KCE REPORT 261As

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé
Belgian Health Care Knowledge Centre

SYNTHESE

DE ROL VAN BIOMERKERS BIJ HET UITSLUITEN VAN HERSENLETSELS BIJ MILD SCHEDELTRAUMA





KCE REPORT 261As
HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé
Belgian Health Care Knowledge Centre

SYNTHESE

DE ROL VAN BIOMERKERS BIJ HET UITSLUITEN VAN HERSENLETSELS BIJ MILD SCHEDELTRAUMA

LORENA SAN MIGUEL, NADIA BENHAMED, CARL DEVOS, NICOLAS FAIRON, DOMINIQUE ROBERFROID

VOORWOORD

Johanna werd deze ochtend verrast door de eerste nachtvorst. Onderweg naar het werk, gleed het voorwiel van haar fiets uit op een rijmplek, en zij kwam stevig ten val. Omdat ze even bewusteloos was en bloedde aan het voorhoofd belden omstaanders de hulpdiensten, zodat Johanna op de spoeddienst belandde. Ondanks een eerder geruststellende anamnese en klinisch onderzoek blijft er echter de vraag of er toch geen hersenletsel kan zijn. Dit is het moment dat de test voor proteïne S100B, waar we het in dit rapport over hebben, op het toneel verschijnt.

Is de test negatief, dan kan men met quasi-zekerheid een hersenletsel uitsluiten en, niet onbelangrijk voor een vrouw in haar vruchtbare leeftijd, moet Johanna niet blootgesteld worden aan een CT-scan. Het omgekeerde is echter veel minder waar: een positieve test duidt niet noodzakelijk op een letsel. Deze test is dus erg *gevoelig*, maar te weinig *specifiek*.

Het correcte gebruik van deze test is dus niet om de diagnose van een hersenletsel te stellen, maar juist om deze diagnose *uit te sluiten.* En hier wringt het schoentje, want dit is precies het omgekeerde van wat clinici dag in dag uit proberen te doen: een zo precies mogelijke diagnose stellen. Hoe moet je deze test dan in de dagelijkse praktijk positioneren, als je weet dat het correcte gebruik ervan contra-intuitief is? Deze moeilijkheid bleek al tijdens de studie zelf, want zowel de geconsulteerde experten als de validatoren – nochtans stuk voor stuk goed vertrouwd met het onderwerp – lieten zich telkens weer op het verkeerde been zetten door deze conceptuele paradox.

Wat eenvoudig leek dreigt dus op het terrein een heus vraagstuk te worden. Het gevaar is dubbel. Eerst en vooral is er een risico dat deze test, aanvankelijk bedoeld voor patiënten met een hoofdtrauma, bij wie men een CT-scan overweegt, binnen de kortste keren zou worden opgenomen in de standaard diagnostische batterij bij *alle* mensen met een hoofdtrauma. En daarnaast dreigt een negatief resultaat geïnterpreteerd te worden als een afwezigheid van diagnose eerder dan als een uitsluiting ervan, met als gevolg dat men overgaat naar een volgend diagnostisch instrument: de CT-scan. In beide gevallen gaat de voorgespiegelde gunstige kosten-effectiviteit tegen de vlakte.

Redenen genoeg om naast de analyse van de technische performantie van de test ons ook even het hoofd te breken over de beste modaliteiten om hem in de praktijk te introduceren. Veel leesplezier!

Christian LÉONARD
Adjunct algemeen directeur

Raf MERTENS
Algemeen directeur

SAMENVATTING

ACHTERGROND

Patiënten met mild schedeltrauma (mild cranial trauma – mCT), in de wetenschappelijke literatuur vaak 'mild traumatic brain injuries' (mTBI) genoemd, lopen een klein, maar significant risico op hersenletsels (ICI-intercranial injuries) die vroegtijdige herkenning en behandeling vereisen. Door zijn hoge nauwkeurigheid bij het opsporen van letsels door schedeltrauma wordt de computertomografie of CT-scan als de gouden standaard beschouwd. Het is echter een dure interventie die patiënten blootstelt aan het risico van straling.Om hersenletsels uit te sluiten zonder een CT-scan te maken, kunnen biomerkers samen met klinische beslissingstools worden gebruikt. Het gebruik van CT kan enkel worden voorzien voor patiënten die het hoogste risico lopen, zodat een onnodige blootstelling aan straling wordt vermeden en de beschikbare middelen zo goed mogelijk worden ingezet.

METHODES

Er werd een systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd om de diagnostische nauwkeurigheid en economische waarde van biomerkers te beoordelen voor hersenletsels bij volwassenen en kinderen met mCT, in vergelijking met CT-scans.

RESULTATEN

De overgrote meerderheid van het bewijsmateriaal focust op één biomerker: de S100B-proteïne. Er is bewijs van hoge kwaliteit dat de S100B-proteïnetest betrouwbaar is om ICI na mCT uit te sluiten bij volwassenen. Voor de betrouwbaarheid van de test bij kinderen is er echter weinig bewijs.

