

SYNTHESE

GEBRUIK VAN BLOEDBIOMARKERS OM EEN HERSENLETSEL NA LICHT HOOFDTRAUMA UIT TE SLUITEN





■ VOORWOORD

Hoofdtrauma komt in België voor bij ongeveer 40.000 patiënten per jaar. In de meerderheid van de gevallen wordt het veroorzaakt door valincidenten. De meeste overlijdens, ernstige complicaties en ziekenhuisopnames doen zich voor bij patiënten met een matig tot ernstig hoofdtrauma, maar ook degenen met een schijnbaar mild hoofdtrauma kunnen belangrijke negatieve effecten ervaren.

Om interne bloedingen of andere hersenletsels uit te sluiten, krijgen ook patiënten met een mild hoofdtrauma vaak een CT-scan, hoewel de kans op een dergelijke complicatie in deze groep laag is. CT-scans zijn belastend voor de patiënt omwille van de gebruikte straling en het verlengen van het verblijf op de spoedgevallendienst. Daarnaast worden de reeds beperkte middelen en scanner-capaciteit ingezet. Daarom werden in het verleden klinische beslisregels ontwikkeld om hersenletsels bij patiënten met een mild hoofdtrauma te kunnen uitsluiten en dus het aantal scans in deze groep te doen dalen. Een bekend voorbeeld van een dergelijke beslisregel is de *Canadian CT Head Rule*.

Deze beslisregels kunnen bij 30-40% van de patiënten met een mild hoofdtrauma een overbodige CT-scan vermijden. Hieruit volgt dat er een redelijke groep patiënten overblijft bij wie wel een CT scan moet worden uitgevoerd. Om deze groep verder te verkleinen, kunnen biomarkers worden gebruikt. In een eerder rapport van het KCE evalueerden we de S100 β biomarker, welke accuraat bleek voor het uitsluiten van hersenletsels, maar die binnen de 6 uur na het trauma moet worden gemeten, wat het gebruik beperkt. In dit rapport hebben we andere biomarkers geëvalueerd met hetzelfde doel, namelijk het uitsluiten van hersenletsels bij patiënten met een mild hoofdtrauma, waarbij de nood aan een CT-scan door een klinische beslisregel niet kon worden uitgesloten.

Ook deze biomarkers werden voldoende accuraat bevonden in het uitsluiten van hersenletsels en kunnen dus ingezet worden om het aantal overbodige CT-scans bij mensen met een mild hoofdtrauma te doen dalen. In hoeverre de toepassing van deze biomarkers dit ook werkelijk kan waarmaken, hangt af van veel factoren. Zo is het noodzakelijk dat de biomarkers enkel gebruikt worden in de patiënten waarin ze werden geëvalueerd. '*Indication creep*', het fenomeen waar testen ruimer worden toegepast dan de indicatie waarvoor ze accuraat werden bevonden, ligt ook hier op de loer. Als de biomarkers worden toegepast bij alle patiënten ongeacht de klinische beslisregel, zal het aantal CT-scans mogelijk zelfs stijgen, eerder dan dalen. Ook als klinici de CT-scan alsnog aanvragen bij een geruststellend resultaat van de biomarker, zal het aantal CT-scans niet dalen, maar doet de biomarker wel de kosten stijgen.

Veel hangt dus af van een correcte toepassing, namelijk een biomarker die ingebed wordt in een duidelijk diagnostisch algoritme met de klinische beslisregel en de daaropvolgende diagnostische en therapeutische beslissingen, uiteraard met ruimte voor het klinisch oordeel van de behandelend arts. Een dergelijk algoritme kan ook de huidige variabiliteit in aanpak verkleinen en zo voor elke patiënt een optimale aanpak garanderen.

Christophe JANSSENS
Adjunct algemeen directeur

Ann VAN DEN BRUEL
Algemeen directeur



■ INHOUDSOPGAVE

■	SYNTHESE	3
1	ACHTERGROND	3
1.1	LICHT HOOFDTRAUMA	3
1.1.1	Definitie en classificatie	3
1.1.2	Incidentie	3
1.1.3	Gevolgen van licht hoofdtrauma.....	4
1.2	DIAGNOSE VAN LICHT HOOFDTRAUMA.....	4
1.3	DE MOGELIJKE ROL VAN BIOMARKERS	5
1.3.1	Het S100β eiwit	5
1.3.2	GFAP + UCH-L1.....	5
2	DOELSTELLINGEN EN METHODEN	6
3	KLINISCHE PERFORMANTIE	6
3.1	GFAP + UCH-L1	6
3.2	GFAP EN UCH-L1 ALLEEN	7
4	ECONOMISCHE EVALUATIE	7
4.1	RESULTATEN	7
4.2	BEPERKINGEN	7
5	BIOMARKERS IN DE EUROPESE AANBEVELINGEN	8
6	DE BELGISCHE REALITEIT	9
6.1	EEN ZEER VARIABELE POPULATIE, DIE NIET ALTIJD GOED BEKEND IS	9
6.2	CT OF GEEN CT?	9
6.3	WEINIG BEKENDE EN WEINIG GEBRUIKTE BIOMARKERS	9
6.4	WELKE VOORWAARDEN?	10
7	CONCLUSIE	11
■	AANBEVELINGEN	12

■ SYNTHESE

1 ACHTERGROND

1.1 Licht hoofdtrauma

1.1.1 Definitie en classificatie

Er is sprake van een hoofdtrauma wanneer de hersenen een trauma oplopen door een **hevige externe kracht**. Dit kan zijn door een schok, maar ook bijvoorbeeld door een heel abrupte beweging van het hoofd (acceleratie–deceleratie). In landen met een hoog inkomen zijn de belangrijkste **oorzaken** valpartijen (vooral bij 65-plussers), verkeersongevallen en een klap op het hoofd.

Er zijn twee grote categorieën hoofdtrauma: **penetrerende hoofdtrauma's**, waarbij een voorwerp de schedel doorboort en het hoofd binnendringt, en **gesloten hoofdtrauma's**. Deze laatste komen veel vaker voor en omvatten bijvoorbeeld hersenschuddingen en intracranieële hematomen (ophoping van bloed binnen de schedel) en ze kunnen **licht, matig of ernstig** zijn.

