

# S100B sammenliknet med CT ved lettere hodeskader

Rapport fra Kunnskapssenteret nr 23-2014

Hurtig metodevurdering



 kunnskapssenteret

Denne publikasjonen er en hurtig metodevurdering, som er et av produktene i Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Problemstillingen er om man kan benytte serummarkøren S100B til diagnostisering av lettere hodeskader i stedet for CT (computer tomografi), basert på vurdering av effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet. Kunnskapssenteret har vurdert dokumentasjon sendt inn fra en produsent/leverandør av medisinsk utstyr. • Hodeskader kan oppstå av mange ulike årsaker og hos personer i alle aldre. Hodeskader kan klassifiseres på flere ulike måter, for eksempel basert på Glasgow Coma Score (GCS), tap av bevissthet og andre kliniske parametere. Tiltakene som gjøres for pasientene varierer avhengig av alvorlighetsgrad. • Kunnskapssenteret konkluderer med at foreliggende dokumentasjon av S100B sammenliknet med CT for pasienter med lettere hodeskader ikke nødvendigvis gir identisk utfall for pasientene. Basert på tilgjengelig dokumentasjon kan vi ikke utelukke at man i sjeldne tilfeller kan overse alvorlige, behandlingstrengende skader. • Det er stor usikkerhet knyttet til valg av analysetype, faktiske kostnader for

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten  
Postboks 7004, St. Olavs plass  
N-0130 Oslo  
(+47) 23 25 50 00  
www.kunnskapssenteret.no  
Rapport: ISBN 978-82-8121-893-2 ISSN 1890-1298

nr 23-2014



kunnskapssenteret

helsetjenesten og organisatoriske endringer. Vi vurderer derfor at spørsmålet om hvorvidt S100B er kostnadseffektivt i norsk setting sammenliknet med CT for å diagnostisere pasienter med lettere hodeskader ikke kan besvares på bakgrunn av innsendt dokumentasjon.

<b>Tittel</b>	S100B sammenliknet med CT ved lettere hodeskader
<b>English title</b>	S100B compared to CT for minor head injuries
<b>Institusjon</b>	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
<b>Ansvarlig</b>	Magne Nylenna, direktør
<b>Forfattere</b>	Ringerike, Tove, prosjektleder, <i>seniorforsker, Kunnskapssenteret</i> Nevjar, Janicke, <i>helseøkonom, Kunnskapssenteret</i> Jimenez, Enrique, <i>helseøkonom, Kunnskapssenteret</i> Harboe, Ingrid, <i>forskningsbibliotekar, Kunnskapssenteret</i> Klemp, Marianne, <i>seksjonsleder, Kunnskapssenteret</i>
<b>ISBN</b>	978-82-8121-893-2
<b>ISSN</b>	1890-1298
<b>Rapport</b>	Nr 23 – 2014
<b>Prosjektnummer</b>	1005
<b>Publikasjonstype</b>	Hurtig metodevurdering
<b>Antall sider</b>	30 (36 inklusiv vedlegg)
<b>Oppdragsgiver</b>	Bestillerforum RHF
<b>Emneord(MeSH)</b>	Tomography, s100 proteins
<b>Sitering</b>	Ringerike T, Nevjar J, Jimenez E, Harboe I, Klemp M. S100B sammenliknet med CT ved lettere hodeskader. Rapport fra Kunnskapssenteret nr. 23–2014. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2014.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Kunnskapssenteret er formelt et forvaltningsorgan under Helse- direktoratet, men har ingen myndighetsfunksjoner og kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Kunnskapssenteret vil takke Gunhild Hagen, Maria Knoph Kvamme, Vigdis Laurak, Sverre Landaas, Mads Aarhus og Rein Knoph for å ha gitt innspill i dette prosjektet. Kunnskapssenteret tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten  
Oslo, oktober 2014

---

# Sammendrag

## Bakgrunn

Denne publikasjonen er en hurtig metodevurdering, som er et av produktene i Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Problemstillingen er om man kan benytte serummarkøren S100B til diagnostisering av lettere hodeskader i stedet for CT (computer tomografi), basert på vurdering av effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet. Kunnskapssenteret har vurdert dokumentasjon sendt inn fra en produsent/leverandør av medisinsk utstyr.

Hodeskader kan oppstå av mange ulike årsaker og hos personer i alle aldre. Hodeskader kan klassifiseres på flere ulike måter, for eksempel basert på Glasgow Coma Score (GCS), tap av bevissthet og andre kliniske parametere. Tiltakene som gjøres for pasientene varierer avhengig av alvorlighetsgrad.

## Vurdering av dokumentasjonsgrunnlag

Roche Diagnostics har gjort begrunnede begrensinger i problemstillingen. Deres dokumentasjon gjelder voksne pasienter uten risikofaktorer med hodeskade klassifisert med Glasgow Coma Scale, score 14 eller 15, og med mistenkt/bekreftet bevissthetstap eller minst to tilfeller av brekninger med oppkast. I tilsendt dokumentasjon sammenliknes analyse av serummarkøren S100B (etterfulgt av CT for de hvor analysen viser  $\geq 10\mu\text{g/L}$  S100B) med CT for alle.

Innsendt dokumentasjon er basert på forslag til nye skandinaviske retningslinjer for håndtering av lette og moderate hodeskader hos voksne, publisert av Scandinavian Neurotrauma Committee (SNC) i 2013, samt dokumentasjon på diagnostisk nøyaktighet av S100B sammenliknet med CT.

Kunnskapssenteret har utført et eget litteratursøk etter relevante publikasjoner og vurdert dette opp mot innsendt dokumentasjon. Resultatene for diagnostisk nøyaktighet innsendt av Roche Diagnostics stemmer godt overens med resultater publisert av andre. Estimatene på diagnostisk nøyaktighet viser at S100B har i underkant av 100 % evne til å oppdage hodeskader sammenliknet med CT. Roche Diagnostics har lagt til grunn at tilnærmingen ikke overser alvorlig behandlingstrengende skader. Basert på tilgjengelig dokumentasjon kan vi imidlertid ikke utelukke at det kan forekomme i sjeldne tilfeller.

Estimatene viser at ved foreslått cut-off nivå, vil mange pasienter få en positiv test basert på S100B analysen, men vise seg å ha negativt resultat i påfølgende CT undersøkelse. Det betyr at selv om man kan utelukke hodeskade hos noen pasienter basert på måling av S100B, vil det fremdeles være behov for bekreftende CT av mange pasienter.

Innsendt dokumentasjon for vurdering av kostnadseffektivitet er en kostnadsminimeringsanalyse. Roche Diagnostics begrunner valg av analyse med antakelsen de gjør om likt utfall for pasientene uavhengig av metode. Analysen viser en besparelse på om lag 0,8 millioner kroner ved å innføre S100B.

Kunnskapssenterets gjennomgang av klinisk dokumentasjon har vist at en i sjeldne tilfeller kan overse hodeskader ved bruk av S100B. Kunnskapssenteret mener derfor at forutsetningen om likt utfall for pasientene ikke er oppfylt og at en kostnadsminimeringsanalyse ikke er tilstrekkelig for å vurdere kostnadseffektivitet i dette tilfellet. Dette fordi en med denne analysetypen ikke får tatt høyde for konsekvenser av falske positive pasienter som må avklares med påfølgende CT-undersøkelse og eventuelle ubehandlede hodeskader.

Skulle man se bort fra de små forskjellene og godta forutsetningen om at de to tiltakene gir samme utfall for pasienten, mener Kunnskapssenteret at det likevel er mangler i den økonomiske analysen. Flere andre forhold som behov for omstilling, logistiske utfordringer og utfordringer knyttet til etterlevelse av retningslinjer, burde vært belyst. Samlet betyr dette at den innsendte analysen ikke gir tilstrekkelig informasjon til å konkludere om S100B er et kostnadseffektivt alternativ sammenliknet med CT for disse pasientene.

CE merkingen til S100B fra Roche Diagnostics sier «som en hjelp ved monitorering av pasienter etter potensiell hjerneskade sammen med kliniske opplysninger og billeddiagnostikk». Pasientene som har S100B nivå under fastsatt cut-off nivå blir vurdert ut fra kliniske opplysninger, men vil ikke gjennomgå billediagnostikk. Kunnskapssenteret har ikke vurdert juridiske tolkninger og følger av dette.

## **Konklusjon**

Kunnskapssenteret konkluderer med at foreliggende dokumentasjon av S100B sammenliknet med CT for pasienter med lettere hodeskader ikke nødvendigvis gir identisk utfall for pasientene. Basert på tilgjengelig dokumentasjon kan vi ikke utelukke at man i sjeldne tilfeller kan overse alvorlige, behandlingstrengende skader.

Det er stor usikkerhet knyttet til valg av analysetype, faktiske kostnader for helsetjenesten og organisatoriske endringer. Vi vurderer derfor at spørsmålet om hvorvidt S100B er kostnadseffektivt i norsk setting sammenliknet med CT for å diagnostisere pasienter med lettere hodeskader ikke kan besvares på bakgrunn av innsendt dokumentasjon.

---

## Main findings (in English)

The Norwegian Knowledge Centre for the Health Services (NOKC) has considered evidence submitted from a producer / supplier of medical equipment. The issue was whether it would be advisable to use the serum marker S100B in the diagnosis of minor head injuries instead of CT, based on evaluation of efficacy, safety and cost effectiveness.