Er is onvoldoende bewijs om de diagnostische nauwkeurigheid van andere biomerkers na te gaan. De twee economische evaluaties die wij identificeerden, gingen uit van een aantal veronderstellingen waarvoor tot vandaag goede gegevens ontbreken. Ze tonen aan dat de grootte van de mCT populatie bij wie de proteïnetest zou worden uitgevoerd een cruciale factor is.

CONCLUSIE

Hoewel de S100B-proteïnetest bij volwassenen betrouwbaar is om ICI na een mCT uit te sluiten, bestaan er enkel beperkte prospectieve gegevens over de manier waarop de test het best wordt gebruikt in de dagelijkse praktijk. Er moet vooral een zorgvuldige selectie van de patiënten gebeuren, om er zeker van te zijn dat de test zijn reputatie inzake het uitsluiten van ICI's waarmaakt. Op die manier kan het aantal CT-scans en de bijbehorende straling bij deze patiënten worden beperkt.

SYNTHESE

1. UITSLUITEN VAN HERSENLETSELS BIJ MILD SCHEDELTRAUMA

Kernboodschap

Schedeltrauma's vormen een ernstig risico voor de volksgezondheid.

De meeste (71-98%) schedeltrauma's zijn mild (mCT- mild cranial trauma) maar brengen een klein, maar reëel risico op ernstige complicaties met zich mee.

CT-scans worden als de gouden standaard beschouwd voor het diagnosticeren van hersenletsels bij patiënten die na een klinische beoordeling als risicopatiënten worden beschouwd. Ze zijn echter duur en stellen de patiënten bloot aan het risico van straling.

Het gebruik van biomerkers na een klinische beoordeling, kan onnodige CT-scans helpen voorkomen.

1.1. Achtergrond

Schedeltrauma's, in de wetenschappelijke literatuur gekend als 'traumatic brain injuries' (TBI), worden veroorzaakt door een heftige beweging van het hoofd of een slag, en hebben een korte verandering van de mentale status als gevolg. De belangrijkste oorzaken zijn valongelukken, verkeersongevallen, geweldplegingen, alcoholgebruik en sportblessures. Schedeltrauma's kunnen leiden tot een tijdelijke of blijvende beschadiging van de cognitieve, fysieke of psychosociale functies. Zij behoren wereldwijd tot de meest kritieke gezondheidsproblemen, met een geschatte jaarlijkse incidentie in Europa van 262 per 100.000 inwoners.[1]

Groepen met een verhoogd risico op schedeltrauma zijn kinderen jonger dan 4 jaar, jonge volwassenen (tot 25) en bejaarden (ouder dan 75 jaar).[1]

Er is een onderscheid tussen milde (of lichte), matige en ernstige hoofdtrauma's. Dit onderscheid is meestal gebaseerd op de Glasgow-comaschaal (GCS). Het is een schaal tussen 3 en 15 punten om het bewustzijnsniveau en het neurologisch functioneren te beoordelen na een hoofdtrauma (zie **Tabel 1**).

Milde schedeltrauma's (mCT), vaak gedefinieerd als GCS 13-15, komen veruit het vaakst voor: zij vertegenwoordigen 71 tot 98% van de gevallen en zijn het onderwerp van dit onderzoek.

Hoewel de prognose van mCT over het algemeen goed is, lopen deze patiënten een klein maar reëel risico op ernstige complicaties, met een geschatte ICI-prevalentie van 5%.[2, 3] Ook andere factoren dan de ernst van het trauma, zoals de locatie van het trauma of de leeftijd en de algemene gezondheidstoestand van de persoon, kunnen een rol spelen bij de algemene prognose.

Computertomografie- of CT-scans worden alleen uitgevoerd bij mCT-patiënten bij wie artsen, op basis van klinische beslissingsregels en/of ongestructureerde beoordelingen[a] een risico op hersenletsels vermoeden. De CT-scan wordt momenteel beschouwd als de gouden standaard[b] voor de diagnose van ICI, door zijn ruime beschikbaarheid en zijn gevoeligheid voor hersenletsels bij schedeltrauma. Het is echter een dure interventie die patiënten blootstelt aan het risico van straling. Daarom moet zorgvuldig worden bepaald voor welke mCT-patiënten deze scan noodzakelijk is, om onnodige straling te vermijden en toch geen ICI te missen. Soms houden artsen de patiënten eerst in observatie of worden ze voor korte tijd opgenomen, om hun klinische toestand op te volgen. Na de eerste klinische beoordeling zouden biomerkers nauwkeurig de patiënten kunnen identificeren die geen CT-scan nodig hebben. Voorwaarde daarvoor is wel dat de testen een zeer hoge gevoeligheid hebben, d.w.z. dat een negatieve test een hoge zekerheid moet geven dat er effectief geen hersenletsel is.

Ons onderzoek sloot vooraf geen enkele biomerker uit. Uiteindelijk konden wij alleen studies vinden over de S100B-proteïnetest.

