

Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V04230257

Brug af biomarkører til risikovurdering af lette hovedtraumer

Emil Ainsworth Jochumsen¹, Christina Rosenlund² & Frantz Rom Poulsen²

1) Klinisk Immunologisk Afdeling, Odense Universitetshospital 2) Neurokirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger 2023;185:V04230257

HOVEDBUDSKABER

- Scandinavian Neurotrauma Committees 2013-algoritme har en negativ prædiktiv værdi på > 99% for betydelige hjerneskader.
- Vitamin-K-antagonistbehandling er en risikofaktor ved hovedtraumer, men betydningen af anden antitrombotisk medicin er mindre sikker.
- Mere effektiv implementering af S100B ved lette hovedtraumer bør tilstræbes.

Lette hovedtraumer, Glasgow Coma Scale (GCS) 14-15, udgør størstedelen af hovedskader i danske akutmodtagelser [1]. Disse patienter udgør fortsat en væsentlig udfordring, da betydelige intrakranielle skader er sjældne, men kan have alvorlige komplikationer. Guldstandard for udredning ved hovedtraumer er CT af cerebrum (CT-C), men anvendelse af denne undersøgelse ved ethvert hovedtraume er af flere årsager uholdbart. Der er derfor udviklet flere beslutningsværktøjer til at identificere de patienter, hvor CT-C ikke er nødvendig. Dette er også tilfældet for Scandinavian Neurotrauma Committees (SNC) 2013-vejledning til vurdering af hovedskader hos voksne, og denne er udbredt og anerkendt i det meste af Skandinavien [2].

Vejledningen er kendetegnet ved at være alment anvendelig og have en høj sensitivitet for interventionskrævende hjerneskader (94-97%). Specificiteten er derimod lav (19-34%) [3, 4]. Internationalt er der udviklet lignende beslutningsværktøjer med samme formål, men disse går enten på kompromis med sensitiviteten eller specificiteten [5].

Beslutningsværktøjerne synes fortsat at føre til mange CT-C'er, især hos ældre og patienter i trombocythæmmende (AT) eller antikoagulerende (AK) behandling. Disse patienter forventes at udgøre en fortsat stigende andel af den danske befolkning, hvorfor en kritisk gennemgang af disse risikofaktorer betydning og placering i den nuværende SNC-vejledning er relevant – især i lyset af vejledningens 10-års jubilæum. Siden vejledningens udgivelse er der desuden sket videre udvikling inden for biomarkører – værktøjer med potentiale for at nedbringe behovet for CT-C ved hovedtraumer.

TROMBOCYTFUNKTIONSHÆMMENDE MEDICIN

Behandling med AT-medicin har gennem længere tid været anset for at være forbundet med en øget risiko for udvikling af traumatisk intrakraniell blødning (tICH) ved hovedskader. Dengang de nuværende anbefalinger blev udformet, syntes der at være tilstrækkelig stor evidens for at anbefale CT-C til patienter i behandling med AT-

medicin, såfremt deres alder var ≥ 65 år. Anbefalingerne byggede dog primært på observationelle studier med følgende risiko for confounding og selektionsbias [2].

De studier, der ligger til grund for anbefalingerne, vedrører hovedsageligt patienter i behandling med acetylsalicylsyre (ASA) [2]. I mellemtiden er andre AT-præparater som clopidogrel eller kombinationen af flere AT-præparater blevet væsentligt mere udbredt [6]. Evidensen for betydningen af AT-behandling ved hovedtraumer er fortsat meget modstridende. Nogle metaanalyser konkluderer faktisk, at ASA-monoterapi ikke er en isoleret risikofaktor for udvikling af umiddelbar tICH. Betydningen af clopidogrelmonoterapi er ligeledes usikker. Kombinationen af to AT-præparater findes dog forbundet med øget risiko for udvikling af og behov for neurokirurgisk intervention [7, 8]. Den overordnede kvalitet af evidensen på dette område er dog fortsat ringe. Det generelle indtryk er dog, at AT-behandlings betydning ved hovedskader formentlig overvurderes i den kliniske praksis, men også at der er forskel i de forskellige præparaters risikoprofil ved hovedtraumer.

ANTIKOAGULERENDE MEDICIN

Behandling med AK-præparater menes også at medføre øget risiko samt større behov for intervention i tilfælde af tICH. For disse patienter anbefales det at udføre CT-C uafhængig af patientens alder, samt at disse patienter indlægges til observation uafhængigt af de radiologiske fund. Grundlaget for disse anbefalinger har flere paralleller til anbefalingerne vedr. AT-præparater: 1) De bygger primært på studier af patienter behandlet med en type lægemiddel – vitamin-K-antagonister (VKA) – hvor der siden hen er tilkommet flere patienter i behandling med nyere typer AK-medicin af typen direkte orale antikoagulantia (DOAK), 2) evidensen bygger på observationelle studier [2, 6].

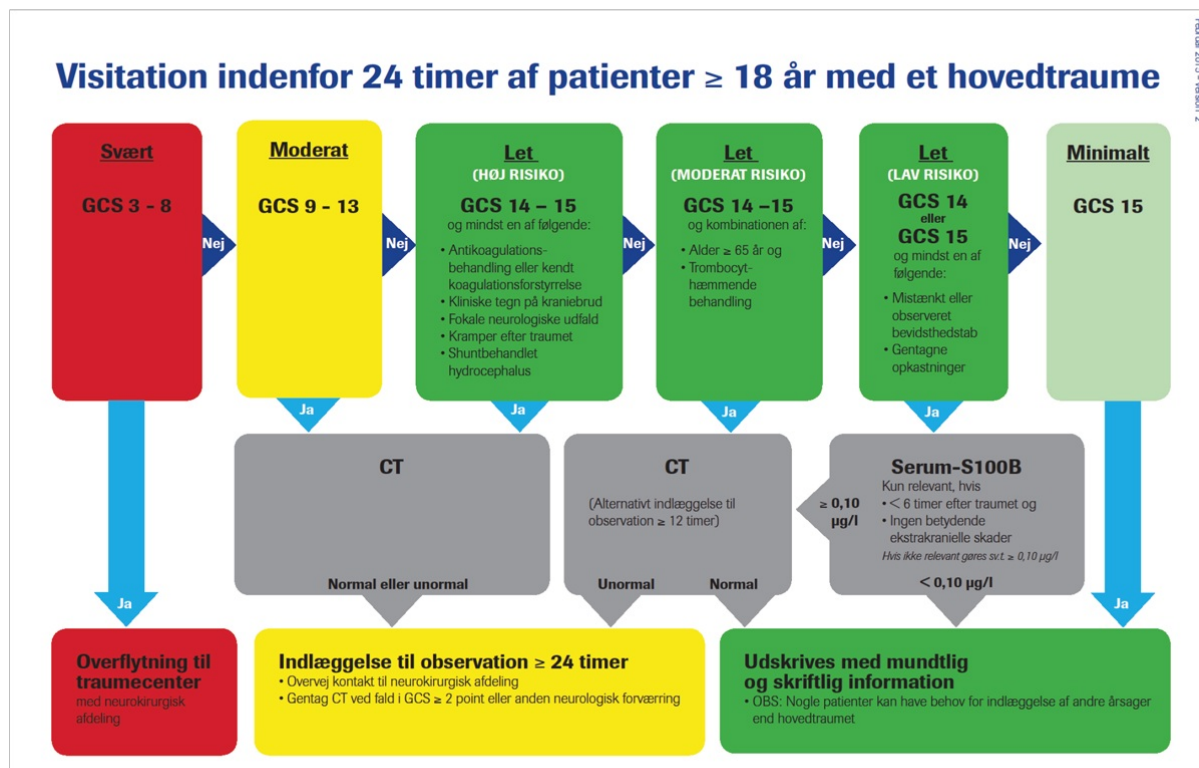
Anbefalingerne tager ikke forbehold for evt. forskelle, der måtte være mellem AK-præparaternes risikoprofil. Tidligt efter DOAK-præparaternes fremkomst blev der advaret mod betydeligt værre outcome ved tICH sammenholdt med VKA [9]. Flere nyere metaanalyser taler dog imod dette, idet der faktisk ikke kan påvises en sikker sammenhæng mellem DOAK-behandling og øget risiko for udvikling af tICH sammenholdt med ikkebehandlede patienter. Det er fortsat inkongruente data vedr. DOAK-behandlings sammenhæng med højere interventionsbehov. Der kan dog ikke påvises øget mortalitet eller rehabiliteringsbehov hos DOAK-behandlede patienter. Derimod har patienter i behandling med VKA højere risiko for tICH og betydeligt dårligere outcome end patienter i behandling med DOAK-præparaterne [10, 11]. Dette er bemærkelsesværdigt, da disse to patientgrupper formodes at være mere sammenlignelige end VKA-behandlede og ubehandlede patienter (hvilket de oprindelige anbefalinger byggede på).

Placering af VKA som betydelig risikofaktor i SNC's og lignende beslutningsværktøjer er fortsat velunderstøttet. Betydningen af DOAK-behandling ved hovedtraumer er derimod usikker. Det virker intuitivt, at der må være forskelle i AK-præparaternes risikoprofil ved hovedtraumer. Dette er bestemt et emne, man bør forholde sig til ved en revision af den gældende SNC-vejledning.

INDLÆGGELSE TIL OBSERVATION OG REPEAT CT AF CEREBRUM

I Skandinavien anbefales rutinemæssig indlæggelse til observation i 24 timer af højrisikopatienter (se **Figur 1**) med lette hovedskader uafhængigt af radiologiske fund på CT-C. Anbefalingen bygger på, at disse patienter menes at have forøget risiko for og dårligere outcome ved delayed intracranial haemorrhage (DIH) [2]. DIH beskriver fænomenet, hvor mindre blødninger ikke kan erkendes ved den initiale CT-C, men først bliver klinisk og radiologisk erkendelig senere. Tilstanden kan forekomme op til flere uger efter traumatet [12].

FIGUR 1 Scandinavian Neurotrauma Committees 2013-retningslinje for lette og moderate hovedtraumer hos voksne [2]^a.



GCS = Glasgow Coma Scale.

a) Kontakt forfatterne for yderligere referenceinformation.

Incidensen af DIH er < 1% [13], men begrænset evidens tyder på forøget forekomst hos VKA-behandlede patienter, hvor tilstanden også er ledsaget af betydelig mortalitet (ca. 50%). Data er mere modstridende for clopidogrel- og/eller dobbelt AT-behandlede patienter [14, 15]. Baseret på de begrænsede data er det usikkert, om behandling med ASA- og DOAK-præparater medfører øget risiko for DIH og forværret outcome herved [12, 16].

Da DIH er et sjældent, men farligt fænomen, vil det være vanskeligt at tage højde for i en bredt anvendelig algoritme. Internationalt virker der imidlertid til at være konsensus om ikke rutinemæssigt at gentage CT-C efter hovedtraumer hos patienter med uændret klinisk tilstand [12, 17].

S100B OG ANDRE BIOMARKØRER

Et vigtigt værktøj til at reducere antallet af CT-C ved hovedskader er »biomarkører« – blodprøver, der kan screene for tICH. Implementering af S100B i SNC's algoritme i 2013 synes at føre til en reduktion i antallet af CT-C på ca. 30% [18]. Biomarkøren S100B er et intra- og ekstracellulært Ca²⁺-bindende reguleringsprotein. S100B findes i centralnervesystemet (CNS) med særligt høje koncentrationer i astrocytter, men findes også i celler uden for CNS. Beskadigelse af hjernen medfører derfor øgede niveauer af S100B ekstracellulært, hvilket kan måles i blodet [19].

Grænseværdien for S100B på 0,10 µg/l til udelukkelse af betydelige intrakranielle skader synes at være mest velundersøgt, og såfremt denne værdi anvendes iht. SNC's algoritme, medfører den en sensitivitet for interventionskrævende hjerneskader på 100% [3, 4]. I en metaanalyse, der inkluderede studier uden for Skandinavien, kom man frem til, at grænseværdier for S100B ved 0,16-0,20 µg/l medførte en sensitivitet på 98,7%.

I denne analyse medførte lavere grænseværdier på $\leq 0,10 \mu\text{g/l}$ en sensitivitet på 99,6%. De højere grænseværdier medførte dog, at specificiteten blev øget fra 37,06% til 50,69%. Kvaliteten af studierne på de højere grænseværdier var dog betydeligt ringere [20].

Indtil videre anbefales S100B kun til brug hos patienter med lette hovedtraumer med lav risiko for alvorlige hovedskader. Nyere studier antyder dog, at S100B's negative prædiktive værdi er upåvirket af faktorer som alder, antitrombotisk eller antikoagulerende medicin [21, 22], hvorfor der formentlig er potentiale for en udvidelse af S100B's anvendelsespektrum. Dette vil forventeligt kunne reducere antallet af udførte CT-C'er yderligere.

Det er veldokumenteret, at S100B kan være forhøjet uden betydelig hjerneskade f.eks. i tilfælde af »betydelige« ekstrakranielle skader [23]. Spørgsmålet om, hvor omfattende de ekstrakranielle skader kan være, før S100B bliver upålidelig, er vanskeligt at afklare med sikkerhed. I et studie angives det, at blodprøven fortsat kan anvendes som markør for intrakraniell skade trods samtidig tilstedeværelse af enkelte mindre frakturer eller multiple hudlæsioner [24].

Siden implementering af S100B er der i mellemtiden tilkommet en del flere biomarkører med lignende formål. Glial fibrillary acidic protein (G-FAP) er formentlig den mest velundersøgte af disse. G-FAP er mindre påvirkelig af ekstrakranielle skader end S100B og kan screene for intrakranielle skader længere tid efter traumet. G-FAP var i særdeleshed S100B overlegen i et studie, der undersøgte biomarkørernes anvendelse på alle hovedskader, GCS 3-15, uafhængigt af kliniske fund [25, 26].

G-FAP's diagnostiske anvendelighed virker imponerende, men det bør bemærkes, at resultaterne primært bygger på retrospektive dataanalyser. Biomarkøren er i langt mindre grad undersøgt på prædefinerede parametre og grænseværdier [19]. De fleste komparative studier af biomarkører synes generelt ikke at inkorporere en kombination af kliniske fund med blodprøvens værdi, som det gøres i SNC's nuværende algoritme med anvendelse af S100B.

Den diagnostiske værdi af at kombinere to eller flere biomarkører er indtil videre usikker. Enkelte studier har vist lovende resultater [27, 28]. Det forventes, at der i løbet af de næste år vil komme en del flere studier på dette område.

PERSPEKTIVER

Selv om vejledningen er udbredt i det meste af Skandinavien, følges den ifølge flere opgørelser kun ved 67-81% af hovedtraumepatienter. Afvigelserne skyldes oftest mere konservative tiltag, end vejledningen anbefaler, hvilket i lyset af dens høje sensitivitet må anses for at være u hensigtsmæssigt [4, 18]. Flere CT-C'er skyldes således afvigelser fra vejledningen, men mange gennemføres også grundet forudgående AT- eller AK-behandling hos patienten. Frasset VKA-behandling er betydningen af AT- og AK-præparater fortsat usikker, og deres betydning overvurderes formentlig i daglig klinisk praksis.

Implementeringen af biomarkøren S100B er et sikkert tiltag til reduktion i antallet af unødige CT-C'er, og biomarkøren kan formentlig anvendes på flere patientgrupper, ift. hvad den nuværende vejledning anbefaler. Dette vil forhåbentlig øge biomarkørens popularitet, der indtil videre virker lettere begrænset i de danske akutmodtagelser. En af årsagerne til dette er formentlig, at det kan virke omstændeligt at rekvirere blodprøven ift. dens diagnostiske udbytte, samt de konsekvenser det har for patientflowet. Disse udfordringer vil muligvis kunne imødekommes ved etablering af point-of-care-testapparatur i akutmodtagelsen, eller hvis blodprøven rutinemæssigt tages ved triageringen af hovedtraumepatienter. Dette sætter større krav til korrekt fortolkning af analysen, da et mindre dansk studie retrospektivt fandt, at ukritisk rekvirition og fortolkning af S100B hos alle lette hovedtraumepatienter ville have medført en fordobling i antallet af CT-C-rekviritioner [29].

I et studie fra et dansk traumecenter kom man frem til, at implementeringen af S100B omkring 2013 (iht. SNC-vejledningen) ikke sænkede patientflowet i traumecenteret. Patienter, der umiddelbart fik foretaget CT-C, havde markant længere gennemsnitsudredningstid (146 minutter) end patienter, der alene fik målt S100B (74 minutter). Patienter, der blev skannet på baggrund af S100B-analyse, havde i gennemsnit 37 minutter længere udredningstid end patienter, der umiddelbart fik foretaget CT-C [30].