Roche Diagnostics submitted evidence and made reasonable changes in the intended use. Estimates of diagnostic accuracy shows that the ability of S100B to discover head injuries is likely to be slightly less than 100% compared with CT. This means that there may be patients with head injuries not detected by measurement of S100B.

Submitted documentation for evaluation of cost-effectiveness is a cost-minimization analysis. The analysis assumes that clinical outcomes for the patients would be the same irrespective of being diagnosed using CT or the new alternative, S100B and selected CT. NOKC believes a switch from evaluation with CT to S100B analysis may lead to organizational changes for example reallocation of personnel. This is not considered in the submission.

NOKC concludes that S100B compared with CT for patients with minor head injury does not necessarily give identical results. Therefore, the results of the submitted documentation, a cost-minimization, will not fully be able to answer the question of RHA Forum (Regional Health Authorities Forum for the commissioning of HTAs).

---

# Innhold

<b>SAMMENDRAG</b>	<b>2</b>
<b>MAIN FINDINGS (IN ENGLISH)</b>	<b>4</b>
<b>INNHold</b>	<b>5</b>
<b>FORORD</b>	<b>7</b>
Hva er hurtig metodevurdering	7
Beslutningsspørsmål/Oppdrag	7
Logg/Saksgang	8
Prosjektgruppe	8
<b>BAKGRUNN</b>	<b>9</b>
Klassifisering og omfang av hodeskader	9
Beskrivelse av metoden	9
Beskrivelse av bruksområde	10
<b>VURDERING AV TILTAKETS KLINISKE DOKUMENTASJON</b>	<b>13</b>
Identifisering og utvelgelse av studier	13
Beskrivelse av inkluderte studier	15
Kritisk vurdering av inkluderte studier	16
Presentasjon av resultater	16
<b>VURDERING AV TILTAKETS KOSTNADSEFFEKTIVITET</b>	<b>20</b>
Pasientgruppen i analysen	20
Valg av sammenlikningsalternativ	20
Valg av analyse	20
Bruk av kliniske og epidemiologiske data i modellen	21
Ressursbruk	23
Budsjettkonsekvenser	23
<b>DISKUSJON</b>	<b>25</b>
<b>REFERANSER</b>	<b>28</b>
<b>VEDLEGG</b>	<b>30</b>
Vedlegg 1 – Kunnskapssenterets søkestrategier	30
Vedlegg 2 – Identifisering av litteratur (av Kunnskapssenteret)	31
Vedlegg 3 – Sjekklistor for vurdering av litteratur	34





---

# Forord

---

## Hva er hurtig metodevurdering

---

En hurtig metodevurdering er et av produktene som inngår i Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Systemet er opprettet på initiativ fra Helse- og omsorgsdepartementet (HOD) med den hensikt å samordne beslutningsprosessene for innføring av nye og kostnadskrevende metoder i helsetjenesten. Systemet har egen nettside (1).

Bestillerforum RHF vurderer innkomne forslag, og beslutter hvilke metoder de ønsker vurdert og hvilken type vurdering de ønsker. I en hurtig metodevurdering blir legemidler eller medisinsk teknisk utstyr vurdert på bakgrunn av innsendt dokumentasjon fra produsent. Produsent/leverandør som forhandler utstyr oppfordret til å sende inn dokumentasjon i tråd med «Mal for innsending av dokumentasjon for hurtig metodevurdering av medisinsk utstyr, diagnostiske tiltak, prosedyrer med videre». Kunnskapssenteret mottar og vurderer dokumentasjonspakken, men har ikke beslutningsmyndighet. Vurderingene blir publisert som en hurtig metodevurdering på Kunnskapssenterets hjemmeside, oversendes Bestillerforum RHF og deretter til et forum av RHF fagdirektører for beslutning (Beslutningsforum).

---

## Beslutningsspørsmål/Oppdrag

---

Problemstillingen i denne hurtig metodevurderingen er, om man kan benytte serummarkøren S100B til diagnostisering av lettere hodeskader i stedet for CT, basert på vurdering av effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet.

Oppdraget kom som følge av at Bestillerforum RHF 26. september 2013 behandlet et forslag innsendt fra Kunnskapssenteret; «ID 2013\_022 Serum markøren S100B som alternativ til CT ved diagnostisering av lettere hodeskader». Bestillerforum RHF ba da om en hurtig metodevurdering.

---

## Logg/Saksgang

---

26. september 2013: Bestillerforum RHF behandler forslag innsendt fra Kunnskapssenteret; ID 2013\_022 Serum markøren S100B som alternativ til CT ved diagnostisering av lettere hodeskader. De ber om en hurtig metodevurdering.
22. oktober Helsedirektoratet starter identifisering av leverandører ved hjelp av Norske Laboratorieleverandørers forening.
- Oktober-november Dialog mellom Kunnskapssenteret og potensielle leverandører.
9. april 2014: Innsendelse av dokumentasjon fra Roche Diagnostics Norge AS (heretter kalt Roche Diagnostics).
22. april 2014: Kunnskapssenteret bekrefter at innsendingen er komplett. Behandlingstiden starter.
19. oktober 2014: Slutt på 180 dagers evalueringsfase.

---

## Prosjektgruppe

---

Prosjektgruppen har bestått av følgende personer ved Kunnskapssenteret

- Prosjektkoordinator: seniorforsker Tove Ringerike
- Helseøkonom: Janicke Nevjar og Enrique Jimenez
- Forskningsbibliotekar: Ingrid Harboe

I tillegg har vi fått innspill fra fagfelle Gunhild Hagen, Maria Knoph Kvamme og Vigdis Laurak, Kunnskapssenteret og klinisk fagekspert/ekstern fagfelle Sverre Landaas (Oslo universitetssykehus HF), Mads Aarhus (Oslo universitetssykehus HF) og Rein Knoph (Sørlandet sykehus HF).

Kliniske fagekspert ble valgt ut etter forslag fra helseforetakene via Bestillerforum RHF.

Gro Jamtvedt  
*Avdelingsdirektør*

Marianne Klemp  
*Forskningsleder*

Tove Ringerike  
*Prosjektleder*

---

# Bakgrunn

---

## Klassifisering og omfang av hodeskader

---

Hodeskader kan oppstå av mange ulike årsaker og for personer i alle aldre. Ved noen hodeskader er det tydelige tegn på skade, slik som åpne sår, kliniske tegn på brudd eller klare hevelser, ved andre hodeskader er symptomene mindre tydelige. Hodeskader kan klassifiseres på flere ulike måter. Legevakthåndboken skriver følgende: «Stein og Spettells hodeskadeinndeling (Head Injury Severity Scale; HISS). Alvorlighetsgrad bestemmes av Glasgow Coma Scale GCS, forekomst av bevissthetstap, amnesi, nedsatt reaksjonsevne og nevrologiske utfall.» (2). Tabellen viser også foreslått tiltak ved de ulike tilstandene.

Tabell 1. Inndeling av hodeskader (2)

Head Injury Severity Scale (HISS)				
Alvorlighetsgrad	GCS	Bevissthetstap	Annet	Tiltak
<i>Minimal</i>	15	Ikke bevissthetstap		Observasjon hjemme
<i>Lett</i>	14–15	<5 minutter	Amnesi/reduert hukommelse eller nedsatt reaksjonsevne	Akutt CT, eventuelt innleggelse til observasjon
<i>Moderat</i>	9–13	5 minutter	Fokalnevrologiske utfall	Innleggelse
<i>Alvorlig</i>	≤8			Raskest mulig innleggelse i nevrokirurgisk avdeling

Det er vanskelig å få oversikt over antall hodeskader i Norge per år. Roche Diagnostics oppgir følgende: «Årlig rapporteres om lag 16 000 hodeskader i akuttmodtak ved norske sykehus. Av disse utgjør 80-90 % lettere hodeskader». Roche Diagnostics viser også til en norsk studie som sier >60 % av hodeskadene er lette (3, 4).

---

## Beskrivelse av metoden

---

Roche Diagnostics har kort beskrevet metoden slik (3):

Proteinene «S100A1 og S100B ble første gang ... beskrevet i 1965». «S100A1 og S100B finnes hovedsakelig i celler i sentralnervesystemet. Proteinet finnes også i

brusk, fettvev, benmarg og melanocytter – men i mye lavere konsentrasjon» og «Ved skade på blod-hjerne barrieren kan forhøyede nivåer av S100 måles i serum»

«Elecsys S100 er en immunologisk analyse til in vitro kvantitativ bestemmelse av S100 (S100 A1B og S100 BB) i humant serum. Deteksjonsprinsippet som benyttes er elektrokjemiluminescens-immunoassay (“ECLIA”), og analysen kan utføres på de immunologiske analyseinstrumentene Elecsys og cobas e»

Roche Diagnostics beskriver videre at selve analysen tar 18 minutter og har vært tilgjengelig på det norske markedet siden 2003. Metoden er CE merket for: hjelp ved monitorering av pasienter med malignt melanom, og hjelp ved monitorering av pasienter etter potensiell hjerneskaide sammen med kliniske opplysninger og billeddiagnostikk (3).

---

## **Beskrivelse av bruksområde**

---

### **Bruksområde definert i oppdraget**

Oppdraget for denne hurtigmetodevurderingen er begrenset til bruk av analysen ved diagnostisering av lettere hodeskader. Oppdraget ga ingen begrensinger i tiltenkt pasientgruppe utover at hodeskaden skulle være av lettere type (definisjon var ikke oppgitt).