Tabel 1 – Glasgow-comaschaal

Glasgow-comaschaal (GCS)	Waarde
I. MOTORISCHE RESPONS	
Voert opdrachten volledig uit	6
Lokaliseert pijnprikkels	5
Ontwijkt pijnprikkels	4
Abnormale buiging, d.w.z. armen en handen op een typische manier geplooid	3
Strekreactie, d.w.z. krampachtig strekken van de armen met naar buiten draaien van de hand(en)	2
reageert niet	1
II. VERBALE RESPONS	
Is alert en georiënteerd	5
Spreekt verward maar toch samenhangend	4
Gebruikt ongepaste woorden en maakt verwarde zinnen met woorden	3
Maakt onverstaanbare geluiden	2
Maakt geen geluid	1
III. OPENEN VAN DE OGEN	
Opent spontaan de ogen	4
Opent de ogen na aanspreken	3
Opent de ogen bij pijn	2
Ogen blijven gesloten	1
TOTAALSCORE	Optelling van de waarden voor I+II+III

Definities

[a] De mate waarin Belgische zorgverleners een bepaalde methode toepassen, blijft tot op heden onbekend.

[b] Hoewel beeldvorming met Magnetische Resonantie (MRI) op dit vlak nog niet als een gouden standaard beschouwd wordt, kan dit in de toekomst wel het geval worden. Voor de volledigheid werd deze techniek opgenomen in ons onderzoek, maar er zijn geen relevante studies bekend met MRI als comparator.

mCT: het gevolg van een heftige beweging van het hoofd of van een slag, met een korte verandering van de mentale status (verwarring, desoriëntatie of geheugenverlies) of met bewustzijnsverlies gedurende minder dan 30 minuten als gevolg.

Biomerker: een biochemische, genetische of moleculaire eigenschap of stof die wordt gebruikt als een indicator voor de aanwezigheid of de ernst van een aandoening.

S100B: proteïne afgescheiden door astrocyten die kunnen vrijkomen uit beschadigde cellen en die in de bloedbaan terechtkomen. Wanneer het S100B in het bloedserum zich onder een bepaald niveau bevindt, kan dit betekenen dat het risico op letsels zoals een bloeding of een zwelling in de hersenen laag is. De gebruikelijke drempelwaarde bedraagt 0,105 µg/l.

Gevoeligheid: het percentage patiënten met een letsel die correct geïdentificeerd worden (echt-positieve) (d.w.z. het percentage mCT-patiënten met een letsel, en die met de biomerker ook effectief positief testen).

Specificiteit: het percentage patiënten zonder een letsel die correct geïdentificeerd worden (echt-negatieve) (d.w.z. het percentage mCT-patiënten zonder letsel, en die door de biomerkertest ook worden geïdentificeerd als 'gezond').

Waarschijnlijkheidsratio + (LR+): Waarschijnlijkheid dat een positieve test een echt-positieve test is, gedeeld door de waarschijnlijkheid dat het een vals-positieve is.

Waarschijnlijkheidsratio - (LR-): Waarschijnlijkheid dat een negatieve test een vals-negatieve test is, gedeeld door de waarschijnlijkheid dat het een echt-negatieve is.

Bij een negatieve test verkrijgen we de risico's op ICI na de test door de risico's op ICI voor de test te vermenigvuldigen met de LR- . Om ICI uit te sluiten moet een goede test dus een zo laag mogelijke LR- hebben.

2. HET BESCHIKBARE BEWIJSMATERIAAL

Kernboodschappen

1. De overgrote meerderheid van het bewijsmateriaal focust op één biomerker: de S100B-proteïne.
2. Ons onderzoek van het klinisch bewijsmateriaal toont aan dat S100B-testen, ICI effectief kunnen uitsluiten bij volwassenen met mCT, na een zorgvuldige klinische beoordeling.
3. S100B-testen kunnen het gebruik van CT-scans, en dus onnodige straling en gebruik van de beschikbare middelen, beperken.

Klinisch bewijs

Om de diagnosenauwkeurigheid van biomerkers te beoordelen voor het uitsluiten van ICI en te vergelijken met CT-scans, voerden we een literatuuronderzoek uit

We pasten een hiërarchische methode toe, waarbij we eerst zochten naar recente, kwalitatief hoogstaande literatuurreviews. Deze werden vervolgens geüpdatet met recentere primaire studies. Daarbij werden de internationale standaarden voor systematische literatuuroverzichten gehanteerd en werden de resultaten samengevoegd en statistisch geanalyseerd.

Meer informatie over ons werk en alle referenties vindt u in het volledige wetenschappelijke rapport. De bevindingen van ons onderzoek werden besproken met een panel van externe experten. Het volledige wetenschappelijke rapport werd vervolgens beoordeeld door vakgenoten(peers) en uiteindelijk gevalideerd door 3 bijkomende externe experts.