Dit rapport gaat over **lichte (gesloten) hoofdtrauma's**, die in de klinische praktijk worden gedefinieerd als trauma's die gepaard gaan met minstens één van deze symptomen: een bewustzijnsverlies van minder dan 30 minuten, een posttraumatisch geheugenverlies van minder dan 24 uur, een andere verandering in het bewustzijn (bijv. verwarring, desoriëntatie, slaperigheid) of een voorbijgaande neurologische afwijking. Het overgrote deel van de hoofdtrauma's behoort tot deze categorie.

Kader 1 – Classificatie van patiënten met een hoofdtrauma

De **Glasgow Coma Scale** (GCS) is momenteel het meest gebruikte instrument om het bewustzijnsniveau en de neurologische functies na een hoofdtrauma te beoordelen. Er wordt een score van 3 tot 15 toegekend op basis van het openen van de ogen, de motorische respons (reactie op aanraking of, bij gebrek daaraan, op een pijnprikkel) en de verbale respons (vermogen om eenvoudige vragen te beantwoorden).

Een GCS-score van 13 tot 15 (soms 14 tot 15) komt overeen met licht hoofdtrauma, een score van 9 tot 12/13 met een matig hoofdtrauma en een score van 3 tot 8 met een ernstig hoofdtrauma.

1.1.2 Incidentie

Uit de literatuur blijkt een **zeer variabele incidentie** van hoofdtrauma in het algemeen (alle ernstniveaus samen), **afhankelijk van het land en de leeftijdsgroep**. Er is een variatie van enkele tientallen tot enkele honderden gevallen per jaar per 100.000 inwoners, met een stijgende tendens doorheen de jaren. De meeste gevallen (rond de 90%) zijn licht. Binnen de volwassen bevolking worden mannen vaker getroffen dan vrouwen.

De naar leeftijd gestandaardiseerde incidentie in België van hoofdtrauma's in 2019 werd geschat op **344 gevallen per 100.000 inwoners** (iets meer dan 41.000 gevallen op nationaal niveau), wat aanzienlijk hoger is dan het West-Europese gemiddelde (292 gevallen per 100.000 inwoners). Deze cijfers zijn waarschijnlijk een onderschatting van het werkelijke aantal gevallen van licht hoofdtrauma, aangezien alleen patiënten zijn meegeteld die kort na het ongeval naar het ziekenhuis kwamen.

Een studie van de Belgische **ziekenhuispatiënten** meldt een incidentie van 136 gevallen per 100.000 inwoners (in 2016), ofwel een totaal van 17.086 gevallen. Daarvan had 45% een licht hoofdtrauma – een relatief laag percentage, waarschijnlijk te verklaren doordat de meeste lichte gevallen niet in het ziekenhuis worden opgenomen en dus niet in deze cijfers voorkomen.



1.1.3 Gevolgen van licht hoofdtrauma

De meeste lichte hoofdtrauma's veroorzaken geen **letsels die zichtbaar zijn op een computertomografie (CT-scan)**. Toch blijkt uit een literatuuronderzoek van 2015 dat in ongeveer 7% van de gevallen die op basis van klinisch onderzoek als licht werden beschouwd (score tussen 13 en 15 op de Glasgow-schaal), op beeldvorming toch ernstig letsel wordt waargenomen dat onmiddellijk moet worden behandeld. Iets minder dan 1% van deze vermeende lichte gevallen vereist een neurochirurgische ingreep en kan zelfs tot de dood leiden.

Zelfs als er geen letsels op beeldvorming te zien zijn, kunnen patiënten met een licht hoofdtrauma een reeks cognitieve, emotionele en gedragsmatige **symptomen** vertonen, die meestal binnen 2 tot 4 weken verdwijnen, maar die soms ook enkele maanden kunnen aanhouden. De **prognose** hangt in de eerste plaats af van de ernst van het trauma, maar ook van andere factoren, zoals de exacte locatie van het trauma en de kenmerken van de patiënt (leeftijd, algemene gezondheidstoestand, enz.).

1.2 Diagnose van licht hoofdtrauma

Een **CT-scan van het hoofd** is het standaardonderzoek na een hoofdtrauma, omdat er dan met een hoge sensitiviteit en specificiteit letsels kunnen worden opgespoord die een operatie kunnen vereisen (bijv. een schedelbreuk, een ophoping van bloed of lucht in de schedel).



De sensitiviteit is het percentage van de patiënten met een hersenletsel dat correct werd vastgesteld door de test (in casu de CT-scan), de 'echte positieven'.

De specificiteit is het percentage van de patiënten zonder hersenletsel dat correct werd vastgesteld door de CT-scan (echte negatieven).

Met andere woorden, een hoge sensitiviteit zorgt ervoor dat er zo min mogelijk gevallen worden 'gemist' (hoge negatieve voorspellende waarde), terwijl een hoge specificiteit het aantal ten onrechte geïdentificeerde gevallen beperkt (hoge positieve voorspellende waarde). Om een ernstig probleem op betrouwbare wijze uit te sluiten, is het vooral belangrijk dat de sensitiviteit zeer hoog is.

Omdat voor dit onderzoek echter röntgenstralen worden gebruikt, bestaat er ook een (licht) verhoogd risico op kanker. Het is dus beter om het gebruik ervan zoveel mogelijk te beperken, vooral bij kinderen en jonge volwassenen. Ernstige complicaties zijn immers zeldzaam (minder dan 1% van de gevallen) bij licht hoofdtrauma. Daarom wordt een CT-scan niet systematisch aanbevolen bij deze populatie, enkel bij risicofactoren. Verschillende **klinische algoritmen** werden ontwikkeld om patiënten (zowel volwassenen als kinderen) te identificeren bij wie een hersenletsel zeer onwaarschijnlijk is en bij wie een CT-scan dus niet onmiddellijk nodig is.

De meeste van deze algoritmen hebben alleen betrekking op patiënten met licht hoofdtrauma (GCS-score van 13 of hoger bij de eerste beoordeling). De criteria om een CT-scan te overwegen verschillen enigszins per algoritme, maar omvatten over het algemeen:

- **klinische factoren**, zoals (herhaaldelijk) braken, spiersamentrekkingen (convulsies), hoofdpijn, neurologische stoornissen, langdurig geheugenverlies (>30 minuten) of anterograde amnesie (het moeilijk kunnen opslaan van nieuwe herinneringen), GCS-score <15 na twee uur, tekenen/vermoeden van een schedelbreuk;
- **kenmerken van de patiënt**, bijv. leeftijd ($\geq 60/65$ jaar), bepaalde comorbiditeiten zoals stollingsstoornissen, gebruik van bepaalde geneesmiddelen (anticoagulantia, plaatjesremmers);
- **omstandigheden van het trauma**, bijv. een voetganger die aangereden is door een auto, val van meer dan een meter.

Een meer gedetailleerde beschrijving van de verschillende klinische algoritmen vindt u in **secties 1.2.1** (volwassen patiënten) en **1.2.2** (pediatrische patiënten) **van het wetenschappelijk rapport**.

1.3 De mogelijke rol van biomarkers

Sommige klinische algoritmen hebben aangetoond dat ze een vrij groot deel (30-40%) van de patiënten die geen CT-scan nodig hebben, correct kunnen identificeren. Toch blijft er dan nog een aanzienlijk aantal patiënten over die een CT-scan ondergaan, maar uiteindelijk geen hersenletsel hebben.

Een manier om deze groep patiënten nog te verkleinen is het gebruik van **biomarkers**. Het zijn biochemische, genetische of moleculaire signalen die door het lichaam worden geproduceerd en die kunnen wijzen op de aanwezigheid of de ernst van een ziekte of een ander probleem. Verschillende biomarkers kunnen in het bloed worden gemeten, en kunnen een hersenletsel na licht hoofdtrauma uitsluiten. Bij een negatief resultaat (d.w.z. er is geen letsel), is een CT-scan niet nodig: de patiënt kan dan gewoon naar huis, met duidelijk advies over wat hij moet doen als er nieuwe symptomen optreden.

1.3.1 Het S100 β eiwit

De bekendste en meest gebruikte bloedbiomarker is momenteel het S100 β eiwit: het heeft een uitstekende sensitiviteit om **hersenletsels** bij patiënten van alle leeftijden **uit te sluiten** wanneer het binnen enkele uren na het trauma wordt gemeten ('gedoseerd'). Sommige landen (Frankrijk, Scandinavische landen) hebben de biomarker trouwens opgenomen in hun klinische praktijkrichtlijnen. Ongeveer tien jaar geleden formuleerde het KCE ook aanbevelingen over het gebruik en de terugbetaling ervan in ons land ([KCE-rapport 261, 2016](#)), maar deze lijkt nooit op grote schaal te zijn gebruikt (zie **sectie 6**).

De test heeft echter ook enkele **nadelen**, want hij moet uiterlijk zes uur na het trauma worden uitgevoerd (en idealiter sneller). Ook wordt hij beïnvloed door de pigmentatie van de huid (de S100 β -eiwitwaarden zijn hoger bij personen met een donkere huidskleur) en wijst hij niet alleen op hersenletsels. Een positief resultaat kan dus ook andere oorzaken hebben.

1.3.2 GFAP + UCH-L1

Andere biomarkers hebben de beperkingen van het S100 β -eiwit niet. Dit is het geval bij bepaalde **combinatietests** op basis van twee biomarkers, namelijk gliale fibrillaire zure proteïne (GFAP) en ubiquitine carboxyl-terminaal hydrolase L1 (UCH-L1). Ze worden niet beïnvloed door de pigmentatie van de huid en, belangrijker nog, hebben een veel breder toepassingsgebied. GFAP komt binnen een uur na het trauma vrij in het bloed, bereikt zijn piekconcentratie na ongeveer 20 uur en neemt vervolgens binnen één tot twee dagen af. UCH-L1 kan na 30 minuten in het bloed worden gedetecteerd, bereikt zijn piekconcentratie na 8 uur en neemt vervolgens snel af. Door ze te combineren, komt men tot een test waarmee een hersenletsel snel (dankzij de vroege toename van UCH-L1) of later (dankzij GFAP, dat veel langzamer wordt afgebroken) kan worden opgespoord.

Er zijn momenteel drie van dit type^a -tests vergund in Europa. Ze kunnen tot 12 (2 tests) of 24 uur (1 test) na het trauma worden gebruikt. De interpretatie van de testresultaten, in combinatie met andere klinische informatie, draagt bij aan de beoordeling van patiënten van 18 jaar en ouder met een licht hoofdtrauma (Glasgow-score tussen 13 en 15). Een negatief testresultaat duidt op de afwezigheid van een CT-scan positief acuut hersenletsel

^a Een 'point of care'-test, d.w.z. een klein draagbaar apparaat waarmee de analyse aan het bed van de patiënt kan worden uitgevoerd (i-STAT Alinity, Abbott), en twee tests die in het laboratorium worden uitgevoerd op de Alinity i TBI (Abbott) en VIDAS TBI (BioMérieux) platformen.



2 DOELSTELLINGEN EN METHODEN

Het doel van deze studie was om **het nut van de bloedbiomarkers GFAP en UCH-L1 te onderzoeken om een hersenletsel na licht hoofdtrauma uit te sluiten en zo het aantal CT-scans bij laag risicopatiënten te beperken.**

Tijdens de voorbereidende fase van het project werd besloten om niet alleen de gecombineerde tests met deze twee moleculen te onderzoeken, maar ook de twee moleculen afzonderlijk, hoewel er tot op heden geen CE-markering bestaat voor deze afzonderlijke tests.

We onderzochten de **diagnostische performantie** en de **kosteneffectiviteit** van biomarkers GFAP en UCH-L1 aan de hand van een literatuurstudie. Ook keken we naar de plaats van biomarkers in **klinische richtlijnen**, Europese aanbevelingen en consensusdocumenten.

Ten slotte namen we een **enquête** af bij spoedafdelingen van Belgische ziekenhuizen, om te weten over hoe patiënten met licht hoofdtrauma momenteel worden beoordeeld en wat de mogelijke **belemmeringen** in de praktijk zijn voor het gebruik van biomarkers.