### **Bruksområde i innsendt dokumentasjon**

Roche Diagnostics har valgt å levere dokumentasjon for deler av pasientgruppen definert i oppdraget. Innsendt dokumentasjon er begrenset til å gjelde «voksne pasienter uten risikofaktorer\* med Glasgow Coma Scale (GCS) score 14 eller 15 og mistenkt/bekreftet bevissthetstap eller minst 2 tilfeller av brekninger med oppkast, anbefales serumprøve for S100B-analyse, forutsatt at det har gått mindre enn 6 timer etter skaden».

I tilsendt dokumentasjon sammenliknes analyse av serummarkøren S100B (etterfulgt av CT for de tilfellene hvor analysen viser  $\geq 10\mu\text{g/L}$  S100B) med CT for alle (3).

Se tabell 2 for sammenlikning av oppdrag fra Bestillerforum RHF og innsending.

Tabell 2. PICO gitt i oppdraget og i hurtigmetodevurderingen

	I oppdrag fra Bestillerforum RHF	I innsendt dokumentasjon
Populasjon	Personer med lettere hodeskade som trenger diagnosesetting	Voksne pasienter uten risikofaktorer med GCS 14 eller 15 og mistenkt/bekreftet bevissthetstap, eller minst 2 tilfeller av brekninger med oppkast. For pasienter med <6t fra skade til det er mulig å gjøre S100B analyse
Intervensjon	S100B	S100B, etterfulgt av CT når S100B $\geq 0,10$ $\mu\text{g/L}$
Sammenlikning	CT	CT
Utfall	Klinisk effekt, sikkerhet og helseøkonomi	Diagnostisk nøyaktighet Kostnader/kostnadsminimeringsanalyse

### ***Kunnskapssenterets vurdering av valgt sammenlikningsgrunnlag***

Roche Diagnostics har i sin innsending definert sammenlikningsgrunnlaget til å være CT, mens ny behandling vil være S100B analyse etterfulgt av CT for pasienter hvor S100B nivå er over  $0,10 \mu\text{g/L}$ . Roche Diagnostics definerer lettere hodeskader ut fra kriterier i form av risikofaktorer, GCS, bevissthetstap og brekninger/oppkast. Dette tilsvarende anbefalingen i retningslinjen de baserer innsendingen sin på (5). Kunnskapssenteret vurderer derfor at innsnevringen som er gjort kan forklares og er fornuftig. Den lave spesifisiteten S100B har dersom den brukes alene forklarer behovet for avklarende CT (se avsnitt om resultater).

### ***Kunnskapssenterets vurdering av utelatelse av barn fra innsendt populasjon***

Denne innsnevringen er i tråd med de nye skandinaviske retningslinjene (5). Vi har funnet publikasjoner som har undersøkt S100B hos barn med mild traumatisk hodeskade (traumatic brain injury; TBI) (6-8). De konkluderer med at bruk av S100B i initial evaluering av barn fremdeles er uklar og kontroversiell. Kunnskapssenteret vurderer derfor at avgrensingen som er gjort i populasjonen kan forklares og er fornuftig.

### ***Kunnskapssenterets vurdering av begrensning til bare å gjelde innen seks timer fra skaden***

Flere publikasjoner diskuterer hva som er grense for tid fra skaden inntraff til blodprøven tas. Filippidis og medarbeidere sier i sin konklusjon at mange faktorer, som pasientens alder, tid for prøvetakingen, tilstedeværelse av ekstrakraniale skaller, kan påvirke nivå av S100B (6). De samme faktorene diskuteres av Schiavi og medar-

beidere, som viser til at studiene har vurdert sensitivitet og spesifisitet de første 6 timene (7). På bakgrunn av at dokumentasjonen i hovedsak har fokusert på denne tidsperioden, vurderer Kunnskapssenteret at avgrensingen som er gjort kan forklares og er fornuftig.

### ***Kunnskapssenterets vurdering av valgte utfall***

«Mal for innsending av dokumentasjon for hurtig metodevurdering av medisinsk utstyr, diagnostiske tiltak, prosedyrer med videre» henviser til retningslinjer for valg av endepunkter og at valgene skal begrunnes. For problemstillingen i denne hurtig metodevurderingen ville det være relevant å vite noe om for eksempel dødelighet, sykkelighet samt oversett eller forsinket diagnose.

I innsendt dokumentasjon fra Roche Diagnostics er det henvisninger til at tilgjengelig pasientmateriale ikke har vist å overse alvorlige behandlingstrengende skader (5, 9). De skriver også at det er pågående studier som skal se på sammenheng av strålebelastning og kreftutvikling. Hovedvekten av innsendt dokumentasjon er knyttet til diagnostisk nøyaktighet.

Kunnskapssenteret innser at diagnostisk nøyaktighet er en viktig parameter i vurderingen, men mener at kliniske parametere ville kunne tilføre viktig informasjon.

---

# Vurdering av tiltakets kliniske dokumentasjon

---

---

## Identifisering og utvelgelse av studier

---

### Litteratursøket for klinisk dokumentasjon

Roche Diagnostics baserer sin kliniske dokumentasjon, inklusive litteratursøket, på en retningslinje som ble utført og publisert av Scandinavian Neurotrauma Committee (SNC) i februar 2013; Undén og medarbeidere (5). Søket kombinerer blant annet ord for hodeskade og Computed Tomography (CT), men inkluderer ikke ord for S100B protein. Søket ble utført i databasene Embase og MEDLINE og avsluttet i juli 2012.

### *Kunnskapssenterets vurdering av identifisering av klinisk dokumentasjonsgrunnlag*

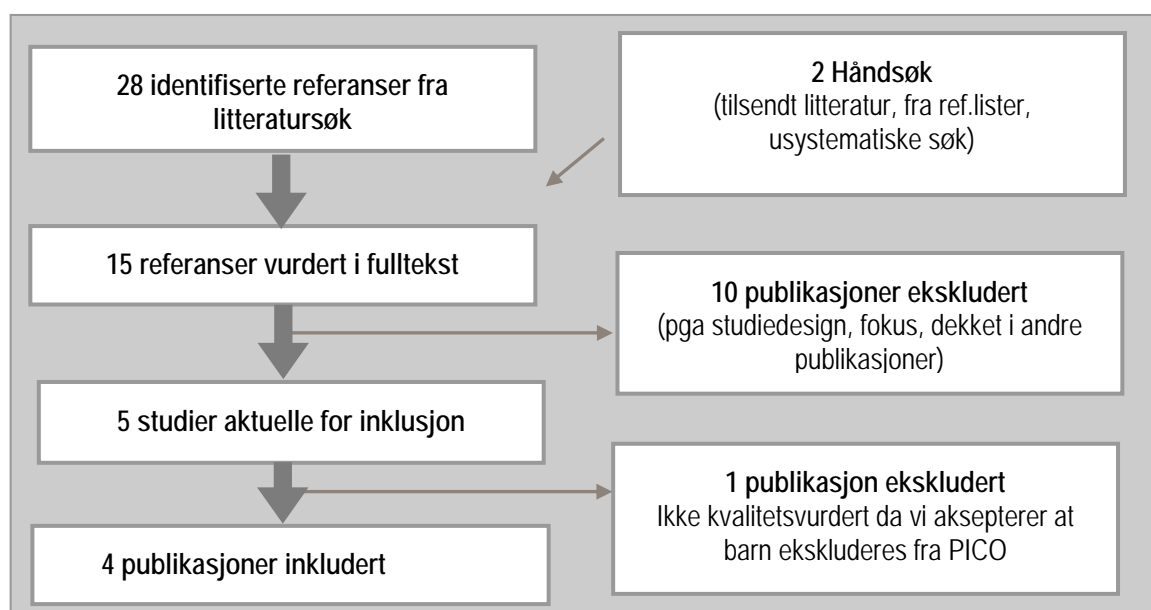
Roche Diagnostics har ikke beskrevet hvordan de identifiserte denne publikasjonen. De har heller ikke beskrevet hvorfor de velger å basere seg på akkurat denne retningslinjen (hvorfor de regner den som mest relevant for oppdraget) eller om/hvordan de har kvalitetsvurdert den.

### Kunnskapssenterets søk etter litteratur

Det kan finnes andre retningslinjer, eller ytterligere dokumentasjon kan ha blitt publisert etter at søket i innsendt publikasjon ble avsluttet. Vi har derfor valgt å utføre et nytt litteratursøk. Undén og medarbeidere stilte to kliniske spørsmål (5). Spørsmål én omhandler hvilke pasienter med minimal, mild og moderat hodeskade som trenger CT og hvilke som kan skrives ut direkte. Spørsmål to dreier seg om hvorvidt det er behov for observasjon på sykehus og/eller behov for gjentatte CT undersøkelser. Søkestrategien for spørsmål én kombinerer søketermer for liten hodeskade med prediktor, uten å inkludere ord for CT eller intervensjonen s100B. Vi kunne derfor ikke være sikre på om det finnes publikasjoner som ikke var identifisert i retningslinjen. Søket for spørsmål to inneholder ord for CT, men er avgrenset til sykehus, observasjon eller administrasjon, og søkeresultatet kan derfor ha utelatt treff på relevante studier som bruker en annen terminologi for sted og utførelse.

Vi har søkt systematisk etter systematiske oversikter og retningslinjer med en kombinasjon av emneord (Medical Subject Headings, MeSH) og tekstord for CT og S100B protein i referansenes tittel og sammendrag (vedlegg 1). S100B protein har vært et begrep innen fagfeltet i flere år, og vi har derfor valgt å søke på varianter av dette (MeSH S100 Proteins og tekstord: S100B or S100 or S 100). Vi har ikke inkludert mer generelle ord for biomarkører fordi dette ville utvidet søket. Ord for hodeskade er ikke inkludert fordi det ville avgrenset søket og økt sjansen for å miste relevant dokumentasjon. Søket er utført i Embase (Ovid), Ovid MEDLINE, Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) og PubMed, avgrenset fra 1985 til juni 2014. I samsvar med Kunnskapscenterets metodebok (10) startet vi øverst i kunnskapspyramiden med å søke etter retningslinjer og systematiske oversikter. På denne måten unngår vi å gjenta andres arbeid, men vi risikerer å overse nylig publiserte primærstudier.

Vårt elektroniske søk etter litteratur identifiserte 28 publikasjoner. Basert på tittel og/eller sammendrag vurderte vi 13 publikasjoner som mulig relevante i forhold til oppdraget fra Bestillerforum RHF. I tillegg identifiserte vi to publikasjoner ved håndsøk. Etter vurdering av publikasjonene i fulltekst fant vi at flere av publikasjonene var relevante for problemstillingen Bestillerforum RHF har presisert. De ble kvalitetsvurdert ved hjelp av sjekklister for retningslinjer eller systematiske oversikter. Liste over identifisert litteratur og våre kommentarer til disse finnes i vedlegg 2, figur 1 og tabell 3. De fire inkluderte publikasjonene omtaler ulike resultater for S100B testens diagnostiske egenskaper, og retningslinjene gir i tillegg anbefalinger om bruk. Publikasjonene vi har benyttet i vår vurdering omtales i avsnittet om presentasjon av resultater.



Figur 1. Flytskjema over Kunnskapscenterets identifisering av litteratur



Tabell 3. Inkluderte publikasjoner identifisert av Kunnskapssenteret

Publikasjon	Kort omtale
Forrester V. Serum biomarkers to diagnose mild traumatic brain injury in adults, 2014 (11)	Kanadisk retningslinje/metodevarsling (CADTH). Kvalitetsvurdert til moderat kvalitet.
National Institute for Health and Care Excellence. Head injury: Triage, assessment, investigation and early management of head injury in children, young people and adults, 2014 (12)	Retningslinje for England og Wales (NICE). Kvalitetsvurdert til høy kvalitet.
Undén J, Romner B. Can low serum levels of S100B predict normal CT findings after minor head injury in adults?: An evidence-based review and meta-analysis, 2010 (13)	Systematisk oversikt Kvalitetsvurdert til høy kvalitet.
Undén J, Ingebrigtsen T, Romner B, for the Scandinavian Neurotrauma Committee (SNC). Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate head injuries in adults: an evidence and consensus-based update, 2013 (5)	Retningslinje for Skandinavia (SNC) Kvalitetsvurdert til høy kvalitet.

---

## Beskrivelse av inkluderte studier

---

Innsendt dokumentasjon baserer seg på en nylig publisert skandinavisk retningslinje. Roche Diagnostics beskriver den slik: «Scandinavian Neurotrauma Committee (SNC) publiserte i februar 2013 oppdaterte retningslinjer for håndtering av minimale, lette eller moderate hodeskader. Retningslinjene er ifølge artikkelforfatterne basert på en systematisk, kunnskapsbasert gjennomgang av litteraturen på området, og revidert etter konsensusdiskusjon i SNC og rådføring med relevante kliniske eksperter. En norsk versjon som oppsummerer de faglige anbefalingene i retningslinjene med kommentarer, ble publisert i Tidsskrift for den norske legeförening i november 2013.» Roche Diagnostics sier videre «Vi finner det derfor ikke hensiktsmessig å utføre et slikt søk på nytt og vil benytte SNCs konklusjoner i den videre fremstillingen.» (3).

### ***Kunnskapssenterets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon***

Kunnskapssenteret vurderer at det er en akseptabel og fornuftig vurdering av Roche Diagnostics å basere seg på en eksisterende retningslinje i stedet for å gjenta arbeidet. Det mangler riktignok en beskrivelse av identifisering av litteratur (ved søk, ved generell kjennskap til fagfeltet eller annet) og kvalitetsvurdering. De har bare en beskrivelse av hvilke metoder forfatterne bak retningslinjen har brukt. De har heller ikke undersøkt om det er kommet ny forskning på området etter at retningslinjen ble utarbeidet.

Det finnes tilgjengelig flere ulike sjekklister for vurdering av retningslinjer. Blant de meste kjente, og den som foreslås brukt i norsk retningslinjearbeid (14), er Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation, AGREE II (15) (se vedlegg 3). Kunnskapssenterets vurdering er at retningslinjen de baserer seg på holder høy kvalitet. Den fyller alle kravene med unntak av manglende innhenting av verdier og preferanser fra målgruppen. Denne beslutningen er diskutert i publikasjonen.

---

## **Kritisk vurdering av inkluderte studier**

---

Roche Diagnostics har ikke kritisk vurdert studiene som er dokumentasjonsgrunnlag for retningslinjen. Forfatterne av retningslinjen har utført GRADE-vurderinger som bakgrunn for sine anbefalinger, og i denne prosessen kvalitetsvurdert dokumentasjonsgrunnlaget for hver av anbefalingene (5).

---

## **Presentasjon av resultater**

---

Innsendt dokumentasjon oppgir følgende om testpopulasjonen «For voksne pasienter med potensiell hjerneskade: Elecsys S100-verdiene ble vurdert innen 3 timer etter en traumatisk hendelse hos pasienter med en mindre traumatisk hjerneskade (GCS 13-15 – Glasgow Coma Score) og minst ett symptom. Cerebral CT ble utført innen 6 timer etter den traumatiske hendelsen» og rapporterer i tekst og tabell. «Følgende resultater ble oppnådd for Elecsys S100-analysen sammenliknet med CT-referansen ved bruk av 95 persentil-verdien for antatt friske personer (0,105 µg/L) som cut-off: NPV (negativ prediktiv verdi) 99,7 %, PPV (positiv prediktiv verdi) 11 %, sensitivitet 98,8 % og spesifisitet 32,9 % (konfidensintervall 95 %: NPV 99,1-100 %, PPV 8,8-13,3 %, sensitivitet 96,5-100 %, spesifisitet 30-35,9 %).» (3).

	CT positiv	CT negativ	Totalt
Elecsys S100 positiv	83	670	753
Elecsys S100 negativ	1 (0.098µg/L)	329	330
Totalt	84	999	1083

### ***Kunnskapssenterets vurdering av resultatene***

Innsendt dokumentasjon kommer fra én kilde (pakningsvedlegg Elecsys S100). Det var derfor viktig for oss å undersøke hvordan effektestimaten for diagnostisk nøyaktighet er sammenliknet med resultater fra andre kilder. Det finnes flere publikasjoner identifisert i vårt litteratursøk som mer eller mindre systematisk har identifisert og oppsummert studier som har undersøkt diagnostisk nøyaktighet sammenliknet med CT for pasienter med lettere hodeskade (5, 11-13). Disse har imidlertid ikke begrenset seg til S100B fra Roche Diagnostics og Elecsys eller Corbas avleser. Cut-off

nivå for S100B og score på GCS ved inklusjon varierer noe men er i spennet til lettere hodeskader. De kan likevel gi et bilde av om innsendt dokumentasjon er representativ. Oversikt over resultatene er vist i tabell 4.

Unden og medarbeidere lagde ikke en meta-analyse over resultater for S100B testen, men webappendix til publikasjonen viser tabell over ulike prediktive risikofaktorer, slik som S100B nivå over 0,10 µg/L, og angir positiv likelihood ratio mellom 0,8 og 1,9 og negativ likelihood ratio mellom 0 og 2,3 (6 studier) (5).

NICE kom i 2014 med en oppdatert retningslinje, CG 176, «Head injury. Triage, assessment, investigation and early management of head injury in children, young people and adults» (12). De ville ha svar på hva som er diagnostisk nøyaktighet av biomarkørene (S100B, NSE, GFAP) i akuttmottak, for utvelgelse av hvilke pasienter med hodeskade som behøver CT. Resultater fra 11 inkluderte studier viser følgende spenn i resultater: sensitivitet fra 83-100 %, spesifisitet 20-57 %, PPV 9-54 %, NPV 89-100 %. NICE vurderer kvaliteten på dokumentasjonen til veldig lav og har heller ikke utført en meta-analyse. Detaljer fra enkeltstudiene viser at de fleste av studiene ligger i øvre del av spennet for sensitivitet, mange med estimat (uten konfidensintervall) på 1,0, eller 100 % sensitivitet.

En systematisk oversikt utført av Unden og Romner inkluderte 12 studier i en meta-analyse som ga følgende estimat og 95 % konfidensintervall: for sensitivitet 97 % (91-99 %), spesifisitet 40 % (30-51 %), PLR 1,6 (1,3-1,9), NLR 0,080 (0,025-0,25). Data for de 6 studiene med cut-off på 0,10 µg/L viste sensitivitet 96 % (85 – 99 %) og spesifisitet 30 % (23 – 38 %) (13).

En kanadisk oppsummering identifiserte fem studier som undersøkte S100B alene eller sammen med andre biomarkører. De utførte ingen meta-analyse, og har ulike cut-off for S100B som gjør rapporteringen heterogen. Sensitivitet rapporteres i spenn fra 72 % til 100 % og spesifisitet 12 til 37 %. De oppsummerer at testen i stor grad kan eliminere pasienter uten hodeskade, men at den gir et signifikant antall pasienter med falske positive resultater (11).

Tabell 4. Diagnostisk nøyaktighet av S100B i de inkluderte publikasjonene

Kilde/Publikasjon	Antall studier/personer	Diagnostisk nøyaktighet slik de er rapportert i publikasjonene Estimat med 95 % konfidensintervall
Innsending Roche Diagnostics	1 (N=1083)	Sensitivitet 98,8 % (96,5-100 %), spesifisitet 32,9 % (30-35,9 %), NPV 99,7 % (99,1-100 %), PPV 11 % (8,8-13,3 %) Beregnet av Kunnskapssenteret: PLR 1,47; NLR 0,036*
Undén 2013	8 (N= NR)	Tallene viser spenn på estimat fra ulike studier. PLR mellom 0,8 og 1,9 og NLR mellom 0 og 2,3.*
NICE	11 (N=4264)	Tallene viser spenn på estimat fra ulike studier. Sensitivitet 83-100 %, spesifisitet 20-57 %, NPV 89-100 %, PPV 9-54 %,
Undén 2010	12 (N=2466)	Tallene viser resultat fra meta-analyse: Sensitivitet 97 % (91-99 %), spesifisitet 40 % (30-51 %). PLR 1,6 (1,3-1,9), NLR 0,080 (0,025-0,25).
CADTH	5 (N=NR)	Sensitivitet 72-100 %, spesifisitet 12-37 %

\*Formelen for positiv likelihood ratio (PLR) er sensitivitet/(1- spesifisitet), og for negativ likelihood ratio (NLR) er formelen: (1- sensitivitet)/spesifisitet. Det betyr at NLR-estimatet blir 0 når sensitivitet er 1 (eller 100 %).

### ***Kunnskapssenterets vurdering av samlet dokumentasjon***

Oppsummert betyr dette at resultatene for diagnostisk nøyaktighet innsendt av Roche Diagnostics stemmer godt overens med resultater publisert i systematiske oversikter (tabell 4).

Både innsendt dokumentasjon og publikasjoner identifisert av Kunnskapssenteret viser at evnen S100B har til å oppdage hodeskader i de aller fleste studiene er i underkant av 100 % sammenliknet med CT. Det betyr at det kan være pasienter med hodeskade som ikke oppdages ved måling av S100B.

Vi har benyttet dataprogrammet RevMan 5.3 for å beregne sensitivitet og spesifisitet, inklusive 95 % konfidensintervall. Vi får et litt bredere intervall enn det som er innsendt av Roche Diagnostics når vi bruker de samme tallene. Estimaten våre på sensitivitet er 0,99 (0,94 – 1,0) og spesifisitet 0,33 (0,30 – 0,36). Det kan skyldes at vårt program legger noen andre forutsetninger til grunn.

Vi har ikke gode estimat for hva som er prevalens av faktiske hodeskader i populasjonen som gjennomgår CT-undersøkelse i Norge. I den innsendte dokumentasjonen er prevalensen av hodeskade oppgitt som andel med funn på CT, ca. 8 %

(84/1083). Antall personer man ikke oppdager avhenger av prevalensen hvis sensitivitet er fast. For å eksemplifisere dette viser vi en tabell over antall personer man potensielt kan overse ved å erstatte CT med S100B (tabell 5). Det er ikke skilt på om identifiserte og/eller oversette hodeskader er av alvorlig eller ikke alvorlig art.

Roche Diagnostics har estimert at ca. 6800 personer årlig vil fylle kriteriene til lettere hodeskader som kan diagnostiseres ved hjelp av S100B og eventuell påfølgende CT (3). Med en prevalens av hodeskadefunn på 5 % og sensitivitetsestimatet de sendte inn skulle det tilsi at vi årlig kunne overse 4, med konfidensintervall fra ingen til 12 personer oversett. Med 10 % prevalens, effektestimat og konfidensintervall beregnet av Kunnskapssenteret blir potensielt oversett hodeskadefunn 8 (fra ingen til 40).

Tabell 5. Diagnostisk nøyaktighet vist som absolutte tall

Prevalens hodeskade (oppdaget v/ CT)	Oppdages m/ S100B test	Oversett m/ S100B test	Spenn for estimat på oversette hodeskader (vårt KI)	Spenn for estimat på oversette hodeskader (Roche Diagnostics KI)
50 av 1000	49,4 av 1000	0,6 av 1000	Fra 3 til ingen per 1000	Fra 1,75 til ingen per 1000
100 av 1000	98,8 av 1000	1,2 av 1000	Fra 6 til ingen per 1000	Fra 3,5 til ingen per 1000
150 av 1000	148,2 av 1000	1,8 av 1000	Fra 9 til ingen per 1000	Fra 5,25 til ingen per 1000

Resultatene viser også at S100B har en evne på mellom 20 og 60 % til å direkte identifisere pasienter med hodeskade (spesifisitet). Det betyr at mange pasienter vil få en positiv test basert på S100B analysen, men at de vil vise seg å ha negativt resultat i påfølgende CT undersøkelse. Dette gjør at det i mange tilfeller er nødvendig med to tester før man får stilt en diagnose.

Roche Diagnostics skriver følgende i sin innsending «Brukt i henhold til anbefalte retningslinjer har en negativ S100 en meget høy evne til å utelukke intrakraniell patologi. I det omfattende pasientmaterialet som foreligger, har en slik tilnærming ikke vist å overse alvorlig behandlingstrengende skader.» I meta-analysen vi identifiserte av Undén og Romner publisert i 2010, var det omtalt seks falske negative blant 2264 pasienter (lav S100B, men funn på CT) (13). Kun en av disse hadde behov for kirurgisk inngrep på grunn av subdural blodansamling. Andre funn var små blødninger i hjernebinnen, brudd på skallen og hjernerystelse.

Totalt sett viser dette at selv om det er lav sannsynlighet for å overse pasienter som kunne trenge ytterligere behandling eller oppfølging, vil det kunne forekomme.

---

# Vurdering av tiltakets kostnadseffektivitet

---

## Pasientgruppen i analysen

---

Pasientgruppen i analysen er begrenset som omtalt i avsnittet «Beskrivelse av kontekst for bruk». Det betyr at barn under 18 år er ekskludert, og at populasjonen er begrenset til de som har GCS 14 eller GCS 15 med mistenkt/bekreftet bevissthetstap eller gjentatte brekninger, men uten definerte risikofaktorer. Videre skal det ha gått mindre enn 6 timer etter skaden, og pasientene skal ikke ha betydelige ekstrakrani-ale skader.

---

## Valg av sammenlikningsalternativ

---

Komparator i analysen er CT-undersøkelse av hodet. Dette er i tråd med bestillingen fra Bestillerforum RHF og PICO for hurtigmetodevurderingen. CT er ikke spesifisert nærmere, verken i oppdraget eller i innsendt dokumentasjonsgrunnlag, men kliniske eksperter opplyser at det er snakk om CT-caput og at dette gjøres på en standardisert måte for alle voksne pasienter i Norge.

---

## Valg av analyse

---

Roche Diagnostics har utført en kostnadsminimeringsanalyse. Det vil si en sammenlikning av kostnader ved to ulike alternativ for å se hvilket alternativ som har lavest kostnad.

Dette er en type analyse som kan brukes for å sammenlikne to tiltak som gir samme utfall for pasientene (har tilnærmet lik effekt). Roche Diagnostics skriver «Vi har i våre analyser satt som en forutsetning at utfallet av de to alternative metodene, S100-analyse og CT undersøkelse, er likt.» og at de derfor kan gjøre en kostnadsminimeringsanalyse. Kunnskapssenteret mener denne antakelsen kan diskuteres da innsendt dokumentasjon viser at dette kan være usikkert (se tabell 4 og 5). Ulikt utfall vil innebære at en i sjeldne tilfeller kan risikere at hodeskader ikke blir oppdaget.

Hodeskader som ikke blir oppdaget kan få ulike konsekvenser og potensielt være farlige. For pasienten kan det i verste fall føre til et lengre sykdomsforløp og senskader. På spørsmål om hva som kan skje dersom pasienter i den aktuelle pasientgruppen feilaktig blir sendt hjem skriver vår kliniske ekspert Mads Aarhus: «Man kan overse mindre blødninger og skallebrudd som i gitte tilfeller vil kunne utvikle seg til større blødninger, et lengre sykeforløp og eventuelt operasjon. Videre kan enkelte med mindre blødninger gå glipp at et rehabiliteringsopplegg så lenge man ikke har fått diagnostisert en sikker skade. Dette vil i så fall eventuelt kunne gi problemer med arbeid osv.»

Dersom det er forskjell i effekt for pasientene, anbefaler Helsedirektoratet i sin veileder for økonomisk evaluering av helsetiltak at det i stedet bør gjøres en type analyse der disse forskjellene blir tatt med i beregningen av kostnadseffektivitet, fortrinnsvis en kostnad-per-QALY-analyse. Dette vil i de fleste tilfeller gi et bedre beslutningsgrunnlag enn en kostnadsminimeringsanalyse (16). Som følge av dette mener Kunnskapssenteret det er usikkert om forutsetningene for å gjøre en kostnadsminimering er oppfylt, og at resultatene fra analysen følgelig bør brukes med forsiktighet.

Skulle man godta forutsetningen om at de to tiltakene gir samme utfall for pasienten, mener Kunnskapssenteret at det likevel er mangler i innsendt kostnadsminimeringsanalyse. I denne analysen er det bare tatt høyde for enhetskostnader, mens det her er andre kostnader som også burde vært belyst. Vi utdyper dette nærmere i påfølgende avsnitt.

---

## **Bruk av kliniske og epidemiologiske data i modellen**

---

Roche Diagnostics beregner antall aktuelle pasienter på følgende måte: «Årlig rapporteres det 16 000 pasienter med hodeskader ved norske sykehus. Av disse vil 60 % være lette hodeskader. Ut i fra Statistisk sentralbyrå, finner vi at 66 % av pasientene med lette hodeskade er > 20 år. Vi har estimert at ca. 70 % av pasientene vil være > 18 år. Dette er beregnet til å være ca. 6800 pasienter.» (3)

Samlet antall hodeskader er hentet fra Statistisk sentralbyrå. Andelen på 60 % lette hodeskader er hentet fra en artikkel av Heskestad og medarbeidere der det henvises til tall fra Stavanger sykehus fra 2009 (4).

Norge har ikke et nasjonalt register for ulike typer hodeskader. For å anslå hvor mange pasienter som er aktuelle for bruk av S100B i Norge, har Roche Diagnostics derfor hentet og sammenstilt ulike typer data. En slik sammenstilling er trolig eneste mulighet, men den gjør likevel at tallene er usikre. Kunnskapssenteret savner en diskusjon av dette, og har derfor sett nærmere på tallene.

Usikkerheten i analysen til Roche Diagnostics er slik Kunnskapscenteret ser det for det første knyttet til at artikkelen til Heskestad og medarbeidere oppgir ikke om pasientene med lettere hodeskader hadde høy, middels eller lav risiko. I følge de nye retningslinjene (og Roche Diagnostics) er det kun pasientene med lav risiko som skal vurderes for S100B. Kliniske eksperter opplyser at det ikke finnes tall for fordelingen mellom høy, middels og lav risiko. Mads Aarhus, vår kliniske ekspert, anslår at andelene er henholdsvis 25 %, 25 % og 50 %. Dette tilsier at 6 800 kan være for høyt som anslag på antall pasienter per år som er aktuelle for S100B i Norge.

Videre er andelene for de ulike alvorlighetsgradene av hodeskade i artikkelen til Heskestad basert på tall fra kun ett sykehus (Stavanger universitetssykehus). Det er usikkert hvorvidt denne fordelingen er representativ for alle sykehus i Norge. Aarhus uttaler at «Dette er sannsynligvis et underestimat med seleksjonsbias. En stor andel hodeskader med GCS 14 og 15 behandles i førstelinjetjenesten og / eller lokalsykehus og legges ikke inn på universitetssykehus». Dette bidrar til ytterligere usikkerhet i estimatet av antall pasienter som vil være aktuelle for undersøkelse med S100B.

I følge anbefalingene fra SNC (5) bør S100B kun brukes dersom det er gått mindre enn 6 timer fra skaden oppstod. I beregningen av pasientgrunnlaget er det imidlertid ikke tatt høyde for at enkelte pasienter av ulike grunner kan komme til sykehuset etter at de første seks timene er gått. Dette trekker i retning av færre pasienter per år som er aktuelle for S100B i Norge.

Måten Roche Diagnostics beregner antall pasienter på forutsetter at anbefalingene fra SNC følges fullt ut. Artikkelen til Heskestad og medarbeidere viser imidlertid at etterlevelsen av dagens retningslinjer er dårlig. Av pasientene med minimal hodeskade (GCS 15), ble 73 % lagt inn og 55 % undersøkt med CT, til tross for at disse pasientene ifølge de gamle (og nye) retningslinjene skal sendes hjem uten CT, kun med muntlig og skriftlig informasjon. En valideringsstudie for S100B viser også at god etterlevelse av retningslinjer er utfordrende i Sverige (9). Hvordan etterlevelsen av eventuelle nye retningslinjer vil bli er vanskelig å uttale seg om. Vår kliniske ekspert Mads Aarhus gir imidlertid uttrykk for at han er skeptisk til om det er praktisk gjennomførbart å innføre S100B.

Alt i alt ligger det med andre ord en betydelig usikkerhet i estimatet av antall pasienter, og dermed antall ganger testen vil bli brukt på norske sykehus årlig.



---

## **Ressursbruk**

---

Roche Diagnostics beregner kostnad per pasient i to alternativ. Alternativ 1 innebærer CT-undersøkelse, mens alternativ 2 innebærer at alle pasientene først undersøkes med S100B deretter undersøkes de som har positiv blodtest med CT. Roche Diagnostics beregner en besparelse ved å velge alternativ 2 fremfor alternativ 1.

Enhetskostnad per CT-undersøkelse og S100B er beregnet som summen av taksten per undersøkelse og egenandelen for pasienten, multiplisert med to for å ta hensyn til grunnbevilgningen. Denne metoden for å beregne enhetskostnader beskrives i Helsedirektoratets veileder for økonomisk evaluering av helsetiltak (16), og er ment til å beregne kostnader ved polikliniske laboratorie- og røntgentjenester. Diagnostisering av hodeskader vil imidlertid måtte skje hele døgnet, også utenom poliklinikkenes åpningstid, noe som kan tilsi at takstene ikke gir et riktig bilde av de reelle kostnadene. I Helsedirektoratets veileder står det at det forventes avvik fra faktiske kostnader ved å benytte takster som estimat. Roche Diagnostics diskuterer imidlertid ikke usikkerhet og eventuelle mangler ved estimatene de kommer frem til.

Kunnskapssenteret har sammenliknet estimatene til Roche Diagnostics på kostnad for CT med hva denne tjenestene koster hos private aktører. Roche Diagnostics beregner kostnaden for en CT til 886 kr mens Kunnskapssenteret finner at CT utført ved et privat røntgeninstitut koster 1300-1400 kr (17, 18).

Roche Diagnostics estimerer ved hjelp av takster for egenandel og refusjon kostnaden for en utført S100B til 150 kr. Vår kliniske ekspert Sverre Landaas mener kostnadene for S100B som er lagt til grunn i analysen sannsynligvis er for lave. Han opplyser at listepriisen for analysene er 120 kr per reagens. I tillegg kommer kostnader forbundet med selve analysen, vedlikehold og kalibrering av instrumentene. Han påpeker at det å opprettholde et øyeblikkelig hjelp-tilbud krever vesentlige ressurser fordi instrumentene til enhver tid må være i beredskap. Kostnaden per utført test vil variere fra sted til sted, og spesielt for små laboratorier vil det ha stor betydning å måtte være i beredskap til enhver tid.

Følgelig mener Kunnskapssenteret det er usikkert i hvilken grad takstene som er lagt til grunn i analysen gjenspeiler de faktiske enhetskostnadene, og at det kan se ut som det er lagt til grunn for lave kostnader, både for CT og for S100B.

---

## **Budsjettkonsekvenser**

---

Beregning av budsjettkonsekvenser vil alltid være usikre. Det er derfor viktig å diskutere usikkerheten. Det er ikke gjort i denne innsendingen.

Roche Diagnostics beregner potensielle besparelser ved å innføre S100B som forskjellen i totale kostnader ved de to alternativene. Besparelsene kommer som følge av behov for 30 % færre CT-undersøkelser. Dette veies delvis opp av økte kostnader som følge av S100B-analyse. Estimatet for reduksjon av CT-undersøkelser er hentet fra publisert litteratur (3, 19). Totale kostnader for alternativet der alle får CT beregnes til 6 040 996 kr, mens kostnaden for alternativet med S100B, eventuelt etterfulgt av CT beregnes til 5 251 439 kr. Dette innebærer at en ved å ta i bruk S100B som beskrevet, og gitt alle forutsetningene til Roche Diagnostics, vil redusere kostnadene med 789 557 kr, eller 13 %.

Det er knyttet flere usikkerhetsmomenter til budsjettberegningene:

- Gjennomgangen i tidligere avsnitt viser at det er usikkerhet knyttet til enhetskostnader og pasientgrunnlag, samt at det er usikkert om antakelsen om likt utfall for pasientene holder.
- Beregningene fra Roche Diagnostics forutsetter 100 % konvertering og oppslutning til retningslinjene mens det på bakgrunn av blant annet artikkelen til Heskestad og medarbeidere er liten grunn til å tro at det i praksis skjer (4).
- Det antas at helseforetakene har lik tilgang på S100B og CT. Eventuelle investeringer, for eksempel i nytt utstyr, som må gjøres for at helseforetakene skal kunne endre arbeidsmetode, er ikke tatt med i beregningene.
- Beregningene forutsetter at helseforetakene fritt kan omdisponere ressurser mellom røntgen- og lab-tjenester. Innføring av S100B innebærer økt arbeid for laboratoriene og redusert arbeid for røntgenavdelingen. I praksis vil imidlertid ikke en reduksjon i antall CTer nødvendigvis umiddelbart kunne frigjøre midler som kan overføres til lab-tjenester. Man kan se for seg en utvikling i budsjettkonsekvenser over tid. I følge malen for innsending av dokumentasjon for hurtig metodevurdering (20) skal utvikling i budsjettkonsekvenser de første årene beregnes. Dette er imidlertid ikke inkludert i den innsendte analysen.

Samlet sett gjør disse forholdene at Kunnskapssenteret mener at budsjettberegningene må ses på som mangelfulle.

---

# Diskusjon

Bestillerforum RHF ønsket svar på om serum markøren S100B kan være et godt alternativ til CT ved diagnostisering av lettere hodeskader.

Dokumentasjon viser at S100B har i underkant av 100 % evne til å oppdage hodeskader sammenliknet med CT. Det betyr at det kan være pasienter med hodeskade som ikke oppdages ved måling av S100B. Resultatene viser også at S100B har en evne på mellom 20 og 60 % til å direkte identifisere pasienter med hodeskade. Det betyr at mange pasienter vil få en positiv test basert på S100B analysen, men at de vil vise seg å ha negativt resultat i påfølgende CT undersøkelse. Dette gjør at det i mange tilfeller er nødvendig med to tester før man får stilt en diagnose.

Våre eksterne kliniske eksperter opplyser at det norske fagmiljøet diskuterer hvorvidt bytte fra CT til S100B analyse er å anbefale. Kunnskapssenteret ser at det er mulig å lande på ulike konklusjoner, spesielt dersom andre aspekt enn testens nøyaktighet tas med i vurderingene. Foreliggende dokumentasjon viser usikkerhet knyttet til konklusjonen om at helseutfallene vil være de samme for pasientene uavhengig av diagnostikkmåte.

Roche Diagnostics har lagt Undén og medarbeidere sin publikasjon «Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate head injuries in adults: an evidence and consensus-based update» til grunn (3, 5). De anbefaler bruk av S100B til utvalgte pasienter, og skriver at dersom S100B er  $<0,10 \mu\text{g/L}$  kan pasienten sendes hjem uten CT (moderat kvalitet, sterk anbefaling). Anbefalingen kommer som resultat av en helhetsvurdering. Dette inkluderer manglende rapportering av utfall, ressursbesparing ved unngåtte CT undersøkelser og at litteraturen har vist at de få pasientene som ikke oppdages ved S100B analyse nesten bare hadde skader som ikke krevde nevrokirurgi. Kort informasjon om falske negative er også diskutert og publisert i Unden og Romner 2010 (13).

Det er imidlertid verdt å merke seg at andre internasjonale retningslinjer basert på tilnærmet den samme dokumentasjonen har kommet frem til andre anbefalinger. NICE oppsummerer sine vurderinger slik «the GDG felt that further evidence was needed before firm recommendations could be made on the use of this biomarker, further information was needed on the confounds produced by extracranial injury,

optimal sampling time point, sample processing protocols, assay techniques, and clear thresholds for outcome prediction. The GDG considered that the low numbers of false negatives was potentially promising, but concluded that there was insufficient evidence on the use of S100B in particular, and circulating biomarkers in general, to enable firm recommendations to be made concerning their use as part of a clinical decision rule or as a standalone means of triage or prognosis.» (12).

Innsendt dokumentasjon for vurdering av kostnadseffektivitet er en kostnadsminimeringsanalyse. Roche Diagnostics begrunner valg av analyse med antakelsen de gjør om likt utfall for pasientene uavhengig av metode. Analysen viser en besparelse på om lag 0,8 millioner kroner ved å innføre S100B.

Kunnskapssenterets gjennomgang av klinisk dokumentasjon har vist at en i sjeldne tilfeller kan overse hodeskader ved bruk av S100B. Kunnskapssenteret mener derfor at forutsetningen om likt utfall for pasientene ikke er oppfylt og at en kostnadsminimeringsanalyse ikke er tilstrekkelig for å vurdere kostnadseffektivitet i dette tilfellet. Dette fordi en med denne analysetypen ikke får tatt høyde for konsekvenser av falske positive pasienter som må avklares med påfølgende CT-undersøkelse og eventuelle ubehandlede hodeskader.

Skulle man se bort fra de små forskjellene og godta forutsetningen om at de to tiltakene gir samme utfall for pasienten, mener Kunnskapssenteret at det likevel er mangler i den økonomiske analysen. Flere andre forhold som behov for omstilling, logistiske utfordringer og utfordringer knyttet til etterlevelse av retningslinjer, burde vært belyst. Samlet betyr dette at den innsendte analysen ikke gir tilstrekkelig informasjon til å konkludere om S100B er et kostnadseffektivt alternativ sammenliknet med CT for disse pasientene.

Denne hurtig metodevurderingen er basert på at Roche Diagnostics, som markedsfører en CE-merket test, sendte inn dokumentasjonsunderlag basert på oppdrag fra Bestillerforum RHF. Kunnskapssenteret har vurdert dette. Det finnes flere firma som markedsfører S100B testen, men de har ikke sendt inn dokumentasjon. CE merkingen til Roche Diagnostics sier «som en hjelp ved monitorering av pasienter etter potensiell hjerneskade sammen med kliniske opplysninger og billediagnostikk». Det kan debatteres hvorvidt bruken av S100B som første sortering er dekket av dette. Pasientene som har S100B nivå under fastsatt cut-off nivå blir vurdert ut fra kliniske opplysninger, men vil ikke gjennomgå bildediagnostikk. Kunnskapssenteret har ikke vurdert juridiske tolkninger og følger av dette.

## **Konklusjon**

Kunnskapssenteret konkluderer med at foreliggende dokumentasjon for diagnostisk nøyaktighet av S100B sammenliknet med CT for pasienter med lettere hodeskader ikke nødvendigvis gir identisk utfall for pasientene. Basert på tilgjengelig dokumentasjon kan vi ikke utelukke at man i sjeldne tilfeller kan overse alvorlige, behandlingstrengende skader.

Det er stor usikkerhet knyttet til valg av analysetype, faktiske kostnader for helsetjenesten og organisatoriske endringer, slik at spørsmålet om hvorvidt S100B er kostnadseffektivt i norsk setting sammenliknet med CT for å diagnostisere pasienter med lettere hodeskader ikke kan besvares på bakgrunn av innsendt dokumentasjon.

---

# Referanser

1. Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Helsedirektoratet. [Oppdatert 26.08.2014; Lest 01.09.2014]. Tilgjengelig fra: <http://helsedirektoratet.no/helse-og-omsorgstjenester/system-for-innforing-av-nye-metoder/Sider/default.aspx>.
2. Legevakthåndboken. Skader; Hode-, nakke- og ryggskader. Gyldendal Akademisk. [Lest 25.08.2014]. Tilgjengelig fra: <http://www.lvh.no/skader/hode-nakke-og-ryggskader/hodeskader/inndeling-av-hodeskader-og-tiltak>.
3. Roche Diagnostics Norge AS. Innsendt dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av S100B. 2014
4. Heskestad B, Baardsen R, Helseth E, Romner B, Waterloo K, Ingebrigtsen T. Incidence of hospital referred head injuries in Norway: a population based survey from the Stavanger region. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2009;17:6.
5. Uden J, Ingebrigtsen T, Romner B, Scandinavian Neurotrauma C. Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate head injuries in adults: an evidence and consensus-based update. *BMC Med* 2013;11:50.
6. Filippidis AS, Papadopoulos DC, Kapsalaki EZ, Fountas KN. Role of the S100B serum biomarker in the treatment of children suffering from mild traumatic brain injury. *Neurosurg Focus* 2010;29(5):E2.
7. Schiavi P, Laccarino C, Servadei F. The value of the calcium binding protein S100 in the management of patients with traumatic brain injury. *Acta Bio-Medica de l Ateneo Parmense* 2012;83(1):5-20.
8. Papa L, Ramia MM, Kelly JM, Burks SS, Pawlowicz A, Berger RP. Systematic review of clinical research on biomarkers for pediatric traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2013;30(5):324-338.
9. Calcagnile O, Uden L, Uden J. Clinical validation of S100B use in management of mild head injury. *BMC Emerg Med* 2012;12:13.
10. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 3.2. reviderte utg. 2013
11. Forrester V. Serum biomarkers to diagnose mild traumatic brain injury in adults Ottawa: : Canadian Agency for Drugs and Technolgies in Health; 2014

12. National Institute for Health and Care Excellence. Head injury: Triage, assessment, investigation and early management of head injury in children, young people and adults. United Kingdom: NICE; 2014. (Clinical guideline 176).
13. Uden J, Romner B. Can low serum levels of S100B predict normal CT findings after minor head injury in adults?: An evidence-based review and meta-analysis. J Head Trauma Rehabil 2010;25(4):228-240.
14. Helsedirektoratet. Veileder for utvikling av kunnskapsbaserte retningslinjer. Tilgjengelig fra: <http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/veileder-for-utvikling-av-kunnskapsbaserte-retningslinjer/Sider/default.aspx>.
15. AGREE II. Appraisal of guidelines for research & evaluation II. Tilgjengelig fra: [http://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/10/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument\\_2009\\_UPDATE\\_2013.pdf](http://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/10/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument_2009_UPDATE_2013.pdf).
16. Helsedirektoratet. Økonomisk evaluering av helsetiltak – en veileder. 2012
17. Aleris. Priser - private radiologiske tilbud. Aleris. [Oppdatert 01.03.14; Lest 26.08.14]. Tilgjengelig fra: <http://www.aleris.no/vi-tilbyr/sykehus-medisinske-tjenester/rontgen/prisliste/>.
18. Curato Røntgen. Prisliste. Curato Røntgen. [Oppdatert 01.12.13; Lest 26.08.14]. Tilgjengelig fra: <https://curato.no/prisliste>.
19. Uden J, Romner B. A new objective method for CT triage after minor head injury--serum S100B. Scand J Clin Lab Invest 2009;69(1):13-17.
20. Kunnskapssenteret. Mal for innsending av dokumentasjon for hurtig metodevurdering av medisinsk utstyr, diagnostiske tiltak, prosedyrer med videre. Helsedirektoratet. [Oppdatert 20.08.14; Lest 26.08.14]. Tilgjengelig fra: <http://helsedirektoratet.no/helse-og-omsorgstjenester/system-for-innforing-av-nye-metoder/sporsmal-og-svar/Sider/default.aspx>.

---

# Vedlegg

---

## Vedlegg 1 – Kunnskapscenterets søkestrategier

---

### Søkestrategier

Databaser: Ovid MEDLINE, Embase (Ovid). Cochrane Library: Cochrane Database of Systematic Reviews (SR), Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment (HTA) Database, NHS Economic Evaluation Database.

Centre for Reviews and Dissemination: Database of Abstracts of Reviews of Effects) DARE, Health Technology Assessment (HTA) Database. PubMed.

Dato: 2014.06.04 for alle søk

Utført av: Ingrid Harboe, forskningsbibliotekar

### Embase og MEDLINE

Embase 1980 to 2014 Week 22. Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to Present.

#	Searches	Results
1	tomography/ or exp tomography, emission-computed/ or exp tomography, x-ray/ use pmoz	406090
2	tomography/ or exp emission tomography/ or exp computer assisted tomography/ or brain tomography/ use emez	746654
3	((compute* or emission* or brain or x-ray) adj3 tomograph*).tw.	472198
4	((ct or cat) adj3 scan*).tw.	169861
5	(x-ray adj3 ct).tw.	9646
6	or/1-5	1181922
7	exp S100 Proteins/ use pmoz	16852
8	protein S 100/ or protein S100B/ use emez	18307
9	(S100b or S 100 or S100).tw.	36337
10	or/7-9	54105
11	6 and 10	4524
12	limit 11 to "reviews (maximizes specificity)"	22
13	(systematic* review* or meta-analysis or guideline).tw.	271157
14	11 and 13	25
15	12 or 14	30
16	remove duplicates from 15	25
17	16 use pmoz	5
18	16 use emez	20



## Cochrane Library

**Database:** Cochrane Library: Cochrane Database of Systematic Reviews (SR), Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment (HTA) Database, NHS Economic Evaluation Database

Resultat: 1 SR, 0 HTA, 1 Economic evaluation

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Tomography] this term only	89
#2	MeSH descriptor: [Tomography, Emission-Computed] explode all trees	2571
#3	MeSH descriptor: [Tomography, X-Ray] explode all trees	3994
#4	((compute* or emission* or brain or x-ray) near/3 tomograph*):ti,ab	6229
#5	((ct or cat) near/3 scan*):ti,ab	1503
#6	(x-ray near/3 ct):ti,ab	73
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	9662
#8	MeSH descriptor: [S100 Proteins] explode all trees	195
#9	(S100b or "s 100" or s100):ti,ab	190
#10	#8 or #9	301
#11	#7 and #10	9

## Centre for Reviews and Dissemination (CRD)

Resultat: 2 SR, 1 Economic evaluation

Line	Search	Hits
1	MeSH DESCRIPTOR Tomography	10
2	MeSH DESCRIPTOR Tomography, Emission-Computed EXPLODE ALL TREES	584
3	MeSH DESCRIPTOR Tomography, X-Ray EXPLODE ALL TREES	897
4	((compute* or emission* or brain or x-ray) near3 tomograph*)	1630
5	((ct or cat) near3 scan*)	302
6	((x-ray near3 ct))	12
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	1928
8	MeSH DESCRIPTOR S100 Proteins EXPLODE ALL TREES	14
9	(S100b or s 100 or s100)	12
10	#8 OR #9	23
11	#7 AND #10	3

## PubMed

Resultat: 1 SR

Søk: (((("tomography"[MeSH Major Topic]) OR tomograp\*[Title/Abstract])) AND (("s100 proteins"[MeSH Major Topic]) OR ((S100b or s 100 or s100)[Title/Abstract]))) Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Guideline

## Handsøk

Vi har utført et handsøk hos utvalgte HTA organisasjoner (CADTH, AHRQ.gov og INAHTA medlemmer) og i Helsebibliotekets "oversikt over retningslinjer".

---

## Vedlegg 2 – Identifisering av litteratur (av Kunnskapscenteret)

---

Y=ja, N=nei

Referanseliste fra litteratursøk 06.06.14	Bestilt	Relevant
1. Ahmad O, Wardlaw J, Whiteley WN. Correlation of levels of neuronal and glial markers with radiological measures of infarct volume in ischaemic stroke: A systematic review. <i>Cerebrovasc Dis</i> 2012;33(1):47-54.		
2. Ashkar M, Bolla S, Martin L, Shah B. Primary small intestinal melanoma: A systematic review. <i>Am J Gastroenterol</i> 2012;107:S120.		
3. Barbosa RR, Jawa R, Watters JM, Knight JC, Kerwin AJ, Winston ES, et al. Evaluation and management of mild traumatic brain injury: An eastern association	Y	N, ikke tydelig nok

for the surgery of trauma practice management guideline. Journal of Trauma and Acute Care Surgery 2012;73(5 SUPPL.4):S307-S314.		metodebeskrivelse
4. Chaudhuri K, Marasco SF. The effect of carbon dioxide insufflation on cognitive function during cardiac surgery. J Card Surg 2011;26(2):189-196.		
5. Chiong C, Jayachandra S, Eslick GD, Al-Khawaja D, Casikar V. A rare case of Langerhans cell histiocytosis of the skull in an adult: A systematic review. Rare Tumors 2013;5(3):132-134.		
6. Danielsen M, Hojgaard L, Kjaer A, Fischer BMB. Positron emission tomography in the follow-up of cutaneous malignant melanoma patients: A systematic review. Am J Nucl Med Mol Imaging 2014;4(1):17-28.		
7. Davis GA, Iverson GL, Guskiewicz KM, Pfito A, Johnston KM. Contributions of neuroimaging, balance testing, electrophysiology and blood markers to the assessment of sport-related concussion. Br J Sports Med 2009;43 Suppl 1:i36-45.	Y	N, ikke tydelig nok metodebeskrivelse
8. de Martino M, Bohm M, Klatte T. [Malignant solitary fibrous tumour of the kidney: report of a case and cumulative analysis of the literature]. Aktuelle Urologie 2012;43(1):59-62.		
9. Filippidis AS, Papadopoulos DC, Kapsalaki EZ, Fountas KN. Role of the S100B serum biomarker in the treatment of children suffering from mild traumatic brain injury. Neurosurg Focus 2010;29(5):E2.	Y	N, ikke tydelig nok metodebeskrivelse
10. Jagoda AS. Mild traumatic brain injury: Key decisions in acute management. Psychiatr Clin North Am 2010;33(4):797-806.	Y	N, ikke metodebeskrivelse
11. Lin MH, Shamszadeh M, Pitukcheewanont P. Sertoli cell tumor and intratubular germ cell neoplasia located in separate gonads in an adolescent patient with complete androgen insensitivity: A case report and review of literature. J Pediatr Endocrinol Metab 2012;25(5-6):547-551.		
12. Lippi G, Cervellin G. Diagnostic approach to the mild head trauma of the adult in Emergency Medicine: Between biomarkers and imaging. [Italian] Approccio diagnostico al trauma cranico lieve dell'adulto in medicina d'urgenza: Tra biomarcatori ed imaging. Recenti Prog Med 2013;104(3):120-132.		
13. Manojlovic S, Virag M, Luksic I, Muller D. Melanotic neuroectodermal tumour of infancy: Report of two cases and review of the literature. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery 2012;40(4):e103-e107.		
14. McIntosh D, Carpenter M. Cardiopulmonary resuscitation and post-resuscitation care. Anaesthesia and Intensive Care Medicine 2007;8(1):24-28.		
15. National Institute for Health and Care Excellence. Head injury: Triage, assessment, investigation and early management of head injury in children, young people and adults. United Kingdom: NICE; 2014. (Clinical guideline 176)^.	Y	Y
16. Nishida T, Hirota S, Yanagisawa A, Sugino Y, Minami M, Yamamura Y, et al. Clinical practice guidelines for gastrointestinal stromal tumor (GIST) in Japan: English version. Int J Clin Oncol 2008;13(5):416-430.		
17. 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 Technol Assess 2011;15(27):1-202.	Y	Y, men vurderer av/innen NICE #15
18. Papa L, Ramia MM, Kelly JM, Burks SS, Pawlowicz A, Berger RP. Systematic review of clinical research on biomarkers for pediatric traumatic brain injury. J Neurotrauma 2013;30(5):324-338.	Y	Y, støtter ekskl av barn
19. Pflugfelder A, Kochs C, Blum A, Capellaro M, Czeschik C, Dettenborn T, et al. S3-Guideline "diagnosis, therapy and follow-up of melanoma" - Short version. [German, English] S3-Leitlinie "diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms" - Kurzfassung. JDDG - Journal of the German Society of Dermatology 2013;11(6):593-602.		

20. Pickering A. The role of biochemical markers in the identification of intracranial pathology following minor head injury: A systematic review and meta-analysis. <i>Emerg Med J</i> 2010;27:A7.	Y	N, ikke tydelig nok metodebeskrivelse
21. Pickering A, Fitzgerald P, Harnan SE, Pandor A, Goodacre SW. