs, namely due to changes of assessment criteria assessment. These work compares programs based on Milan model and biological variation with programs based on statistic approach and shows significant differences between them, leads to differences in quality assessment.

Keywords: analytical performance specification, EQA, biological variation, commutability.

Úvod

V současnosti probíhá intenzivně snaha formalizovat a harmonizovat informace o znacích a charakteristikách měřících postupů klinických laboratoří. Nepostradatelnou součástí těchto informací je soubor dat analytických specifikací požadavků na kvalitu (APS). Velké úsilí v této oblasti vedlo k tvorbě „milánského“ modelu kvality a s ním související EFLM databáze biologických variabilit. Koncentrace údajů, vedoucích k tvorbě APS je v éře nastupující datové analýzy a umělé inteligence nezbytná. Cílem sdělení je orientovat se o možnostech a limitech použití APS k formulaci požadavků programů externího hodnocení kvality (EHK), a popsat trendy změn, které mohou nastat v blízké budoucnosti při jejich aplikacích. Součástí práce jsou fulltextové odkazy na důležité aktuální literární prameny.

Vztažné hodnoty, matrice kontrolních vzorků, harmonizace a agregace výsledků (Jak zvýšit efektivitu programů EHK pro harmonizační proces v časech počátků umělé inteligence?)

Komutabilita kalibrátorů metod měření je nezbytnou podmínkou pravdivosti a metrologické návaznosti měření. Podmínkou signifikantní výpovědní hodnoty

o pravdivosti dosažených výsledků a o potvrzení platnosti metrologické návaznosti je komutabilita kontrolních vzorků EHK [1].

Testování komutability kontrolních vzorků a kalibrátorů je obvykle založené na vyhodnocování rozdílů bias mezi výsledky měření referenčních a patientských vzorků nebo regresní analýzy referenčních (kontrolních, kalibračních) a nativních (patientských) vzorků [2].

Nekomutabilita kontrolních materiálů silně komplikuje vyhodnocování jednotlivých programů EHK a výpočty nejistot měření. Zejména u imunochemických metod jsou časté příklady nekomutability kalibrátorů, vedoucí k nesprávným (vysokým bias zatíženým) výsledkům a k diferencím mezi metodami i v řádu desítek procent. To lze ukázat na mnoha příkladech. Zde se omezíme na validační experimenty VDSP (Vitamin D standardization program) [3] na studie, dokumentující vliv nekomutability kalibrátorů u pěti frekventovaných imunochemických analytů ve skandinávských laboratořích [4].

Studii EHK, důsledně používajících komutabilní kontrolní materiály, referenčními metodami získané vztažné hodnoty a hodnotících výsledky pomocí bias, je málo. Za zmínku stojí celoevropská studie EurA1c (HbA_{1c}) a dvě studie glukózy a kreatininu, agregující výsledky několika programů EHK [5-7]. Jsou shrnuty v Tabulce 1.

Table 1. Main EQA studies using commutable control materials in last five years

Analyte	Citation	Number of IVD	Number of EQA	Number of labs	Bias (%)
HbA _{1c}	5	24	12	23166	4.4
Creatinine	6	7	4	567	-8 to 4
Glucose	7	4	2	58	-2 to 3.8

Table 2. APS values (%) - required limits for EQA programs - demonstration for routine blood serum analytes with an emphasis on markers of diabetes, chronic kidney disease and risks of dyslipidemia

Analyte/EQA	SEKK CZ 2024	CLIA 2024 USA	Rilibäk 2023 Germany	RCPA-QAP 2024 Australia	SKLM 2023 The Netherlands	EFLM BVD* 2023	ADLM 2024 USA
Creatinine	13	10	20	8*	8.3	7.4	
Albumine Urin	21	-	26	20	46	-	
Cholesterol	9	10	13	6	8.7	8.8	9
Triacylglycerides	18	15	16	12	9.3	27	15
LDL-cholesterol	20	20	-	10	11	13.7	12
Glucose	8	8	8	8	7	6.5	
Glycated Hemoglobin HbA _{1c}	10	8	8	8	8	3.1	
ALT	15	15	21	12	16.1	16.1	
Albumine Blood serum	10	8	20	6	8	3.4	
IgA	14	20	20	10	9.8	9.8	
IgG	13	20	18	10	7.3	7.3	
IgM	18	20	26	15	17.1	17.1	
Potassium cation	7	6 to 10	8	5	4.9	4.8	
Sodium cation	5	2.5 to 3.5	5	2 to 3	2.9	1**	
Troponine I	27	30	33	20	18	19	
Troponine T	22	30	33	20	23	18	
Calcium total	8	10	10	4	6.1	2.3/3.4***	
Chloride	7	5	8	3	5	1.3/2	
Phosphate	15	10	16	8	8.5	9.7	
Urea	15	9	20	12	7.1	17.8	
Uric Acid	12	10	13	8	5.8	12.8	
Protein total	9	8	10	5	7.8	3.5/5.2***	
GGT	21	15	21	12	9.9	18.9	
LD	18	15	18	8	12.9	7.7	
α-AMS	15	20	-	10	10	13.2	

*Biological variation database- desirable values

** Minimum APS value according to the EFLM BVD

*** Desirable/minimum value according to EFLM BVD

Table 3. Several examples of APS values for routine immunochemical methods with a low level of harmonization

Analyte/EQA	SEKK CZ	CLIA 2024 USA	Rilibäk 2023 Germany	RCPA-QAP 2024 Australia	SKLM 2023 The Netherlands	EFLM
TSH	14	20	24	20	11.6	24.6
ft4	13	15	20	12	15.1	6.3
PSA	15	20	25	8	15.9	16.2
Testosteron	30	30	35	15	16.3	16.5
Estradiol	30	30	35	25	18.2	17.3

Přístupy, agregující výsledky různých programů EHK, významně přispívají procesu harmonizace a jsou nadějí k objasnění dosud málo popsaných velikostí chyb a nejistot.

Vyhodnocení komutability výrobci kontrolních materiálů a organizátoři programů EHK je pro kvantitativní měření v klinických laboratořích příliš náročné.

Aktuální činnost pracovní skupiny IFCC pro komutabilitu (IFCC WG-CMT) v roce 2023 vedla k publikaci výpočtů kvantitativních kritérií k posouzení úrovně komutability certifikovaných referenčních materiálů CRM [8] a kontrolních vzorků v programech [9]. Ve zmíněných pracích nalezneme, kdy jsou referenční a kontrolní materiály skutečnou součástí řetězce metrologické návaznosti, zda je jejich komutabilita dostačující k spolehlivým stanovením hodnot bias, a zda lze výsledky EHK získat srovnáním se vztažnou referenční metodou nebo zda je nezbytné použít k hodnocení v EHK metodicky specifických výsledků formou peer groups. Při aplikaci těchto poznatků by mohlo dojít k významnému zlepšení efektivity programů EHK rozšířením možností hodnocení bias jakožto neefektivnějšího kritéria kvality u programů EHK, zejména u analytů a metod/IVD krevního séra, eliminací počtu hodnocení ve skupinách podle metod (redukci „state of the art“). Uvedené postupy by měly nově sloužit výrobcům IVD při validacích vyráběných kalibrátorů. Výpočet hodnot stupně komutability referenčních materiálů (zeta) a hodnot MANCB (tolerované nekomutability) jsou založeny na kombinacích dílčích nejistot (preciznosti, certifikovaného referenčního materiálu, kalibrátoru). Tyto hodnoty jsou propojeny s hodnotami maximálních nejistot výsledků měření, tolerovaných bias a hodnotami intermediální preciznosti pro interní kontrolu kvality. Je představitelná realizace tohoto provázání nástroji strojového učení.

Stejný efekt, dosažení maximální komutability a aplikace strojového učení nabízí pro interní kontrole kvality aplikace metod PBRTQC – kontinuálního sledování kvality výsledků pacientů bez nutnosti použití speciálních kontrolních vzorků [10].

Podrobná databáze referenčních metod, materiálů a institucí pro potřeby metrologické návaznosti a pro referenční hodnoty komutabilních referenčních materiálů EHK je nyní k dispozici na adrese JCTLM (Mezinárodní společná komise pro návaznost v laboratorní medicíně) [11].

Hodnoty analytických specifikací a akceptovaných mezí (Jak by se změnilo po aplikaci milánského modelu?)

V tabulkách uvádíme řadu hodnot APS a dosavadních požadovaných limitů kvality pro analyty s vysokým stupněm harmonizace (Tabulka 2) a několika imunochemických analytů, extrémně závislých na použité metodě měření (Tabulka 3). Hodnoty APS (analytical performance specification) odvozené z biologických variabilit jsou součástí „Milánského modelu“ posuzování kvality a jsou převzaty z databáze EFLM (European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) [12] jako hodnoty celkové chyby měření (TAE), explicitně určené potřebám organizátorů EHK. Hodnota TAE je prezentována ve třech podobách jako optimální, žádoucí

a minimální. Jako základní jsme zvolili hodnoty žádoucí (desirable), ale v některých případech jsme museli zvolit hodnoty minimální, resp. minimální i žádoucí. V tabulce 2 se typ volby označuje počtem hvězdiček. Databáze disponuje stovkami hodnot pro široké spektrum analytů.

V programech CLIA USA (Clinical Laboratory Improvement Amendment) a Rilibäk 2023 Německo je používáno přijatelných limitů EHK použitím statistických metod. V programech CLIA USA jsou to hodnoty maximálně akceptovaných celkových chyb -TE [13]. Přijatelné limity EHK, vypočtené jako čtvrtice maximálních diferencí výsledků od cílových hodnot (nebo průměrů měření účastníků) používá Německá Lékařská komora BÄK [14] Rilibäk (Neufassung der „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherungslaboratoriumsmedizinischer Untersuchungen Rili-BÄK 2023“). Tento spolkový zákon/direktiva byl schválen a publikován Spolkovou lékařskou komorou (BÄK) a je součástí německého právního systému. Je tedy na rozdíl od řady programů EHK právně závazný a brání mimo jiné okamžité aplikaci milánského modelu APS. Program SEKK Česká republika je podobný německému programu Rilibäk, modifikuje však v řadě případů použité kontrolní meze podle zkušeností z dosažených výsledků, většinou k nižším hodnotám.

Do Tabulky 2 je zařazeno i nově je publikované doporučení ADLM (Association for Diagnostics & Laboratory Medicine, dříve AACC) o analytických požadavcích stanovení lipidů a lipoproteinů [15].

Data EFLM u některých imunochemických metod (Tabulka 3) jsou sice stejně jako data Tabulky 2 založena na studiích EuBIVAS (The European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine European Biological Variation Study), nicméně ke stanovení hodnot biologických variabilit byl použitý výhradně analytický měřicí systém Cobas e801 a rozdíly mezi metodami ani nekomutabilita ostatních nejsou uvažovány, což velmi omezuje jejich výpovědní hodnotu [16].

Postanalytická interpretace APS a povolených mezí

V řadě případů nelze hodnoty APS, odvozené z biologických variabilit, akceptovat ani u programů EHK, které se k milánskému modelu explicitně hlásí. A to ani v případě použití jejich nejvyšších hodnot (minimum APS) respektive žádoucích (desirable APS). Jmenovitě se jedná o HbA_{1c}, sodný kation, albumin v séru, celkový protein, kreatinin, LDL-cholesterol, Ca.

V některých případech se jedná o analyty s klíčovým významem v diagnostice a klasifikaci chorob (dyslipidemie, riziko kardiovaskulárních chorob a chronických ledvinových chorob).

Jsou i zásadní analyty klinických mezinárodních doporučení (LDL-cholesterol a albumin v moči-ACR), kde efektivní APS milánského modelu neexistují nebo jsou k posouzení analytické kvality sporná. Inovované požadavky na analytické meze lipidů, formulované ADLM (dříve AACC) s platností od roku 2024 problém reálného kritéria kvality LDL cholesterolu potvrzují.

Interoperabilní APS/akceptovaných limitů, shodné pro různé programy EHK jsou potvrzeny v případě cholesterolu, triacylglycerolů, glukózy, draselného kationu, fosfátů, močoviny, kyseliny močové a katalytické koncentrace aktivit enzymů.

U programů RCPA-QAP a SKML lze pozorovat, jak se řeší nepřijatelnost APS odvozených z biologických variabilit. Volí se empirický přístup. Ten má někdy harmonizovanou podobu (8 % u HbA_{1c}), jindy nikoliv (6 až 20 % pro albumin, 4 až 10 % pro celkový Ca, 5 až 10 % u proteinu).

Demonstrace imunochemických stanovení (tabulka 3) ukazuje další limit milánského modelu). V důsledku nepřítomnosti harmonizace měření, nekomutability matrice, rozdílů kalibrace, jsou hodnoty požadavků na kvalitu zcela empirické a bez aplikace biologických variabilit. V podstatě jde o hodnocení podle metodických skupin peer groups a na bázi preciznosti (imprecision) bez přihlídnutí k systematickým rozdílům mezi metodami.

Současný stav umožňuje hodnotit analytickou kvalitu laboratoří u řady analytů odlišně v závislosti nejen na metodě měření, ale i na jejich geografické lokalizaci.

Milánský model v současnosti shrnuje nástroje, které by mohly situaci sjednotit a tím objektivizovat a tím dosáhnout potřebné situace, ale postrádá zatím plnou funkčnost.

Původ, pozitiva a kontroverze milánského modelu

Model byl formulovaný experty EFLM v roce 2014 na konferenci v Miláně, kdy nahradil dosavadní Stockholmský model z roku 1999. Jeho zásady jsou uveřejněny v práci [17].

Principem modelu je snaha definovat hodnoty APS jako hodnoty, vyjadřující klinické požadavky a potřeby (outcome).

Model vytvořil hierarchii APS dle následujících kritérií:

- Klinické požadavky (outcome value)
- Biologické variability
- State of the art

A. R. Horvath a spol. analyzovali hned na počátku modelu možnost dosáhnout hodnot APS na bázi „outcome“ přístupu, tedy klinických požadavků [18]. Rozlišují „outcome“ hodnoty APS na přímé, odvozené z výsledků randomizovaných kontrolovaných studií (RCT) a nepřímé (z hodnot klinických citlivostí, specifických, prediktivních hodnot PPV, NPV). Nedosažitelnost „outcome“ hodnot v praxi byla a dosud je zřejmá a vedla proto k biologickým variabilitám jako hlavnímu zdroji APS a myšlenkové opoře milánského modelu. Data APS (a RCV – reference change values) tohoto modelu byla získána na podkladě řady studií EuBIVAS, shrnuté v práci A. Carobene a spol. [16] a jsou v současnosti uloženy v databázi EFLM [12]. Společně s nimi jsou z biologických variabilit odvozeny a uloženy také hodnoty standardních nejistot (MAU), které by měly hrát ústřed-

ní roli v procesech validace a verifikace, kde s nimi počítá direktiva IVD-R (In vitro diagnostics device requirement).

Typické pro milánský model je rozdělení hodnot APS na tři skupiny:

- optimální
- žádoucí (desirable)
- minimální

Toto neobvyklé dělení je zdůvodněné autory modelu v práci [19] jako nástroj, inspirující zlepšování analytické kvality v čase. V praxi vede občas k absurdním situacím. Zejména k extrémně širokým, někdy matoucím mezím APS a nejistot [12, 20]. Viz data Tabulky 2 pro stanovení Na, celkového proteinu a HbA_{1c}, kdy ani minimální, dokonce ani žádoucí hodnoty APS nejsou bez empirické korekce vůbec použitelné.

Praktická aplikace Milánského modelu byla testována v Itálii v klinických laboratořích v roce 2023, tedy s dostatečným časovým odstupem od vzniku koncepce milánského modelu [21]. Výsledky rozhodně nesvědčily ve prospěch široké aplikace a znalosti Milánského modelu. K hodnocení nové metody používalo biologických variabilit jen 28 % tázaných. 54 % respondentů získávalo informace o APS pouze z pracovních listů výrobců a 43 % jich nebylo v otázce APS z biologických variabilit vůbec informováno. Celých 72 % účastníků preferuje preciznost jako dominantní faktor kvality, 51 % účastníků pak vidí v této roli celkovou chybu (TE), jen 26 % bias a pouze 19 % se zabývá nejistotou, která hraje v Milánském modelu a v doporučeních o komutabilitě zásadní roli. Praktická aplikace modelu do praxe je i po skoro 10 letech v zemi jejího vzniku (a nejen tam) nedostatečná.

Koncepce APS, odvozených z biologických variabilit má i silné kritiky z řad jiných expertů. Jako ukázka za všechny může sloužit publikované stanovisko S. Westgarda [22]. Pro české čtenáře je zajímavé, že je prosycené citáty z českých autorů F. Kafky, M. Kundery a V. Havla (velmistr persifláže J. Hašek bohužel chybí), zřejmě díky tomu, že konference CELME, která se Milánským modelem zabývala se konala na podzim 2023 v Praze. Zásadní příčinou námitek je nedůvěra k aplikaci konceptu nejistot zastánci dlouhodobě vyzkoušeného principu celkové chyby měření. Ostatně Milánský model využívá obou postupů. Nejistot pro validaci/verifikaci, TAE pro programy EHK.

Nicméně postupy, snažící se dosáhnout objektivizace kritérií kvality odvozením od biologických variabilit mají začátky hluboko v minulosti. Jejich začátky jsou spojeny například se jmény klasiků C.G. Frasera a Per Hylltoft Petersena. Přehledně byly formulovány v roce 1997 [23] a staly se součástí Stockholmského protokolu 1999, předchůdce Milánského modelu z roku 2014. Momentální vyvrcholení tohoto přístupu je představováno databází EFML biologických variabilit a parametrů z nich odvozených (APS a RVC).

Za stávající situace není však důsledná aplikace modelu do programů EHK možná bez empirických korekcí. Celý problém APS je možné chápat jako zásadní v procesu harmonizace výsledků, směřujících k tvorbě objektivních a obecně plat-

ných kritérií analytické kvality. Současná situace u APS však použitelnost takového přístupu neumožňuje bez řady empirických korekcí.

Hodnoty analytických specifikací metod patří k základním nástrojům postupu, navrženého pracovní skupinou IFCC-WG-LEAP (Laboratory Evaluation Analytical Performance) publikovaného v roce 2024 [24]. Tento obsáhlý až maximalistický elaborát má formou „check-listu“ standardizovat publikování údajů o metodách v přehledových materiálech typu „peer-review“. Zajímavé je, že předpokládá použití „a priori“ APS hodnot milánského modelu. Bude zajímavé, jak si tento dokument povede v praxi. Zda se dokonale propracovaná dokumentace i promění v dokonalou kvalitu.

Závěry

- Standardizace metod měření pokračuje.
- Harmonizace programů EHK vedoucí k hodnocení analytických měření stejnými kritérii by měla být realizována přednostně.
- Cesta k realizaci klinických požadavků na analytickou kvalitu (outcome kritéria) je budoucnost.
- Zmenšování prostoru pro state-of-the-art, závislost na metodě a omezené srovnatelnosti je nezbytnost.
- Aplikace biologických variabilit pro hodnoty APS musí být opatrná s přihlédnutím k její nemožnosti v některých případech.
- Nedostatečná úroveň edukace je silnou překážkou aplikace.
- Dostatečná úroveň komutability referenčních materiálů a kritérií analytické kvality je vzdáleným cílem.
- Umožní datovou analýzu výsledků pomocí aplikace strojového učení a umělé inteligence.

Autoři prohlašují, že nejsou ve střetu zájmů

Do redakce došlo: 22.11.2023
Adresa pro korespondenci
RNDr. Bedřich Friedecký, Ph.D.
Střelničná 1680, 182 00 Praha 9
friedecky@sekk.cz

Literatura

1. **Badrick, T. et al.** Commutability and traceability in EQA programs. *Clin. Biochem.*, 2018, 56, 102-104. [\[odkaz\]](#)
2. **Nilsson, G. et al.** IFCC Working Group Recommendations for Assessing Commutability Part 2: Using the Difference in Bias between a Reference Material and Clinical Samples. *Clin. Chem.*, 2018, 64(3), 455-464. [\[odkaz\]](#)
3. **Camara, J. E. et al.** Assessment of serum total 25-hydroxyvitamin D assay commutability of Standard Reference Materials and College of American Pathologists Accuracy-Based Vitamin D (ABVD) Scheme and Vitamin D External Quality Assessment Scheme (DEQAS) materials: Vitamin D Standardization Program (VDSP) Commutability Study 2. *Anal. Bioanal. Chem.*, 2021, 413, 5067–5084. [\[odkaz\]](#)
4. **Kristensen, G. G. B. et al.** Analytical bias exceeding desirable quality goal in 4 out of 5 common immunoassays: results of a native single serum sample external quality assessment program for cobalamin, folate, ferritin, thyroid-stimulating hormone, and free T4 Analyses. *Clin. Chem.*, 2016, 62(9), 1255–1263. [\[odkaz\]](#)
5. **The EurA1c Trial group.** EurA1c: The European HbA_{1c} trial to investigate the performance of HbA_{1c} assays in 2166 laboratories across 17 countries and 24 manufacturers by use of the IFCC model for quality targets. *Clin. Chem.*, 2018, 64(8), 1183–1192. [\[odkaz\]](#)
6. **van der Hagen, E. A. E. et al.** Feasibility for aggregation of commutable external quality assessment results to evaluate metrological traceability and agreement among results. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2020, 59(1), 117-125. [\[odkaz\]](#)
7. **Gidske, G. et al.** Aggregated data from the same laboratories participating in two glucose external quality assessment schemes show that commutability and transfers of values to control materials are decisive for the biases found. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2023, 62(1), 77-84. [\[odkaz\]](#)
8. **Miller, W. G. et al.** Recommendations for setting a criterion for assessing commutability of secondary calibrator certified reference materials. *Clin. Chem.*, 2023, 69(9), 966–975. [\[odkaz\]](#)
9. **Sandberg, S. et al.** Recommendations for setting a criterion and assessing commutability of sample materials used in external quality assessment/proficiency testing schemes. *Clin. Chem.*, 2023, 69(11), 1227–1237. [\[odkaz\]](#)
10. **van Rossum, H. et al.** Moving average for continuous quality control: time to move to implementation in daily practice? *Clin. Chem.*, 2016, 55(3), 252-253. [\[odkaz\]](#)
11. **Databáze JCTLM.** JCTLM database: higher-order reference materials, methods and services. [\[odkaz\]](#)
12. **The EFLM Biological Variation Database.** [\[odkaz\]](#)
13. **CLIA USA.** Requirements for Analytical Quality. Quality Goals 2024. [\[odkaz\]](#)
14. **BÄK Německo.** Neufassung der „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung-laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen Rili-BÄK 2023“. *Dtsch. Arztebl.*, 2023, 120(21-22), A-994/B-858. [\[odkaz\]](#)
15. **Cau, J., Donato, L., El-Khoury, J. M., Goldberg, A., Meussen, M. W. et al.** ADLM Guidance Document of the measurement and reporting of lipids and lipoproteins. *Clin. Chem.*, 2024, v tisku. [\[odkaz\]](#)
16. **Carobene, A. et al.** The European Biological Variation Study (EuBIVAS): a summary report. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2022, 60(4), 505-517. [\[odkaz\]](#)
17. **Sandberg, S. et al.** Defining analytical performance specifications: Consensus Statement from the 1st Strategic Conference of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2014, 53(6), 833-835. [\[odkaz\]](#)
18. **Horvath, A. R. et al.** Setting analytical performance specifications based on outcome studies – is it possible? *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2015, 53(6), 841-848. [\[odkaz\]](#)
19. **Pantheini, M. et al.** Strategies to define performance specifications in laboratory medicine: 3 years on from the Milan Strategic Conference. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2017, 55(12), 1849-1856. [\[odkaz\]](#)
20. **Cerioti, F.** How medical laboratories select and use APS. Cutting edge of laboratory medicine in Europe. 5th Symposium CELME 2023, Prague. [\[odkaz\]](#)
21. **Westgard, S.** No consensus, no hierarchy at Prague: progres or pandemonium? October 2023. [\[odkaz\]](#)
22. **Fuentés-Arderiu, X. et al.** State of the art instead of biological variation to set requirements for imprecision. *Clin. Chem.*, 2000, 46(10), 1715–1717. [\[odkaz\]](#)

23. **Fraser, C. G. et al.** Proposals for setting generally applicable quality goals solely based on biology. *Ann. Clin. Biochem.*, 1997, 34, 8-12. [\[odkaz\]](#)
24. **Tze, P. L. et al.** The LEAP Checklist for laboratory evaluation and analytical performance characteristics reporting of clinical measurement procedures. *Ann. Lab. Med.*, 2024, 44(2), 122-125. [\[odkaz\]](#)