We namen in ons literatuuronderzoek negentien studies op over de nauwkeurigheid van S100B bij volwassenen. Daarvan waren er al 9 samengevat in het systematisch literatuuroverzicht van Pandor et al. uit 2011.[4] De samenvoeging van de resultaten leidde tot een algemene gevoeligheid van 96,6% (95% CI: 92,3%; 98,5%), en een LR- van 0,10 (95% CI: 0,04; 0,23) (Tabel 2). Dit betekent dat de waarschijnlijkheid van een hersenletsel, die door de clinicus voor de test werd ingeschat, gedeeld wordt door een factor 10 (95%CI : 4 ; 25) als het resultaat van de test negatief is.[c] Met andere woorden, als de test negatief is, is het vrijwel zeker dat er geen hersenletsel is (zoals vastgesteld door een CT-scan), als de waarschijnlijkheid voor de test niet te hoog was (voor een voorbeeld, zie Sectie3). De specificiteit van de test bedraagt echter 33,0% (95% IC : 25,6%; 41,4%). Als een test positief is, is de diagnose echter onzeker. Een CT-scan is dan aangewezen om een ICI te bevestigen of uit te sluiten.

De kwaliteit van het wetenschappelijke bewijs werd hoog[d] bevonden. Een gevoeligheidsanalyse van de impact van de tijd die verloopt tussen het trauma en de test (minder vs meer dan 3 uur), van een aantal S100B-testen (Roche vs. DiaSorin), en van het bestaan van een selectiebias (ja/onzeker tegenover nee), bracht geen statistisch significante verschillen aan het licht.

Bij kinderen bedroeg de gevoeligheid van de test 99,1% (95% CI: 68,7%; 100%), en de LR- bedroeg 0,02 (95% CI: 0,00; 0,3), maar gezien het beperkte bewijsmateriaal (5 studies met in totaal 469 kinderen), het grote risico op bias en het gebrek aan nauwkeurigheid rond de puntschatting, werd de sterkte van het volledige bewijsmateriaal als laag beschouwd.

Om de diagnosenauwkeurigheid van andere biomerkers bij kinderen te beoordelen was er onvoldoende bewijs.

[c] In werkelijkheid is het de pre-test ratio die door 10 wordt gedeeld. Maar voor lage probabiliteiten (<10%), liggen de probabiliteiten en de odds ratio's dicht bij elkaar

[d] Het is zeer onwaarschijnlijk dat verder onderzoek de gepresenteerde conclusies volledig zou veranderen.

Tabel 2 – Meta-analyse: S100B in volwassenen met mCT

	Studies	Deelnemers	Se (%)	Sp (%)	LR+	LR-
2011 PANDOR[4]	9	2442	96,9 (91,4; 98,9)	42,0 (31,9; 52,8)	1,67 (1,40; 2,00)	0,07 (0,03; 0,21)
UPDATE KCE 2015	10	3795	95,9 (88,2; 98,7)	26,1 (18,2; 35,8)	1,30 (1,16; 1,45)	0,16 (0,06;0,43)
TOTAAL	19	6237	96,6 (92,3; 98,5)	33,0 (25,6; 41,4)	1,44 (1,28; 1,62)	0,10 (0,04; 0,23)

Se: Gevoeligheid ('sensitivity'); Sp: Specificiteit; LR+: Positieve waarschijnlijkheidsratio ('likelihood ratio'); LR-: Negatieve waarschijnlijkheidsratio ('likelihood ratio')

Economisch bewijs

Ons onderzoek van het economisch bewijsmateriaal identificeerde slechts twee studies,[5, 6] waarvan er één vandaag nog niet gepubliceerd is.[5] De resultaten lijken tegenstrijdig. Enerzijds toonden Annemans et al.[5] aan dat de S100B-proteïnetest op de Belgische spoedafdelingen (SA) kostenbesparend zou zijn voor de ziekteverzekering, zelfs in het meest ongunstige scenario (d.w.z. gevoeligheid = 100%, specificiteit = 28%). Anderzijds stelden Ruan et al.[6] vast dat door de lage specificiteit van de S100B-proteïnetest, het aantal CT-scans slechts beperkt zou dalen.

Deze tegenstrijdige resultaten worden vooral veroorzaakt door verschillende uitgangspunten. Aan de ene kant gaan Annemans et al.[5] ervan uit dat de biomerker alleen zal worden gebruikt in patiënten die in de huidige praktijk een CT-scan zouden ondergaan. Anderzijds veronderstellen Ruan et al.[6] dat alle patiënten die zich op de SA aandienen en die voldoen aan de kenmerken van mCT, worden getest op S100B-proteïne.

Door de lage specificiteit van de test kan het gebruik bij alle (of een zeer groot deel van de) patiënten een relatief hoog aantal 'vals-positieven' opleveren, met als gevolg een dure CT-scan om ICI uit te sluiten.

