

Handläggning av lätta skallskador med hjälp av ett blodprov

S100B-analys kan minska antalet DT-undersökningar och inläggningar



JOHAN UNDÉN, leg läkare, med dr, anesthesi- och intensivvårdskliniken, Länssjukhuset i Halmstad joohan.unden@lthalland.se
TOR INGEBRIGTSEN, professor, neurokirurgisk avdelning, Institutet för klinisk medicin, Universitetet

i Tromsø, Norge
tor.ingebriksen@unn.no
BERTIL ROMNER, professor, neurokirurgiska kliniken, Rigshospitalet, Köpenhamn, Danmark bertil.romner@rh.dk

Totalt 75 sjukhus i Sverige handlägger patienter med skallskador [1, 2]. Dessa skador svarar för en betydande del av mortalitet och morbiditet hos vuxna [3], och skallskador är den vanligaste orsaken till död hos unga individer [4].

Lätta skallskador, ofta benämnda »commotio cerebri» eller »hjärnskakning», svarar för upp till 95 procent av skallskadorna [5, 6]. Handläggningen i dag består av datortomografi (DT) eller inläggande observation.

Riktlinjer för handläggning vid lätta skallskador har introducerats [7] och utvärderats med avseende på säkerhet [8] och hälsoekonomi [9], men riktlinjerna har varit under diskussion de senaste åren [10]. Riktlinjerna varierar mellan olika sjukhus vad gäller handläggning av såväl barn som vuxna med lätt skallskada [11, 12].

I en medicinsk kommentar i Läkartidningen år 2000 framförde vi möjligheten att använda en blodprovsanalys av proteinet S100B för screening av patienter med lätta skallskador [13]. Sedan dess har flertalet vetenskapliga studier visat proteinets potential hos denna patientgrupp.

Definition av lätt skallskada

Det finns många olika klassifikationer av lätt skallskada, där alla har målet att stratifiera skallskadade patienter i olika grupper efter risk för utveckling av akuta intrakraniella komplikationer. Dessa komplikationer är endast kliniskt relevanta i akutskedet om de kräver specifik behandling (i första hand akut neurokirurgi). Den lindrigaste skallskadan, ofta benämnd minimal skallskada, innebär ingen risk för relevant intrakraniell komplikation, medan svår skallskada är förenad med en betydande komplikationsrisk [7]. Däremellan finns lätt skallskada, där handläggningen historiskt sett varit omdiskuterad och varierande, som i dag är förenad med betydande överdiagnostik.

De flesta definitioner av lätt skallskada inkluderar en kortare tids medvetlöshet och/eller amnesi samt bedömning av vakenhetsgrad på akutmottagning. År 1995 presenterade Stein och Spettell sin definition [14] baserad på 25 000 patienter, där Glasgow Coma Scale (GCS) 14–15 (motsvarande Reaction Level Scale [RLS] 1–2) ingick i kriterierna för lätt skallskada. Denna anses rimlig, eftersom patienter som enligt denna klassifikation har en lätt skallskada har låg men ändå betydelsefull risk för kliniskt viktiga intrakraniella komplikationer.

Definitionen från Stein och Spettell har därför använts i de handläggningsrekommendationer från Scandinavian Neuro-

trauma Committee (SNC), vilka publicerades i Läkartidningen år 2000 [7].

Nuvarande handläggning

Riktlinjer visar alltid en balans mellan sensitivitet och specificitet och, mer relevant, positivt och negativt prediktivt värde (PPV respektive NPV). Behovet av högt PPV (med lägre NPV) eller högt NPV (med lägre PPV) beror på sjukdomens natur och den önskade effekten avseende handläggning. Hos den aktuella patientgruppen är ett högt NPV viktigt, dvs att man med hög säkerhet kan utesluta intrakraniell komplikation efter lätt skallskada. Detta medför ett lägre PPV, vilket i klinisk praxis innebär en beräknad överdiagnostik.