3 KLINISCHE PERFORMANTIE

Ons literatuuronderzoek omvatte in totaal **27 studies**, waarvan er 25 betrekking hadden op een volwassen populatie. Voor kinderen zijn er momenteel weinig gegevens beschikbaar, maar er zijn nieuwe studies lopende.

Belangrijk is dat de performantie van deze biomarkers meestal retrospectief werd geëvalueerd op bevroren bloedstalen, ook met het gebruik van een draagbare apparaat. Er is dus zeer weinig wetenschappelijke informatie beschikbaar over het gebruik van deze tests in de praktijk (diagnostische performantie, impact op andere parameters zoals wachttijden, aanvaardbaarheid van de test door clinici, enz.). **Er is dus nog meer onderzoek nodig om de toegevoegde waarde ervan in de praktijk te bevestigen**, vooral de impact op de werking van spoedafdelingen (patiëntenstroom, wachttijden, enz.), of op de kosten.

3.1 GFAP + UCH-L1

We identificeerden 18 studies waarin de diagnostische performantie van de combinatie GFAP+UCH-L1 werd vergeleken met de resultaten van CT-scans (referentietest). Op basis van een meta-analyse van 15 studies^b, met in totaal 10.440 volwassen patiënten, **bedraagt de gemiddelde sensitiviteit van de GFAP+UCH-L1-meting 98% (95%CI: 96-99) en de specificiteit 29% (95%CI: 25-34)**, met een negatieve likelihood ratio van 0,08 (95%CI: 0,05-0,12). Bij een negatief resultaat kan dus **met een zeer hoge mate van zekerheid de aanwezigheid van hersenletsel worden uitgesloten**. Deze uitsluitingskracht varieerde weinig naargelang de gebruikte test, de frequentie van de geïdentificeerde hersenletsels of de leeftijd. De lage specificiteit leidt echter tot een niet te verwaarlozen aantal vals-positieve resultaten, wat **het potentieel van de test om onnodige CT-scans (gemiddeld 30%) te verminderen beperkt**.

^b Drie studies werden niet opgenomen in de meta-analyse, twee vanwege een gebrek aan bruikbare gegevens en de derde omdat deze als enige betrekking had op een populatie van kinderen.



De negatieve likelihood ratio (LR-) combineert sensitiviteit en specificiteit (zie hierboven). De LR- meet in hoeverre een negatieve test een hersenletsel onwaarschijnlijk maakt, door zieke en niet-zieke personen te vergelijken. Hoe dichter deze waarde bij 0 ligt, hoe betrouwbaarder een negatief resultaat is om de ziekte uit te sluiten.

Hoewel de sensitiviteit van de gecombineerde test weinig varieert naargelang de leeftijd, is de specificiteit bij personen van 65 jaar of ouder meestal veel lager dan bij jongere personen. Sommige studies onderzochten of deze parameter kan worden verbeterd door naargelang de leeftijd verschillende drempelwaarden toe te passen, om te bepalen of het testresultaat positief of negatief is. De resultaten zijn veelbelovend.

3.2 GFAP en UCH-L1 alleen

Op basis van een meta-analyse van 18 studies (waarvan 9 in combinatie met de evaluatie van de gecombineerde GFAP+UCH-L1-meting) bedraagt de gegroepede sensitiviteit voor enkel GFAP 94% en de specificiteit 43%. De LR- is 0,14. Hoewel deze iets lager is dan bij de gecombineerde test, heeft de GFAP-test op zich dus ook een hoge uitsluitingskracht.

De resultaten voor UCH-L1 alleen zijn daarentegen veel minder goed, met een sensitiviteit van minder dan 80% in de meeste van de 14 studies.

4 ECONOMISCHE EVALUATIE

Een literatuuroverzicht leverde drie relevante studies op met een economische evaluatie van biomarkers bij patiënten met licht hoofdtrauma: twee kosten-batenanalyses uit Frankrijk en de Verenigde Staten, en een Spaanse analyse van de budgettaire impact. Alle drie vergelijken ze het gebruik van de gecombineerde GFAP + UCH-L1-test met de huidige praktijken.

4.1 Resultaten

Over het algemeen **bevestigen** deze drie studies **het potentieel van de biomarkers** om hersenletsel bij patiënten met licht hoofdtrauma zonder beeldvorming uit te sluiten, en zo het aantal onnodige CT-scans en de inzet van middelen te verminderen. Ze zijn **vooral nuttig als klinische algoritmen niet met zekerheid kunnen vaststellen of uitsluiten of een CT-scan nodig is**.

Beide Europese studies melden ook een **besparingspotentieel**. De omvang ervan wordt echter sterk beïnvloed door het type analyse en de gebruikte tijdshorizon (budget impact analyse op de korte termijn versus kosten-batenanalyse op de lange termijn), de hypothesen van het model (bijv. percentage vermeden CT-scans) of de kostenfactoren die in aanmerking worden genomen.

4.2 Beperkingen

Deze studies gaan echter allemaal uit van een aantal veronderstellingen die maar beperkt empirisch onderbouwd zijn, vooral wat de realiteit van de klinische praktijk betreft. Ze bevatten dus een bepaalde mate van **onzekerheid**.

Bovendien is het niet zeker dat de resultaten relevant zijn voor ons land of zelfs maar **toepasbaar zijn** op de Belgische context, vanwege de verschillen in gezondheidszorgsystemen en het gebrek aan nationale gegevens over de klinische praktijk.

Enkel de Amerikaanse studie houdt rekening met het gebruik van een **klinisch algoritme**, terwijl de twee Europese studies uitgaan van een sterk vereenvoudigd model. Daarin krijgen patiënten ofwel een CT-scan, ofwel een meting van het eiwit S100 β , ofwel de gecombineerde test GFAP+UCH-L1. In de praktijk mogen biomarkers echter nooit de klinische beoordeling vervangen, maar moeten ze deze aanvullen, indien nodig.



Ten slotte gaat geen van de modellen in op de **praktische uitdagingen** voor het gebruik van de gecombineerde test (beschikbaarheid van tests en analysesystemen, tijd die nodig is om de resultaten te verkrijgen, kennis van klinici, enz.), terwijl deze een niet te verwaarlozen invloed kunnen hebben op de acceptatie ervan.

5 BIOMARKERS IN DE EUROPESE AANBEVELINGEN

De toenemende belangstelling voor het gebruik van biomarkers bij licht hoofdtrauma heeft de voorbije jaren geleid tot een aantal nationale en internationale aanbevelingen. We identificeerden **vijf Europese aanbevelingen** (uit guidelines, klinische richtlijnen of consensusdocumenten) waarin dit thema aan bod komt: Britse, Franse, Scandinavische en Spaanse richtlijnen, en een Europees consensusdocument op basis van een bijdrage van experts uit zeven landen.

De meeste aanbevelingen zijn het erover eens **dat biomarkers het onnodige gebruik van CT-scans** bij patiënten met licht hoofdtrauma kunnen helpen verminderen. Alleen de Britse guideline van NICE vindt het voorbarig om het gebruik in deze context aan te bevelen, omdat NICE de gegevens niet overtuigend genoeg vindt.

De doelgroep, de aanbevolen tests en de termijnen voor gebruik verschillen enigszins tussen de bronnen. De Franse en Spaanse richtlijnen en de Europese consensustekst vermelden het gebruik van de gecombineerde **GFAP + UCH-L1-test**, die **binnen 12 uur na het trauma** moet worden uitgevoerd. De Franse richtlijnen vermelden ook het **eiwit S100β**, dat **binnen 3 uur** na het trauma kan worden gebruikt bij patiënten met een matig risico. De Scandinavische richtlijnen breiden deze tijdshorizon uit tot **6 uur**, maar alleen voor patiënten met een laag risico – wat door de klinische praktijk uitgebreid werd gevalideerd. Ze vermelden (nog) niet de combinatietest, maar de richtlijnen worden momenteel herzien. De Europese consensustekst vermeldt beide opties, maar roept op tot voorzichtigheid bij het gebruik van het S100β-eiwit, vanwege de beperkingen.

Ten slotte wijzen al onze bronnen opnieuw op het fundamentele belang **van een klinische beoordeling op basis van gevalideerde algoritmen**. Zelfs wanneer biomarkers worden aanbevolen, moeten ze altijd worden gebruikt als aanvulling op deze beoordeling. Dit kan om de besluitvorming te vergemakkelijken bij 'grensgevallen', waarbij een laag of hoog risico niet duidelijk kan worden vastgesteld (bijv. een score van 15 op de Glasgow-schaal, maar aanwezigheid van symptomen of risicofactoren) en om de diagnostische nauwkeurigheid te vergroten bij bepaalde populaties waar klinische algoritmen bepaalde beperkingen hebben (bijv. ouderen of personen onder invloed van alcohol).



6 DE BELGISCHE REALITEIT

We wilden ook een duidelijker beeld krijgen van de manier waarop patiënten met licht hoofdtrauma momenteel op spoedafdelingen van ons land worden beoordeeld en gediagnosticeerd. Daarnaast wilden we het concrete potentieel onderzoeken van bloedbiomarkers, om het gebruik van CT-scans bij deze populatie te verminderen. Daarom nodigden we de spoedafdelingen van alle Belgische ziekenhuizen uit voor een enquête.

Van de 103 instellingen namen er 33 (32%) deel. Drieëntwintig van hen beschikken over een **CT-scan op de spoedafdeling**; in de tien andere is er binnen het uur toegang tot een CT-scan. Het vereiste **technische personeel** is in 20 ziekenhuizen 24 uur per dag aanwezig en in de 13 andere ziekenhuizen is het aanwezig ofwel oproepbaar.

6.1 Een zeer variabele populatie, die niet altijd goed bekend is

Slechts een minderheid van de deelnemende ziekenhuizen (12%) beschikt over nauwkeurige cijfers over het **aantal (lichte) hoofdtrauma's** dat op hun spoedafdeling wordt behandeld, en 43% kon ons geen betrouwbare schattingen geven.

Het aantal jaarlijkse gevallen lijkt sterk te variëren van ziekenhuis tot ziekenhuis, van enkele tientallen tot enkele duizenden en een jaarlijks gemiddelde van iets minder dan 400 pediatrie gevallen (waarvan 91% licht) en 800 volwassen gevallen (waarvan 78% licht) in 2023 en 2024.

6.2 CT of geen CT?

Het gebruik van CT-scans bij licht hoofdtrauma varieert ook sterk tussen de spoedafdelingen. Meer dan de helft gebruikt CT-scans bij **meer dan 60% van de volwassen patiënten**, een derde bij meer dan 70%. CT-scans worden veel minder vaak gebruikt bij kinderen: de overgrote meerderheid van de ziekenhuizen geeft aan ze bij **minder dan 20% van de pediatrie patiënten** uit te voeren. Deze laatste worden daarentegen vaker ter observatie opgenomen.

De meeste ziekenhuizen gebruiken een of meer **klinische richtlijnen** of algoritmen om de noodzaak van een CT-scan na te gaan. Toch zou 80% de scan in bepaalde situaties automatisch aanbevelen (de meest genoemde waren herhaaldelijk braken, patiënten van ≥ 65 jaar, met een GCS-score van 13 die antistollingsmiddelen of plaatjesremmers nemen). **De beslissing** om al dan niet een CT-scan uit te voeren wordt doorgaans binnen twee uur genomen en de resultaten zijn meestal binnen het uur beschikbaar (63% van de respondenten).

6.3 Weinig bekende en weinig gebruikte biomarkers

Bijna 39% van de ziekenhuizen kon het gedeelte van de enquête over biomarkers niet beantwoorden, wat wijst op een beperkte kennis van deze diagnostische hulpmiddelen. Ongeveer een derde van de respondenten is bovendien van mening dat ze **niet interessant** zijn voor de spoedafdeling.

In de praktijk **gebruikt slechts één van de deelnemende ziekenhuizen een biomarker in deze context**, namelijk het eiwit S100 β (over het algemeen ook de bekendste molecule). De **redenen die worden opgegeven om dit niet te doen**, zijn o.a. een gebrek aan opleiding of kennis, geen terugbetaling, geen vertrouwen in de nauwkeurigheid van de test, de vrees om een complicatie over het hoofd te zien en praktische/logistieke moeilijkheden.



6.4 Welke voorwaarden?

Onze respondenten overwegen het gebruik van biomarkers vooral om 'grensgevallen' of **ambigue** gevallen **bij de klinische beoordeling** te verduidelijken, meer bepaald bij een GCS-score van 13 tot 15 met retrograde amnesie (geheugenverlies over gebeurtenissen van vóór het trauma), vermoeden van bewustzijnsverlies, herhaaldelijk braken, gebruik van anticoagulantia of leeftijd ≥ 65 jaar. Sommigen vermelden ook het gebruik bij een jonger publiek, waar het zeer belangrijk is om een blootstelling aan straling te beperken.

Voor de respondenten moet een dergelijke test vooral de volgende **kenmerken** hebben: een hoge sensitiviteit ($\geq 95\%$) en snelle resultaten (een uur of minder). Een betaalbare prijs en compatibiliteit met de laboratoriuminfrastructuur zijn ook belangrijke factoren.

Kader 2 – Welke besparingen zijn er mogelijk in België?

Door de beperkte beschikbaarheid van gegevens konden we geen gedetailleerde kosteneffectiviteitsanalyse voor België uitvoeren. We hebben wel – op basis van berekeningen met gegevens uit de literatuur en de resultaten van onze enquête – een schatting gemaakt van het aantal CT-scans van het hoofd dat in België theoretisch zou kunnen worden vermeden door de GFAP+UCH-L1-test te gebruiken.

Zonder in detail te treden over de berekeningen (die u kan vinden in hoofdstuk 7 van het wetenschappelijk rapport), zou deze test voor een **theoretische populatie van 10.000 patiënten** met een hoofdtrauma op de spoeddienst, het volgende mogelijk maken:

- Vermijden van 26,02% van CT-scans, in vergelijking met de huidige klinische praktijk.
- Een totale besparing van € 237 259 aan beeldvormingskosten. Dit komt overeen met de niet-uitgevoerde CT-scans (€ 225 179 ten laste van de verplichte ziekteverzekering en € 12 080 aan persoonlijke bijdragen van de patiënten).

Er is nog geen officiële prijs vastgesteld voor de GFAP+UCH-L1-test. Op basis van bovenstaande cijfers **zou een kostprijs van € 50,70 per test** echter **geen budgettaire impact hebben** (aangezien de kosten van de test volledig worden gecompenseerd door de besparing op CT-scans).

Belangrijk is dat het hier gaat over **zeer vereenvoudigde schattingen**. Ze gaan uit van een aantal veronderstellingen die zich in de praktijk waarschijnlijk niet zouden voordoen. (Zo zijn we ervan uitgegaan dat, als de biomarkers beschikbaar zouden zijn, ze zouden worden gebruikt bij alle patiënten die momenteel op basis van het klinisch onderzoek worden doorverwezen voor een CT-scan). Bovendien houden ze alleen rekening met de besparingen op de kosten van CT-scans. We hebben geen onderzoek gedaan naar een mogelijke positieve of negatieve impact op **andere uitgavenposten**, zoals een observatie, ziekenhuisopnames, operaties of verdere follow-up van patiënten.

7 CONCLUSIE

Onze studie toont aan dat de gecombineerde GFAP + UCH-L1-test een hoge sensitiviteit (98%) en een uitstekend vermogen heeft om hersenletsel na licht hoofdtrauma uit te sluiten. De diagnostische performantie is vergelijkbaar met die van het S100 β -eiwit, met als bijkomend voordeel dat de resultaten onafhankelijk zijn van de huidpigmentatie en, vooral, dat er meer tijd is om de test te gebruiken. Dit laatste is een niet te verwaarlozen voordeel voor een spoedafdeling, waar de tijd tussen het ongeval, de opname van de patiënt en de bloedafname niet altijd beheersbaar is.

Het is dan ook logisch dat deze nieuwe diagnostische tool overal in Europa steeds meer aandacht krijgt, ook al is er nog bijkomend onderzoek nodig (vooral prospectieve studies in reële omstandigheden).

Het potentieel van de combinatietest om het aantal onnodige CT-scans te verminderen, wordt echter enigszins beperkt door de lage specificiteit (29%). Dit resulteert in een niet te verwaarlozen percentage vals-positieve resultaten (met 'onnodige' CT-scans als gevolg), vooral bij oudere patiënten. Het verfijnen van de positiviteitsdrempels van de test op basis van de leeftijd kan bijdragen tot een verbetering van de specificiteit zonder aan sensitiviteit in te boeten. Dit is uiteraard essentieel (want het belangrijkste is toch dat geen enkel hersenletsel door de mazen van het diagnostische net glipt!)

Bovendien blijkt uit ons onderzoek in Belgische ziekenhuizen duidelijk dat er een grote kloof bestaat tussen theorie en praktijk. Praktische overwegingen (terugbetaling, beschikbaarheid, termijnen, werkorganisatie ...), vastgeroeste gewoonten en een gebrek aan kennis en vertrouwen wegen soms zwaar door. Het bewijs? Er bestaat al een biomarker, het S100 β -eiwit, en in andere landen, zoals Zweden en Frankrijk, wordt deze met succes gebruikt. In België lijkt het gebruik ervan echter beperkt te blijven. Het is dan ook weinig realistisch te verwachten dat de combinatietest op grote schaal zou worden gebruikt zolang dit gebruik niet actief wordt aangemoedigd door de beroepsverenigingen van artsen-specialisten en het RIZIV, en zolang deze laatste de test niet terugbetaalt.

Alle richtlijnen wijzen ook op een cruciaal punt: bloedbiomarkers kunnen nooit de gevalideerde klinische besluitvormingsinstrumenten vervangen. Ze kunnen enkel ondersteuning bieden wanneer die instrumenten geen duidelijkheid geven, maar vormen geen alternatief. In België is een harmonisatie van de praktijken daarom wenselijk, want zelfs waar ze geformaliseerd zijn, blijken de regels sterk te verschillen tussen spoeddiensten.



■ AANBEVELINGEN^c

Aan de artsen van spoedafdelingen en aan de Belgische beroepsorganisaties en wetenschappelijke verenigingen:

Vanwege de beperkte gegevens over het gebruik van biomarkers bij kinderen met licht hoofdtrauma, zijn onze aanbevelingen bedoeld voor volwassen patiënten.

1. Voor de beoordeling van licht hoofdtrauma bevelen wij aan om in ons land een gevalideerd en duidelijk omschreven klinisch algoritme (bv. het Canadese CETH-algoritme) in te zetten. Dit algoritme moet worden gebruikt vooraleer het gebruik van bloedbiomarkers te overwegen en het moet worden gefaciliteerd en ondersteund door een actieve samenwerking tussen Belgische beroepsorganisaties en wetenschappelijke verenigingen (zoals de *Belgian Society of Emergency and Disaster Medicine* (BeSEDiM), de *Belgian Neurological Society* (BNS) en de *Belgian Society for Neurosurgery* (BSN)).

Motivering: In België lijkt er tussen de ziekenhuizen een grote variatie te bestaan in de structuur van de klinische beoordeling en het vaak frequente gebruik van CT-scans bij volwassenen met licht hoofdtrauma. Het gebruik - op nationaal niveau - van één enkel klinisch algoritme om na te gaan wanneer een CT-scan kan worden vermeden, kan klinici een verdedigbaar medisch-juridisch kader bieden (dat een overmatig gebruik van testen uit angst voor fouten kan beperken). Zulke standaardisering vormt een essentiële voorwaarde voor de doeltreffende en gepaste integratie van bloedbiomarkers in klinische zorgtrajecten.

De actieve betrokkenheid van de beroepsverenigingen kan bijdragen tot een optimale invoering en aanvaardbaarheid in heel België.

2. Wij bevelen aan om, na een adequate klinische evaluatie met een gevalideerd klinisch algoritme, de meting van bloedbiomarkers (GFAP+UCH-L1 of proteïne S100 β) te overwegen bij volwassenen met licht hoofdtrauma (d.w.z. patiënten met een Glasgow-score van 13 tot 15) wanneer een CT-scan wordt overwogen, om hersenletsel uit te sluiten en tegelijkertijd onnodige scans te beperken.

Motivering: Tests met biomarkers zijn door de FDA goedgekeurd en kregen een CE-certificaat maar wel enkel als hulpmiddel, en niet als diagnostisch instrument dat op zichzelf kan worden gebruikt. Alle goedgekeurde tests vermelden expliciet dat ze uitsluitend kunnen worden gebruikt in combinatie met klinische gegevens uit anamnese en medisch onderzoek, ter ondersteuning van de klinische besluitvorming. Bovendien heeft alle wetenschappelijk bewijs enkel betrekking op hun gebruik als tweede stap, na een klinische evaluatie. Hun geïsoleerd gebruik zou de klinische beoordeling niet verbeteren en kan zelfs leiden tot een toename van het aantal CT-scans.

3. We bevelen het meten van biomarkers niet aan bij:

- a. Patiënten bij wie de meting niet kan worden uitgevoerd binnen de termijn vermeld in de vergunning voor het in de handel brengen.

Motivering: De vergunning voor commerciële tests is alleen geldig voor gebruik binnen een bepaalde tijd (6 tot 12 uur na het trauma, afhankelijk van de test).

- b. Patiënten van 65 jaar of ouder.

Motivering: De zeer lage specificiteit van biomarkers in deze leeftijdsgroep beperkt het nut van de test. Er lopen echter studies bij deze populatie, ook over de aanpassing van de

^c Het KCE blijft als enige verantwoordelijk voor de aanbevelingen.

drempelwaarden van de test voor ouderen. Deze aanbeveling moet dan ook worden herzien wanneer de resultaten beschikbaar zijn. Zie het wetenschappelijk rapport voor meer informatie.

- c. Patiënten met tekenen of symptomen die een CT-scan vereisen, ongeacht de resultaten van de biomarkertest.

Motivering: In dit geval zouden de resultaten van de biomarkertest niets veranderen aan de verdere aanpak (geen vermindering van het aantal CT-scans) en ze zouden zelfs de (laboratorium)kosten kunnen verhogen.

- d. Patiënten met polytrauma.

Motivering: Er is geen wettelijke uitsluiting, maar het wetenschappelijke bewijs is beperkt. Hoewel de door de FDA goedgekeurde indicaties patiënten met polytrauma of extracranieel trauma's niet uitsluiten, omvatten de pivotale studies relatief weinig patiënten met ernstig polytrauma. Extracranieel trauma kan de biomarkerniveaus verhogen, waardoor de specificiteit daalt. Bij polytrauma wordt de beslissing om een CT-scan uit te voeren meestal gebaseerd op andere factoren (behoefte aan beeldvormend onderzoek in meerdere delen van het lichaam).

- e. Patiënten met een bloedstollingsstoornis of die antistollingsmiddelen gebruiken.

Motivering: Een verhoogd risico op bloedingen is de belangrijkste bijwerking van een antistollingsbehandeling. Een CT-scan is daarom aangewezen.

Aan de minister van Volksgezondheid en Sociale Zaken en de betrokken RIZIV-commissies:

- 4. Wij bevelen aan om een tijdelijke terugbetaling van het gebruik van biomarkers (eiwit S100 β of GFAP+UCH-L1) te overwegen, wanneer deze deel uitmaken van een gevalideerd algoritme (zie aanbeveling 3). Deze tijdelijke terugbetaling moet expliciet gekoppeld worden aan een vooraf geplande, gestructureerde evaluatie in reële omstandigheden, zodat alle relevante gegevens (impact op het gebruik van CT-scans en de daarmee gepaard gaande kosten) worden verzameld (zie aanbeveling 5).

Deze evaluatie moet beëindigd zijn vooraleer te beslissen over een eventuele definitieve terugbetaling.

Aan de onderzoekswereld:

- 5. Het gebruik van deze biomarkers (GFAP+UCH-L1 of proteïne S100 β) moet in reële omstandigheden in België worden onderzocht (zie aanbeveling 4).