De gevoeligheidsanalyse, uitgevoerd door Annemans et al.[5], stelde vast dat de test kostenbesparend zou zijn, als hij wordt uitgevoerd bij maximaal 80% van de patiënten die zich met een mild schedeltrauma op de SA aandienen. Dit aantal lijkt hoog, maar dit model gaat ervan uit dat de patiënten met een negatieve test naar huis worden gestuurd, terwijl een klein aantal patiënten met een negatieve CT-scan onder observatie in het ziekenhuis blijft. Hoewel de S100B-proteïnetest voor extra besparingen kan zorgen (bovenop de zuivere 'testkosten') door een aantal observaties te vermijden, blijft de vraag of onmiddellijk ontslag na een negatieve proteïnetest algemeen zou worden aanvaard door de medische wereld.[3]

Op gebied van de prijs liepen de economische evaluaties uiteen. De Amerikaanse studie[6] verwees naar een terugbetaling van $20 voor andere, gelijkaardige laboratoriumtesten. Op basis van een rechtstreeks contact met de producent meldde de Belgische studie[5] een bedrag van €40.

Globaal genomen steunden de economische evaluaties, waaronder de Belgische, die veelbelovende resultaten weergaf, op veronderstellingen waarvoor vandaag nog goede gegevens ontbreken.

3. DISCUSSIE

Kernboodschappen

1. De mogelijkheden van de S100B-proteïnetest kunnen slechts ten volle worden benut als hij gebruikt wordt in combinatie met (als onderdeel van) beschikbare klinische beslissingsregels/evaluaties, in plaats van deze te vervangen.
2. De populaties in de studies zijn niet noodzakelijk representatief voor alle mCT-gevallen die zich aandienen op de SA, maar vormen eerder een subgroep van patiënten. Hiermee moet zorgvuldig rekening worden gehouden wanneer het gebruik van de test wordt overwogen.
3. Factoren zoals het aandeel van de mCT populatie bij wie de test moet worden uitgevoerd, een correcte identificatie en de klinische gevolgen van een negatieve S100B, hebben een belangrijke invloed op de totale economische waarde van de S100B-proteïnetest

De meeste bewijzen over biomerkers om ICI uit te sluiten bij mCT gaan over de S100B-proteïnetest. De mogelijke waarde van S100B hangt af van de mate waarin hij het aantal onnodige CT-scans op een veilige manier kan verminderen en dus:

- het risico van straling te beperken bij groepen die wellicht niet gebaat zijn met een CT-scan.
- verspilling van de beperkte medische middelen te verminderen door te besparen op CT-scans en observatieperiodes (met of zonder hospitalisatie).

De merker komt enkel volledig tot zijn recht als hij wordt gebruikt in combinatie met (als onderdeel van) klinische beslissingsregels in plaats van deze te vervangen. De gevoeligheid van klinische beslissingsregels is immers vooral gebaseerd op symptomen zoals misselijkheid, braken, slaperigheid, geheugen- of zintuiglijke stoornissen, enz. De kennis van trauma is vrij groot en kan al een aantal gevallen uitsluiten. Vervolgens kan de S100B-proteïnetest de doelgroep voor CT-scans beter definiëren en afbakenen.

Er is uitstekend bewijs dat de S100B-proteïne een waardevol instrument kan zijn om ICI uit te sluiten bij mCT. Door de S100B-proteïne op te nemen in de behandeling van mCT, kan een aanzienlijk overgebruik van CT-scans worden beperkt (tussen 80-99,5% CT-scans na mCT zou normaal zijn)[3]. Daardoor zijn in sommige landen, zoals Zweden[3], waar het gebruik van de proteïne-test in bepaalde omstandigheden wordt aanbevolen, de klinische richtlijnen in die zin gewijzigd.

Maar ondanks zijn potentiële klinische waarde zijn er enkele aandachtspunten in aanmerking te nemen voordat de S100B-proteïnetest in een bepaalde setting geschikt kan zijn.

Het eerste is de toepasbaarheid van de onderzoeksresultaten op een bepaalde populatie. De onderzoekspopulaties zijn niet noodzakelijk representatief voor alle mCT-gevallen die zich aandienen op een SA. Ze vormen eerder een subgroep van patiënten. Het gebruik van antistollingsmiddelen was in alle studies, behalve één, een uitsluitingscriterium,[7] omdat patiënten die deze geneesmiddelen nemen een hoger risico op ICI lopen. Patiënten met meerdere trauma's werden in de meeste studies uitgesloten, omdat de specificiteit van de test dan nog lager is. Een andere belangrijke factor voor uitsluiting was een te lange tijd tussen het trauma en de meting van de S100B-proteïne, omdat de halfwaardetijd van de proteïne heel kort is. Het percentage Belgische mCT-patiënten met deze kenmerken bij opname op de SA is niet bekend. Daarom zou het gebruik van de proteïnetest bij deze populaties niet gepast zijn en wordt het niet aanbevolen.

