

En undersøgelse af den analytiske- og diagnostiske ydeevne af S100b hos patienter med lette hovedtraumer

An examination of the analytical and diagnostic performance of S100b in patients with mild head trauma



(13, 69)

Udarbejdet af:

Gülcan Köyliüglu (3012269)

Melek Ünlü (3016103)

Klinisk vejleder: Pia B. Jensen

UC-vejleder: Cilia M. K. Sindt

Afleveringsdato: 15.12.2020

Uddannelsesinstitution:

Professionshøjsskolen University College
Syddanmark

Klinisk uddannelsessted: Sygehus
Sønderjylland – Blodprøver, Biokemi &
Immunologi

Anslag: 72.367 anslag

Forord

Dataindsamling til dette professionsbachelorprojekt er udført på Blodprøver, Biokemi og Immunologi, Sygehus Sønderjylland. Professionsbachelorprojektet henvender sig til Blodprøver, Biokemi og Immunologi og til klinikere i akutmodtagelser.

Der skal lyde stor tak til vores UC- og klinisk vejleder, Cilia M. K. Sindt og Pia B. Jensen, samt biokemikeren og systemadministratoren på Sygehus Sønderjylland. Endvidere takker vi reservelægerne for deres hjælp til indhentning af data og særlig tak til Judith N. R. Andreasen for hendes hjælp til dataforståelse.

Abstract

Baggrund

Lette hovedtraumer (MHI) indebærer en lille risiko for udvikling af intrakranielle blødninger. Selvom sandsynligheden er lille, kan konsekvenserne være alvorlige, hvorfor der udføres CT på flertallet af patienterne. Dette medfører et overforbrug af CT, og patienter udsættes unødigt for stråleeksponering. På Sygehus Sønderjylland har man indført biomarkøren S100b som et supplerende værktøj til udelukkelse af intrakranielle blødninger hos MHI-patienter. Formålet med dette projekt er at undersøge ydeevnen af S100b.

Metode

En retrospektiv undersøgelse af 225 MHI-patienter ≥ 18 år med GCS 14 eller 15 blev udvalgt. Den diagnostiske ydeevne ved forskellige cut-off værdier samt ekstrakranielle blødninger og alderens indvirke på serumniveauerne blev undersøgt. En yderligere retrospektiv undersøgelse af den analytiske ydeevne blev udført ved indhentning af kontrolldata for interne- og eksterne kontrolldata. Analysens præcision samt korrekthed blev undersøgt gennem disse kontrolmålinger.

Resultater

Analysens diagnostiske ydeevne er bedst ved cut-off 0,10 $\mu\text{g/L}$ med en sensitivitet på 0,93 (95% CI 0,77-0,99), specificitet på 0,13 (95% CI 0,08-0,18), NPV på 0,93 (95% CI 0,76-0,99) samt PPV på 0,13 (95% CI 0,09-0,19). Der blev ikke påvist nogen betydelig forskel af S100b serumniveauer ml. den yngre og ældre patientgruppe. Ekstrakranielle blødninger viste at have en negativ indvirke på serumværdierne, idet der blev observeret en forhøjelse i serumniveauerne. Analysens præcision er delvis acceptabel, mens analysens korrekthed opfylder kravet til bias.

Konklusion

S100b er især fundet klinisk anvendelig ved serumværdier under cut-off 0,10 $\mu\text{g/L}$ til udelukkelse af intrakranielle blødninger hos MHI-patienter ≥ 18 år. En kombination af S100b og den kliniske vurdering kan reducere antallet af CT blandt MHI-patienter. Det anbefales, at laboratoriet iværksætter korrigerende handlinger for forbedring af analysens præcision samt korrekthed.

Indholdsfortegnelse

1. Introduktion	5
1.1 Problembaggrund.....	5
1.2 Teoretisk baggrund.....	7
1.2.1 Hjernens opbygning.....	7
1.2.2 Glasgow Coma Scale.....	8
1.2.3 Intrakranielle blødninger.....	8
1.2.4 Biomarkøren S100b.....	10
1.2.5 Analyseprincip for S100b.....	10
1.2.6 Computertomografi.....	11
1.2.7 Kvalitetssikring.....	12
2. Metode	13
2.1 Design.....	13
2.2 Delprojekt 1.....	13
2.2.1 Udvalgelse af studiepopulation.....	13
2.2.2 Forståelse for CT-fund.....	15
2.2.3 Ethiske overvejelser.....	16
2.2.4 Begrænsninger.....	16
2.3 Delprojekt 2.....	17
2.3.1 Udvalgelse af kontrolldata.....	17
2.4 Databearbejdning.....	18
2.4.1 Delprojekt 1.....	18
2.4.2 Delprojekt 2.....	20
3. Resultater	23
3.1 Delprojekt 1.....	23
3.2 Delprojekt 2.....	27
4. Diskussion	32
4.1 Delprojekt 1.....	32
4.1.1 Metodevurdering med udgangspunkt i ROC-kurve.....	32
4.1.2 Alderens indvirkning på S100b's diagnostiske ydeevne hos MHI-patienter.....	34
4.1.3 Ekstrakranielle blødningers indvirkning på S100b's diagnostiske ydeevne hos MHI-patienter.....	35
4.2 Delprojekt 2.....	36
4.2.1 Interne kontrolldata – Vurdering af analysens præcision.....	36
4.2.2 Eksterne kontrolldata – Vurdering af analysens korrekthed.....	38
4.3 Metodens validitet.....	40
5. Konklusion	41
6. Perspektivering	42
7. Referenceliste	43
8. Bilag	47

Læsevejledning

Opbygningen af dette professionsbachelorprojekt afviger fra andre lignende projekter indenfor bioanalytikerfaget. Opgaven indeholder ikke afsnit som fremgangsmåde og materialeliste, da der ikke er udført et klinisk forsøg. I stedet er projektet baseret på eksisterende data.

Ordforklaring

Ekstrakraniel blødning:	Blødning opstået på hovedet
Ekstrakraniel skade:	Skader opstået på kroppen f.eks. knoglefraktur
Ingen cerebral læsion:	Ingen hjerneblødning eller blødning/skade på hovedet

Forkortelser

EDH	Epidural blødning
GCS	Glascow Coma Scala
MHI	Lette hovedtraumer
SAH	Subaraknoidal blødning
SDH	Subdural blødning
RFB	Referenzinstitut für Bioanalytik

1. Introduktion

1.1 Problembaggrund

Traumatiske hjerneskader rammer årligt 21.500 danskere og er en betydelig årsag til mortalitet og morbiditet blandt voksne og børn (1,2). Det er et af de mest omkostningstunge sygdomme i det danske sundhedsvæsen. Det estimeres, at sygdommen koster 2,030 mio.kr i behandling og pleje (1). Den hyppigste årsag til hjerneskader er oftest et hovedtraume grundet slagtilfælde, der som regel opstår i forbindelse med fald eller trafikulykke. Sværhedsgraden og symptomerne af traumet afhænger af ulykkens karakter, og hvilke områder af hjernen der rammes. For svært tilskadekomne patienter kan sygdommen have alvorlige konsekvenser som funktionsnedsættelse herunder lammelser og taleforstyrrelser. Nogle oplever gradvis symptomsvind, mens andre får varige senfølger (1,3).

På Sygehus Sønderjylland (SHS) anvendes de skandinaviske retningslinjer, publiceret af Scandinavian Neurotrauma Committee i år 2000, til diagnosticering af patienter med hovedtraumer. Hovedtraumer inddeles på baggrund af Glasgow Coma Skalaen (GCS) i minimal, let, moderat eller svært hovedtraume. GCS anvendes til at bedømme bevidsthedsniveauet (4,5). Op til 95% af alle hovedtraumer klassificeres som lette hovedtraumer (MHI). Computertomografi (CT) af hjernen er den primært anvendte billeddiagnostiske undersøgelse til diagnosticering af MHI (6). Risikoen for intrakranielle blødninger hos patienter med MHI er forholdsvis lav men ikke usædvanligt. Derfor foretrækkes denne undersøgelse, da den har en høj sensitivitet (7). Undersøgelsen er dog omdiskuteret, da mange patienter unødvendigt udsættes for radioaktiv stråling med øget risiko for cancer samtidig med, at det har høje økonomiske omkostninger (8).

Der er i årevis blevet forsket i biomarkører, som kan bidrage til udredning af intrakranielle blødninger hos MHI-patienter mhp. at reducere antallet af CT. Biomarkøren S100b, som er et gliacelleprotein, har vist sig at være korreleret med tilstedeværelsen af intrakranielle blødninger (9). De skandinaviske retningslinjer inkluderer derfor biomarkøren S100b til håndtering af MHI (4), hvorfor flere sygehuse herunder SHS har indført analysen. Forhøjede værdier indikerer en risiko for at patienten har en intrakraniell blødning. S100b findes i lave mængder hos raske personer, og fremkommer i forhøjede værdier i blodbanen 0,5-6 timer efter et hovedtraume. S100b serumniveauet påvirkes ikke af alkohol, hvilket er en fordel under den kliniske vurdering, da en betydelig andel af patienter med hovedtraumer er alkoholpåvirkede (4). Endvidere undgår MHI-patienter uden en intrakraniell blødning at blive strålebelastet. S100b analysen har også store

økonomiske fordele, da analysen koster 270 kr. (M1). Dette er væsentlig lavere end en CT, som koster ml. 1800-2100 kr. (M2).

S100b er imidlertid uspecifik og har en kort halveringstid, hvorfor analysen fortsat fravælges af flere sygehuse (10). På Blodprøver, Biokemi og Immunologi (BBI), SHS er analysen indført i 2016 mhp. at reducere brugen af CT. Der er over tre år (2017-2019) udført 517 S100b analyser på SHS, dette er relativt få sammenlignet med øvrige biokemiske analyser. Antallet af analyser har været faldende over årene. SHS ønsker at få verificeret analysen og sikre at analysen efterlever laboratoriekravene. Denne opgave vil være med til at belyse analysekvaliteten.

Formål

Formålet med dette bachelorprojekt er at undersøge kvaliteten af S100b, samt hvilken betydning biomarkøren har for udredningsfasen af patienter med MHI. Dette vil gøres ved en metodevurdering af foreliggende data på S100b og tilhørende CT. Denne vurdering vil demonstrere sammenhængen ml. de to analyser. Yderligere vil den analytiske ydeevne undersøges ud fra foreliggende data på interne- og eksterne kontroller. Til sidst vil ydeevnerne sammenholdes for at vurdere, hvilken indflydelse den analytiske ydeevne har på den diagnostiske ydeevne.

Problemformulering

Hvilken analytisk- samt diagnostisk ydeevne har S100b med cut-off værdien 0,10 µg/L til vurdering af patienter med lette hovedtraumer til computertomografi?

Den diagnostiske ydeevne vil undersøges ved at se på

- hvilken cut-off der giver den bedste sammenhæng ml. S100b serumniveauer og CT, og om den nuværende cut-off på 0,10 µg/L på SHS er optimal at anvende.
- hvilken indvirkning alderen har på S100b serumniveauer.
- hvilken indflydelse ekstrakranielle blødninger har på S100b serumniveauer sammenlignet med intrakranielle blødninger.

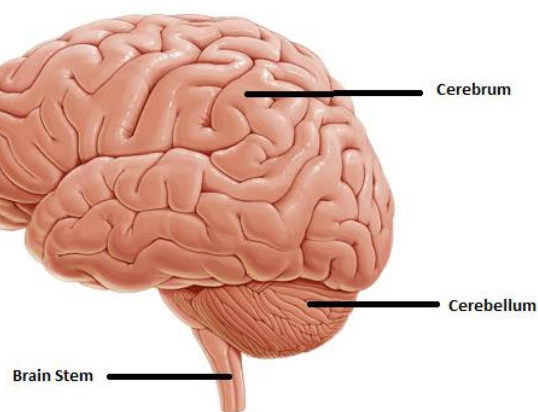
Den analytiske ydeevne vil undersøges ved at se på om

- S100b analysen efterlever kravet til korrekthed bestemt af Referenzinstitut für Bioanalytik (RFB), som laboratoriet på nuværende tidspunkt følger.
- S100b analysen efterlever laboratoriets krav til præcision.

1.2 Teoretisk baggrund

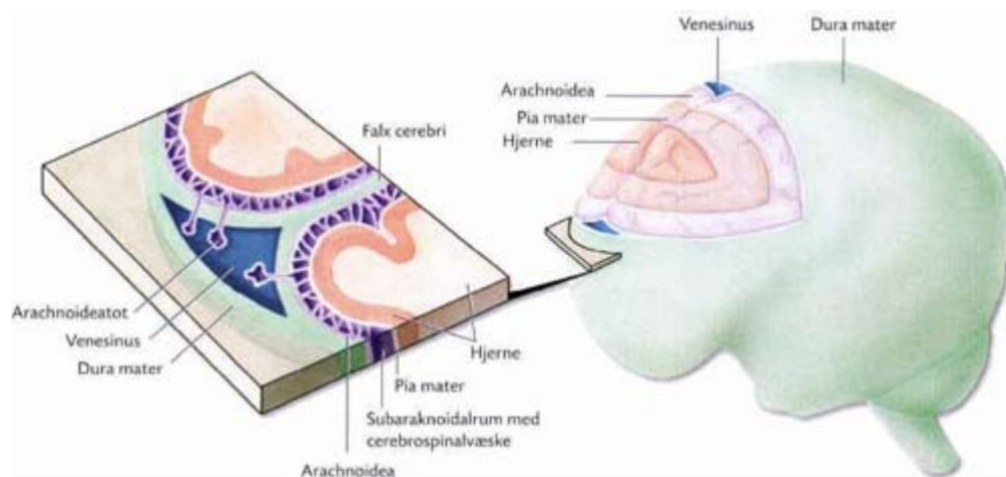
1.2.1 Hjernens opbygning

Hjernen er det mest komplekse organ i menneskekroppen. Overordnet inddeles den i stor- (cerebrum) og lillehjernen (cerebellum) (se figur 1). Cerebrum er yderligere opdelt i højre og venstre halvdele, og har kontrol over adskillige funktioner såsom syn, tale og læring m.m. Derimod sørger cerebellum for kroppens motoriske funktioner (11). Hjernen udgør sammen med rygmarven det centrale nervesystem (CNS). Fælles for begge er, at de består af nerveceller, nervecelle udløbere (dendritter og aksoner) og støtteceller, som overfører og bearbejder informationer i form af impulser (12).



Figur 1 Hjernens opbygning. (13)

Hjernen ligger inde i kraniet og er omgivet af tre hinder, som tilsammen beskytter den mod ydre påvirkninger. På indersiden af kraniet findes den yderste hinde, *dura mater*, som omgiver hjernen og rygmarven. Den midterste hinde kaldes *arachnoidea* og skaber sammen med den inderste hinde, *pia mater*, et hulrum hvor cerebrospinalvæsken findes (se figur 2). Cerebrospinalvæsken virker støddæmpende (12).

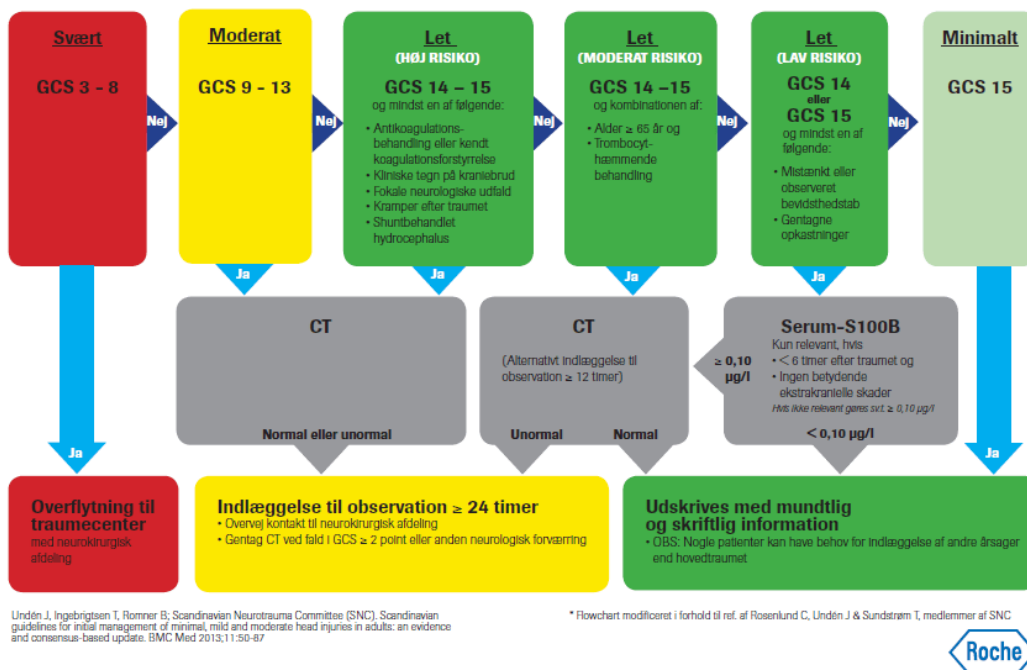


Figur 2 Hjernehindene. (12)

1.2.2 Glasgow Coma Scale

Glasgow Coma Scale (GCS) er et neurologisk evalueringsværktøj, som anvendes til bedømmelse af bevidsthedsniveauet i den akutte fase af hovedtraumer (14). Skalaen går fra 3 til 15 og angiver sværhedsgraden af hovedtraumet, dvs. om der er en minimal, let, moderat eller svær påvirkning af hjernen (4). Inddeling af patienter med hovedtraumer efter GCS ses på figur 3. En score på 14 eller 15 indikerer en MHI, som inddeles i lav-, moderat- og høj-risiko afhængig af en række faktorer. For lav-risikogruppen gælder det, at patienten som minimum har et af følgende symptomer; bevidsthedstab og/eller opkastning. S100b anbefales udelukkende for denne gruppe. Forhøjede S100b værdier $\geq 0,10 \mu\text{g/L}$ udløser sammen med klinikerens formodning om en intrakraniell blødning behov for CT. Ved forventning om forbedring i patientens tilstand er indlæggelse til observation ≥ 12 timer en mulighed. Lave S100b værdier $< 0,10 \mu\text{g/L}$ tyder ikke på en intrakraniell blødning, hvorfor CT og indlæggelse til observation kan undlades. Patienten vil derfor udskrives med mundtlig og skriftlig information (4).

Visitation indenfor 24 timer af patienter ≥ 18 år med et hovedtraume



Figur 3 Glasgow Coma Scale.(4)

1.2.3 Intrakranielle blødninger

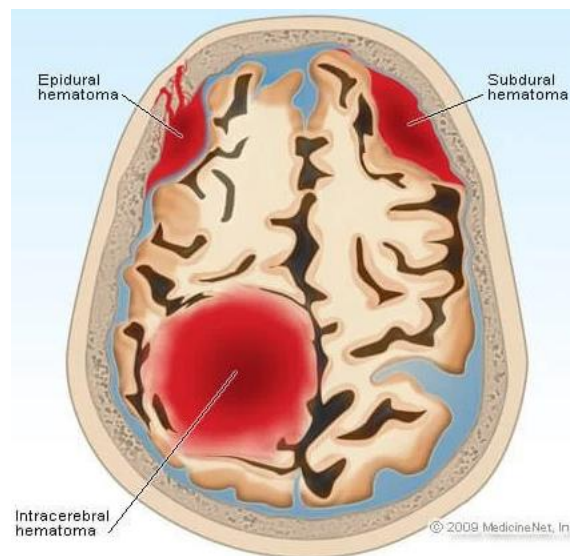
En hjerneblødning er en akut opstået tilstand, som oftest skyldes, at et blodkar i hjernen brister, og der sker en blodansamling i det omkringliggende væv. Som følge af øget tryk på det nærliggende væv, bliver blodomløbet hæmmet. Dette kan være livstruende, da manglende blodomløb resulterer i celledød. Hyppigheden af blødninger efter et hovedtraume er større hos ældre og alkoholikere

sammenlignet med unge. Stigende alder og alkoholindtag er med til at hjernen skrumper og blodkarrene bliver skrøbelige (15).

Der skelnes ml. tre typer af intrakranielle blødninger, se figur 4:

- Epiduralblødning (EDH), opstår ml. kraniet og dura mater
- Subduralblødning (SDH), opstår under dura mater
- Subaraknoidalblødning (SAH), opstår under arachnoidea

(15)



Figur 4 Intrakranielle blødninger. På figuren er SAH betegnet som intracerebral hematoma. (16)

SAH er den eneste type af blødning, som udgår fra selve hjernevævet. De øvrige blødninger opstår udenfor hjernevævet, dog stadig indenfor kraniet og kan være med til at skabe et intrakranielt tryk. Mindre hjerneblødninger kræver ingen indgreb modsat de større hjerneblødninger som f.eks. aneurisme, der kræver kirurgisk intervention (17). Dog skal det intrakranielle tryk mod hjerneparenkymet også behandles. Ubehandlet intrakranielt tryk skader hjernen. Kraniebrud kan også forårsage et intrakranielt tryk, hvor risikoen for en intrakraniell blødning er forøget op til 400 gange. Omkring 25% af voksne med kraniebrud har eller udvikler en intrakraniell blødning (18). Konsekvensen af en hjerneblødning kan være varierende afhængig af, hvilket område af hjernen, der påvirkes. Nogle kan opleve hel eller delvis funktionsnedsættelse mens andre ingen følger får (19).

1.2.4 Biomarkøren S100b

S100b er et calcium-bindende protein, der primært udtrykkes i kernen og cytoplasmaet af astrocytter, de såkaldte gliaceller i CNS (20). Gliaceller udgør hjernens støttevæv, og er den største gruppe af celler i hjernen (12). S100b indgår i en række cellulære processer ved primært at binde sig til vigtige synaptiske proteiner og inhibering af deres phosphorylering. Den er bl.a. fysiologisk involveret i vedligeholdelsen af calcium hæmostasen og spiller samtidig en vigtig rolle i CNS. Effekten af S100b's neurobeskyttende funktion er at bevare mitokondriefunktionen og forhindre apoptose ved fravær af glukose, *hjernens energiforsyning*, ved at øge cellulære koncentrationer af bl.a. Ca^{2+} . Den neurotrofiske funktion resulterer i øget neuronal aktivitet ved at stimulere vækst af aksoner og den astrocytiske prolifération (20,21).

S100b er altså en vigtig faktor i vedligeholdelse af hjernen, hvorfor koncentrationen øges efter neurodegeneration forårsaget af en apopleksi, traume mm. (22). I disse tilfælde destrueres astrocytter og der frigives S100b til blodbanen via cerebrospinalvæsken over blod-hjerne-barrieren (23,24). Samtidig indtræder en reparationsmekanisme, der sørger for opformering og ansamling af astrocytter til skadestedet, det såkaldte *reaktive gliose*. Selvom S100b primært findes i astrocytter, er biomarkøren også påvist i andre celler såsom lymfocytter, melanocytter, knoglemarvsceller mm. Høje S100b serumniveauer kan med andre ord afspejle ekstrakranielle skader herunder knoglefraktur, forbrændinger og muskelskader uden neuronal skade (25). For at biomarkøren kan afspejle neuronale skader, skal den tages indenfor 0,5-6 timer fra traumetidspunktet grundet den korte halveringstid på 30-90 minutter (4).

1.2.5 Analyseprincip for S100b

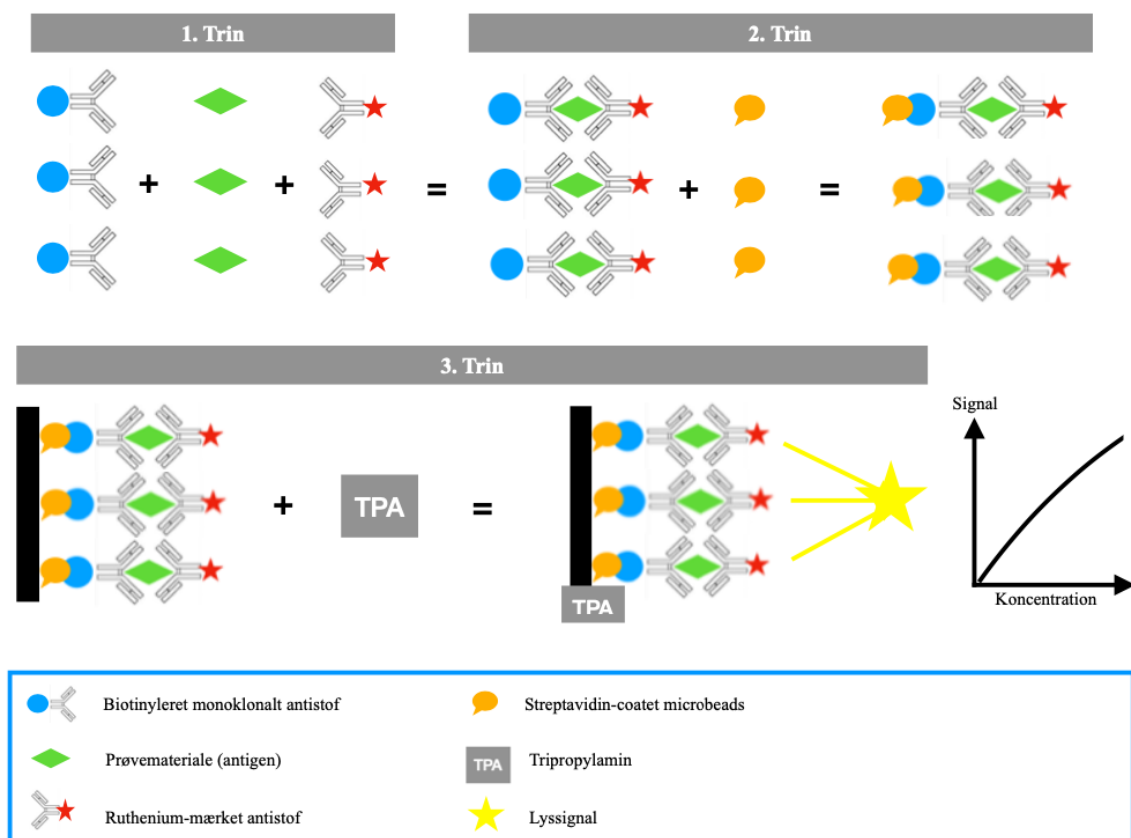
Cobas 8000 er et fuldautomatiseret apparatur fra Roche, som består af i alt fire analytiske moduler, to kemimoduler og to immunokemimoduler. S100b analyseres på immunokemimodulet e602, som anvender analyseprincippet *elektrochemiluminescens*. Modulet e602 kan samlet analysere op til 170 tests/time. S100b har en analysevarighed på 18 min. (26) og analyseres på serum opsamlet med et gult serumglas med gel (M3). Måleintervallet for S100b er 0,005-39 $\mu\text{g/L}$. Den anvendte analysemetode er sandwichprincip, hvor koncentrationen af S100b detekteres vha. antistoffer (27).

Sandwichprincippet består af i alt 3 trin (se figur 5):

1. Et biotinyleret monoklonalt antistof og et signal-antistof mærket med Ruthenium, begge specifikke for antigenet S100b, inkuberes sammen med prøvematerialet og danner et antigen/antistof kompleks.

2. Efterfølgende tilsættes prøvematerialet streptavidin-coatede microbeards, som binder sig til antigen/antistof komplekset.
3. Det dannede immunkompleks indfanges af magnetfeltet på elektrodens overflade. Ubundne stoffer afskylles med ProCell, som indeholder tripropylamin (TPA). Ved tilstedeværelsen af TPA registreres et lyssignal, som er proportional med koncentrationen af S100b.

(26,27)



Figur 5 Sandwich-princip.(28)

1.2.6 Computertomografi

Computertomografi (CT) er en computerstyret røntgenundersøgelse, som bruger kombinationer af flere røntgenmålinger taget fra forskellige vinkler til at sammensætte tomografiske billeder. En kombination af tværsnits- og skive billeder gør det muligt at fremstille 3D billeder. Dermed undgår man skyggedannelser og opnår mere detaljerede billeder end ved almindelige røntgenbilleder (29). Billeddannelse tager udgangspunkt i mængden af røntgenstråling der svækkes efter passage gennem patienten (attenuation). Ud fra de registrerede data rekonstrueres billederne. Den anatomiske forklaring på billeddannelse bygger på, at forskellige væv giver forskellig attenuation,

grundet forskel i grundstofsammensætning og densitet. Derfor varierer mængden af stråledosis alt efter patient og protokol (30).

Mange CT-scanninger kræver en form for kontrast, som oftest gives intravenøst. Denne indsprøjtning skal sikre, at det ønskede organ bliver mere tydelig og lettere at skelne fra det omkringliggende (31). Dog kræver CT af hjernen ved MHI ingen kontrast, da det er en akut tilstand, der kræver hurtig afklaring. Formålet med en sådan scanning er at tydeliggøre områder med blødning. Kontrasten vil forstyrre scanningsbilledet og besværliggøre vurdering af blødningens omfang (32).

1.2.7 Kvalitetssikring

Kvalitetssikring er et vigtigt redskab til overvågning af laboratoriemedicinske resultater. Enhver analyse er forbundet med en usikkerhed, og kendskab til størrelsen på usikkerheden er en forudsætning for at undgå fejl, som kan have betydning for diagnostikken og den efterfølgende behandling. Der skelnes ml. to typer af kvalitetssikring, hhv. intern og ekstern. Intern kvalitetssikring opererer med analytisk variation, mens ekstern kvalitetssikring tager højde for systematisk variation (33).

Intern kvalitetssikring

Analysegangen for S100b overvåges med interne kontroller med udgangspunkt i analysespecifikke target-værdier og acceptgrænser. Ved vurdering af kontrolmålinger opereres der med kontrolkort, hvor advarsels- og forkastelses-regler, de såkaldte Westgard-regler anvendes. Kontrolkortet er et statistisk værktøj til overvågning af den daglige kvalitet på laboratoriet. For analysen S100b består Westgard kontrolproceduren af reglerne 1_{3s} og 3_{2s} . Det gælder, at kontrolmålinger skal ligge indenfor $\pm 3SD$. For målinger, der ligger udenfor grænsen, skal der foretages fejlfinding. På samme vis skal der foretages en fejlfinding, hvis tre målinger på hinanden overskrider $\pm 2SD$. For at udarbejde et repræsentativt kontrolkort bør analyse af kontrolmaterialer foregå over en længere periode således at man inddrager vigtige faktorer som dag-til-dag variation, kalibreringer m.m.(34)

På BBI anvendes andet kontrolmateriale til S100b analysen end, hvad producenten Roche udbyder. Kontrolmaterialet fremstilles af firmaet Sero og modtages i hhv. to koncentrationsniveauer, Serocard 1 og Serocard 2. Proceduren for håndtering af disse kontrolmaterialer er således, at kontrolmaterialet optøes, udportioneres og nedfryses igen, da det er

mere stabilt på frys. Dagligt anvendes der dermed en portion kontrolmateriale pr. koncentrationsniveau (M4).

Ekstern kvalitetssikring

Ekstern kvalitetssikring har til formål at standardisere en given analyse således, at analysen bliver sammenlignelig med andre laboratorier. Gennem deltagelse i et eksternt kvalitetssikringsprogram sikrer man en objektiv vurdering af analysens validitet (35).

BBI deltager på nuværende tidspunkt i et eksternt kvalitetssikringsprogram, hvor flere analyser herunder S100b er omfattet af kvalitetskontrol. Udbyderen af det eksterne kontrolprogram er det tyske firma, Referenzinstitut für Bioanalytik (RFB). Fire gange årligt modtager laboratoriet et sæt af kontroller, A og B, hvor måleområdet for disse er ukendt (M5). Laboratoriet vurderer analyseresultaterne ud fra RFB's angivelser for korrekthed (34).

2. Metode

I følgende afsnit gives et indblik i projektets design og metoden, der er anvendt til dataindsamling samt de etiske overvejelser, der er opstået under dataindsamlingen. Derudover gennemgås de statistiske analyser, som er blevet anvendt til bearbejdning af data.

2.1 Design

Dette projekt er et retrospektiv studie udført som led i kvalitetssikring af S100b analysen. Projektet er todelt, hvor delprojekt 1 undersøger den diagnostiske ydeevne, mens delprojekt 2 undersøger den analytiske ydeevne. Dataindsamlingen er udført i tidsrummet 05.10.2020 - 23.10.2020 på BBI, SHS. Der indhentes oplysninger omkring S100b prøvesvar og CT-scanningsresultater fra patienter ≥ 18 år med MHI indlagt på akutafdelingen på SHS, Aabenraa i perioden 2017-2019. Der udføres en metodevurdering mhp. at belyse den diagnostiske ydeevne af S100b. Samtidig undersøges den analytiske evne for at afklare om analysen efterlever kravspecifikationerne. Dette gøres ved at indhente data omkring interne- og eksterne kontrolmålinger for samme periode.

2.2 Delprojekt 1

2.2.1 Udvalgelse af studiepopulation

Dataindsamlingen blev udført i samarbejde med to reservelæger fra røntgenafdeling og én systemadministrator fra SHS. Forud dataindsamlingen blev der ved et møde med reservelægerne afgjort, hvilke oplysninger, der skulle indhentes. Det var relevant for projektet at få oplyst GCS-score, alder, køn samt S100b og CT-scanningsresultater.

Indledningsvis blev der i alt indhentet 552 data omkring patienter, som har fået udført enten S100b, CT eller begge dele i perioden 2017-2019 på SHS, Aabenraa. Selvom S100b analysen også er anvendt i 2016 og 2020, er der ikke blevet indhentet oplysninger fra denne periode. Dette skyldes, at der ikke foreligger resultater fra hele året, og afspejler dermed ikke om der er et fald eller ej i anvendelsen af biomarkøren. Antallet af analyser pr. år kan ses i Bilag 1.

De indhentede data blev pseudonymiseret af reservelægerne vha. talkoder og tilsendt i et Microsoft Excel ark. Der blev foretaget en grovsortering af patienter med 2x rekvisitionssedler, én til hver analyse, for at undgå dobbelttælling af patienten. Endvidere blev patienter, hvor der ikke forelå begge analyser ekskluderet. For en mere målrettet studiepopulation blev en række inklusionskriterier udformet jvf. de skandinaviske retningslinjer med udgangspunkt i MHI med lav risiko [1].

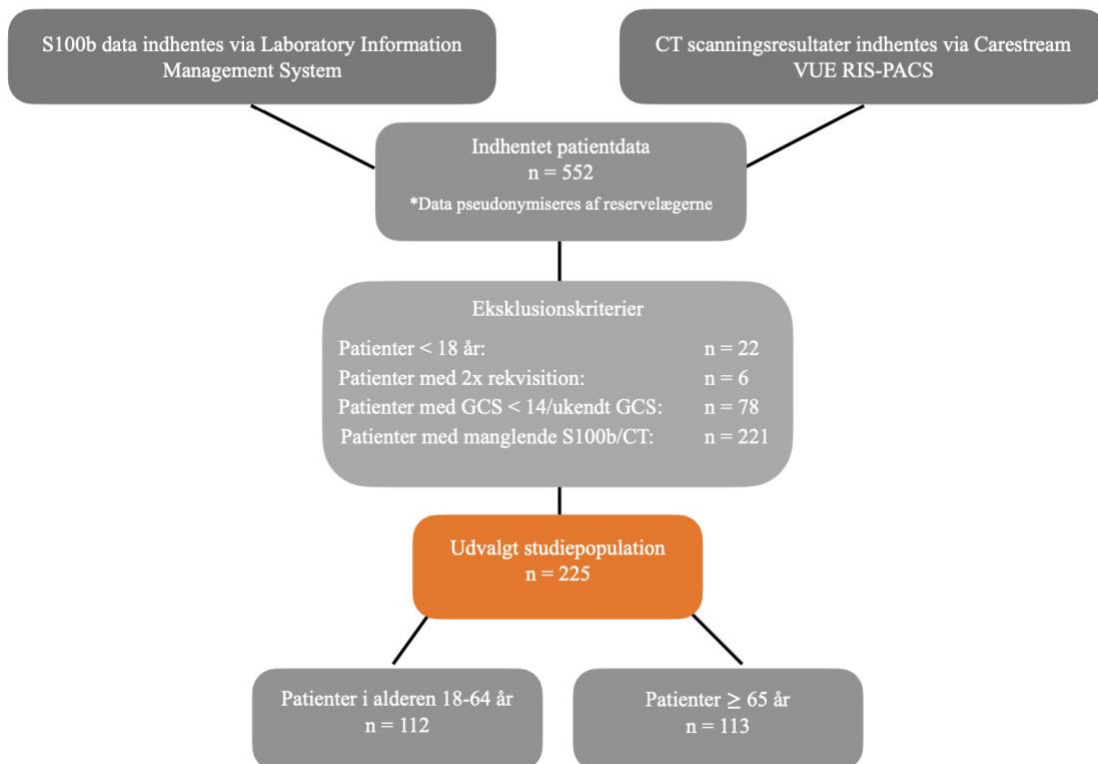
Kriterierne omfatter følgende:

- Patienter ≥ 18 år
- Patienter skal have en GCS på 14 eller 15
- Patienterne skal have mindst én af følgende symptomer - enten mistænkt eller observeret bevidsthedstab og/eller gentagende opkastninger.

Endeligt blev der udvalgt en studiepopulation på 225 patienter, heraf ligger 112 i aldersgruppen 18-64 år, og de øvrige 113 tilhører aldersgruppen ≥ 65 år. Det har ikke været muligt at undersøge hele den udvalgte studiepopulation ift. om de mindst har et af symptomerne som tidligere nævnt. I stedet er $\frac{1}{4}$ af studiepopulationen blevet undersøgt, hvor det har vist sig, at hovedparten af patienterne mindst havde et af symptomerne. Derfor er det antaget, at dette er gældende for hele studiepopulationen.

På figur 6 er udvælgelsen af studiepopulationen illustreret.

Flowdiagram over udvælgelse af studiepopulation



Figur 6 Flowdiagram over udvælgelse af studiepopulation.

2.2.2 Forståelse for CT-fund

Oplysninger omkring CT-fund blev inddelt i tre kategorier, hhv. intrakraniell- og ekstrakraniell blødning samt kraniebrud. Ekstrakranielle blødninger dækker over blødninger på hovedet. Derimod omfatter intrakranielle blødninger alle tre blødningstyper, EDH, SDH og SAH (15). Patientgruppen med intrakranielle blødninger er fokuspunktet i dette studie. Apropos dette, er tre patienter med kraniebrud også inddraget i gruppen med intrakranielle blødninger, da de som omtalt i afsnit ”1.2.3 Intrakranielle blødninger” har øget risiko for at udvikle en intrakraniell blødning (18). Fremadrettet vil begrebet intrakraniell blødning anvendes som en samlet betegnelse for både intrakranielle blødninger og kraniebrud. Der er tale om 28 patienter med intrakranielle blødninger, 60 med ekstrakranielle blødninger og 137 med ingen cerebrale læsioner.

For at opnå dybere forståelse for CT og de tilhørende scanningsbilleder blev de interessante udfald drøftet med én af reservelægerne. For en tilfældig udvalgt stikprøve blev årsagen af traumet undersøgt. Dette bidrog til en bedre forståelse for klinikerens vurdering og førte til en diskussion med reservelægen omkring denne vurdering ift. retningslinjerne. Endvidere blev anledningen til

valg af CT trods lave serumværdier af S100b undersøgt. Ligeledes blev sammenhæng ml. høje serumværdier og ingen blødning også undersøgt.

2.2.3 Ethiske overvejelser

Med udgangspunkt i reglerne for udførelse af kvalitetssikringsprojekter er der søgt tilladelse hos afdelingsledelsen samt sygehusdirektionen for godkendelse til indhentning af patientoplysninger (se bilag 2). Udover formålet om kvalitetssikring skal disse patientoplysninger også anvendes af reservelægerne ifm. et forskningsprojekt. Derfor er projektet også anmeldt til Lærings- og Forskningshuset, Region Syddanmark.

Da projektet er et registerstudie, er behandlingsforløbet for de medinddragede patienter afsluttet. Oplysningerne er derfor brugt uden patientsamtykke, da der ikke har været mulighed for at indhente informeret samtykke. Ifølge Sundhedsloven kap. 9 § 42 d stk. 2, må indhentning af elektroniske helbredsoplysninger m.v. gerne ske uden patientens samtykke, hvis det anvendes med formål om kvalitetssikring eller -udvikling af behandlingsforløb og arbejdsgange (36). Patientens ret til privathed er dermed ikke overtrådt.

Desuden er de tilsendte data pseudonymiseret af reservelægerne, hvor direkte identificerbare oplysninger som CPR - og rekvisitionsnumre er udskiftet med talkoder. Personhenførbare oplysninger har derfor ikke været direkte tilgængelig for dette projekts medlemmer. De tilsendte data vil blive kasseret senest d. 18.12.2020, derfor er rådata ikke medtaget i bilag.

Projektet er ikke anmeldt til National Videnskabsetisk Komité (NVK) i henhold til komitélovens kap. 4 § 14. stk. 2, hvor der står at sundhedsvidenskabelige registerforskningsprojekter ikke skal anmeldes til NVK, såfremt projektet ikke omfatter menneskeligt biologisk materiale (37). Der er ikke blevet håndteret biologisk materiale i dette projekt.

2.2.4 Begrænsninger

Dataindsamlingen til dette projekt er forbundet med en række begrænsninger. Som tidligere beskrevet har tidsfaktoren en afgørende betydning for S100b serumniveauet, idet halveringstiden er kort (4). Ifølge retningslinjerne er det et krav at S100b tages indenfor 6 timer fra traumetidspunktet (5). Tidspunktet for traumet har dog ikke været angivet i de opslåede patientjournaler. Det har derfor ikke været muligt at undersøge om dette kriterie opfyldes i praksis, og hvilken betydning tidsfaktoren har for serumniveauet af S100b ift. udvælgelse patienter til CT.

En anden begrænsning har været at patienternes medicinstatus ikke er undersøgt. Jævnfør retningslinjerne har patienter med GCS 14 eller 15 en moderat risiko for MHI, hvis de er ≥ 65 år og samtidig er i trombocythæmmende behandling. For denne risikogruppe udføres alene CT (4). Halvdelen af populationen (n=113) der indgår i dette projekt er patienter ≥ 65 år med en GCS på 14 eller 15. Da medicinstatus for disse patienter er uvist, er de alligevel medtaget i gruppen med lav risiko for MHI. Desuden har det tidsmæssigt ikke været muligt at undersøge om den inkluderede population mindst har et af de nødvendige symptomer for at blive klassificeret som MHI med lav risiko. Derimod er der udvalgt en tilfældig stikprøve, hvor symptomerne er undersøgt. Det viser sig, at hovedparten opfylder kravet til symptomerne. Det antages derfor at alle medinddragede patienter mindst har et af symptomerne.

2.3 Delprojekt 2

2.3.1 Udvalgelse af kontrolldata

Resultater for interne- og eksterne kontroller blev indhentet for perioden 2017-2019 i samarbejde med biokemikeren på SHS. S100b analysen blev i den angivne periode analyseret på to Cobas e602 moduler, som betegnes Fy og Bi. Derfor er kvalitetskontroller, som er analyseret på disse to moduler udvalgt. I slutningen af 2019 blev der yderligere analyseret kontrolprøver på et nyt modul, Einstein. Dette modul skulle valideres og tages i brug primo januar 2020 (M6). Målinger på Einstein er blevet ekskluderet, da dette modul ikke blev anvendt til analyse af de indhentede patientprøver.

Til de interne kontrolmålinger for perioden 2017-2019 er der anvendt i alt seks lotnumre fordelt over to kontrolniveauer. Der er i alt blevet analyseret 4329 kontrolprøver. Alt data omkring disse målinger er blevet samlet i Microsoft Excel version 16.43. Kontrolldata blev undersøgt nærmere ift. fejlmeldinger, som opstår når målinger ligger udenfor $\pm 3SD$. På baggrund af dette blev der foretaget en sortering. Målinger, som er korrigeret ved reanalysering pga. fejlmelding, er blevet ekskluderet. En datapopulation på 4308 kontrolmålinger blev udvalgt.

I forbindelse med indhentning af målinger på eksterne prøver, har det kun været muligt at fremskaffe 7 ud af 12 kontrolrapporter (M7). Derfor indgår de øvrige målinger ikke i vurdering af analysens korrekthed.

2.4 Databearbejdning

I følgende afsnit vil de statistiske beregninger for projektets resultater præsenteres. Alle beregninger og plots er udarbejdet i Microsoft Excel version 16.43 med udgangspunkt i matematiske beregninger.

2.4.1 Delprojekt 1

Den diagnostiske ydeevne af S100b undersøges ved en metodevurdering med udgangspunkt i beregning af sensitivitet og specificitet for forskellige cut-off værdier. Den statistiske usikkerhed formidles herefter ved at beregne 95% konfidensintervallet. Yderligere vurderes analysens evne til korrekt at udpege hhv. syge og raske ved at beregne de prædiktive værdier PPV og NPV med udgangspunkt i Noter i statistik, afsnit 10. I øvrigt vil der vha. boksplot blive undersøgt, om der er forskel i S100b serumniveauer afhængig af alderen. På samme vis udformes et boksplot mhp. at undersøge, om der er forskel i S100b serumniveauer afhængig af om patienten har en intrakraniell eller ekstrakraniell blødning eller ingen af delene.

2.4.1.1 Metodevurdering med udgangspunkt i ROC-kurve

ROC-kurver anvendes indenfor medicinsk statistik til bestemmelse af den bedste diskriminationsgrænse for biomarkører, hvor man skal fortolke patienter som syge eller ej. For den undersøgte metode gælder det, at den sammenlignes med en anerkendt guldstandard (38). I dette projekt undersøges den diagnostiske evne af S100b set ift. scanningsbilleder, hvorfor CT anvendes som guldstandard. Sensitiviteten afbildes som funktion af 1-specificiteten for alle tænkelige cut-off værdier. Det gælder at vælge den diskriminationsgrænse, som giver størst afstand fra identitetslinjen. Dette svarer til den største sensitivitet og specificitet for analysen, hvormed man opnår størst mulige areal under kurven, som betegnes AUC. Det tilstræbes at opnå et areal på 1 (39). Denne er beregnet i Excel med udgangspunkt i tilføjelsesprogrammet “Real Statistics Resource Pack” vha. funktionen “Roc Curve and Classification Table” (40).

Sensitiviteten angiver den procentdel af populationen, som har en serumværdi på $\geq 0,10 \mu\text{g/L}$ og samtidig har en intrakraniell blødning. Denne beregnes vha. nedenstående formel:

$$\text{Sensitivitet} = \frac{\text{Antal sandt positive}}{\text{Antal syge}} = \frac{SP}{SP+FN}$$

hvor SP angiver antallet af sandt positive, og FN angiver antallet af falsk negative resultater.

Specificiteten angiver den procentdel af populationen, som har en serumværdi på $<0,10 \mu\text{g/L}$ og samtidig ingen intrakraniell blødning har. Denne beregnes vha. nedenstående formel:

$$\text{Specificitet} = \frac{\text{Antal sandt negative}}{\text{Antal raske}} = \frac{\text{SN}}{\text{SN+FP}}$$

hvor SN angiver antallet af sandt negative, og FP angiver antallet af falsk positive resultater.

(41)

Prædiktive værdier

Yderligere kan sandsynligheden for korrekt diagnose af individer i studiepopulationen beregnes vha. af de såkaldte prædiktive værdier.

Den positiv prædiktive værdi udtrykker sandsynligheden for, at en person med forhøjet S100B $\geq 0,10 \mu\text{g/L}$ faktisk har en intrakraniell blødning. Denne beregnes vha. nedenstående formel:

$$\text{PPV} = \frac{\text{Antal sandt positive}}{\text{Antal positive}}$$

Den negativt prædiktive værdi udtrykker sandsynligheden for, at en person med normal S100B $<0,10 \mu\text{g/L}$ ikke har en intrakraniell blødning. Denne beregnes vha. nedenstående formel:

$$\text{NPV} = \frac{\text{Antal sandt negative}}{\text{Antal negative}}$$

(42)

Der vil altid være en analyseusikkerhed forbundet med de beregnede værdier. Derfor beregnes yderligere 95% konfidensintervallet, som er et udtryk for, at hhv. sensitivitet, specificitet, NPV og PPV vil med 95% sikkerhed ligge indenfor det beregnede interval. Til beregning af konfidensintervaller benyttes kap. 5.9 i Noter i statistik, hvor Clopper - Pearsons metoden tages i brug (43).

2.4.1.2 Boksplot

Der er udarbejdet i alt to boksplot mhp. at sammenligne forskellige stikprøver. Det ene boksplot illustrerer S100b serumniveauer henholdsvis for den yngre- og ældre patientgruppe. Den yngre patientgruppe er defineret som 18-64 år, mens den ældre patientgruppe er defineret som ≥ 65 år. Det andet boksplot beskriver S100b serumniveauer for patienter med intrakranielle- og ekstrakranielle blødninger samt patienter med ingen cerebrale læsioner. Boksplottene er udarbejdet vha. excel diagrammet som betegnes "kasse med hale". Boksplottet indeholder informationer om mindste- og størsteværdien samt kvartilsættet der tilsammen beskriver

datafordelingen (44). De statistiske deskriptorer bestemmes vha. excel-funktionen =KVARTAL.MEDTAG. Endvidere beregnes også kvartil- og variationsbredden for datasættene, som angiver spredningen af værdierne. Kvartilbredden er differensen ml. 1. og 3. kvartil, mens variationsbredden er differensen ml. største- og mindsteværdien (45).

2.4.2 Delprojekt 2

Den analytiske ydeevne af S100b undersøges med udgangspunkt i præcision og korrekthed. For at demonstrere analysens præcision beregnes variationskoefficienter (CV), som vil sammenholdes med BBI's krav til den intermediære præcision. For de interne kontrol lotnumre som betydeligt overstiger laboratoriets krav til præcision, vil der udformes kontrolkort mhp. at illustrere eventuelle tendenser. Analysens korrekthed vil blive belyst ved beregning af relativ bias og derefter sammenholdes med RFB's krav til biasmax.

2.4.2.1 Intermediære præcision

Den intermediære præcision er et udtryk for afvigelsen ml. gentagne målinger på samme prøve. Variationskoefficienten (CV) er den mest almindelige mål for præcision, og formidler forholdet ml. standarddeviationen (SD) og middelværdien (\bar{x}). En stor spredning resulterer i lav præcision, da målingerne vil ligge langt fra gennemsnittet. Omvendt vil en lille spredning medføre større præcision, da målingerne vil være grupperet omkring gennemsnittet (46).

\bar{x} og SD beregnes vha. excel-funktioner, som beskrevet nedenfor:

$$\begin{aligned}\bar{x}: & \quad =\text{MIDDEL} \\ \text{SD}: & \quad =\text{STDAFV.s}\end{aligned}$$

CV beregnes på følgende vis (47):

$$\text{CV}\% = \frac{\text{SD}}{\bar{x}} \cdot 100$$

2.4.2.2 Kontrolkort

Kontrolkort er udformet ved at afbilde antal dage ud af x-aksen og S100b serumniveauer i $\mu\text{g/L}$ ud af y-aksen. Target er angivet på kontrolkortene med den midterste linje (sort). For en god præcision forventes det, at målingerne ligger nær target. Med udgangspunkt i laboratoriets krav til præcision på 7,7% samt den oplyste target for det enkelte lot nr. er 1SD, 2SD og 3SD beregnet som beskrevet nedenfor.

$$\begin{aligned}1\text{SD} &= \text{Target} \cdot 0,077 \\ 2\text{SD} &= 2 \cdot 1\text{SD}\end{aligned}$$

$$3SD = 3 \cdot 1SD$$

Efterfølgende er de øvre- og nedre grænser beregnet med udgangspunkt i 2SD og 3SD, da det er disse kontrolgrænser som laboratoriet anvender. Derfor er grænserne afbildet i kontrolkortene. Nedenfor ses hvordan beregninger er foretaget:

$$\begin{aligned} \text{Øvre grænse}_{3SD} &= \text{target} + 3SD & \text{Nedre grænse}_{3SD} &= \text{target} - 3SD \\ \text{Øvre grænse}_{2SD} &= \text{target} + 2SD & \text{Nedre grænse}_{2SD} &= \text{target} - 2SD \end{aligned}$$

2.4.2.3 Korrekthed

Korrektheden vurderes med udgangspunkt i analysens præstation i de eksterne kvalitetskontroller. Korrektheden kvantificeres ud fra bias og er et udtryk for den systematiske variation (48). Da RFB ikke angiver biasmax i kontrolrapporterne, er disse i første omgang beregnet med følgende formel:

$$\text{Bias}_{\max} = \frac{\text{target} - \text{nedre acceptgrænse}}{\text{target}} \cdot 100$$

Efterfølgende beregnes BBI's afvigelser fra RFB's oplyste target med udgangspunkt i nedenstående formel:

$$\text{Bias} = \frac{\bar{x} - \mu_0}{\mu_0} \cdot 100$$

hvor μ_0 er et udtryk for den sande værdi (48).

Ved afvigelser $\geq \pm 30\%$ fra RFB's target i de eksterne kontrolmålinger vil tilhørende interne kontroller for samme periode undersøges mhp. at finde en eventuel tendens, der kan forklare de store afvigelser.

2.4.3 Kravsspecifikationer til S100b

Kravspecifikationerne til S100b er angivet i tabel 1 (M8). De eksterne kontrolmålinger vurderes ud fra udbyderens krav til bias, mens de interne kontroller vurderes ud fra laboratoriets krav til CV. BBI har fastlagt kravspecifikationerne ud fra minimale krav til bias, total error (TE) og CV. Der er taget udgangspunkt i den biologiske variation, som omfatter intra- (CV_w) og interindividuelle (CV_g) variationer, som kan findes i EFLM-databasen (49). Beregningerne er foretaget med nedenstående formler (50):

$$\text{Bias}_{\max} < 3/8 \cdot (\text{CV}_W^2 + \text{CV}_B^2)^{1/2}$$

$$\text{CV} < 3/4 \cdot \text{CV}_w$$

$$\text{TE} = \text{Bias}_{\max} + 1,65 \cdot \text{CV}$$

Tabel 1 Kravsspecifikationer til S100b analysen.

Kravspecifikationer til S100b				
	BBI, SHS			RFB
	Bias _{max} (%)	TE (%)	CV%	Bias _{max} (%)
S100b	12,8	25,5	7,7	Op til 47

2.4.4 Litteratursøgning

Litteratursøgningen blev foretaget i perioden 7.05.2020-13.12.2020 og indledt med en ustruktureret søgning på Google, hvor søgeord som S100b, Computer tomography og hovedtraume blev anvendt. Den ustrukturerede søgning bidrog med basal viden indenfor emnet, og en afklaring på relevante søgeord til den strukturerede søgning. Der blev fundet følgende to artikler gennem den ustrukturerede søgning på google

- “S100B Protein Regulates Astrocyte Shape and Migration via Interaction with Src Kinase”
- ”S100b as a Prognostic Biomarker in Outcome Prediction for Patients with Severe Traumatic Brain Injury”.

Derudover blev der gennem en ustruktureret søgning på databasen Pubmed fundet frem til følgende artikel:

- “S100b as a Prognostic Biomarker in Outcome Prediction for Patients with Severe Traumatic Brain Injury”.

Nogle af artiklerne er blevet anvendt ifm. udformning af den teoretiske afsnit om S100b.

Den strukturerede søgning blev foretaget på Pubmed med udgangspunkt i den fremstillede PICO-model (se bilag 3). Første bloksøgning resulterede i 97 artikler, som yderligere blev reduceret til 51 ved brug af begrænsningerne “human” og “engelsk”. Der blev udvalgt i alt 5 artikler med udgangspunkt i titler og abstrakt. Anden bloksøgning resulterede i 51 artikler, hvorefter de nævnte begrænsninger blev anvendt og der fremkom i alt 29 artikler, heraf blev 1 artikel udvalgt. Fælles for de udvalgte artikler var, at de undersøgte S100b i serum hos patienter med MHI.

Under litteratursøgningen blev tertiær litteratur i form af D4 infonet dokumenter og faglitteratur anvendt. Da SHS endnu ikke er akkrediteret, er der fortsat manglende dokumentation på instrukser. Derfor er der indhentet information fra faggrupper, som har viden om S100b analysen. Dette er klinisk vejleder, biokemiker og læger m.m. Informationer som er indhentet gennem mailkorrespondancer ses på bilag 4, og der vil igennem opgaven blive henvist hertil.

3. Resultater

I dette afsnit vil resultaterne på de statistiske beregninger for delprojekt 1 efterfulgt af resultaterne for delprojekt 2 præsenteres. Beregningerne er udarbejdet med udgangspunkt i afsnit ”2.4 Databearbejdning”.

3.1 Delprojekt 1

I tabel 2 ses en demografisk oversigt over studiepopulation på 225 patienter. Der observeres en ligelig fordeling ml. mænd (53%) og kvinder (47%) i den samlede studiepopulation. I den yngre aldersgruppe er mænd dominerende, mens kvinder er overrepræsenterede i den ældre aldersgruppe. Medianalderen for mænd er 58 år, og for kvinder er den 74 år. En tilfældig udvalgt stikprøve har vist, at den primære årsag til MHI blandt aldersgruppen 18-64 år er ulykke og fald. Generelt har denne aldersgruppe været alkoholpåvirket. Den mest almindelige årsag blandt patienter ≥ 65 år er fald.

Tabel 2 Demografisk oversigt over studiepopulationen.

	Alder ml. 18-64 år	Alder ≥ 65 år	Total
Køn			
Mænd, n (%)	72 (64)	47 (42)	119 (53)
Alder, median (min; max)	43 (18; 64)	72 (65; 97)	58 (18; 97)
Kvinder, n (%)			
Kvinder, n (%)	40 (36)	66 (58)	106 (47)
Alder, median (min; max)	40 (18; 62)	80 (65; 98)	74 (18; 98)
Total	112	113	225

Tabel 3 demonstrerer inddeling af studiepopulationen i henhold til S100b serumniveauer og CT-fund. CT blev betragtet som værende positiv, såfremt der blev påvist mindst én traume relevant læsion som kraniebrud, epidural-, subdural- og subaraknoidalblødning. I alt er 28 patienter blevet diagnosticeret med en intrakraniell blødning. Heraf havde 2 patienter serumværdier under cut-off på $0,10 \mu\text{g/L}$, mens de resterende 26 patienter havde forhøjede S100b. Derudover er der i alt 197 patienter uden intrakraniell blødning, heriblandt havde 172 af patienter forhøjede S100b, mens 25 patienter havde serumniveauer under cut-off.

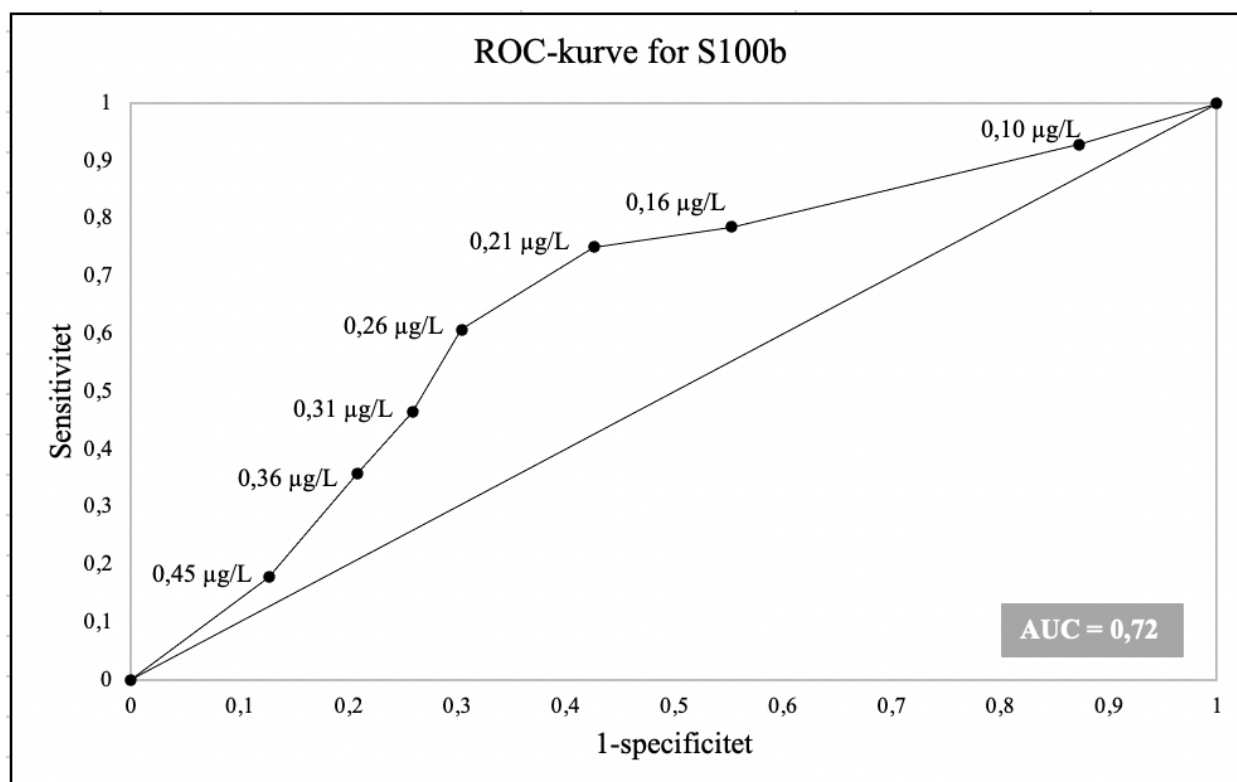
Tabel 3 Sammenhængen ml. S100b og CT ved cut-off 0,10 µg/L

	S100b serumniveau		Total	Beregnete værdier*
	< 0,10 µg/L	≥ 0,10 µg/L		
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 figur 7 er ROC-kurve for forskellige diskriminationsgrænser for S100b illustreret. ROC-kurven demonstrerer forholdet mellem sensitiviteten og 1-specificiteten for detektion af intrakranielle blødninger bestemt af CT. Det samlede areal under kurven er 0,72. Ved cut-off 0,10 µg/L er sensitiviteten 0,93 og specificiteten 0,13.



Figur 7 ROC-kurve udarbejdet ud fra 225 MHI-patienter.

En nærmere undersøgelse af, hvilken indflydelse S100b serumniveauer hos ældre patienter har for den samlede sensitivitet og specificitet ved cut-off 0,10 µg/L er vist i tabel 4. Der observeres et minimal fald i specificiteten, mens sensitiviteten er nogenlunde uændret i den ældre patientgruppe. Derudover kan der ses et minimal fald i sensitiviteten for den yngre patientgruppe, mens specificiteten stiger.

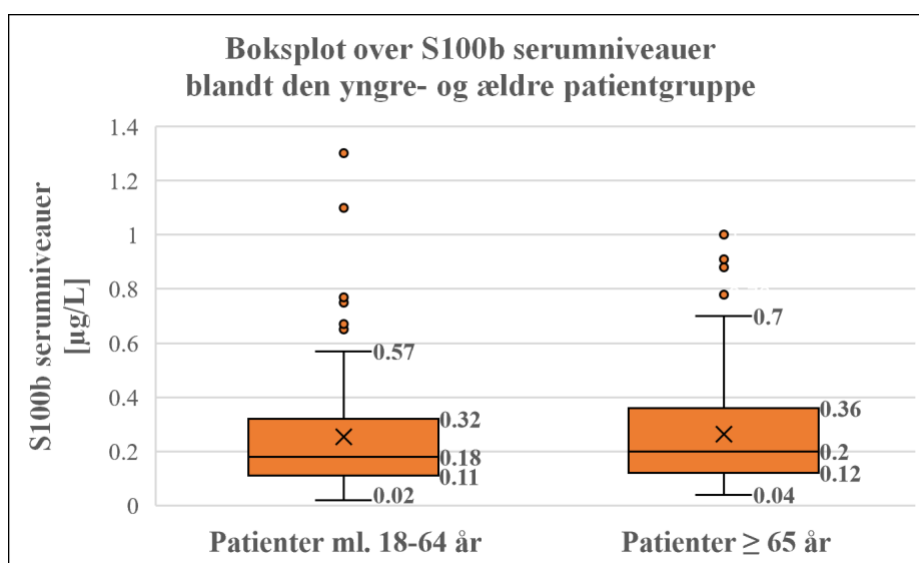
Tabel 4 Sensitivitet og specificitet afhængig af patientgruppe.

Studiepopulation	Yngre patientgruppe (18-64 år)	Ældre patientgruppe (≥ 65 år)
Sensitivitet	0,93	0,91*
Specificitet	0,13	0,15*

*Værdierne er beregnet ud fra: SN = 15, SP = 10, FN = 1, FP = 86

**Værdierne er beregnet ud fra: SN = 10, SP = 16, FN = 1, FP = 86

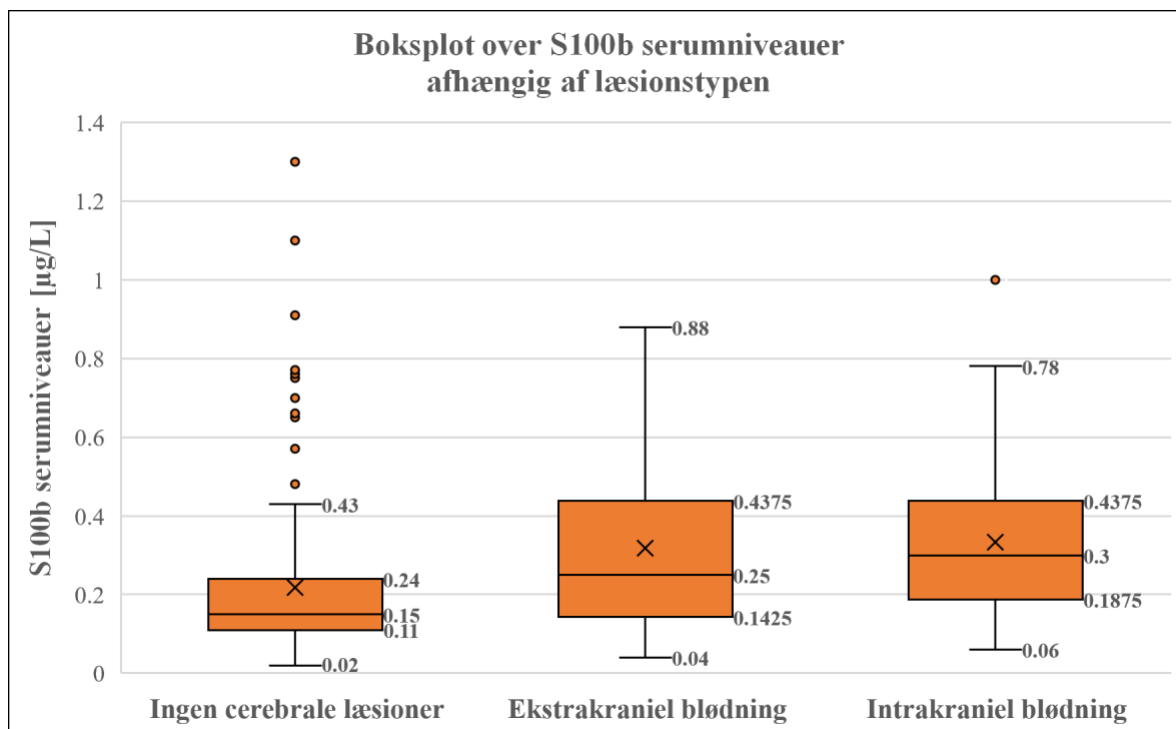
Figur 8 illustrerer boksplottet, der er udarbejdet mhp. at demonstrere S100b serumniveauer for hhv. den yngre- og ældre patientgruppe. Ud af x-aksen er patientgruppen angivet, mens der ud af y-aksen er afbildet S100b serumniveauer. I boksplottet for den yngre patientgruppe observeres der i alt syv outliers. Den ene outlier på 3,3 µg/L er dog ikke medtaget i plottet af hensyn til læsbarheden, men det indgår stadig i beregningerne. I boksplottet for den ældre patientgruppe findes fire outliers. Der ses en minimal forskel på medianen for de to grupper. Den er 0,18 µg/L for den yngre patientgruppe og 0,20 µg/L for den ældre patientgruppe. I øvrigt har den ældre patientgruppe en større variationsbredde på 0,66 µg/L end den yngre patientgruppe på 0,55 µg/L. Ligeledes er kvartilbredden lidt større hos den ældre patientgruppe, hvor forskelle ml. de to grupper er 0,03 µg/L. Der observeres derfor ingen betydelige forskelle i kvartilsættene for de to patientgrupper.



Figur 8 Boksplot over S100b serumniveauer blandt den yngre- og ældre patientgruppe.

På boksplottene er mindste- og største-værdien samt 25%, 50% (median) og 75% kvartilerne angivet.

På figur 9 er boksplottet over S100b serumniveauer i henhold til forskellige typer af læsioner angivet. Datasættet er inddelt i tre grupper hhv. intrakraniel- (n=28) og ekstrakraniel blødning (n=60) samt ingen cerebrale læsioner (n=137). I gruppen med ingen cerebrale læsioner er der forholdsvis mange outlier. Outlieren på 3,3 µg/L er igen ikke medtaget i plottet af hensyn til læsbarheden, men indgår stadig beregningerne. Der er kun én outlier i gruppen med intrakranielle blødninger, mens der ingen outlier er i gruppen med ekstrakranielle blødninger. Det samlede datasættet viser, at medianen på 0,15 µg/L er lavest for gruppen med ingen cerebrale læsioner og højest for gruppen med intrakranielle blødninger på 0,3 µg/L. Gruppen med ekstrakranielle blødninger har en median på 0,25 µg/L. Variationsbredden på 0,41µg/L er på samme vis mindst for gruppen med ingen cerebrale skader. Variationsbredden for intrakranielle- og ekstrakranielle blødninger er mere sammenlignelige, idet de ikke ligger langt fra hinanden. For intrakranielle blødninger er den 0,72 µg/L, mens den er 0,84 µg/L for ekstrakranielle blødninger. Forholdet ml. største- og mindsteværdien er derfor størst for patientgruppen med ekstrakranielle blødninger. Kvartilbredden for patienter uden cerebrale læsioner er 0,14 µg/L. For patienter med intrakranielle- og ekstrakranielle blødninger er den hhv. 0,25 µg/L og 0,29 µg/L. Der er altså større spredning i S100b niveauer ved ekstrakranielle blødninger.



Figur 9 Boksplot over S100b serumniveauer afhængig af læsionstypen. På boksplottene er mindste- og størsteværdien samt 25%, 50% (median) og 75% kvartilene angivet.

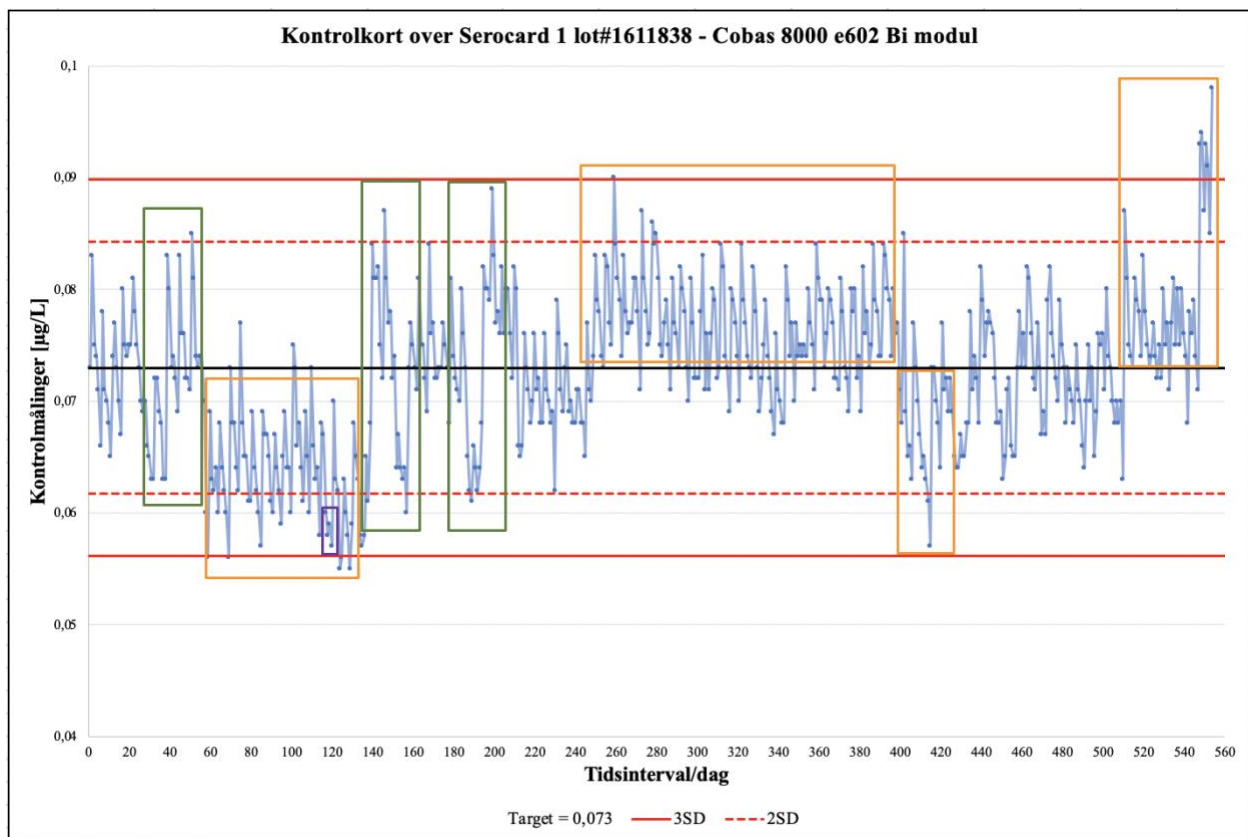
3.2 Delprojekt 2

Tabel 5 illustrerer de anvendte lotnumre for begge moduler samt de beregnede værdier for middelværdi, spredning og CV for hvert lot nr. Det observeres, at tre lotnumre overskrider BBI's krav til intermediære præcision. Fælles for dem som overskrider kravet er, at de tilhører Serocard 1, som måler i lave koncentrationsniveauer. Forhøjede CV'er er markeret med * i tabellen.

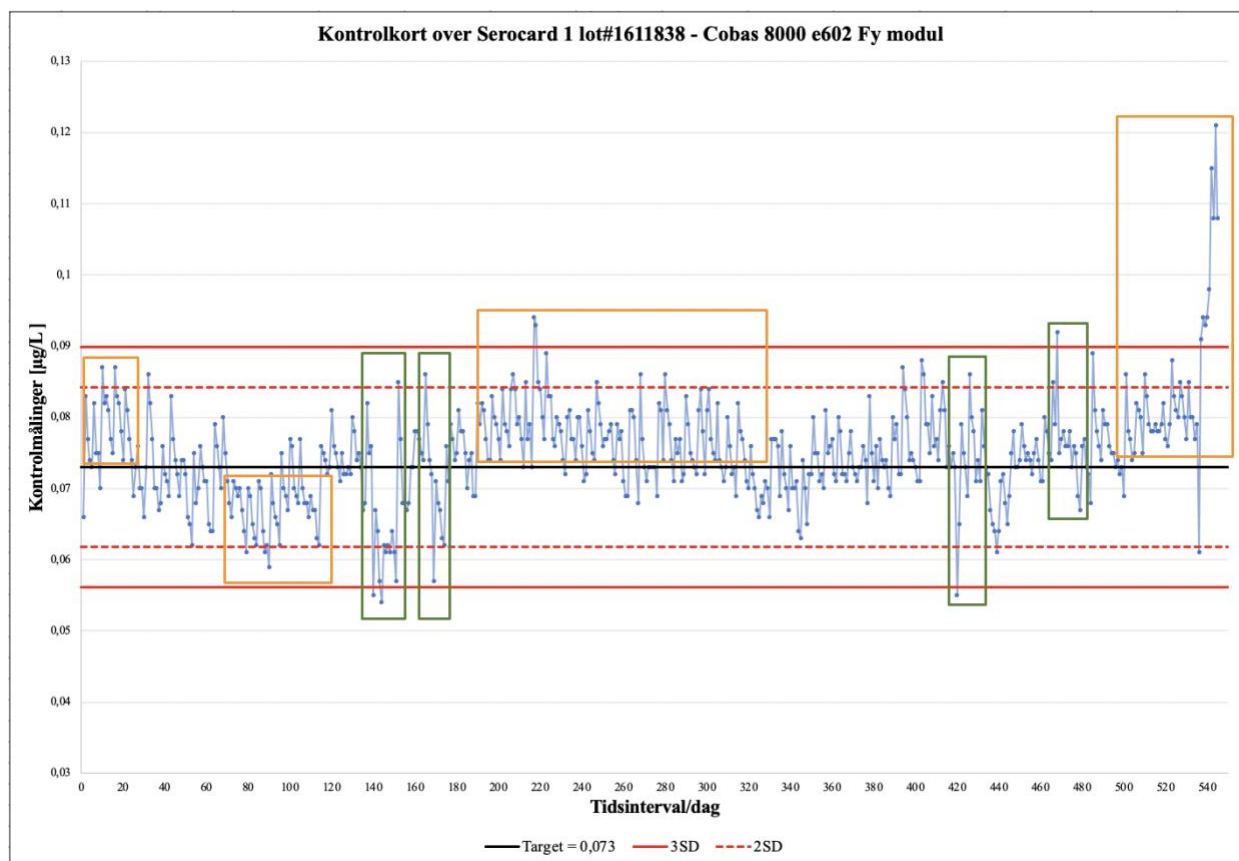
Tabel 5 Oversigt over lotnumrene for de interne kontrolmålinger, som er analyseret på hhv. Bi- og Fy-modulet på Cobas 8000 e602. Lotnumrene er angivet i kronologisk rækkefølge, som de er blevet brugt i.

Interne kontrolldata					
Instrument	Materiale	Antal målinger	Middelværdi [$\mu\text{g/L}$]	SD	CV%
Cobas 8000 Bi e602	Serocard 1 (lot#1604186)	82	0,081	0,005	5,8
	Serocard 2 (lot#1604179)	84	0,814	0,048	5,9
	Serocard 1 (lot#1611838)	554	0,073	0,007	9,5*
	Serocard 2 (lot#1611831)	547	1,032	0,078	7,6
	Serocard 1 (lot#1712920)	445	0,100	0,007	6,5
	Serocard 2 (lot#1712922)	448	0,933	0,055	5,9
Cobas 8000 Fy e602	Serocard 1 (lot#1604186)	81	0,079	0,006	8,0*
	Serocard 2 (lot#1604179)	79	0,792	0,052	6,5
	Serocard 1 (lot#1611838)	545	0,075	0,007	9,6*
	Serocard 2 (lot#1611831)	535	1,050	0,077	7,3
	Serocard 1 (lot#1712920)	446	0,103	0,006	5,7
	Serocard 2 (lot#1712922)	462	0,950	0,058	6,1

Da lot#1611838 for Serocard 1 overskrider BBI's krav til CV på både Bi- og Fy-modulet, er denne yderligere blevet undersøgt vha. et kontrolkort. Det observeres, at afvigelserne fra target er meget identiske for både Bi og Fy-modulet, hvilket fremstår af figur 10 og figur 11. Det iagttages, at kontrolmålingerne for dette lot. nr. er behæftet med både store tilfældige – og systematiske variationer. Af hensyn til læsbarheden er det ikke alle tilfældige – og systematiske variationer, der er indrammet. Store tilfældige variationer er indrammet med en grøn boks, mens de systematiske variationer er angivet med en orange boks. For Bi-modulet gælder det, at 3_{2S} -reglen bliver overtrådt mellem dag 117-120 (markeret med lilla boks). På samme vis overskrides 1_{3S} -reglen, da 11 målinger falder udenfor denne grænse. For Fy-modulet er det udelukkende 1_{3S} -reglen, som bliver overtrådt. Her er 15 målinger, som falder udenfor grænsen. Fælles for begge moduler er at 1_{3S} –reglen overvejende overskrides i slutningen af perioden for dette lot.nr.

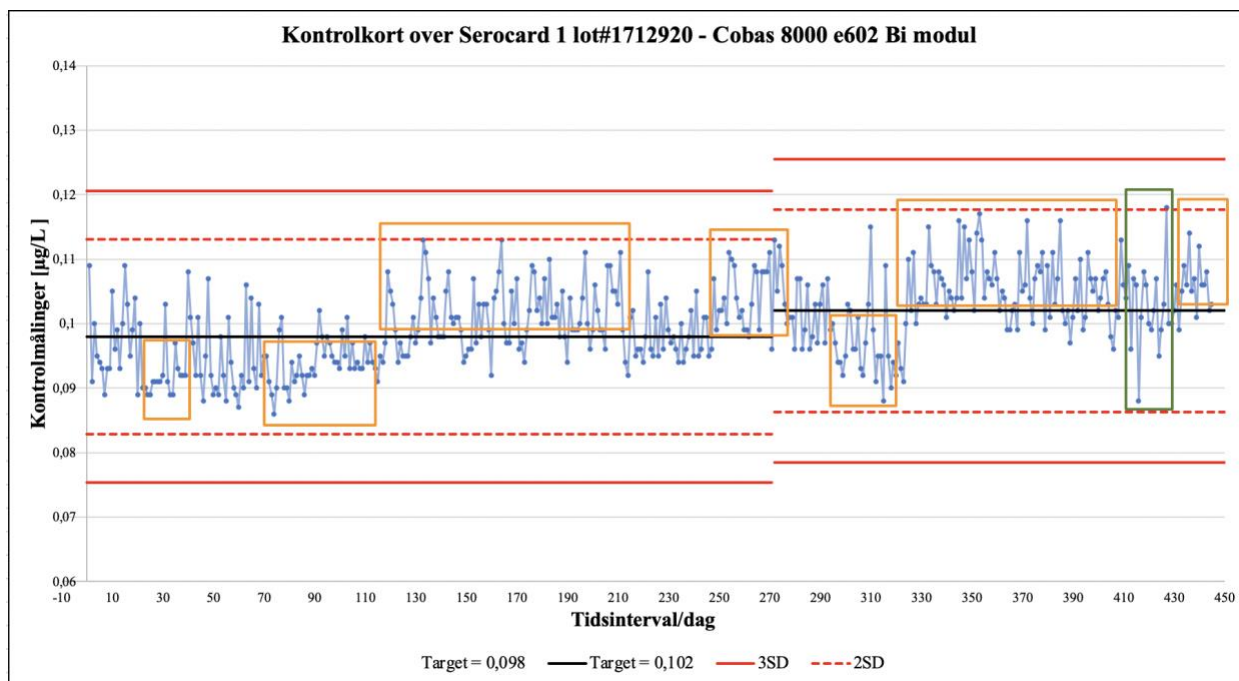


Figur 10 Kontrolkort over lot#1611838 for Serocard 1, Bi-modul. Kontrolgrænserne 2SD og 3SD er indtegnet på baggrund af BBI's krav til CV på 7,7%. Systematiske og store tilfældige variationer er ligeledes indtegnet.

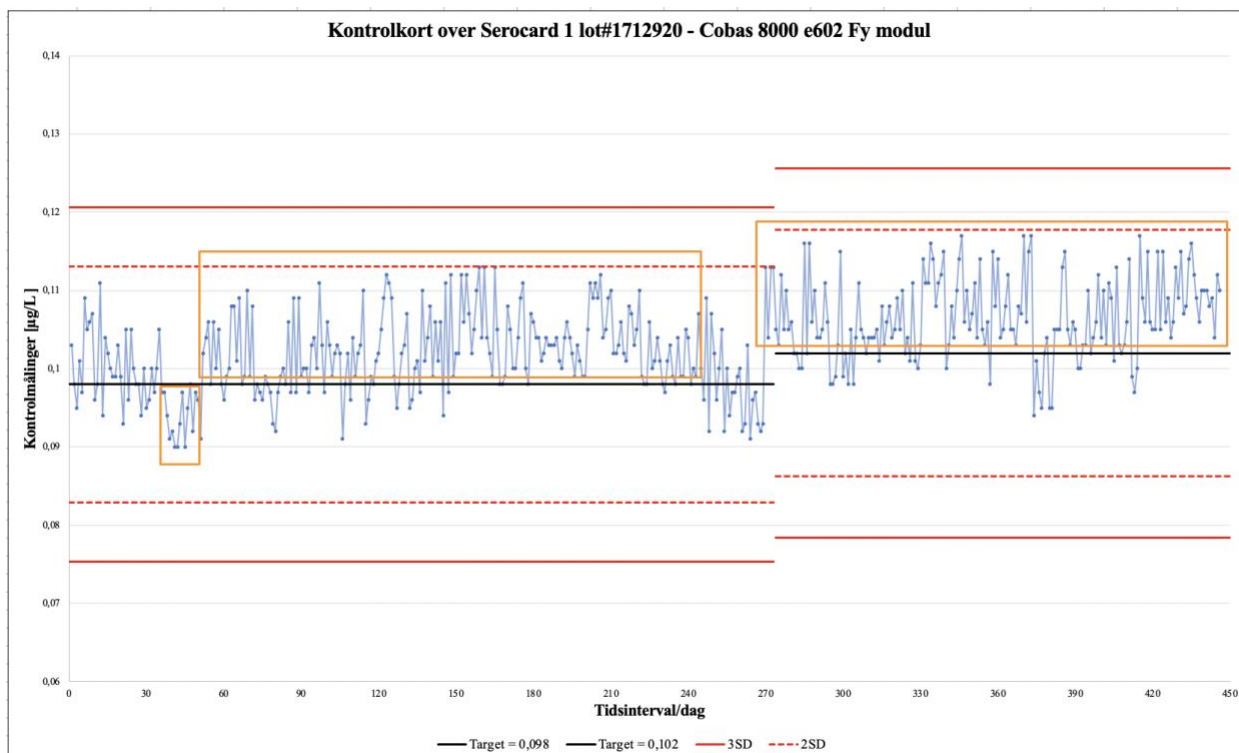


Figur 11 Kontrolkort over lot#1611838 for Serocard 1, Fy-modul. Kontrolgrænserne 2SD og 3SD er indtegnet på baggrund af BBI's krav til CV på 7,7%. Systematiske og store tilfældige variationer er ligeledes indtegnet.

Det er ligeledes fundet nødvendigt at undersøge lot#1712920 for Serocard 1. Selvom lot#1712920 ifølge tabel 5 opfylder BBI's krav til CV er det alligevel interessant at undersøge om der fortsat er systematiske variationer forbundet med analysen, eftersom dette lot nr. er blevet taget i brug efter lot#11611838. Et kontrolkort for begge moduler kan ses på figur 12 og figur 13. Begge moduler er fortsat behæftet med systematiske variationer. Bi-modulet måler både systematisk lav og høj. Omvendt måler Fy-modulet overvejende systematisk højere. Perioder med systematiske variationer er markeret med orange boks. Af hensyn til læsbarheden er alle systematiske variationer ikke illustreret. Der observeres ingen overtrædelse af kontrolreglerne 1_{3S} og 3_{2S} .



Figur 12 Kontrolkort over lot#1712920 for Serocard 1, Bi-modul. Kontrolgrænserne 2SD og 3SD er indtegnet på baggrund af BBI's krav til CV på 7,7%. Den store tilfældige variation samt systematiske variationer er ligeledes indtegnet.



Figur 13 Kontrolkort over lot#1712920 for Serocard 1, Fy-modul. Kontrolgrænserne 2SD og 3SD er indtegnet på baggrund af BBI's krav til CV på 7,7%. Systematiske variationer er ligeledes indtegnet.

På tabel 6 er resultaterne for de eksterne kontrolmålinger demonstreret. Targetet er oplyst af RFB og er bestemt ud fra enten en referencemåling eller en tildelt værdi. Den er varierende for hvert sæt af kontrolmaterialer, hvorfor acceptområdet også er varierende. Overordnet er $\text{bias}_{\text{max}} \pm 30\%$. En undtagelse er dog kontrolmateriale B for juli 17 ($\text{Bias}_{\text{max}}=45,2\%$) og kontrolmateriale A for januar 17 ($\text{Bias}_{\text{max}}=46,9\%$). Alle målinger ligger indenfor RFB's krav til bias. To af målinger ligger dog lige på grænsen af Biasmax. Disse er markeret med * i tabellen.

Tabel 6 Oversigt over de eksterne kontrolmålinger. I tabellen er angivet BBI's afvigelser fra RFB's target.

Eksterne kontroldata						
Md./år	Kontrolmateriale	Målt værdi	Target	Acceptområde	Bias _{max}	Afvigelser
apr. 19	A	0,042	0,04	[0,028;0,052]	30,0	5,0
	B	0,052	0,049	[0,034;0,063]	30,6	6,1
jan. 19	A	0,110	0,100	[0,070;0,130]	30,0	10,0
	B	0,080	0,080	[0,056;0,104]	30,0	0
jul. 18	A	0,023	0,033	[0,023;0,042]	30,3	-30,3*
	B	0,030	0,036	[0,025;0,046]	30,6	-16,67
jan. 18	A	0,040	0,046	[0,032;0,059]	30,4	-13,0
	B	0,080	0,083	[0,058;0,109]	30,1	-3,6
okt. 17	A	0,230	0,256	[0,179;0,333]	30,1	-10,2
	B	0,110	0,120	[0,084;0,156]	30,0	-8,3
jul. 17	A	0,080	0,094	[0,065;0,123]	30,9	-14,9
	B	0,020	0,031	[0,017;0,045]	45,2	-35,5
jan. 17	A	0,030	0,032	[0,017;0,047]	46,9	-6,3
	B	0,181	0,259	[0,181;0,337]	30,1	-30,1*

De interne kontroller som er blevet anvendt i perioden, hvor afvigelserne i de eksterne kontrolmålinger har været $\geq \pm 30\%$ er undersøgt nærmere. Det er hhv. lot#1611838 og lot#1604179, som er angivet i tabel 7. Middelværdi, SD, CV samt bias er beregnet for hver lot.nr. CV for alle tre måneder ligger indenfor BBI's krav til præcision på 7,7%. Alligevel indikerer bias, at målingerne i gennemsnit måler lavere end "den sande" værdi.

Tabel 7 Oversigt over de interne kontrolmålinger, som er analyseret i perioden, hvor tre af de eksterne kontrolmålinger har haft en afvigelse $\geq \pm 30\%$.

Instrument	Materiale	Md./år	Antal målinger	Middelværdi [$\mu\text{g/L}$]	Target	SD	CV%	Bias
Cobas 8000 Bi e602	Serocard 1 (Lot#1611838)	Juli/17	31	0,064	0,073	0,005	7,7	-12,2
	Serocard 2 (Lot#1604179)	Jan./17	33	0,832	0,84	0,048	5,8	-0,95
Cobas 8000 Fy e602	Serocard 1 (Lot#1611838)	Juli/18	31	0,075	0,073	0,005	6,6	2,7

4. Diskussion

4.1 Delprojekt 1

4.1.1 Metodevurdering med udgangspunkt i ROC-kurve

De skandinaviske retningslinjer anbefaler at anvende diskriminationsgrænsen på 0,10 $\mu\text{g/L}$ ifm. udredning af patienter med risiko for MHI [1]. Ved denne cut-off har ROC-kurven vist, at analysen har en sensitivitet på 0,93 (95% CI 0,77-0,99) og en specificitet på 0,13 (95% CI 0,08-0,18). Cut-off på 0,10 $\mu\text{g/L}$ præsterer dermed den højeste sensitivitet, mens specificiteten er betydelig lav. Ved undersøgelse af andre diskriminationsgrænser er det påvist, at den bedste forhold ml. sensitivitet og specificitet opnås ved cut-off 0,21 $\mu\text{g/L}$, hvor sensitiviteten er 0,75 og specificiteten er 0,57 (se figur 7). Sensiviteten reduceres hermed markant. Ved MHI er det afgørende at detektere patienter med intrakranielle blødninger, da sygdommen og dens komplikationer er alvorlige. Derfor er det nødvendigt, at man tilstræber efter en høj sensitivitet og samtidig, accepterer at specificiteten forbliver mindre god. Da den bedste sensitivitet (0,93) opnås ved diskriminationsgrænsen på 0,10 $\mu\text{g/L}$ bekræftes det, at denne cut-off er den mest optimale at anvende.

NPV bestemmes til 0,93 (95% CI 0,76-0,99) og PPV til 0,13 (95% CI, 0,09-0,19) ved cut-off 0,10 $\mu\text{g/L}$. Analysen har altså en høj evne til at udelukke intrakranielle blødninger, men omvendt nedsat evne til at udpege patienter med risiko for intrakranielle blødninger og behov for yderligere CT-udredning. De prædiktive værdier kan dog diskuteres, da der i dette projekt ikke er taget højde for tidsfaktoren. To patienter med normal S100b niveau fik påvist positiv CT-fund med intrakranielle blødninger. Disse er undersøgt nærmere ved journalopslag. Det tyder på, at patienterne fik foretaget prøvetagning mere end 6 timer efter traumetidspunktet. Derfor er der stor sandsynlighed for, at S100b resultaterne er falsk lave, da de har serumværdier tæt på diskriminationsgrænsen.

Dette taget i betragtning vil de prædiktive værdier forbedres, hvor der vil opnås en NPV på 100% og PPV på 14%. Analysens evne til at friske de raske vil dermed være fuldstændt. På baggrund af de prædiktive egenskaber er den diagnostiske ydeevne af biomarkøren bedst ved lave koncentrationer, dvs. ved værdier under cut-off 0,10 µg/L.

Der er blevet udført CT på i alt 27 patienter med S100b < 0,10 µg/L, heraf havde 25 ingen intrakranielle blødninger. Jævnfør de skandinaviske retningslinjer behøvede disse patienter ingen CT og kunne dermed udskrives med skriftlig- og mundtlig information (4). CT-scanninger kunne altså undgås hos 13% af patienter uden negativ indvirkning på patientsikkerheden. Samtidig vil sundhedsvæsenet kunne opnå økonomisk gevinst ved at spare omkring 38.250 - 45.750 kr. Den potentielle sundhedsøkonomiske gevinst vil være højere ved medregning af andre omkostninger som personaleudgifter og indlæggelser til observation m.m. Selvom der er stor økonomiske glæde forbundet med S100b analysen, bør klinikerer stadig have for øje, at der til enhver tid kan være patienter, som får falsk lave værdier. Ud over den økonomiske gunst og risikoen for at gå glip af en intrakraniell blødning bør klinikerer også ved den endelige beslutning overveje risiciene forbundet med CT-scanning.

Ved serumværdier $\geq 0,10$ µg/L ses der en øget tendens til falsk forhøjede værdier. Som angivet i tabel 3 har 172 (87%) patienter trods forhøjede S100b serumniveauer CT-fund uden intrakranielle blødninger. Dette kan skyldes, at S100b også kan frigives til blodbanen ved akut muskelskade, malignt melanom og ekstracerebrale læsioner som f.eks. knoglefrakturer m.m. (22). Omvendt har 26 (13%) patienter med serumværdier $\geq 0,10$ µg/L en intrakraniell blødning.

Et prospektiv multicenter studie, Guerrero et al. (22) undersøger ligeledes forskellige cut-off værdier for S100b. Studiet inddrager patienter ≥ 14 år med GCS på 15 og som mindst har et neurologisk symptom efter skaden som f.eks. opkast eller bevidsthedstab m.m. At studiet inddrager en minimumsalder på 14 år samt undlader GCS 14 indikerer, at der ikke er blevet taget udgangspunkt i de skandinaviske retningslinjer ved udvælgelse af studiepopulation. Alligevel opsamles blodprøverne indenfor 6 timer efter traumetidspunktet. Eksklusionskriteriet i dette studie er patienter med en neurodegenerativ sygdom og patienter i antikoagulationsbehandling m.m. En studiepopulation på 260 patienter er udvalgt. En styrke i studiet er, at de har udvalgt en kontrolgruppe med 18 raske forsøgspersoner. Dette giver et bedre indsigt i, hvordan S100b påvirkes af intrakranielle blødninger. Tilsvarende dette projekt angiver Guerrero et al.(22) at cut-off på 0,10 µg/L er mest optimal at anvende. Ved denne cut-off finder studiet en sensitivitet på

0,96 og en specificitet 0,31. Guerrero et al. (22) bekræfter ligeledes som dette projekt, at analysen er bedst egnet til lave S100b serumniveauer, idet de finder en NPV på 0,99 og PPV på 0,11.

Et andet studie, Calcagnile et al.(7) undersøger ligeledes ydeevnen af S100b. Inklusionskriterierne i studiet er udarbejdet ud fra de skandinaviske retningslinjer med udgangspunkt i patienter med MHI og er dermed magen til inklusionskriterierne i dette projekt. Dog har Calcagnile et al.(7) valgt at opsamle blodprøverne indenfor 3 timer efter traumet. Studiet ekskluderer patienter med neurologisk underskud. I alt er en studiepopulation på 512 patienter inkluderet, hvilket er dobbelt så stort som studiepopulationen i dette projekt. Den statistiske usikkerhed, som er forbundet med resultaterne, er dermed mindre i studiet, hvilket også afspejles i konfidensintervallerne. Studiet vurderer, at cut-off på 0,10 µg/L er mest optimal, hvor sensitiviteten er 1,0 (95% CI 0,83-0,1) og specificiteten er 0,28 (95% CI 0,24-0,33). De prædiktive værdier, der opnås, er hhv. 1,0 (95% CI 0,97-0,1) for NPV og 0,06 (95% CI 0,042-0,1) for PPV. Studiet opnår altså nogenlunde samme resultater som Guerrero et al.(22), hvilket heller ej er langt fra, hvad vi finder i dette projekt

Modsat dette projekt inddrager både Guerrero et al.(22) og Calcagnile et al. (7) en mere målrettet stikprøve, idet flere kriterier inddrages ved udvælgelse af studiepopulation. Af denne grund er det forventeligt, at de to studier opnår en bedre specificitet end, hvad vi finder. Den halvt så store specificitet i dette projekt, kan skyldes det store antal af falsk positive S100b resultater. Fundene i de to studier tyder også på, at der opnås nogenlunde ens ydeevne ligegyldigt om blodprøvetagning foregår indenfor 3 eller 6 timer fra traumetidspunktet. I praksis er det mere fordelagtigt at anvende en tidsramme på 6 timer, som de skandinaviske retningslinjer også anbefaler (4). Dette vil både minimere tidspresset hos klinikerne samtidig med, at MHI-patienten undgår udelukkelse af blodprøven pga. tidsfaktoren.

4.1.2 Alderens indvirkning på S100b's diagnostiske ydeevne hos MHI-patienter

Forekomsten af MHI hos ældre er i samme omfang som hos unge ret hyppigt (1). Ældre er i denne opgave defineret som personer ≥ 65 år. Jævnfør de skandinaviske retningslinjer er biomarkøren ikke aldersafhængig og kan derfor anvendes til alle patienter ≥ 18 år (4). Calcagnile et al. (51) er et af de få studier, som undersøger ydeevnen blandt ældre patienter. Studiet inkluderer i alt 621 patienter, hvoraf 115 tilhører patienter ≥ 65 år. Blodprøvetagningen foregik indenfor 3 timer efter traumet. Der medtages tilsvarende inklusionskriterier som i dette projekt. Samtidig ekskluderer de patienter med en fokal neurologisk skade eller som er i antikoagulationsbehandling m.m. Studiet finder en samlet sensitivitet på 100% og specificitet på 30% for hele populationen ved cut-off 0,10

$\mu\text{g/L}$. Når den ældre patientgruppe er ekskluderet, finder studiet en forbedring af specificiteten på 5% mens sensitiviteten forbliver uændret (51).

Hvis der på samme vis i vores projekt ses bort fra den ældre patientgruppe, reduceres sensitiviteten med 3%, mens specificiteten stiger med 2% (tabel 4). I praksis betyder dette, at der er mindre reduktion af CT blandt ældre patienter. Dvs. at der potentiel set er større risiko for falsk forhøjede værdier for denne gruppe. Til forskel fra Calcagnile et al. (51) opnår vi halv så stor en specificitet. På trods af dette finder vi samme tendens, hvad angår den ældre patientgruppes betydning for specificiteten. Øget tendens til falsk forhøjede værdier blandt ældre skyldes, at de har større forekomst af neurodegenerative sygdomme såsom Alzheimer, Parkinson m.m. (52). Chaves et al. (53) undersøger netop Alzheimers påvirkning på S100b serumniveauer. Studiet finder overekspression af S100b afhængigt af sværhedsgraden af sygdommen. Alzheimers kan derfor have en negativ indvirkning på den diagnostiske ydeevne (53).

Vi har yderligere undersøgt S100b serumniveauer blandt den yngre- og ældre patientgruppe. Boksplottet (figur 8) over det samlede datasæt viser, at serumniveauerne for de to patientgrupper opfører sig meget ens. Alligevel er der en minimal større spænd i datasættet for den ældre patientgruppe. Med udgangspunkt i disse iagttagelser, kan det argumenteres, at der ikke optræder en betydelig forskel i serumniveauer blandt de to patientgrupper. Da der heller ej observeres en markant reduktion af specificiteten for analysen, kan S100b i praksis godt anvendes til patienter ≥ 65 år. Når det er sagt, skal man dog grundet den lave specificitet være særlig opmærksom på de faktorer, som kan medføre falsk forhøjede S100b værdier og dertil give anledning til CT.

4.1.3 Ekstrakranielle blødningers indvirkning på S100b's diagnostiske ydeevne hos MHI-patienter

De skandinaviske retningslinjer fraråder S100b analysen ved betydelige ekstrakranielle skader såsom større frakturer, da disse kan medføre falsk forhøjede værdier (4,54). Med afsæt i dette undersøger vi betydningen af ikke intrakranielle blødningers virke på S100b serumniveauet. Dette er gjort med udgangspunkt i patienter med intrakranielle- og ekstrakranielle blødninger samt patienter der ingen cerebrale læsioner har. Det skal dog nævnes, at selvom de ikke har en cerebral læsion har mange af dem alligevel en eller anden form for ekstrakraniel skade. Blandt patientgruppen med ekstrakranielle blødninger er det også tilfældet, at nogle af dem har en kombination af en ekstrakraniel blødning og knoglefraktur.

Boksplottet (figur 9) viser, at patienter uden cerebrale læsioner adskiller sig fra de to andre patientgrupper idet der måles lavere S100b værdier. Alligevel ligger størstedelen (75%) af patienterne over cut-off værdien. Det gælder også, at der observeres flere outliers for denne gruppe. Hvad patienten præcis fejler er ukendt for os, hvorfor årsagen til de forhøjede værdier ikke kan belyses fuldkommen. Dog kan en forventelig årsag være, at mange af patienterne har en fraktur på kroppen. Dette er ikke uventet, da halvdelen af studiepopulationen består af ældre patienter. Hos de ældre er mineraltætheden og knoglestyrken betydelig reduceret (55). De er derfor mere tilbøjelige til at få knoglebrud efter et lavenergitraume (56). Falsk forhøjede S100b værdier forekommer derfor hyppigere hos ældre. Grupperne med intrakranielle- og ekstrakranielle blødninger ligger nogenlunde parallelt med hinanden. Spændet for serumniveauer for ekstrakranielle blødninger er en anelse bredere, hvilket bekræfter, at nogle af patienterne har en kombination af ekstrakranielle blødninger og frakturer. Frigivelse af biomarkøren S100b er derfor ikke udelukkende behæftet med intrakranielle blødninger, men at der også ses en overekspression hos ekstrakranielle blødninger. I praksis bør man derfor tage yderligere forbehold for ekstrakranielle blødninger, og sammenholde patientens tilstand med S100b niveauet ved vurdering af behovet for CT.

4.2 Delprojekt 2

4.2.1 Interne kontroldata – Vurdering af analysens præcision

Med udgangspunkt i BBI's krav til intermedier præcision på 7,7% er der to lotnumre, som falder udenfor kravet. Lot#1611838 overskrider kravet på både Bi- og Fy modulet med CV på hhv. 9,5% og 9,6%. Ligeledes opfylder lot#1611838 med CV på 8,0% heller ej kravet (tabel 5). Fælles for disse lotnumre er, at skredet udelukkende er forbeholdt Serocard 1, dvs. målinger i det lave niveau.

Det generelle overblik over kontrolkortene for lot#1611838 (figur 10 og figur 11) tyder på, at analysen har været ustabil i den anvendte periode. Analysen er behæftet med både store tilfældige- og systematiske variationer. Vi er på nuværende tidspunkt bekendt med, at proceduren for opbevaring og håndtering af Serocard kontroller ikke har været optimal på BBI i den periode, hvor lot#1611138 er blevet anvendt. Jævnfør brugsvejledningen fra Sero er kontrolmaterialet for S100b stabil i 4 dage på køl efter åbning og optøning (57). På BBI blev kontrolmaterialet opbevaret på køl efter optøning og brugt uden hensyntagen til udløbsdato på 4 dage (57) (M4). Kontrolmaterialet indeholder 2 mL reagens (57), hvoraf der anvendes 20 µL pr. kontrolkørsel (M9). Dette betyder, at BBI har anvendt kontrolmaterialet på begge moduler i op til 50 dage efter

åbning. Med afsæt i dette, vil det forventes, at der sker en forbedring af kontrolmålingerne ml. udskiftning af kontrolmateriale, dvs. omkring dag 50, 100, 150 m.m. Vi observerer dog ingen forbedring på kontrolkortene omkring de nævnte dage (figur 12 og figur 13). Selvom det er uvist, tyder det på, at der samtidig med overskridelse af holdbarheden, også er andre præanalytiske fejlkilder som f.eks. ukorrekt opbevaring el. håndtering af kontrolmaterialer ved modtagelse, som medfører usikkerheder i kontrolmålingerne. Derudover gælder det generelt for analytter, at de bliver mindre stabile på køl (57). Ved kontrol kørsler bliver kontrolmaterialet udsat for 2-25 graders temperaturskift ved opbevaring på køl og brug på Cobas. Dette betyder, at noget af kontrolmaterialet potentielt set kan være fordampet og ligevægten ml. molekyler er dermed forskudt (27). De nævnte præanalytiske fejlkilder påtænkes at være årsag til analysevariationerne.

BBI er undervejs blevet opmærksom på disse præanalytiske fejlkilder, og har dermed ændret proceduren for håndtering af kontrolmaterialet. Man har overgået til at udpositionere kontrolmaterialet, genfrosse dem og bruge dem enkeltvis, da det jvf. Sero skulle forlænge holdbarheden (57) (M4). Efter ændring af proceduren for håndtering af kontrolmaterialet er lot#1712920 blevet taget i brug. Dette lot nr. overskrider ikke CV kravet på 7,7%, og hovedparten af alle målinger ligger indenfor 2SD. Der er observeret en forbedring af de store tilfældige variationer. Alligevel tyder kontrolkortene (figur 12 og figur 13) på, at analysen fortsat er behæftet med systematisk variation, da der både måles systematisk lavere og højere. Generelt er målingerne placeret over target, hvorfor laboratoriet undervejs har valgt at ændre denne værdi. Justering af target har ikke haft den ønskede indvirkning på de systematisk høje målinger. Det tyder på, at ændringer i proceduren ikke har haft den ønskede effekt. Der er stadig variationskilder, som forårsager de systematiske skred. Ifølge Sero bør kontrolmaterialet efter optøning udpositioneres i hætteglas og genfryses indenfor 30 minutter. Holdbarheden oplyses herefter til at være 1 måned (57). Hvis denne vejledning ikke er fulgt nøje, kan det være en mulig årsag til de systematiske variationer.

Interne kontrolmålinger skal sikre analysens validitet, og deraf også at patientprøver måler korrekt (58). Derfor kan det diskuteres, hvilken påvirkning de systematiske variationer kan have for patientmålingerne. I og med at kontrolmålingerne generelt måler højere, er det ikke utænkeligt at dette også kan være tilfældet med patientprøverne. Ved værdier nær diskriminationsgrænsen, kan det være forventeligt, at patientmålingerne ligeledes måler systematisk højere. Dette kan resultere i falsk forhøjede værdier og en overdiagnostik af patienten, da patienten grundet forhøjet S100b muligvis vil få foretaget en CT af hjernen. Ligeledes forventes det, at der forekommer falsk lave

værdier i perioder, hvor analysen måler systematisk lavere. Dette kan medføre, at man i klinisk praksis overser patienter med intrakranielle blødninger, som har værdier nær diskriminationsgrænsen. At kvalitetssikre analyseprocessen er derfor en væsentlig del af patientdiagnostikken og samtidig en kerneopgave indenfor bioanalytikerfaget.

Som led i kvalitetssikring er det væsentlig at undersøge, hvad apparaturet kan præstere og sammenholde dette med den kliniske behov. Her gælder det, at man kritisk vurderer, hvilke acceptkrav der fastlægges. Eksempelvis angiver Roche den intermediære præcision for S100b til 2,3% for lave serumniveauer og 3,0% for høje serumniveauer (27). Roche accepterer dermed langt mindre variationer i deres målinger. Ved vurdering af kontrolmålingerne ud fra producentens krav vil hovedparten af målinger falde udenfor acceptgrænsen (tabel 5). Apparaturet vil ikke kunne efterleve kravet til præcision, og det vil derfor ikke være optimalt at anvende disse krav på laboratoriet. I øvrigt bestemmer Roche deres intermediære præcision ud fra kontrolmaterialer, som de selv har fremstillet (27). Ifølge DS/EN ISO 15189 bør kontrolmaterialer være uafhængige af instrumentfabrikanten (59). Dette medvirker til en fortløbig kvalitetssikringsprocedure. Når producenten udformer egne kontrolmaterialer, er de indforstået med ydeevnen af apparaturet og kreerer kontrolmaterialet på baggrund af dette.

BBI kan på nuværende tidspunkt godt efterleve kravet til præcision på 7,7%. Alligevel har laboratoriet et problem, da analysen konsekvent er behæftet med systematiske variationer. Laboratoriet skal være ekstra opmærksomt på håndtering af kontrolmaterialet og/eller eventuelt overveje om kontrolmaterialet fra Sero burde udskiftes med et andet kontrolmateriale. Vi er bekendt med at Bio-Rad også udvikler et kontrolmateriale, Tumor Marker Plus Control, som kan bruges til S100b (60). Hvis kilden til de systematiske variationer skyldes kontrolmaterialet, ville en udskiftning til Bio-Rad muligvis kunne udbedre dette.

4.2.2 Eksterne kontroldata – Vurdering af analysens korrekthed

De eksterne kontrolmålinger opfylder alle RFB's krav til korrekthed. Dog er der tre af målingerne, B (jan. 17), B (juli 17) og A (juli 18), som har store afvigelser dvs. $\geq 30\%$. Fælles for dem er, at de måler betydelig lavere end target. Afvigelserne er ikke forbeholdt et bestemt koncentrationsniveau. De interne kontroller for samme periode har langt mindre afvigelser (tabel 7). Selvom der i den ene periode måles forholdsvis lavt (-12,2%), er dette ikke et mønster der går igen i de to andre perioder. Der observeres derfor ikke en tydelig tendens, som kan forklare de store afvigelser i de eksterne kontrolmålinger. Vi ved, at de eksterne kontrolmaterialer ikke er

blevet håndteret optimal, hvilket kan være en mulig kilde til de store afvigelser. Kontrolmaterialet er blevet leveret til Sønderborg Sygehus, og videresendt til Aabenraa sygehus, hvor analysen udføres (M8). Fra kontrolmaterialet modtages og sendes videre kan en række præanalytiske forhold som f.eks. temperaturskift have påvirket materialets stabilitet. Vi er ikke bekendt med, hvilke krav RFB har til håndtering af kontrolmaterialet, hvorfor vi ikke kan komme med et endegyldigt svar på, hvilke fejlkilder der er tale om. BBI har dog i 2019 ændret proceduren, og kontrolmaterialet bliver derfor direkte leveret til Aabenraa sygehus (M10). Som demonstreret i tabel 6 har de eksterne kontrolmålinger i 2019 mindre afvigelser. Det tyder på, at procedureændring har forbedret korrektheden af analysen.

RFB tillader store afvigelser fra target. Der er tale om afvigelser op til $\pm 47\%$ (tabel 6). Hvorvidt det er optimalt at vurdere korrektheden ud fra RFB's krav, er derfor til diskussion. Store afvigelser i de eksterne kontrolmålinger kan have alvorlige konsekvenser for patientprøver og medføre fejlagtige patientresultater. Dermed kan man risikere at sygeliggøre eller underdiagnosticere patienter med værdier nær diskriminationsgrænsen. I øvrigt er RFB heller ej præcis omkring, hvordan de bestemmer deres targetværdi (61). Den kan være bestemt ud fra middelværdien af alle tilmeldte laboratorier. Kvalitetsprogrammet har af den grund en række svagheder.

Ved vurdering af eksterne kontrolresultater er det laboratoriets opgave at sikre, at usikkerheden i resultaterne er på et klinisk acceptabelt niveau. Størrelsen på den analytiske usikkerhed er afgørende for, om vi kan stole på patientresultaterne, og deraf om patienten får korrekt diagnose og behandling. Derfor bør laboratoriet forholde sig kritisk på udbyderens vurderingsgrundlag, og ikke blindt stole på denne vurdering.

Modsat BBI vurderer Biokemisk afdeling på Kolding Sygehus, som er et akkrediteret laboratorium i Region Syddanmark, deres eksterne kontroller ud fra laboratoriets egen bias krav til analysen (62). Da BBI har et ønske om at akkreditere alle Cobas analyser i 2022/23 (M11), er det fundet relevant at hente inspiration fra et akkrediteret laboratorium. Hvis BBI på samme vis vurderer korrektheden ud fra egen krav til bias på 12,8% vil seks af målingerne falde udenfor acceptgrænsen. Dette indikerer dermed at analysen på daværende tidspunkt (2017/18) ikke kunne præstere denne lave bias. Det har vist, at optimering af proceduren for håndtering af kontrolmaterialet har forbedret analysens korrekthed, idet målinger for 2019 ligger indenfor bias. Det er derfor ikke urealistisk at vurdere de eksterne kontroller ud fra bias på 12,8%. Alligevel bør laboratoriet gennemgå flere kontrolmålinger, for at se om kravet fortsat overholdes eller om de

store afvigelser går igen. Hvis sidstnævnte er tilfældet, bør BBI overveje enten at udvide deres acceptgrænse til bias eller eventuelt vurdere analysens korrekthed ud fra TE på 25,5%.

Eksempelvis har Hvidovre Hospital, hvor S100b analysen er DANAK akkrediteret (63), en større acceptgrænse til deres eksterne kontroller. Hospitalet vurderer de eksterne kontroller ud fra en acceptkrav på 20%, hvilket de oplyser er strengere end, hvad det eksterne kvalitetssikringsprogram de er tilmeldt tillader (M12). Med udgangspunkt i ovenstående overvejelser vurderer vi, at laboratoriet bør fastsætte strengere krav til analysens korrekthed. Det er særlig vigtigt, at BBI er konsekvent ved vurdering af de eksterne kontrolmålinger modsat RFB, som tillader store samt varierende afvigelser fra gang til gang. Dette vil skabe et mere troværdigt vurderingsgrundlag.

Hvis BBI har formodninger om at blive akkrediteret, er det en forudsætning, at de opfylder kravene, som er beskrevet i ISO 15189 (64). Det gælder, at interne- og eksterne kontrolmaterialer skal behandles på lige fod med patientprøver og derfor indgå i rutine driften, hvor alle bioanalytikere analyserer dem (59). På nuværende tidspunkt er det udelukkende superbruger/specialist ved Cobas, som udfører eksterne S100b kontrolmålinger (M13). Akkreditering kræver yderligere, at laboratoriet har en velfungerende procedure for dokumentstyring, hvor alle former for afvigelser og tilhørende korrigerende indsatser bliver nedskrevet. Samtidig er det vigtig, at laboratoriet udformer instrukser, der vejleder personalet i alle trin af analysen. Herunder, at der beskrives, hvordan fejludredning bør foretages (59). I øjeblikket er dokumentstyring på BBI ikke optimal, hvilket giver anledning til, at de konkrete årsager til usikkerheder ikke vides.

4.3 Metodens validitet

Dette projekt er forbundet med en række begrænsninger ifm. udvælgelse af studiepopulation, se afsnit ”2.2.4 Begrænsninger”. I praksis har det været vanskeligt at få adgang til den ideelle studiepopulation grundet manglende tid, kendskab og selvstændig adgang til IT-systemet, som røntgen afdeling anvender. Konsekvensen af dette er en inhomogen studiepopulation, som mindsker den statistiske styrke i resultaterne (65), der opnås ved undersøgelse af den diagnostiske ydeevne. Dette resulterer i reduktion af den interne validitet. Alligevel formår vi at få prædiktive værdier, som er lignende med, hvad studier (7,22) finder. En styrke i projektet er dog, at studiepopulationen er udvalgt på baggrund af en ligelig fordeling ml. mænd og kvinder, samt at der er medinddraget alle aldre ≥ 18 år.

I forbindelse med undersøgelse af den analytiske ydeevne har projektet sine statistiske styrker. Dataudvælgelsen inkluderer kontrolmålinger over en lang tidsperiode, hvor der tages højde for lot skift, analysering på to apparatur, kalibreringer, vedligehold samt variation opstået ml. bioanalytiker. Disse faktorer styrker allesammen resultaternes interne validitet, da mulige kilder til usikkerheder er medinddraget. En anden styrke i projektet er, at vi er det eneste studie, der sammenholder den diagnostiske ydeevne med den analytiske ydeevne af S100b. Af den grund er resultaterne opnået i delprojekt 2 ikke diskuteret med fund fra andre studier.

5. Konklusion

Med udgangspunkt i resultater fra delprojekt 1 kan det konkluderes, at den diagnostiske ydeevne af S100b er bedst ved cut-off 0,10 µg/L, da denne giver højest sensitivitet. I klinisk praksis bør man derfor fastholde den nuværende cut-off ved udredning af MHI-patienter. Ved denne cut-off er den diagnostisk ydeevne også fundet rimelig blandt den ældre patientgruppe, idet patientgruppen udelukkende berører specificiteten med et lille fald. I forlængelse af dette, er der alene fundet minimale forskelle i S100b serumniveauer ml. den yngre- og ældre patientgruppe. Den kliniske anvendelighed af biomarkøren hos patienter ≥ 65 år vurderes derfor acceptabel. Yderligere afspejler de prædiktive værdier, at S100b bedst egner sig til lave serumværdier $< 0,10$ µg/L hos MHI-patienter med lav risiko. S100b 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. I dette projekt kunne antallet af CT være reduceret med 13%.

Resultaterne fra delprojekt 2 har vist, at den intermediære præcision af analysen delvis opfylder BBI's krav til CV på 7,7%. Analysens præcision har i perioder været uacceptabel med CV på hhv. 8,0%, 9,5% og 9,6%, hvilket formentlig skyldes en række præanalytiske fejlkilder ifm. håndtering af Serocard kontrolmaterialet. En procedureændring for håndtering af kontrolmaterialet har dog forbedret analysens præcision, hvormed kravet til CV opfyldes. Analysen har været behæftet med systematiske variationer både inden og efter procedureændring. Hvis analysen skulle valideres ud fra vores resultater, ville validering ikke godkendes. Dette giver anledning til, at BBI bør overveje nye tiltag. I modsætning til præcisionen opfylder S100b analysen RFB's krav til bias, som tillader op til $\pm 47\%$. Den tilladte afvigelse vurderes ikke at være optimal. Det anbefales derfor, at BBI genovervejer deres vurderingsgrundlag. De systematiske variationer og store tilladelige afvigelser kan tilsammen give anledning til fejlagtige patientresultater.

6. Perspektivering

Der er en række forbedringsmuligheder ifm. dataudvælgelsen. Heriblandt kan nævnes udvælgelse af en mere homogen studiepopulation, inddragelse af tidsperspektivet samt patientens medicinstatus. Det kunne evt. overvejes at udforme projektet som et prospektiv studie, hvor kriterierne er fastlagt på forhånd. Alternativt kunne projektet også udformes som et multicenterstudie, hvor projektet omfatter en større deltagerantal, forskellige geografiske placeringer og mulighed for at sammenligne resultaterne på tværs af centre. Dette vil tilsammen øge projektets generaliserbarhed (66). Det vil ligeledes være oplagt at inddrage en kontrolgruppe af raske individer, for at forbedre sammenligningsgrundlaget og få et reelt billede af, hvordan S100b serumniveauer påvirkes.

Da halveringstiden for S100b er kort, er blodprøvetagning et kapløb med tiden. For at øge anvendeligheden af S100b har et dansk studie (67), som endnu ikke er publiceret (M14), undersøgt hvorvidt S100b kan anvendes allerede ude i ambulancen mhp. at optimere udredningsfasen. Studiet er tredelt og undersøger, hvilken indflydelse hovedtraumer hos mild, moderat og svært tilskadekomne patienter har på S100b. Det oplyses, at de udtagede blodprøver i ambulancen er blevet indbragt på sygehuset til analysering på Cobas (M14). Afhængig af studiets resultater, kunne det tænkes, at der i fremtiden kunne være behov for udvikling af et POCT-udstyr til analysering af prøverne allerede ude i ambulancen. I forbindelse med dette vil det være forventeligt at inddrage bioanalytiker til udvikling og kvalitetssikring af POCT udstyret.

Da S100b har en høj sensitivitet og en mindre god specificitet, kunne yderligere forskning indenfor kombinationsmuligheder med andre hjernespecifikke biomarkører være oplagt mhp. at forbedre specificiteten. I klinisk praksis er kombination af flere biomarkører allerede en udbredt løsning ifm. udredning af forskellige sygdomme. Lagerstedt et al. (68) undersøger andre hjernespecifikke biomarkørers evne til at selekttere patienter med og uden intrakranielle blødninger. De 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% (68). Den samlede analytiske evne til korrekt at udpege CT-positive og CT-negative MHI-patienter bliver hermed markant forbedret. Dette skaber mere nytte for flere patienter og den samlede økonomiske gunst forøges.

7. Referenceliste

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/hjerne-kassen/hjernen-og-hjerneskader/arsager-til-hjerneskader>
4. Madsen FQ. Instruks - Hjerneskademærker S100B. Dok.ID: 543707. BBI/SHS. 2019.
5. Sundstrøm T, Wester K, Enger M, Melhuus K, Ingebrigtsen T, Romner B, m.fl. Skandinaviske retningslinjer for akutt håndtering av voksne pasienter med minimal, lett eller moderat hodeskade. Tidsskr Den Nor Legeforening [Internet]. 26. november 2013 [henvist 14. december 2020]; Tilgængelig hos: <https://tidsskriftet.no/2013/11/retningslinjer/skandinaviske-retningslinjer-akutt-handtering-av-voksne-pasienter-med-minimal>
6. 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.
7. 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.
8. Undén J, Ingebrigtsen T, Romner B, Scandinavian Neurotrauma Committee (SNC). Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate head injuries in adults: an evidence and consensus-based update. BMC Med. 25. februar 2013;11:50.
9. Undén J, Romner B. Can low serum levels of S100B predict normal CT findings after minor head injury in adults?: an evidence-based review and meta-analysis. J Head Trauma Rehabil. august 2010;25(4):228–40.
10. Cuculiza M. Kun hvert andet hospital bruger blodprøve fremfor 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. Brain Anatomy, Anatomy of the Human Brain [Internet]. [henvist 14. december 2020]. Tilgængelig hos: <http://www.mayfieldclinic.com/pe-anatbrain.htm>
12. Haug E, Sand O, Sjaastad ØV, Brålie JG. Menneskets anatomi og fysiologi. Gads forlag; 2015. 102–145 s.
13. Anatomy of the Brain | Brain Anatomy and Disorders of Consciousness [Internet]. [henvist 14. december 2020]. Tilgængelig hos: <https://www.myshepherdconnection.org/disorders-consciousness/Intro-disorders-of-consciousness/brain-anatomy>
14. GCS-Glasgow Coma Scale - Lægehåndbogen på sundhed.dk [Internet]. [henvist 14. december 2020]. Tilgængelig hos: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/undersogelser-og-proever/skemaer/akut/gcs-glasgow-coma-scale/>
15. Hjerneblødning og blodprop i hjernen (Apopleksi) - ProDoktor [Internet]. [henvist 14. december 2020]. Tilgængelig hos: <http://prodoktor.dk/hjernebl%C3%B8dning-blodprop-i-hjernen-apopleksi/#Beskrivelse>
16. Definition of Hematoma, subdural [Internet]. RxList. [henvist 14. december 2020]. Tilgængelig hos: https://www.rxlist.com/hematoma_subdural/definition.htm
17. Hjerneblødninger [Internet]. [henvist 14. december 2020]. Tilgængelig hos: <https://www.rigshospitalet.dk/afdelinger-og-klinikker/neuro/hjerne-og-nervekirurgi/undersogelse-og-behandling/hovedtraumer/Sider/hjernebloedninger.aspx>

18. Kraniebrud - Lægehåndbogen på sundhed.dk [Internet]. [henvist 14. december 2020]. Tilgængelig hos: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/kirurgi/tilstande-og-sygdomme/traumatologi/kraniebrud/>
19. Hjernefunktioner og skader - Patienthåndbogen på sundhed.dk [Internet]. [henvist 14. december 2020]. Tilgængelig hos: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/hjerne-og-nerver/sygdomme/neurokirurgi/hjernefunktioner-og-skader/>
20. 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.
21. Rezaei O, Pakdaman H, Gharehgozli K, Simani L, Vahedian-Azimi A, Asaadi S, m.fl. S100 B: A new concept in neurocritical care. *Iran J Neurol*. 4. april 2017;16(2):83–9.
22. Egea-Guerrero JJ, Rodríguez-Rodríguez A, Quintana-Díaz M, Freire-Aragón MD, Raya-Collados D, Hernández-García C, m.fl. Validation of S100B use in a cohort of Spanish patients with mild traumatic brain injury: a multicentre study. *Brain Inj*. 2018;32(4):459–63.
23. 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.
24. Baslund B. *Medicin*. Kbh.: FADL; 2012.
25. 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.
26. Cobas 8000 undervisningsmateriale. Roche Cobas®; 2017.
27. Kitinsert - Elecsys S100. Roche Cobas®; 2018.
28. Ünlü M, Köylüoğlu G. Sandwich-princip. 2020.
29. CT scanning - sygevoksne.dk [Internet]. [henvist 14. december 2020]. Tilgængelig hos: <https://www.sygevoksne.dk/sygdom/ct-scanning>
30. Birk Christensen C, Loft A, Hesse B, Dansk Selskab for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin. *Klinisk nuklearmedicin*. Frederiksberg; [Kbh.: Dansk Selskab for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin; I kommission hos Gad; 2014.
31. CT-scanning af kroppen - Find information på Medicin.dk [Internet]. [henvist 14. december 2020]. Tilgængelig hos: <https://min.medicin.dk/Undersoegelser/Undersoegelse/3>
32. Olesen AV. Hovedtraume - håndtering de første timer. 2010;5.
33. Bendsen T. *Noter i statistik* [Internet]. <http://statnoter.dk>. Bioanalytikeruddannelsen VIA University College; 2017 [henvist 14. december 2020]. Tilgængelig hos: <https://statnoter.dk/index.php?sectionID=17>
34. Jelert H. *Instruks - Kvalitetssikring i Biokemisk Klinik på Sygehus Sønderjylland*. Dok.ID: 91862. BBI/SHS. 2016.
35. Bendsen T. *Noter i statistik* [Internet]. <http://statnoter.dk>. Bioanalytikeruddannelsen VIA University College; 2017 [henvist 14. december 2020]. Tilgængelig hos: <https://statnoter.dk/index.php?pageID=130>
36. *Sundhedsloven* [Internet]. Danske Love. [henvist 14. december 2020]. Tilgængelig hos: <https://danskelove.dk/sundhedsloven>
37. *Komitéloven* [Internet]. Danske Love. [henvist 14. december 2020]. Tilgængelig hos: <https://danskelove.dk/komit%C3%A9loven>
38. Johansen K. *Evaluering for sygdomsfrihed*. 2006.
39. Bendsen T. *Noter i statistik* [Internet]. <http://statnoter.dk>. Bioanalytikeruddannelsen VIA University

- College; 2017 [henvist 14. december 2020]. Tilgængelig hos: <https://statnoter.dk/index.php?pageID=79>
40. ROC Data Analysis Tool | Real Statistics Using Excel [Internet]. [henvist 14. december 2020]. Tilgængelig hos: <https://www.real-statistics.com/descriptive-statistics/roc-curve-classification-table/roc-and-classification-table-data-analysis-tool/>
41. Bendsen T. Noter i statistik [Internet]. <http://statnoter.dk>. Bioanalytikeruddannelsen VIA University College; 2017 [henvist 14. december 2020]. Tilgængelig hos: <https://statnoter.dk/index.php?pageID=56>
42. Bendsen T. Noter i statistik [Internet]. <http://statnoter.dk>. Bioanalytikeruddannelsen VIA University College; 2017 [henvist 14. december 2020]. Tilgængelig hos: <https://statnoter.dk/index.php?pageID=58>
43. Bendsen T. Noter i statistik [Internet]. <http://statnoter.dk>. Bioanalytikeruddannelsen VIA University College; 2017 [henvist 14. december 2020]. Tilgængelig hos: <https://statnoter.dk/index.php?pageID=155>
44. Bendsen T. Noter i statistik [Internet]. <http://statnoter.dk>. Bioanalytikeruddannelsen VIA University College; 2017 [henvist 14. december 2020]. Tilgængelig hos: <https://statnoter.dk/index.php?pageID=157>
45. 7.1 Ugrupperede observationer [Internet]. MAT C hf. [henvist 14. december 2020]. Tilgængelig hos: <https://mathfc.systeme.dk/?id=498>
46. Bendsen T. Noter i statistik [Internet]. <http://statnoter.dk>. Bioanalytikeruddannelsen VIA University College; 2017 [henvist 14. december 2020]. Tilgængelig hos: <https://statnoter.dk/index.php?pageID=61>
47. Bendsen T. Noter i statistik [Internet]. <http://statnoter.dk>. Bioanalytikeruddannelsen VIA University College; 2017 [henvist 14. december 2020]. Tilgængelig hos: <https://statnoter.dk/index.php?pageID=6>
48. Bendsen T. Noter i statistik [Internet]. <http://statnoter.dk>. Bioanalytikeruddannelsen VIA University College; 2017 [henvist 14. december 2020]. Tilgængelig hos: <https://statnoter.dk/index.php?pageID=62>
49. EFLM Biological Variation [Internet]. [henvist 14. december 2020]. Tilgængelig hos: <https://biologicalvariation.eu/search?q=s100b>
50. Fraser CG, Petersen PH, Libeer J-C, Ricos C. Proposals for Setting Generally Applicable Quality Goals Solely Based on Biology. *Ann Clin Biochem.* 1. januar 1997;34(1):8–12.
51. Calcagnile O, Holmén A, Chew M, Undén J. S100B levels are affected by older age but not by alcohol intoxication following mild traumatic brain injury. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 6. juli 2013;21:52.
52. Steiner J, Bogerts B, Schroeter ML, Bernstein H-G. S100B protein in neurodegenerative disorders. *Clin Chem Lab Med.* marts 2011;49(3):409–24.
53. Chaves ML, Camozzato AL, Ferreira ED, Piazenski I, Kochhann R, Dall’Igna O, m.fl. Serum levels of S100B and NSE proteins in Alzheimer’s disease patients. *J Neuroinflammation.* 27. januar 2010;7:6.
54. Hovedtraume - Lægehåndbogen på sundhed.dk [Internet]. [henvist 15. december 2020]. Tilgængelig hos: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/akut-og-foerstedjaelp/tilstande-og-sygdomme/traumatologi/hovedtraume/>
55. Knogleskørhed, oversigt - Patienthåndbogen på sundhed.dk [Internet]. [henvist 15. december 2020]. Tilgængelig hos: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/hormoner-og-stofskifte/sygdomme/knogleskoerhed-osteoporose/knogleskoerhed-oversigt/>
56. Brud i nederste del af lårbenet - Patienthåndbogen på sundhed.dk [Internet]. [henvist 15. december 2020]. Tilgængelig hos: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/knogler-muskler-og-led/sygdomme/knoglebrud/laarbensbrud-i-knaenaere-region/>
57. Brugsvejledning - Seronorm Cardiac Acute Liq. Sero; 2017.
58. Region Sjællands Dokumentportal [Internet]. [henvist 15. december 2020]. Tilgængelig hos: <http://dok.regionsjaelland.dk/view.aspx?DokID=226391>
59. Medicinske laboratorier: Krav til kvalitet og kompetence (DS/EN ISO Standard nr. 15089). Fonden Dansk Standard; 2013.
60. Lyphochek Tumor Marker Plus Control | Clinical Diagnostics | Bio-Rad [Internet]. [henvist 15.

- december 2020]. Tilgængelig hos: <https://www.bio-rad.com/en-dk/product/lyphochek-tumor-marker-plus-control?ID=ed18cffa-751f-44f6-a5ea-ee43e9b3757f>
61. Eksterne kontroller - certifikat. Referenz Institut für Bioanalytik; 2017.
62. Ina Mathilde Kjær. Instruks - Krav til analysekvalitet, fastsættelse og anvendelse. Dok.ID: 78928. SLB/KIBA. 2019.
63. CJE. Instruks - Gliacelleprotein S-100b;P. Dok.ID: 7520. KBA/AHH. 2019.
64. AKKREDITERING TIL MEDICINSK UNDERSØGELSE [Internet]. DANAK. [henvist 15. december 2020]. Tilgængelig hos: <http://portal.danak.dk/akkrediteringsomrader/medicinsk-undersogelse>
65. Pripp AH. Antalls- og styrkeberegninger i medisinske studier. Tidsskr Den Nor Legeforening [Internet]. 18. september 2017 [henvist 15. december 2020]; Tilgængelig hos: <https://tidsskriftet.no/2017/09/medisin-og-tall/antalls-og-styrkeberegninger-i-medisinske-studier>
66. Youssef N, Reinhart K, Sakr Y. The pros and cons of multicentre studies. *Neth J Crit Care*. 1. januar 2008;12:120–2.
67. PreTBI [Internet]. [henvist 15. december 2020]. Tilgængelig hos: <https://www.ph.rm.dk/forskning/projekter/igangvarende-forskningsprojekter/prahospitale-projekter/traumatisk-hjerneskaede/>
68. Lagerstedt L, Egea-Guerrero JJ, Bustamante A, Rodríguez-Rodríguez A, El Rahal A, Quintana-Diaz 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.
69. Vacutainer, glas med gel, gul, transparent etiket, 10/8,5 ml [Internet]. [henvist 15. december 2020]. Tilgængelig hos: <https://mediqdanmark.dk/katalog/laboratorieogtestmateriale/blodproevetagning/roer/4524/6411151>

8. Bilag

Bilag 1 – Antal analyser pr. år

Klinisk Biokemi Region Syddanmark Produktionsrapport - antal analyser

Parametre		
År		Antal
2016		24
2017		213
2018		197
2019		107
2020		13
Ialt		554

Bilag 2 – Tilladelse til projektet

Ansøgning om tilladelse til udtræk af journaloplysninger på baggrund af et KVALITETSPROJEKT (kvalitets sikring – kvalitetsudvikling)

Hvad er kvalitetsprojektets titel? Angiv titel	Metodesammenligning af S100B-analysen og CT-scanning ved lette og moderat traumatiske hjerneskader hos voksne patienter (bachelorprojekt udføres af bioanalytikerstuderende med hjælp til dataindsamlingen og faglig sparring med to 1.reservelæger).																				
Hvad er kvalitetsprojektets formål? Angiv formål og evt. delformål	Anvender S100B-analysen efter henvisning? (jf. retningslinje Dok-ID:543707) Er der overensstemmelse mellem S100B-analysen og CT-scanning? (hvis der er udført CT-scanning af hjernen på den pågældende patient)? Ses der en tendens på hvorfor der er nedgang i S100B analysen de sidste år? (der er sket en halvering fra 2017 til 2019)																				
<p>Hvordan understøtter kvalitetsprojektet sygehjulsledelsens og dermed Region Syd-danmarks kriterier for kvalitetsarbejde?</p> <p>Angiv ved afkrydsning mindst et kriterie og beskriv kort, hvorfor projektet kategoriseres, hvor det går.</p>	<input type="checkbox"/> Effektiv behandling <input type="checkbox"/> Sikkerhed for patienten <input type="checkbox"/> Omkostningseffektivitet <input type="checkbox"/> Retfærdighed <input type="checkbox"/> Patientfokus <input type="checkbox"/> Lighed BESKRIV: Kan S100B-analysen være en hjælp ved monitorering af patienter med lette hovedtraumer. Efter en næsten 4-årig periode hvor analysen har været tilgængelig, ønskes der at undersøge om der har været et fald af CT-scanninger i forbindelse med lette hovedtraumer. Desuden er mistanke om at der udføres flere scanninger end der behøves og derved udsætte patienterne for unødvendig stråling samt der kan spares penge ved færre scanninger.																				
Hvorfor er patientens informerede samtykke ikke indhentet?	Roter til venstre i udskrevet <input type="checkbox"/> Ressourcemæssigt uhensigtsmæssigt <input type="checkbox"/> Andet																				
Hvem er den projektsvarlige?	BESKRIV: Alle patienter formodes udskrevet eftersom det er patienter fra 2017, 2018 og 2019 der er interessante. Pia Bruun Jensen Bioanalytikerundersøger																				
Hvem skal indhente journaloplysninger? Angiv (et) navn, stilling og afdeling på den projektsvarlige	<table border="1"> <tr> <td>NAVN</td> <td>EVT. TILNR.</td> <td>STILLING</td> <td>AFDELING</td> </tr> <tr> <td>MAVN</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Katrine Kollo Christiansen</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Judith Na Rae Andreasen</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Amin Aselem</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	NAVN	EVT. TILNR.	STILLING	AFDELING	MAVN				Katrine Kollo Christiansen				Judith Na Rae Andreasen				Amin Aselem			
NAVN	EVT. TILNR.	STILLING	AFDELING																		
MAVN																					
Katrine Kollo Christiansen																					
Judith Na Rae Andreasen																					
Amin Aselem																					
<p>Skal der anvendes teknisk bistand til indhentning af journaloplysninger? Hvis "ja" – hvem?</p> <p>Hvilken patientgruppe skal der indhentes data fra? Angiv den specifikke gruppe, fx alle indlagte på afd. A, ambulante patienter med KOL, diagnose etc.</p>	<table border="1"> <tr> <td>NAVN</td> <td>EVT. TILNR.</td> <td>STILLING</td> <td>AFDELING</td> </tr> <tr> <td>MAVN</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Katrine Kollo Christiansen</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Judith Na Rae Andreasen</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Amin Aselem</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	NAVN	EVT. TILNR.	STILLING	AFDELING	MAVN				Katrine Kollo Christiansen				Judith Na Rae Andreasen				Amin Aselem			
NAVN	EVT. TILNR.	STILLING	AFDELING																		
MAVN																					
Katrine Kollo Christiansen																					
Judith Na Rae Andreasen																					
Amin Aselem																					
Hvilke data skal der hentes i journalen? Der skal være proportionalitet og saglighed mellem kategorien af helbredsoplysninger, der indhentes og formålet med projektet.	Alle patienters der har fået udført S100B-analysen i år 2017, 2018 og 2019 - resultaterne nedskrives (udføres af Katrine Kollo Christiansen) Efterfølgende skal der undersøges om der er lavet CT-scanning af hjernen på patienten (udføres af Amin Aselem eller Judith Na Rae Andreasen).																				
Hvilken periode skal data hentes for? Angiv datatidsrammeperioden, fx 1.1.2019 – 31.12.2019 Husk at man for kvalitetsprojekter kun må indhente data 4 år tilbage fra	<table border="1"> <tr> <td>START</td> <td>SLOT</td> </tr> <tr> <td>09.06.2020</td> <td>12.10.2020</td> </tr> </table>	START	SLOT	09.06.2020	12.10.2020																
START	SLOT																				
09.06.2020	12.10.2020																				

Version marts 2020

godkendelsestidspunktet.		
Hvordan behandles data, når de er indhentet fra journalen? VÆK OPVÆKKSOM P.A. Anmeldelseskema til den regionale paraply skal udfyldes og medsendes ansøgning. Hvis der sættes kryds i "Pseudonimeret" eller "Identificerbart" OG behandles i mere end 30 dage.	<input type="checkbox"/> Anonymiseret <input checked="" type="checkbox"/> Pseudonymiseret <input type="checkbox"/> Identificerbart	<input checked="" type="checkbox"/> Databehandlingstid mere end 30 dage <input type="checkbox"/> Databehandlingstid mindre end 30 dage
Hvornår påbegyndes og afsluttes kvalitetsprojekter? START tidspunkt er altid godkendelsestidspunktet. SLUTT tidspunktet er den dag, hvor de indhentede data slættes. ANGIV sluttidspunkt.	SLUTTIDSPUNKT 18.12.2020	
Ansøgningen indstilles til godkendelse af afdelingsledelsen Dato, afdeling, stempel/besøgstavet, underskrift fra én fra afdelingsledelsen	24.6.2020 fra <u>Boj & J</u> EVA RADINGE RIX PETERSEN, BIOREACTOR, ØST: OG DYNAMIKER, SVJ	
Ansøgningen godkendes af sygehusdirektør Dato, stempel, underskrift fra én af sygehusets direktører	29/6-20	PHS Sørensen

**Anmeldelse af sundhedsvidenskabelig forskning i regionen
"Sundhedsvidenskabelige forskning i Region Syddanmark"**

Bemærk: Der henvises til vejledningen ved udfyldelsen af nedenstående anmeldelsesskema.

1. Dataansvarlig myndighed

Myndighedens navn:
Region Syddanmark
Damhaven 12
7100 Vejle

<p>Institutionens navn og afdeling: Fx sygehus og afdeling.</p>	<p>Sygehus Sønderjylland Blodprøver, Biokemi og Immunologi, Sønderborg</p>
<p>Projektansvarlig og kontaktperson: Her skal både angives navn og titel på den person der er ansvarlig for projektet og evt. den person, som fungerer som kontaktperson for projektet.</p> <p>OBS: Hvis den projektansvarlige får ansættelsesforhold et andet sygehus inden projektets afslutning, skal en <u>ny person</u>, fortsætte som projektansvarlig. Kontakt den lokale kontaktperson (den, som du anmelder projektet til i første omgang) for at vide mere om, hvad der skal gøres i en sådan situation.</p>	<p>Pia Bruun Jensen, Bioanalytikerunderviser</p>
<p>Kontaktpersonens direkte tif.nr. (opdateres ved ny kontaktperson):</p>	<p>79974621</p>
<p>Kontaktpersonens e-post adresse (opdateres ved ny kontaktperson): Kontaktpersonens arbejdsmail skal angives her. Den projektansvarliges arbejdsmail angives også.</p>	<p>pia.b.jensen@rsyd.dk</p>
<p>Hvor opbevares de oplysninger som behandles? Den dataansvarlige er Region Syddanmark, når projektet er tilknyttet et sygehus i regionen.</p> <p>Der skal kun sættes kryds ved at oplysningerne opbevares hos databehandler, hvis det er en tredjemand, som ikke er ansat i Region Syddanmark fx en statistiker, eksterne laboratorier, lægemiddelfirma eller en forsker ansat ved et universitet. Forskermaskinen er også en ekstern databehandler og skal derfor anføres såfremt databasen</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Oplysningerne opbevares hos den dataansvarlige</p> <p><input type="checkbox"/> Oplysningerne opbevares eller tilgås af databehandler (navn og adresse):</p>

<p>anvendes til opbevaring af data.</p> <p>Såfremt der gøres brug af en databehandler, skal der indgås en databehandleraftale med vedkommende. Hertil skal regionens databehandleraftaleskabelon, som kan findes på intranettet, anvendes.</p>	
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

2. Betegnelse og formål

Projektets titel	Metode sammenligning af S100B-analysen og CT-scanning ved lette og moderat traumatiske hjerneskader hos voksne patienter (bachelorprojekt for bioanalytikerstuderende)
Projektets formål og evt. delformål	Anvendes S100B-analysen efter hensigten? (jf. retningslinje Dok. nr. 543707) Er der overensstemmelse mellem S100B-analysen og CT-scanning? (hvis der er udført CT-scanning af hjernen på den pågældende patient) Ses der en tendens på hvorfor der er nedgang i S100B-analysen de sidste år? (der er sket en halvering fra 2017 til 2019)
Behandlingen skal udelukkende finde sted i videnskabeligt eller statistisk øjemed	X <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej

3. Generel beskrivelse

<p>Følgende typer af behandling indgår Her skal opregnes de typer af behandling, der er omfattet af anmeldelsen.</p> <p>OBS: Biobanker tilknyttet det anmeldte projekt, kan indgå i samme anmeldelse. Er der tale om en såkaldt fremtidig biobank, det vil sige en biobank som ikke har tilknytning til et konkret projekt, skal denne anmeldes separat.</p>	<p>X <input type="checkbox"/> Der skal anvendes edb til behandling af oplysningerne</p> <p>Projektet/undersøgelsen omfatter følgende:</p> <p><input type="checkbox"/> Interview- eller spørgeskemaundersøgelse</p> <p>X <input type="checkbox"/> Kliniske eller parakliniske undersøgelser</p> <p><input type="checkbox"/> Klinisk afprøvning af lægemidler</p> <p><input type="checkbox"/> Klinisk afprøvning af medicinsk udstyr</p> <p><input type="checkbox"/> Indsamling af biologisk materiale til brug i det anmeldte projekt</p> <p><input type="checkbox"/> Andet, beskriv:</p> <p>Projektet/undersøgelsen indeholder følgende:</p> <p><input type="checkbox"/> Manuelle oplysninger (skemaer, samtykkeerklæringer, billeder, audio og video-optagelser mv)</p> <p><input type="checkbox"/> Oplysninger fra patienterne/undersøgelsespersonerne selv</p> <p>X <input type="checkbox"/> Oplysninger fra journaler</p> <p><input type="checkbox"/> Oplysninger fra offentlige myndigheder</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>Hvis forskningsprojektet/undersøgelsen indeholder fra godkendte kliniske kvalitetsdatabaser, skal du navngive de konkrete kvalitetsdatabaser, hvorfra du ønsker at anmode om data.</p>	<p><input type="checkbox"/> Oplysninger fra kliniske kvalitetsdatabaser (RKKP) <input type="checkbox"/> Oplysninger fra forskningsdatabase <input type="checkbox"/> Oplysninger fra en fremtidig biobank <input type="checkbox"/> Oplysninger fra private personer, virksomheder, foreninger m.v. <input type="checkbox"/> Andet, beskriv:</p> <p>Projektet/undersøgelsen er en: <input type="checkbox"/> Del af uddannelsesforløb (disputats, ph.d., speciale m.v.) <input type="checkbox"/> Registerundersøgelse (registerforskning) <input type="checkbox"/> Multicenterundersøgelse <input type="checkbox"/> Multinational undersøgelse <input type="checkbox"/> Forskningsdatabase (kun statistisk brug) <input checked="" type="checkbox"/> Kvalitetsudviklingsprojekt <input type="checkbox"/> Fremtidig biobank <input type="checkbox"/> Andet, beskriv:</p>
<p>Der vil blive foretaget samkøring/sammenstilling af oplysninger i kontroløjemed:</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja, med hjemmel i følgende lov:</p>
<p>Der påtænkes truffet afgørelser udelukkende på grundlag af elektronisk databehandling: Der skal sættes kryds i nej, i modsat fald kan anmeldelse ikke ske ved brug af denne blanket.</p> <p>Der vil normalt ikke skulle tages en beslutning om en behandling af oplysninger alene ud fra en sammenstilling af variable i et forskningsprojekt. Almindeligvis vil der samtidig skulle foretages et fagligt konkret skøn.</p>	<p><input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nej</p>
<p>Øvrige forhold, nødvendige tilladelser Bemærk, at behandlingsgodkendelsen er en tilladelse til at behandle og opbevare data, når de er modtaget. Der kræves ofte andre godkendelser/tilladelser til at måtte få data/gennemføre undersøgelsen.</p> <p>OBS: Lægemedelforsøg og afprøvning af medicinsk udstyr kræver kvalitetskontrol/GCP. Er der tilladelse fra lægemiddelstyrelsen, skal relevante dokumenter og materiale til gennemførelse og vurdering af projektet opbevares i mindst 5 år, jf. GCP-bekendtgørelsen § 18, stk. 3.</p>	<p><input type="checkbox"/> Tilladelse fra Det Videnskabetiske Komitèsystem <input type="checkbox"/> Tilladelse fra Sundhedsstyrelsen <input type="checkbox"/> Indhentet samtykke fra patienterne <input type="checkbox"/> Tilladelse fra Lægemedelstyrelsen</p>
<p>Der behandles følgende følsomme oplysninger:</p>	<p><input type="checkbox"/> Racemæssig eller etnisk baggrund <input type="checkbox"/> Politisk overbevisning <input type="checkbox"/> Religiøs overbevisning <input type="checkbox"/> Filosofisk overbevisning <input type="checkbox"/> Fagforeningsmæssige tilhørsforhold</p>



	<input checked="" type="checkbox"/> Helbredsforhold, herunder misbrug af medicin, narkotika, alkohol m.v. <input type="checkbox"/> Seksuelle forhold
Der behandles følgende andre oplysninger om enkeltpersoners rent private forhold:	<input type="checkbox"/> Strafbare forhold <input type="checkbox"/> Foreningsmæssige forhold <input type="checkbox"/> Væsentlige sociale problemer <input type="checkbox"/> Andet

4. Kategorier af registrerede og oplysningstyper

Der behandles oplysninger om følgende kategorier af personer: Her gives en beskrivelse af, hvilke kategorier/grupper af personer der behandles oplysninger om (personkredsen) fx patienter, pårørende mv.	A) Patienter med akut hovedtraume år 2017, 2018 og 2019 B) C) D) E) F)
Der behandles følgende typer af oplysninger om de ovenfor angivne kategorier af personer: Her angives det for hver kategori/gruppe af personer, hvilke oplysninger der behandles fx blodprøvesvar, alder mv.	ad A) Blodprøvesvar ad B) CT-scanning ad C) ad D) ad E) ad F)

5. Modtagere

Der skal videregives oplysninger til andre projekter/undersøgelser i Region Syddanmark: Her skal angives, hvis der overlades oplysninger fra projektet/undersøgelsen til et andet projekt/undersøgelse i Region Syddanmark. Forudsætningen for at data kan overlades er, at det modtagende projekt er anmeldt internt via regionens anmeldelsesprocedure, at det modtagende projekts formål kan rummes i det afgivendes projekts formål, samt at overladelsen vurderes at være nødvendig. Skemaet "Overladelse af data indenfor Region Syddanmark" skal udfyldes og fremsendes til den lokale kontaktperson på din sygehusenhed.	<input type="checkbox"/> Ja, der anmodes om tilladelse til overladelse af data <input checked="" type="checkbox"/> Nej Hvis ja, angiv navn på modtager og projekt/undersøgelse:
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>Der skal videregives oplysninger til andre projekter/undersøgelser udenfor Region Syddanmark: Videregives oplysninger således til brug for et forskningsprojekt, der ikke er forankret i Region Syddanmark (således at regionen ikke længere er dataansvarlig) skal der anmodes om tilladelse hertil.</p> <p>Skemaet "Blanket om anmodning om videregivelse af data" udfyldes og sendes til Informationssikkerhed@rsyd.dk. Hvis der skal videregives biologisk materiale eller hvis der skal videregives til et forskningsprojekt uden for EØS, skal der dog indhentes tilladelse fra Datatilsynet.</p>	<p><input type="checkbox"/> Der anmodes om tilladelse til udlevering af personhenførbare data efter § 10 stk. 1 i databeskyttelsesloven.</p> <p>Her skal angives, hvem der videregives oplysninger til udenfor Region Syddanmark:</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

6. Tredjelande

<p>Der påtænkes overført oplysninger til tredjelande: Tredjelande er lande udenfor EU. Bemærk, at Grønland og Færøerne er at betragte som tredjelande.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja, overførslen sker med følgende formål:</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

7. Sikkerhed

<p>Der træffes sikkerhedsforanstaltninger som beskrevet i Databeskyttelsesforordningen art. 32 (eksempelvis kryptering af personoplysningerne)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej</p>
<p>Der træffes sikkerhedsforanstaltninger som beskrevet i retningslinjerne om informationssikkerhed Alle retningslinjer findes i infonet under "11. Informationssikkerhedshåndbogen"</p> <p>Med henblik på systemer/databaseværktøjer til korrekt håndtering/opbevaring/behandling af dine forskningsdata kan OPEN være behjælpelige (open@rsyd.dk).</p> <p>Såfremt projektansvarlig vælger at anvende et andet system end et af de ovenfor anførte, vil projektansvarlig blive bedt om at godtgøre, at det valgte system lever op til kravene i retningslinjerne og Databeskyttelsesforordningen artikel 32.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej</p> <p>Følgende system(er) anvendes til sikker opbevaring/behandling af data:</p> <p><input type="checkbox"/> SharePoint "sikre projektrum" via Regional IT <input type="checkbox"/> RedCap via OPEN <input type="checkbox"/> Topica via DatabaseEnheden <input checked="" type="checkbox"/> Anden sikker løsning fx i OPEN-regi</p> <p>Navn på valgte system: (sikket T-drev)</p>
<p>Evt. yderligere sikkerhedsforanstaltninger:</p>	


8. Påbegyndelse

Tidspunkt for projektets påbegyndelse	09.06.2020
---------------------------------------	------------

9. Afslutning og sletning

<p>Tidspunkt for projektets afslutning Angiv det præcise tidspunkt for projektets afslutning. Dette er tidspunktet for opfyldelsen af projektets formål.</p>	12.10.2020
<p>Tidspunkt for oplysningernes sletning, anonymisering eller overførsel til Rigsarkivet Som udgangspunkt skal der være overensstemmelse mellem dato for projektafslutning og sletningsdato.</p> <p>OBS: overvejes det at overføre sine data til Rigsarkivet – Afdelingen for Indsamling af myndighedsdokumentation og forskningsdata, anbefales det at tage kontakt inden databehandlingen påbegyndes.</p> <p>I tilfælde af at afslutnings- og sletningstidspunkt ikke er de samme, skal du redegøre for årsagen hertil. Fx opbevaring af data 5 år efter forsøgets afslutning for lægemiddelforsøg og forsøg med medicinsk udstyr, jf. GCP-bekendtgørelsen, eller som følge af en verificeringsperiode.</p>	<p>18.12.2020</p> <p>12.10.2020 skal dataindsamlingen afsluttes, herefter skal data behandles. D.18.12.2020 skal det skriftlige projekt afleveres og data kan slettes.</p>

10. Underskrift

<p>Dato og underskrift Det er her den projektansvarlige person, der skal underskrives.</p>	<p>23.06.2020</p> <p>Pia Bruun Jensen </p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Bemærk: Senere ændringer i ovenstående anmeldelse sendes til den lokale kontaktperson på din sygehusenhed.

Bilag 3 – Søgeprotokol til systematisk litteratursøgning på Bioanalytikeruddannelsen UC SYD

1. Opgavens problemstilling i korte træk eller opgavens problemformulering

Hvilken analytisk- samt diagnostisk ydeevne har S100b med cut-off værdien på 0,10 µg/L til vurdering af patienter med lette hovedtraumer til computertomografi?

2. Nøgleord med udgangspunkt i opgavens problemstilling og problemformulering

Den ustrukturerede søgning blev primært udført på Google. Eksempler på anvendte nøgleord er: S100b, astrocytter, CT, MHI, brain injury, trauma

3. Systematisering af nøgleord

Lokaliser danske og/eller engelske søgeord og synonymer, og systematiser dem i nedenstående tabel i henhold til PICO/PICo modellen.

	P	I	C /Co
Søgeord	S100b	“brain injury” “Glasgow Coma Scale”	“Computer tomography”
Engelske synonymer	“S100b serum” “Glial cell protein” “Biomarker”	“Mild head injury” “Traumatic brain injury”	“CT scan”
Kontrollerede emneord (Fx MeSH termer, Cinahl Headings o.l.)	"S100 Calcium Binding Protein beta Subunit"[Mesh]		

4. Inklusions og eksklusionskriterier

Inklusionskriterie	Kort begrundelse
Humane artikler	Vi ønskede ikke videnskabelige artikler, som omhandler undersøgelse af S100b på forsøgsdyr.
Dansk og engelsk	Artiklerne skulle læses og forstås af projektets medlemmer

1. Bloksøgning

Database: Pubmed Dato for søgning: 07.10.2020 Antal hits: 97 (51 efter begrænsning - se punkt 4.) Antal udvalgte artikler: 5			
	P	I	C / Co
Søgeord	“S100b”	“Brain injury”	“CT scan”
Kontrollerede emneord			
 AND AND AND			
Artikler valgt ud fra titler og abstrakt: <ol style="list-style-type: none"> 1. “Combining H-FABP and GFAP increases the capacity to differentiate between CT-positive and CT-negative patients with mild traumatic brain injury” 2. “S100B levels are affected by older age but not by alcohol intoxication following mild traumatic brain injury” 3. “Validation of S100B use in a cohort of Spanish patients with mild traumatic brain injury: a multicentre study” 4. “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” 5. “Can Low Serum Levels of S100B Predict Normal CT Findings After Minor Head Injury in Adults?:An Evidence-Based Review and Meta-Analysis” 			

OR

2. Bloksøgning

Database: Pubmed Dato for søgning: 07.10.2020 Antal hits: 51 (29 efter begrænsning - se punkt 4.) Antal udvalgte artikler*: 1			
	P	I	C / Co
Søgeord	“S100b”	“Mild head injury”	“CT scan”
Kontrollerede emneord			
 AND AND AND			
Artikler valgt ud fra titler og abstrakt: <ol style="list-style-type: none"> 1. “Clinical validation of S100B use in management of mild head injury” 			

OR

Bilag 4 – Mailkorrespondancer

Reference	Indhentede oplysninger	Fagperson
[M1]	“... prisen på en S100b: 270 kr. pr. stk. – det er pris for udførelsen af analysen dvs. uden personaletimer, afskrivning på apparatur, utensilier til prøvetagning, osv.”	Ledende bioanalytiker
[M2]	“... en CT kompliceret til 2032 kr. og en ukompliceret CT til 1862 kr”	Uddannelseslæge på røntgen
[M3]	“Vi analyserer på serum på det gule gelrør”	Klinisk vejleder
[M4]	“I den første periode, har proceduren for anvendelse af Serocard kontroller været således, at laboratoriet har optøet en ny flaske med kontrolmateriale, når de har haft behov for dette, og herefter den efterfølgende periode anvendt kontrolmaterialet, indtil der ikke var mere tilbage i flasken. Jeg har ændret denne procedure, da S100B ikke er stabil på køl i det antal dage laboratoriet var om at bruge en flaske kontrolmateriale. Derfor har jeg ændret proceduren til at en flaske Serocard kontrolmateriale optøes og ud-positioneres i kopper, der fryses ned og en enkelt kop tages op til analyse, når der er behov for en S100 kontrol.”	Biokemiker
[M5]	Eksterne kontroller	Klinisk vejleder
[M6]	“...Data er primært fra Cobas Bi og Fy som var de anvendte Cobas på dette tidspunkt, men der er også få data fra Einstein, der blev sat op i november 2019, men først taget i produktion primo januar 2020...”	Biokemiker
[M7]	“De eksterne kontrolprogram rapporter lå ikke elektronisk, så de er ikke helt så lette at finde frem til.”	Biokemikeren
[M8]	Kravspecifikationer	Afdelingslæge
[M9]	“...der anvendes 20 mikroliter intern kontrolmateriale pr. kørsel.”	Klinisk vejleder
[M10]	“...proceduren var sådan at Aabenraa "kun" deltog i eksterne kontrolprogrammer, ved at de fik en del af det kontrolmateriale som Sønderborg havde modtaget... jeg har fået dette ændret, således at Aabenraa selvstændigt deltager i de forskellige kontrolprogrammer til Cobas, dvs der udsendes ekstern kontrolmateriale direkte til laboratoriet i Aabenraa. Aabenraa har deltaget selvstændigt i eksterne kontrolprogrammer i 2019 og 2020...”	Biokemiker
[M11]	“BBI, SHS arbejder mod at akkreditere alle analyser som udføres på cobas i år 2022/23.”	Klinisk vejleder
[M12]	“Krav til vurdering af korrekthed: Vi anvender et acceptkrav på 20% til godkendelse af de eksterne kontroller. Dette krav er strengere end det udbyderen af programmet anvender.”	Kvalitetskoordinator og kemiker, Hvidovre Hospital
[M13]	“ Det er stort set altid superbruger eller specialist som sørger for at analysere de eksterne kontroller“	Klinisk vejleder
M[14]	“Vi er kommet frem til nogle resultater, men disse er pt i review hos et større internationalt tidsskrift og kan ikke offentliggøres, før de er publiceret. I skrivende stund måler vi ikke S100B i ambulancerne, men tager en blodprøve der bringes til analyse på stationært inhospitalt udstyr (Cobas).”	Læge, ph.d.-studerende, Region Midtjylland