Motivering: Uit diagnostische studies met bewijs van matige tot lage kwaliteit blijkt dat het gebruik van biomarkers het aantal onnodige CT-scans met ongeveer 30 % kan verminderen. De extrapolatie van deze resultaten naar de klinische praktijk in België is echter nog niet gevalideerd, en daarom is een evaluatie nodig met ook het volgende.

- a. Een analyse van de kosten van het gebruik van gevalideerde klinische algoritmen in combinatie met ofwel een GFAP+UCH-L1-test, ofwel met het S100 β -eiwit. De analyse moet alle relevante kosten berekenen, zoals die van de follow-up (bv. als er geen hersenletsel wordt vastgesteld), van de implementatie van nieuwe diagnostische platforms en van de opleiding van personeel.
- b. Een analyse van de impact op de organisatie van ziekenhuisdiensten, en van de aanvaardbaarheid en het effectieve gebruik van klinische algoritmen en biomarkers door klinici, en mogelijke belemmeringen voor een grootschalige invoering.



6. We bevelen ook aan om de relevantie van deze biomarkers bij de volgende leeftijdsgroepen verder te evalueren:

- a. Kinderen jonger dan 18 jaar.

Motivering: Tot op heden zijn er weinig (maar veelbelovende) studies bij deze populatie uitgevoerd. Er loopt momenteel een grootschalig Europees onderzoek (BRAIN12 Paediatric, n = 2880). Zie het wetenschappelijk rapport voor meer informatie.

- b. Patiënten van 65 jaar en ouder.

Motivering: In deze populatie zijn al nieuwe drempelwaarden voor de testresultaten onderzocht en deze lijken veelbelovend. Ze moeten echter worden verduidelijkt om de specificiteit van de biomarkers in deze zeer betrokken populatie te verbeteren. Er loopt momenteel een grootschalige Europese studie (BRAIN12ELDER, n=2850). Zie het wetenschappelijk rapport voor meer informatie.



COLOFON

Titel:	Gebruik van bloedbiomarkers om een hersenletsel na licht hoofdtrauma uit te sluiten – Synthese
Auteurs:	Lorena San Miguel (KCE), Dominique Roberfroid (KCE), Vicky Jespers (KCE)
Wetenschappelijk directeur:	Ann Van den Bruel (KCE)
Programma manager:	Nathalie Swartenbroekx (KCE)
Expert gezondheidsinformatie :	Nicolas Fairon (KCE)
Enquête logistiek, data extractie, transformatie en upload:	Carl Devos (KCE)
Redactie synthese:	Emily Van Coolput (KCE); Gudrun Briat (KCE)
Externe experts en stakeholders:	Bart Depreitere (UZ Leuven), Ives Hubloue (Vrije Universiteit Brussel (VUB)), Aurélie Ladang (Université de Liège (ULiège)), Stefano Malinverni (Centre hospitalier universitaire Saint-Pierre (CHU Saint-Pierre)), Francisco Moya Torrecilla (Vithas Xanit International Hospital, Spanje), Vincent Sapin (Centre hospitalier universitaire Clermond-Ferrand, Frankrijk (CHU Clermond-Ferrand)), Patrick Van de Voorde (Belgian Society of Emergency and Disaster Medicine (BeSEDiM)), Philip Verdonck (Universitair Ziekenhuis Antwerpen (UZA))
Externe validatoren:	András Büki (Örebro University, Zweden), Andrew Maas (Center-TBI, (UZA)), Sophie Richter (University of Cambridge, Verenigd Koninkrijk)
Acknowledgements:	Wij bedanken alle experts die aan ons onderzoek hebben deelgenomen. We bedanken ook de volgende personen voor hun waardevolle bijdrage aan ons onderzoek: Elena Costa (KCE), Vaibhav Garud (bioMérieux), Laura Guajardo (Abbott Diagnostics, Spanje), Célia Primus (KCE), Kristel Rülle (Abbott Diagnostics, België) en Helena Van Deynse (KCE).
Belangen experts:	KCE Het KCE is een federale instelling die wordt gefinancierd door het RIZIV, door de Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu en door de Federale Overheidsdienst Sociale Zekerheid. De opdracht van het KCE bestaat erin de beleidsmakers te adviseren over beslissingen inzake gezondheidszorg en ziekteverzekering op basis van wetenschappelijk en objectief onderzoek. Het moet de best mogelijke oplossingen identificeren en belichten, in het kader van een toegankelijke en kwaliteitsvolle gezondheidszorg, rekening houdend met de groeiende vraag en de budgettaire beperkingen. Het KCE heeft geen belangen in bedrijven (commerciële of niet-commerciële, d.w.z. ziekenhuizen en universiteiten), verenigingen (bv. beroepsverenigingen, vakbonden), personen of organisaties (bv. lobbygroepen) die door de uitvoering van de aanbevelingen positief of negatief (financieel of anderszins) zouden kunnen worden beïnvloed. Alle experts die betrokken waren bij het schrijven van het verslag of het peer-reviewproces hebben een belangenverklaring ingevuld. Informatie over mogelijke belangenconflicten staat in de



colofon van dit verslag. Alle leden van het team van KCE-experten leggen jaarlijks een belangenverklaring af en nadere gegevens daarover zijn op verzoek verkrijgbaar.

Gemelde belangen:

Alle experts en stakeholders die geraadpleegd werden voor dit rapport, werden geselecteerd omwille van hun betrokkenheid bij het onderwerp van deze studie. Daarom hebben zij per definitie mogelijk een zekere graad van belangenconflict.

Layout:

Ine Verhulst

Disclaimer:

- De externe experts 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:

29 januari 2026

Project nummer:

2023-11

Domein:

Health Technology Assessment (HTA)

MeSH:

Brain Injuries, Traumatic; Biomarkers; Diagnostic Tests

NLM classificatie:

WL 354 (brain injuries)

Taal:

Nederlands

Formaat:

Adobe® PDF™ (A4)

Wettelijk depot:

D/2026/10.273/11

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, Roberfroid D, Jespers V. Gebruik van bloedbiomarkers om een hersenletsel na licht hoofdtrauma uit te sluiten –Synthese. Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2026. KCE Reports 415As. <https://doi.org/10.57598/R415AS>.

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