Uanset synes biomarkører fortsat at have potentiale for at nedbringe behovet for CT-C ved hovedtraumer, og deres plads i vurdering af hovedtraumer i danske akutmodtagelser forventes at blive større i fremtiden.

Korrespondance *Emil Ainsworth Jochumsen*. E-mail: emil.ainsworth.jochumsen2@rsyd.dk

Antaget 26. juni 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 21. august 2023

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference *Ugeskr Læger* 2023;185:V04230257

SUMMARY

Biomarkers used as risk assessment of mild head injuries

Christina Rosenlund, Frantz Rom Poulsen & Emil Ainsworth Jochumsen

Ugeskr Læger 2023;185:V04230257

In Denmark, head injuries are generally managed according to the Scandinavian Neurotrauma Committee Guideline (SNC), which aims to safely reduce head CTs. This review investigates how pre-injury vitamin K-antagonist treatment is associated with adverse outcome in head injury patients, but the significance of other antithrombotics is uncertain. Implementation of S100B in the SNC Guideline has reduced CT usage by approx. 30%. However, S100B could likely be used in a wider array of patients. Despite its usefulness, S100B's popularity is still hampered, likely due to poor practical implementation in Danish emergency rooms.

REFERENCER

1. Cassidy JD, Carroll LJ, Peloso PM et al. Incidence, risk factors and prevention of mild traumatic brain injury: results of the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *J Rehabil Med*. 2004;(43 Suppl):28-60. doi: 10.1080/16501960410023732.
2. 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*. 2013;11:50. doi: 10.1186/1741-7015-11-50.
3. Undén L, Calcagnile O, Undén J et al. Validation of the Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate traumatic brain injury in adults. *BMC Med*. 2015;13:292. doi: 10.1186/s12916-015-0533-y.
4. Minkkinen M, Iverson GL, Kotilainen AK et al. Prospective validation of the Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild, and moderate head injuries in adults. *J Neurotrauma*. 2019;36(20):2904-2912. doi: 10.1089/neu.2018.6351.
5. Foks KA, van den Brand CL, Lingsma HF et al. External validation of computed tomography decision rules for minor head injury: prospective, multicentre cohort study in the Netherlands. *BMJ*. 2018;362:k3527. doi: 10.1136/bmj.k3527.
6. Gaist D, Rodríguez LAG, Hellfritzsch M et al. Association of antithrombotic drug use with subdural hematoma risk. *JAMA*. 2017;317(8):836-846. doi: 10.1001/jama.2017.0639.