Denna överdiagnostik får accepteras, inom rimliga gränser, för att uppnå målet att inte missa potentiellt livshotande komplikationer. Risken för dessa komplikationer efter lätt skallskada är låg, i litteraturen cirka 1 procent för relevant neurokirurgiskrävande intrakraniell komplikation och 5–10 procent för patologiskt DT-fynd [5, 15].

Den viktigaste kliniska frågan i akutskedet är om man ska utföra kranie DT på patienter med lätt skallskada eller om dessa bör läggas in för observation. SNCs rekommendationer är att patienter med lätt skallskada ska genomgå DT, och om denna visar normala fynd kan patienten skickas hem [7]. Inläggning för observation är ett andrahandsalternativ, eftersom detta är mer resurskrävande [16] och rent medicinskt sett inte är bättre än DT, vilket nyligen bekräftades i en prospektiv, randomiserad svensk studie [9]. Eftersom komplikationsfrekvensen efter lätt skallskada är låg, innebär aktuella riktlinjer att flertalet DT-undersökningar visar normala fynd.

Mindre barn är svårundersökta, och anamnesens kvalitet kan inte jämföras med vuxnas på grund av samarbets- och kommunikationsproblem och den indirekta information som fås via anhöriga. DT-undersökning och övervakning av mindre barn på avdelning kan innebära praktiska svårigheter, som inte förekommer hos vuxna. Strålningsaspekten är viktig, och den har blivit mer aktuell efter en rapport om att DT-undersökning

■ SAMMANFATTAT

Risken för kliniskt relevant akut komplikation efter lätt skallskada (även benämnd »hjärnskakning» eller »commotio») är låg.

Trots ett flertal prospektiva studier råder oenighet om hur patienter med lätt skallskada ska handläggas initialt, och överdiagnostiken är i dag betydande.

Rekommenderad handläggning, dvs datortomografi av skallen alternativt inläggning

för observation, är förenad med nackdelar.

Serumanalys av hjärnskade-markören S100B, som komplement till befintliga riktlinjer, kan med hög säkerhet identifiera patienter som inte behöver genomgå DT eller läggas in för observation.

Införande av S100B kan reducera DT-användning efter lätt skallskada med 30 procent, vilket ger hälsoekonomiska vinster.

TABELL I. Sammanfattning av sex studier [33–38] av serum-S100B-nivåer och DT-undersökningar efter lätt skallskada. Tabellen visar beräknad sensitivitet (sens), specificitet (spec), positivt prediktivt värde (PPV) och negativt prediktivt värde (NPV). Totalt tre patienter med normal S100B-nivå uppvisade patologiskt fynd vid DT. Dessa fynd var dock lindriga (traumatisk subaraknoidalblödning, okomplicerad skallbensfissur respektive minimal hjärnkontusion), och inte i något fall krävdes neurokirurgisk behandling. Införandet av S100B skulle medföra reducering av DT-undersökningar med 32 procent.

	DT-fynd		Totalt	Prediktivt värde
	Patologiskt	Normalt		
S100B				
+ ($\geq 0,10 \mu\text{g/l}$)	161	1 173	1 334	PPV=12 %
– ($< 0,10 \mu\text{g/l}$)	3	621	624	NPV>99,5 %
Totalt	164	1 794	1 958	
Sens/spec	Sens=98 %	Spec=35 %		
DT-reducering, %			32	

medför strålning som kan ge skadliga seneffekter hos mindre barn [17]. Lätta skallskador hos barn bör därför handläggas med anpassade riktlinjer inkluderande striktare indikation för DT samt reducerad stråldos.

Nya riktlinjer

För att försöka reducera DT-användning/sjukhusinläggning har flera forskningsgrupper vidareutvecklat existerande riktlinjer. Resultatet är riktlinjer baserade på anamnes och klinisk undersökning, såsom Canadian CT Head Rule (CCHR), New Orleans Criteria (NOC), CT in Head Injury Patients (CHIP) och National Institute for Clinical Excellence (NICE) [18–21]. I teorin skulle dessa riktlinjer kunna identifiera patienter med kliniskt relevanta intrakraniella komplikationer med hög säkerhet och kunna reducera DT-användningen med 12–46 procent.