Ten tweede bedraagt de gevoeligheid van de S100B-proteïnetest geen 100%. Het percentage vals-negatieven ligt tussen 1,5% en 7,7%, en de LR- tussen 0,04 en 0,23. Of dit niveau van onzekerheid aanvaardbaar is, gezien de mogelijke ernst van de toestand, moet zorgvuldig worden onderzocht. Een belangrijk element in de klinische praktijk, is de incidentie van ICI bij mCT-patiënten of de waarschijnlijkheid van ICI vóór de test. De incidentie van ICI bij Belgische mCT-patiënten is tot op heden onbekend, maar er is een grote kans dat het ongeveer 5% bedraagt, zoals vermeld in de internationale literatuur.

Dat cijfer komt overeen met de waarschijnlijkheid van ICI voor de S100B-proteïnetest. Met een LR- van 0,10 (95%CI: 0,04; 0,23)(zie ons systematisch literatuuroverzicht), zal de waarschijnlijkheid van ICI bij een negatieve test dalen naar 0,5% (95% CI: 0,2%; 1,2%). Dit lijkt een vrij veilige zekerheidsmarge om patiënten met een negatieve S100B-proteïne te ontslaan, vooral wanneer een snelle terugkeer naar het ziekenhuis mogelijk is bij alarmerende klinische signalen. De waarschijnlijkheid van de ICI pre-test is zelfs lager dan 5% als er gevalideerde klinische regels worden toegepast (bv. New Orleans Criteria of Canadian CT Head Rule) en als alle onderdelen negatief zijn[8]. Als daarentegen de waarschijnlijkheid voor de test duidelijk hoger ligt dan 5%, op basis van de anamnese en het klinisch onderzoek, kan het nut van de test worden betwijfeld, wegens de onzekerheid over de afwezigheid van ICI.

Ten derde waren er ook verschillen m.b.t. het voordeel van de test bij een goed gebruik van de beschikbare middelen: 11% tot 38% van de CT-scans worden er mogelijk door vermeden. De incidentie van ICI is ook hier een belangrijke factor. Als deze laag is, zal het percentage vals-positieven bij alle geteste personen toenemen, en zal ook het aantal patiënten bij wie een S100B-test én een bevestigende CT-scan wordt uitgevoerd, stijgen. Bovendien wordt een CT-scan als de gouden standaard beschouwd en zijn artsen misschien niet geneigd om zich voor het ontslag van een patiënt alleen op een negatieve S100B-test te baseren. Dit wordt duidelijk aangetoond in een Zweedse studie, waar 31,8% (44/138) van de patiënten met een negatieve S100B- test nog steeds werd opgenomen in het ziekenhuis of een CT-scan kreeg, of beide.[3] Deze evaluatie vond wel plaats toen de S100B-test nog maar enkele maanden was opgenomen in het klinisch protocol. Een aanpassing aan nieuwe aanbevelingen vraagt tijd.

De conclusies van de enige twee economische evaluaties leken op het eerste gezicht tegenstrijdig. Dit was vooral te wijten aan een verschillend uitgangspunt. Bij de ene ging men ervan uit dat bij alle patiënten op de SA met schedeltrauma, S100B-testen worden uitgevoerd. Bij de andere veronderstelde men enkel bij patiënten die anders een CT-scan zouden ondergaan een doelgericht gebruik. Ondanks de verschillen in ‘reële’ kosten en betalingssystemen tussen de VS en België (de landen waar de economische evaluaties werden uitgevoerd), zullen de belangrijkste kostenposten wellicht niet erg verschillen. Als de test wordt gebruikt bij de volledige mCT-populatie, zal het aantal 'vals-positieven' dat men kan verwachten door de lage specificiteit, hoog liggen. Deze populatie zou een zekere follow-up vereisen (via een bevestigende CT-scan of via observatie, ziekenhuisopname, enz.). Deze aanpak zou niet meer kostenvoordelen opleveren dan een klinische strategie met gerichte CT-scans, los van de landgebonden kosten. Bijgevolg zullen factoren zoals het aandeel patiënten bij wie de test moet worden uitgevoerd, een correcte identificatie en de klinische gevolgen van een negatieve S100B-test een belangrijke invloed hebben op de totale economische waarde van de test. Zij moeten zorgvuldig in aanmerking worden genomen als men de test wil invoeren in de klinische praktijk om besparingen te realiseren.

Ook in andere domeinen was een doeltreffende patiëntselectie en het gebruik van biomerkertests een grote uitdaging. Dit was o.a. het geval voor troponine, een biomerker voor patiënten met een vermoeden van acuut coronair syndroom, waarvoor de richtlijnen een beperkt gebruik aanbevelen. Zelfs met deze duidelijke aanbevelingen werd de biomerker gebruikt bij gevallen waar een troponineverhoging geen klinische diagnostische meerwaarde kon bieden.[9, 10] Nagaan of de richtlijnen worden opgevolgd is daarom doeltreffend om onnodig gebruik en verspilling van de biomerkertesten te vermijden.[9] Een controle op hun juist gebruik moet na de introductie in de klinische praktijk worden aangemoedigd. Om zulke monitoring te vergemakkelijken, kan worden nagegaan of o.a. de UREG-registers (Register in Emergency Department), de S100B- protëinetest kunnen opnemen.

Kunnen de bevindingen uit de economische evaluatie[5] worden veralgemeend? Door het algemene gebrek aan gegevens over de huidige anpak van mCT, baseerden de auteurs van de studie zich op een retrospectief onderzoek van de SA-gegevens van twee grote universitaire ziekenhuizen. Het is onduidelijk of deze gegevens representatief zijn voor heel België. Het cijfer lijkt wel overeen te stemmen met de resultaten van een recent systematisch literatuuroverzicht over CT-scans na de opvolging van een aantal klinische regels.[11]

Tot op heden bestaan er geen prospectieve gegevens over het gebruik van S100B, die de selectie van de juiste doelgroep kunnen vergemakkelijken. In het kader van een monitoringprogramma in België kan het prospectieve gebruik van S100B-testen in de twee hogervermelde universitaire ziekenhuizen worden geregistreerd. Op die manier kunnen ze worden vergeleken met de retrospectieve gegevens uit de economische evaluatie van Annemans et al. De registratie van de patiëntkenmerken, de traumageschiedenis en de aanwezigheid (of niet) van specifieke traumagerelateerde symptomen/risicofactoren moet daarbij veel aandacht krijgen.

AANBEVELINGEN[e]

Aan de spoedartsen:

- **Een S100B-proteïne bloedtest dient te gebeuren, na een gericht klinisch onderzoek, bij patiënten met een Glasgow Coma Score van 13-15, en die symptomen vertonen (of van wie men vindt dat ze een risico op ICI lopen) en bij wie men volgens de huidig gangbare praktijk een CT-scan zou overwegen.**
- **Een S100B-proteïne test dient NIET te worden uitgevoerd:**
  - **bij patiënten met meerdere trauma's;**
  - **wanneer de test niet binnen de 6 uur na het trauma kan worden uitgevoerd;**
  - **bij patiënten onder anticoagulantia of plaatjesremmers;**
  - **bij patiënten ouder dan 65 jaar;**
  - **bij kinderen;**
  - **bij patiënten met tekenen van schedelbreuk**
  - **bij patiënten die andere tekenen of symptomen vertonen die een actieve follow-up (observatie, ziekenhuisopname en/of CT-scan) wettigen, los van de S100B-testresultaten.**

Aan de Minister van Volksgezondheid en Sociale Zaken en aan de bevoegde commissies van het RIZIV

- **Wij adviseren om de S100B-proteïnte test terug te betalen voor patiënten/in omstandigheden die aan de hierboven genoemde criteria beantwoorden.**
- **Het opvolgen van een adequaat gebruik van de test is aanbevolen.**

Aanbevelingen voor verder onderzoek

- **Verder onderzoek naar de doeltreffendheid van S100B-testen om hersenletsels uit te sluiten bij kinderen is vereist. Het gebruik van de test op het Belgische terrein moet worden onderzocht met behulp van een effectiviteitsstudie.**

[e] Enkel het KCE is verantwoordelijk voor de aanbevelingen.

REFERENTIES

1. Peeters W, van den Brande R, Polinder S, Brazinova A, Steyerberg EW, Lingsma HF, et al. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. Acta Neurochir (Wien). 2015;157(10):1683-96.
2. Albers CE, von Allmen M, Evangelopoulos DS, Zisakis AK, Zimmermann H, Exadaktylos AK. What is the incidence of intracranial bleeding in patients with mild traumatic brain injury? A retrospective study in 3088 Canadian CT head rule patients. Biomed Res Int. 2013;2013:453978.
3. Calcagnile O, Unden L, Unden J. Clinical validation of S100B use in management of mild head injury. BMC Emergency Medicine. 2012;12((Calcagnile O., olga.calcagnile@regionhalland.se) Dept of Paediatric Medicine, Halmstad Regional Hospital, Halmstad, Sweden).
4. Pandor A, Goodacre S, Harnan S, Holmes M, Pickering A, Fitzgerald P, et al. Diagnostic management strategies for adults and children with minor head injury: A systematic review and an economic evaluation. Health Technology Assessment. 2011;15(27):1-202.
5. Annemans L, Verhaeghe N, Tack P, Hachimi-Idrissi S, Hubloue I, Lauwaert D. Health Economic Evaluation of the use of S-100B as a screening test in the emergency department management of patients with mild traumatic brain injury. Unpublished manuscript; University of Ghent, Belgium 2015.
6. Ruan S, Noyes K, Bazarian JJ. The economic impact of S-100B as a pre-head CT screening test on emergency department management of adult patients with mild traumatic brain injury (Structured abstract). Journal of NeuroTrauma. 2009;26(10):1655-64.
7. Muller B, Evangelopoulos DS, Bias K, Wildisen A, Zimmermann H, Exadaktylos AK. Can S-100B serum protein help to save cranial CT resources in a peripheral trauma centre? A study and consensus paper. Emergency Medicine Journal. 2011;28(11):938-40.
8. Easter JS, Haukoos JS, Meehan WP, Novack V, Edlow JA. Will Neuroimaging Reveal a Severe Intracranial Injury in This Adult With

Minor Head Trauma?: The Rational Clinical Examination Systematic Review. Jama. 2015;314(24):2672-81.

9. Larochelle MR, Knight AM, Pantle H, Riedel S, Trost JC. Reducing excess cardiac biomarker testing at an academic medical center. J Gen Intern Med. 2014;29(11):1468-74.

10. Nallet O, Arbaoui S, Grenier A, Michaud P, Safrano G, Sergent J. 324 Troponin in Emergency Department: an overused test for patient screening without clinical suspicion of acute coronary syndrome? Archives of Cardiovascular Diseases Supplements. 2011;3(1):109.

11. Stein SC, Fabbri A, Servadei F, Glick HA. A critical comparison of clinical decision instruments for computed tomographic scanning in mild closed traumatic brain injury in adolescents and adults. Ann Emerg Med. 2009;53(2):180-8.

COLOFON

Titel:	De rol van biomerkers bij het uitsluiten van hersenletsels bij mild schedeltrauma – Synthese
Auteurs:	Lorena San Miguel (KCE), Nadia Benahmed (KCE), Carl Devos (KCE), Nicolas Fairon (KCE), Dominique Roberfroid (KCE)
Project coordinator:	Dominique Paulus (KCE)
Reviewers:	Patriek Mistiaen (KCE), Nancy Thiry (KCE)
Externe experten:	Bart Depreitere (UZ Leuven); Saïd Hachimi Idrissi (UZ Gent); Thierry Preseau (CHU Brugman); Marc Vranckx (Belgian Society of Emergency and Disaster Medicine)
Externe validatoren:	Agnes Kisser (Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment); Andrew Maas (Universitair Ziekenhuis Antwerpen); Jan Stroobants (Ziekenhuis Netwerk Antwerpen)
Acknowledgements:	Luc Hourlay (KCE), Gudrun Briat (KCE)
Andere gemelde belangen:	Lidmaatschap van een belangengroep op wie de resultaten van dit rapport een impact kunnen hebben: Jan Stroobants (Beroepsvereniging urgentiegeneeskunde (operationeel impact)). Deelname aan een experiment of wetenschappelijke studie in de hoedanigheid van opdrachtgever, hoofdonderzoeker (‘principal investigator’) of onderzoeker: Thierry Preseau (PI pour l’évaluation de l’éfficaticité de la Proteine S100B dans le trauma crânien), Andrew Maas (PI van CENTER-TBI), een observationale studie gefinancierd door het FP7 programma van de EU (grant 602150) met het doel classificatie van TBI te verbeteren en de meest efficiënte behandeling te identificeren. Voorzitterschap of verantwoordelijke functie in een instelling, vereniging, afdeling of andere entiteit waarop de resultaten van dit rapport een impact kunnen hebben: Jan Stroobants (Diensthoofd spoedgevallen ZNA Middelheim, voorzitter beroepsvereniging).
Layout:	Ine Verhulst, Joyce Grijseels

Disclaimer:

- **De externe experten werden geraadpleegd over een (preliminaire) versie van het wetenschappelijke rapport. Hun opmerkingen werden tijdens vergaderingen besproken. Zij zijn geen coauteur van het wetenschappelijke rapport en gingen niet noodzakelijk akkoord met de inhoud ervan.**
- **Vervolgens werd een (finale) versie aan de validatoren voorgelegd. De validatie van het rapport volgt uit een consensus of een meerderheidsstem tussen de validatoren. Zij zijn geen coauteur van het wetenschappelijke rapport en gingen niet noodzakelijk alle drie akkoord met de inhoud ervan.**
- **Tot slot werd dit rapport unaniem goedgekeurd door de Raad van Bestuur (zie http://kce.fgov.be/nl/content/de-raad-van-bestuur).**
- **Alleen het KCE is verantwoordelijk voor de eventuele resterende vergissingen of onvolledigheden alsook voor de aanbevelingen aan de overheid.**

Publicatiedatum:	28 januari 2016
Domein:	Health Technology Assessment (HTA)
MeSH:	Brain injuries; Biomarkers; Predictive value of tests
NLM classificatie:	WL 354 (brain injuries)
Taal:	Nederlands
Formaat:	Adobe® PDF™ (A4)
Wettelijk depot:	D/2016/10.273/13
ISSN:	2466-6432

Copyright: De KCE-rapporten worden gepubliceerd onder de Licentie Creative Commons « by/nc/nd » http://kce.fgov.be/nl/content/de-copyrights-van-de-kce-publicaties



Hoe refereren naar dit document?

San Miguel L., Benahmed N., Devos C., Fairon N., Roberfroid D. De rol van biomerkers bij het uitsluiten van hersenletsels bij mild schedeltrauma – Synthese. Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2016. KCE Reports 261As. D/2016/10.273/13.

Dit document is beschikbaar op de website van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg.