

S100b kan mindske brugen af CT-scanninger ved mistanke om intrakranielle blødninger hos patienter med lette hovedtraumer

Lette hovedtraumer (MHI) indebærer en lille risiko for udvikling af intrakranielle blødninger. Selvom sandsynligheden er lille, kan konsekvenserne være alvorlige. Derfor udføres der CT på flertallet af patienterne i de danske hospitaler. Dette medfører et overforbrug af CT, og patienter udsættes unødigt for stråleeksponering. På Sygehus Sønderjylland er biomarkøren S100b indført som et supplerende værktøj til udelukkelse af intrakranielle blødninger hos MHI-patienter mhp. at reducere antallet af CT

AF:
MELEK ÜNLÜ



Bioanalytiker
Klinisk Biokemisk Afdeling
Sydvestjysk Sygehus
Esbjerg

GÜLCAN KÖYLÜOĞLU



Bioanalytiker
Klinisk Biokemisk Afdeling
Sydvestjysk Sygehus
Esbjerg

Der er årligt over 20.000 danskere, som får en hjerneskade. Det er derfor en af de mest omkostningstunge sygdomme i det danske sundhedsvæsen med en årlig udgift på 2.030 mio. kr. En af de hyppigste årsager til hjerneskader er hovedtraumer. Afhængigt af hvilke områder af hjernen der rammes, kan det bl.a. føre til funktionsnedsættelse, herunder lammelser og taleforstyrrelser (1-3).

Biomarkøren S100b

S100b er et calciumbindende protein, der primært udtrykkes i kernen og cytoplasmaet af astrocytter, de såkaldte gliaceller i centralnervesystemet (4). Gliaceller udgør hjernens støttevæv og er den største gruppe af celler i hjernen (5). S100b er altså en vigtig faktor i vedligeholdelse af hjernen. S100b findes i lave mængder hos raske personer (6). Ved neurodegeneration forårsaget af apopleksi, traume m.m. destrueres astrocytter, og koncentrationen af S100b øges. Biomarkøren frigives via cerebrospinalvæsken over blod-hjerne-barrieren og forekommer i forhøjede mængder i blodbanen 0,5-6 timer efter et hovedtraume (6-8). Biomarkøren anvendes udelukkende hos MHI-patienter ≥ 18 år. Derudover har S100b den egenskab, at serumniveauet ikke påvirkes af alkohol, hvilket er en fordel under den kliniske vurdering, da en betydelig andel af patienter med hovedtraumer er alkoholpåvirkede (6).

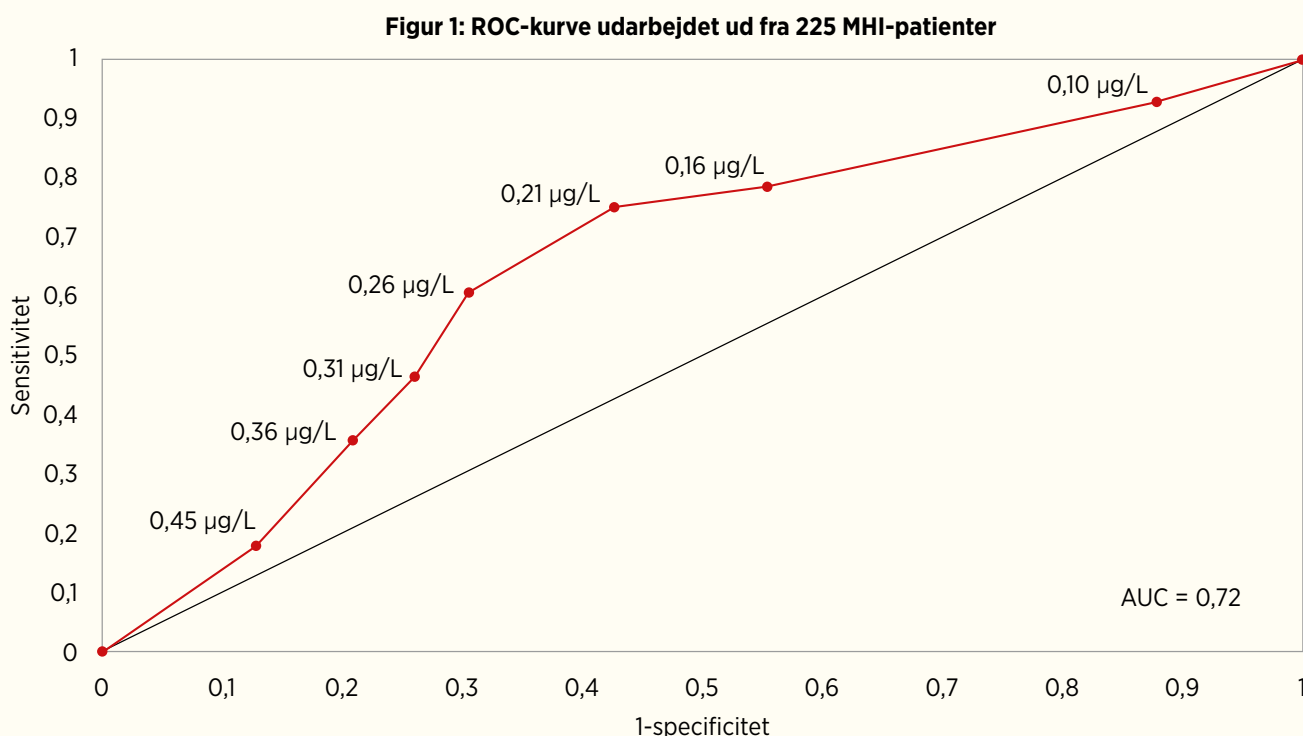
Usikkerheder forbundet med S100b

Selvom S100b primært findes i astrocytter, er biomarkøren også påvist i andre celler såsom lymfocytter, melanocytter, knoglemarvsceller m.m. Høje S100b-serumniveauer kan med andre ord afspejle ekstrakranielle skader, herunder knoglefraktur, forbrændinger og muskelskader (9). En anden begrænsning ved S100b er den korte halveringstid på 30-90 min. Det er derfor nødvendigt, at blodprøven tages inden for 0,5-6 timer fra traumetidspunktet for at kunne afspejle en mulig intrakraniell blødning (6). Den uspecifikke egenskab og den korte halveringstid er årsagen til, at nogle sygehuse fravælger analysen (10).

Biomarkøren skaber økonomisk gevinst

CT af hjernen er den primært anvendte billeddiagnostiske undersøgelse til diagnosticering af lette hovedtraumer (11). Denne undersøgelse foretrækkes, da den har høj sensitivitet (12). Overforbruget resulterer i høje økonomiske omkostninger, der reelt set kunne spares.

En CT-scanning koster mellem 1.800 og 2.100 kr. i modsætning til S100b, som koster ca. 270 kr. (Priser er de aktuelle priser på arbejdspladsen, hvor projektet blev udført). Den økonomiske gevinst vil være stor ved brug af biomarkøren og endda større ved medregning af andre omkostninger som personaleudgifter og indlæggelse til observation m.m.



Tabel 1: Sammenhængen ml. S100b og CT ved cut-off 0,1 µg/L

	< 0,10 µg/L	≥ 0,10 µg/L	Total	Beregnete værdier*
Computertomografi				
Positivt fund (%)	2* (7)	26 (93)	28 (100)	
Ingen fund (%)	25 (13)	172 (87)	197 (100)	
Total	27	198	225	
				PPV = 0,13**
				NPV = 0,93**
				Sensitivitet = 0,93**
				Specificitet = 0,13**

*Værdierne er beregnet ud fra: SN = 25, SP = 26, FN = 2, FP = 172

**PPV: 95% CI 0,09-0,19, NPV: 95% CI 0,76-0,99, Sensitivitet: 95% CI 0,77-0,99, Specificitet: 95% CI 0,08-0,18

På Sygehus Sønderjylland er der trods retningslinjerne blevet udført CT på 27 patienter, som havde S100b-serumværdier under cut-off, hvoraf 25 ingen intrakranielle blødninger havde. Ved mere omhyggelig brug af retningslinjerne omkring S100b og CT-scanninger kunne Sygehus Sønderjylland spare op til 46.000 kr. Selvom der er en stor økonomisk fordel forbundet med S100b, bør klinikerne have for øje, at der til enhver tid kan være patienter, som får falsk lave værdier. Klinikerne bør derfor til enhver tid inddrage patientens kliniske tilstand ved den endelige beslutning om valg af undersøgelsesmetode.

S100b øger patientsikkerheden

CT-scanning er samtidig en omdiskuteret metode, da det er uhenigtsmæssigt at udsætte patienter for stråleeksponering, hvis det kan undgås. Ioniserende stråler kan nemlig være kræftfremkaldende (13).

Denne risiko kan delvis undgås ved brug af S100b som første led i undersøgelsen af patienter med lette hovedtraumer.

Den diagnostiske ydeevne

Sammenhængen mellem S100b og CT-scanning-resultaterne fra vores bachelorprojekt fremkommer i figur 1 og tabel 1.

Analysens diagnostiske ydeevne er bedst ved cut-off 0,10 µg/L med en sensitivitet på 0,93 (95 % CI 0,77-0,99), specificitet på 0,13 (95 % CI 0,08-0,18), negativ prædiktiv værdi på 0,93 (95 % CI 0,76-0,99) samt positiv prædiktiv værdi på 0,13 (95 % CI 0,09-0,19).

Det fremgår tydeligt, at S100b har en høj evne til at udelukke intrakranielle blødninger (PPV = 93 %) ved cut-off 0,10 µg/L. Ved S100b under 0,10 µg/L kan man derfor roligt undlade at CT-scane patienter, hvis den kliniske tilstandsvurdering tillader dette.

FAGLIG



Blodprøven skal tages inden for 0,5 – 6 timer fra traumetidspunktet for at kunne afspejle en mulig interkraniel blødning.

Omvendt har analysen nedsat evne til at udpege patienter med risiko for intrakranielle blødninger, og dermed om der er behov for en CT-udredning (NPV = 13 %). Forhøjede S100b-værdier er derfor ikke nødvendigvis tegn på en intrakraniell blødning, men blot en indikation. Risikoen for falsk forhøjede værdier er derfor ikke usædvanlig.

S100b er derfor især fundet klinisk anvendelig ved serumværdier under cut-off 0,10 µg/L til udelukkelse af intrakranielle blødninger hos MHI-patienter ≥ 18 år, da denne giver højest sensitivitet. Biomarkøren kan derfor bruges som et supplerende værktøj til at udelukke patienter uden behov for CT. Dette vil reducere antallet af CT blandt MHI-patienter og skåne patienten for unødigt stråleeksponering.

Panel af biomarkører giver bedre resultater

Den mindre gode specificitet giver anledning til at kombinere S100b med andre hjernespecifikke biomarkører til udredning af patienter med lette hovedtraumer i fremtiden. I klinisk praksis er kombination af flere biomarkører allerede en udbredt løsning ifm. udredning af forskellige sygdomme. Lagerstedt et al. (14) undersøger andre hjernespecifikke biomarkørers evne til at selekttere patienter med og uden intrakranielle blødninger. Studiet finder, at biomarkøren H-FABP alene har en sensitivitet på 100 % og en specificitet på 32 %. Ved kombination af H-FABP med biomarkøren G-FABP opnår de en forbedring af specificiteten, idet den bliver 46 %. En yderligere kombination af dette panel med IL-10 viser en specificitet på 52 %. En endelig kombination af disse tre biomarkører med S100b har vist en specificitet på 56 % (14). Den samlede ydeevne til korrekt at udpege CT-positive og CT-negative patienter bliver hermed markant forbedret. Dette skaber mere nytte for flere patienter, og den samlede økonomiske gevinst forøges. ▣

REFERENCER

1. Flachs EM, Statens Institut for Folkesundhed, Danmark, Sundhedsstyrelsen. Sygdomsbyrden i Danmark: sygdomme. Sundhedsstyrelsen; 2015.
2. Søgaard S. Hvor mange får hjerneskade? Få tal og fakta om hjerneskader [Internet]. Hjerneskadet. [henvist 14. december 2020]. Tilgængelig hos: <https://hjerneskadet.dk/viden-om-hjerneskade/hjerneskader-i-tal/>
3. Årsager til hjerneskader – Socialstyrelsen – Viden til gavn [Internet]. [henvist 14. december 2020]. Tilgængelig hos: <https://socialstyrelsen.dk/handicap/hjerneskade/hjerner-kassen/hjernen-og-hjerneskader/arsager-til-hjerneskader>
4. Goyal A, Failla MD, Niyonkuru C, Amin K, Fabio A, Berger RP, m.fl. S100b as a prognostic biomarker in outcome prediction for patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 1. juni 2013; 30 (11): 946-57.
5. Haug E, Sand O, Sjaastad ØV, Brålie JG. Menneskets anatomi og fysiologi. Gads forlag; 2015. S. 102-145.
6. Madsen FQ. Instruks – Hjerneskademærker S100B. Dok.ID: 543707. BBI/SHS. 2019.
7. Thaler HW, Schmidsfeld J, Pusch M, Pienaar S, Wunderer J, Pittermann P, m.fl. Evaluation of S100B in the diagnosis of suspected intracranial hemorrhage after minor head injury in patients who are receiving platelet aggregation inhibitors and in patients 65 years of age and older. *J Neurosurg*. November 2015; 123 (5): 1202-8.
8. Baslund B. Medicin. Kbh.: FADL; 2012.
9. Brozzi F, Arcuri C, Giambanco I, Donato R. S100B Protein Regulates Astrocyte Shape and Migration via Interaction with Src Kinase: IMPLICATIONS FOR ASTROCYTE DEVELOPMENT, ACTIVATION, AND TUMOR GROWTH. *J Biol Chem*. 27. marts 2009; 284 (13): 8797-811.
10. Cuculiza M. Kun hvert andet hospital bruger blodprøve frem for CT-scanning ved hjernerystelse [Internet]. Sundhedspolitisk Tidsskrift. [henvist 14. december 2020]. Tilgængelig hos: <https://sundhedspolitisktidsskrift.dk/nyheder/2172-kun-hvert-andet-hospital-bruger-blodprøve-fremfor-ct-scanning.html>
11. Springborg JB, Undén J, Ingebrigtsen T, Romner B. Hjerneskademærket S100B kan mindske brugen af computertomografi ved lette hovedtraumer – sekundærpublikation. *Ugeskr Laeger*. Marts 2009; 171 (12): 978-81.
12. Calcagnile O, Undén L, Undén J. Clinical validation of S100B use in management of mild head injury. *BMC Emerg Med*. 27. oktober 2012; 12: 13.
13. Sundhedsstyrelsen. CT er en af de teknikker, der giver anledning til den højeste stråledosis [Internet]. Tilgængelig hos: https://www.sst.dk/-/media/Viden/Straaling/Hensigtsm%C3%A6sig-brug-af-r%C3%B8ntgen/Er-min-patient-opm_rk-som-p_-at-en-CT-skanning-ikke-er-uden-risiko.ashx?la=da&hash=A9FC1B4AE2F7B3A87D-265384D8F5C8C6C51FF9B4
14. Lagerstedt L, Egea-Guerrero JJ, Bustamante A, Rodríguez-Rodríguez A, El Rahal A, Quintana-Díaz M, m.fl. Combining H-FABP and GFAP increases the capacity to differentiate between CT-positive and CT-negative patients with mild traumatic brain injury. *PloS One*. 2018; 13 (7): e0200394.