I en omfattande utvärdering noterades dock att 1 av 10 läkare ansåg att CCHR- och NOC-riktlinjerna var obehagliga att applicera på vissa patienter och att 1 av 20 läkare misstolkade riktlinjerna genom att inte beställa DT när denna undersökning var indicerad [22]. Riktlinjer har begränsad effekt på läkarens handläggning [23], framför allt då riktlinjerna är baserade på subjektiva parametrar som anamnestagning och klinisk bedömning. Dessutom är 30–50 procent av skallskadade patienter etylpåverkade [24], vilket ytterligare försvårar anamnesupptagning, klinisk undersökning och den vidare handläggningen.

Hjärnskademarkörer

Blodprov hjälper oss i den kliniska vardagen att diagnostisera eller bedöma risk för sjukdomar. Även om inget kan ersätta den

kliniska bedömningen kan blodprov tillföra objektiva hjälpmedel att handlägga patienter. Kända exempel på sådana blodprov är D-dimer vid handläggning av ventrombos, kreatinkinas (CK) för muskelskada, amylas för bukspottskörtelskada och alaninaminotransferas (ALAT) för leverskada.

S100B är ett protein som huvudsakligen finns i stödjevävnaden (glia) i hjärnan och som läcker ut via blod–hjärnbarriären vid hjärnskada [25, 28]. S100B finns i låga nivåer hos friska personer (övre 95-procentsreferensintervallet = $0,10 \mu\text{g/l}$), uppkommer snabbt i blod efter en skallskada och har en halveringstid på cirka 30–90 minuter [29]. Möjligheten att använda S100B som markör vid handläggning av patienter med lätt skallskada rapporterades redan 1995 [30].

Införandet av hjärnskademarkören S100B har i sex studier, omfattande cirka 2 000 prospektivt inkluderade patienter med lätt skallskada, visat att markören kan användas för att selektera vilka patienter som inte behöver genomgå DT-undersökning [31–36]. NPV (med S100B $\leq 0,10 \mu\text{g/l}$ inom 3 timmar efter skadetillfället) var 99,5 procent för alla typer av patologiska DT-fynd (Tabell I) och 100 procent för kliniskt relevanta DT-fynd och/eller behov av akut neurokirurgi.

Med hjälp av S100B är det möjligt att teoretiskt reducera DT-användning med >30 procent med bibehållen säkerhet. Dessa siffror är jämförbara med, om inte bättre än, de kliniska riktlinjer som diskuterats tidigare (Tabell II). S100B är dessutom fri från subjektiva analysfel och påverkas inte av den skallskadade patientens alkoholhalt [35, 37, 38].

En praktiskt användbar serummarkör kräver analysmöjlighet dygnet runt och snabb svarstid. I dag finns apparatur för S100B-analys på flertalet akutsjukhus i Sverige. Analystiden för S100B är 30–45 minuter exklusive tid för transport och hantering. Denna analys tid är jämförbar med den för etablerade blodprov som C-reaktivt protein (CRP). En S100B-analys beställd som akutprov kostar cirka 150–215 kronor, DT-undersökning kostar 1 500–2 200 kronor och ett vård dygn 5 500–7 700 kronor [9]. Den potentiella hälsoekonomiska vinsten är därför uppenbar.

Specificiteten för S100B är låg. Förhöjda nivåer av S100B har påvisats i samband med benfrakturer [39] och multitrauman [40] utan påvisbara hjärnskador, vilket begränsar PPV. Hög sensitivitet och högt NPV för intrakraniell komplikation efter lätt skallskada gör att S100B kan användas för att utesluta dessa komplikationer med hög säkerhet.