7. Probst MA, Gupta M, Hendey GW et al. Prevalence of intracranial injury in adult patients with blunt head trauma with and without anticoagulant or antiplatelet use. *Ann Emerg Med.* 2020;75(3):354-364. doi: 10.1016/j.annemergmed.2019.10.004.
8. Mathieu F, Malhotra AK, Ku JC et al. Pre-injury antiplatelet therapy and risk of adverse outcomes after traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Neurotrauma Rep.* 2022;3(1):308-320. doi: 10.1089/neur.2022.0042.
9. Zeeshan M, Jehan F, O'Keeffe T et al. The novel oral anticoagulants (NOACs) have worse outcomes compared with warfarin in patients with intracranial hemorrhage after TBI. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018;85(5):915-920. doi: 10.1097/TA.0000000000001995.
10. Nederpelt CJ, Naar L, Meier K et al. Treatment and outcomes of anticoagulated geriatric trauma patients with traumatic intracranial hemorrhage after falls. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2022;48(5):4297-4304. doi: 10.1007/s00068-022-01938-7.
11. Santing JAL, Lee YX, van der Naalt J et al. Mild traumatic brain injury in elderly patients receiving direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *J Neurotrauma.* 2022;39(7-8):458-472. doi: 10.1089/neu.2021.0435.
12. Antoni A, Schwendenwein E, Binder H et al. Delayed intracranial hemorrhage in patients with head trauma and antithrombotic therapy. *J Clin Med.* 2019;8(11):1780. doi: 10.3390/jcm8111780.
13. Isokuortti H, Luoto TM, Kataja A et al. Necessity of monitoring after negative head CT in acute head injury. *Injury.* 2014;45(9):1340-1344. doi: 10.1016/j.injury.2014.04.012.
14. Swap C, Sidell M, Ogaz R, Sharp A. Risk of delayed intracerebral hemorrhage in anticoagulated patients after minor head trauma: the role of repeat cranial computed tomography. *Perm J.* 2016;20(2):14-16. doi: 10.7812/TPP/15-095.
15. Nishijima DK, Offerman SR, Ballard DW et al. Immediate and delayed traumatic intracranial hemorrhage in patients with head trauma and preinjury warfarin or clopidogrel use. *Ann Emerg Med.* 2012;59(6):460-8.e1-7. doi: 10.1016/j.annemergmed.2012.04.007.
16. Hickey S, Hickman ZL, Conway J, Giwa A. The effect of direct oral anti-coagulants on delayed traumatic intracranial hemorrhage after mild traumatic brain injury: a systematic review. *J Emerg Med.* 2021;60(3):321-330. doi: 10.1016/j.jemermed.2020.10.037.
17. Fadzil F, Mei AKC, Khairy AM et al. Value of repeat CT brain in mild traumatic brain injury patients with high risk of intracerebral hemorrhage progression. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(21):14311. doi: 10.3390/ijerph192114311.
18. Calcagnile O, Anell A, Undén J. The addition of S100B to guidelines for management of mild head injury is potentially cost saving. *BMC Neurol.* 2016;16(1):200. doi: 10.1186/s12883-016-0723-z.
19. Janigro D, Mondello S, Posti JP, Uden J. GFAP and S100B: What You Always Wanted to Know and Never Dared to Ask. *Front Neurol.* 2022;13:835597. doi: 10.3389/fneur.2022.835597.
20. Heidari K, Vafaee A, Rastekenari AM et al. S100B protein as a screening tool for computed tomography findings after mild traumatic brain injury: Systematic review and meta-analysis. *Brain Inj.* 2015;29(10):1146-1157. doi: 10.3109/02699052.2015.1037349.
21. Thaler HW, Schmidtsfeld J, Pusch M et al. 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.* 2015;123(5):1202-1208. doi: 10.3171/2014.12.JNS142276.
22. Seidenfaden SC, Kjerulff JL, Juul N et al. Diagnostic accuracy of prehospital serum S100B and GFAP in patients with mild traumatic brain injury: a prospective observational multicenter cohort study – "the PreTBI I study". *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2021;29(1):75. doi: 10.1186/s13049-021-00891-5.
23. Anderson RE, Hansson LO, Nilsson O et al. High serum S100B levels for trauma patients without head injuries. *Neurosurgery.* 2001;48(6):1255-60. doi: 10.1097/00006123-200106000-00012.
24. Savola O, Pyhtinen J, Leino TK et al. Effects of head and extracranial injuries on serum protein S100B levels in trauma patients. *J Trauma.* 2004;56(6):1229-134. doi: 10.1097/01.ta.0000096644.08735.72.
25. Nakamura Y, Kitamura T, Kawano Y et al. Glial fibrillary acidic protein level on admission can predict severe traumatic brain injury in patients with severe multiple trauma: a single-center retrospective observational study. *Curr Res Neurobiol.* 2022;3:100047. doi: 10.1016/j.crneur.2022.100047.
26. Okonkwo DO, Puffer RC, Puccio AM et al. Point-of-care platform blood biomarker testing of glial fibrillary acidic protein versus S100 calcium-binding protein B for prediction of traumatic brain injuries: a transforming research and clinical knowledge in traumatic brain injury study. *J Neurotrauma.* 2020;37(23):2460-2467. doi: 10.1089/neu.2020.7140.

27. Diaz-Arrastia R, Wang KKW, Papa L et al. Acute biomarkers of traumatic brain injury: relationship between plasma levels of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 and glial fibrillary acidic protein. *J Neurotrauma*. 2014;31(1):19-25. doi: 10.1089/neu.2013.3040.
28. Lagerstedt L, Egea-Guerrero JJ, Bustamante A et al. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0200394.
29. Hansen-Schwartz J, Bouchelouche PN. Use of biomarker S100B for traumatic brain damage in the emergency department may change observation strategy. *Dan Med J*. 2014;61(9):A4894.
30. Bomholt-Riis JK, Jensen TSR, Pedersen L et al. Patient costs and patient flow after implementation of S100B in Scandinavian head trauma guidelines. *Dan Med J*. 2022;69(7):A09210697.