Möjligheten att med S100B upptäcka epidurala blödningar har ifrågasatts, eftersom dessa inte är förenade med hjärnparenkymskada utan är en extradural blödning. Samtliga epiduralblödningar i refererade studier har haft S100B $> 0,10 \mu\text{g/l}$. Bland cirka 2 000 patienter fann man 3 fall med patologiska DT-fynd med S100B under $0,10 \mu\text{g/l}$. Ingen av dessa 3 patienter behövde behandling (1 fall med traumatisk subaraknoidalblöd-

TABELL II. Jämförelse mellan införandet av S100B och olika riktlinjer för att reducera DT-undersökningar efter lätt skallskada. Tabellen visar sensitivitet (sens), specificitet (spec), positivt prediktivt värde (PPV) och negativt prediktivt värde (NPV) för kliniskt relevant komplikation (enligt CCHR [18]) alternativt patologiskt DT-fynd. Tabellen visar att införandet av S100B är jämförbart med eller bättre än hittills rapporterade riktlinjer för DT-reducering. (CCHR = Canadian CT Head Rule; NOC = New Orleans Criteria; CHIP = CT in Head Injury Patients.)

Metod, referens	DT-reducering, %	Kliniskt relevant komplikation				Patologiskt DT-fynd			
		NPV	PPV	Sens	Spec	NPV	PPV	Sens	Spec
CCHR [18]	46	99,7	15	98	50	–	–	–	–
NOC [19]	23	–	–	–	–	100	8	100	25
CHIP [20]	30	100	8	100	30	98,5	10	94	32
S100B [33–38]	32	100	–	100	–	99,5	12	98	35

ning, 1 fall med minimal hjärnkontusion, 1 fall med okomplimerad skallfissur). Dessa tre komplikationer skulle inte räknas som kliniskt relevanta enligt CCHR [18]. En tidigare studie har visat att S100B har högre sensitivitet för detektion av hjärnskada än DT [41].

På grund av nämnda svårigheter avseende handläggningsrutiner hos barn är nya objektiva bedömningsverktyg värdefulla. Barn har högre serumnivå av S100B än vuxna [42], vilket innebär ett högre referensintervall. Hjärnskademarkörer hos barn har inte studerats i samma omfattning som hos vuxna. Fördjupande studier har därför initierats, där även möjligheten till S100B-analys genom kapillärprov undersöks.

Andra hjärnskademarkörer har studerats efter skallskada. Neuronspecifikt enolas (NSE) har inte visat sig vara tillförlitligt [35, 43]. »Glial fibrillary acidic protein« (GFAP) har potential vad gäller hög sensitivitet och sannolikt högre specificitet än S100B [44, 45], men ytterligare studier behövs. I framtiden finns sannolikt en blodprovspanel av hjärnskademarkörer där man även skulle kunna skilja på olika typer av hjärnskada.

Denna rapport visar att S100B kan utesluta akuta intrakraniella komplikationer efter lätt skallskada och därigenom redu-

cera behovet av DT-undersökning. Baserat på refererade studier [31-36] ska provtagning för S100B göras inom 3 timmar från skadetillfället vid lätt skallskada. Detta innefattar patienter utan riskfaktorer, med kortare medvetstlöshet/amnesi, RLS 1-2 på akutmottagningen och utan fokalneurologiska fynd [7]. I den kliniska vardagen finns dock patientgrupper (patienter med hög ålder, kränkningar, epileptiska anfall, frakturer m m) som oavsett S100B-nivå måste läggas in för vidare observation av praktiska skäl.

Inget kliniskt verktyg eller test är 100-procentigt, och S100B-analys kan likställas med andra diagnostiska test. Den sammanfattande bedömningen, innefattande anamnes och neurologstatus med bedömning av RLS-grad, är avgörande vid handläggning av lätta skallskador. S100B-analys ersätter inte den kliniska bedömningen, utan är ett objektiva komplement till existerande riktlinjer.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på lakartidningen.se

REFERENSER

- af Geijerstam JL, Britton M, Mebius C. Management of minor head injuries in emergency departments in Sweden. Time for a new strategy? Eur J Surg. 2000;166(7):526-9.
- Cassidy JD, Carroll LJ, Peloso PM, Borg J, von Holst H, Holm L, et al; WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. 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.
- Romner B, Ingebrigtsen T, Kock-Jensen C. Skandinaviska riktlinjer för omhändertagande av skallskador. Evidensbaserad handläggning av minimala, lätta och medelsvåra skallskador. Läkartidningen. 2000; 97:3186-92.
- Norlund A, Marké LA, af Geijerstam JL, Oredsson S, Britton M; OCTOPUS Study. Immediate computed tomography or admission for observation after mild head injury: cost comparison in randomised controlled trial. BMJ. 2006;333 (7566):469.
- af Geijerstam JL, Oredsson S, Britton M; OCTOPUS Study Investigators. Medical outcome after immediate computed tomography or admission for observation in patients with mild head injury: randomised controlled trial. BMJ. 2006;333 (7566):465.
- Åstrand R, Undén J, Bellner J, Romner B. Barn med lätta skallskador handläggs olika vid svenska sjukhus. Läkartidningen. 2007;104:318-20.
- Hall P, Adami HO, Trichopoulos D, Pedersen NL, Lagiou P, Ekblom A, et al. Effect of low doses of ionising radiation in infancy on cognitive function in adulthood: Swedish population based cohort study. BMJ. 2004;328(7430):19.
- Stiell IG, Wells GA, Vandemheen K, Clement C, Lesiuk H, Laupacis A, et al. The Canadian CT Head Rule for patients with minor head injury. Lancet. 2001;357(9266):1391-6.
- Haydel MJ, Preston CA, Mills TJ, Luber S, Blaudeau E, DeBlieux PM. Indications for computed tomography in patients with minor head injury. N Engl J Med. 2000;343(2):100-5.
- Smits M, Dippel DW, Steyerberg EW, de Haan GG, Dekker HM, Vos PE, et al. Predicting intracranial traumatic findings on computed tomography in patients with minor head injury: the CHIP prediction rule. Ann Intern Med. 2007;146(6):397-405.
- Yates DW. The NICE head injury guidelines. Emerg Med J. 2003;20 (2):117.
- Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. JAMA. 1999;282(15):1458-65.
- Parry-Jones BL, Vaughan FL, Miles Cox W. Traumatic brain injury and substance misuse: a systematic review of prevalence and outcomes research (1994-2004). Neuropsychol Rehabil. 2006;16(5):537-60.
- Muller K, Townend W, Biasca N, Undén J, Waterloo K, Romner B, et al. S100B serum level predicts computed tomography findings after minor head injury. J Trauma. 2007; 62(6):1452-6.
- Biberthaler P, Linsenmeier U, Pfeiffer KJ, Kroetz M, Mussack T, Kanz KG, et al. Serum S-100B concentration provides additional information for the indication of computed tomography in patients after minor head injury: a prospective multicenter study. Shock. 2006;25(5):446-53.
- Poli-de-Figueiredo LF, Biberthaler P, Simao Filho C, Hauser C, Mutschler W, Jochum M. Measurement of S-100B for risk classification of victims sustaining minor head injury - first pilot study in Brazil. Clinics. 2006;61(1):41-6.
- Biberthaler P, Mussack T, Wiedemann E, Kanz KG, Koelsch M, Gippner-Steppert C, et al. Evaluation of S-100b as a specific marker for neuronal damage due to minor head trauma. World J Surg. 2001;25 (1):93-7.
- Mussack T, Biberthaler P, Kanz KG, Heckl U, Gruber R, Linsenmaier U, et al. Immediate S-100B and neuron-specific enolase plasma measurements for rapid evaluation of primary brain damage in alcohol-intoxicated, minor head-injured patients. Shock. 2002;18(5):395-400.
- Ingebrigtsen T, Romner B, Marup-Jensen S, Dons M, Lundqvist C, Bellner J, et al. The clinical value of serum S-100 protein measurements in minor head injury: a Scandinavian multicentre study. Brain Inj. 2000;14(12):1047-55.
- Gazzolo D, Michetti F, Bruschettini M, Marchese N, Lituanian M, Mangraviti S, et al. Pediatric concentrations of S100B protein in blood: age- and sex-related changes. Clin Chem. 2003;49(6 Pt 1):967-70.

Läsarkommentar. Gå in på lakartidningen.se och ge dina kommentarer i direkt anslutning till våra artiklar.

Utmanande saklig

Läkartidningen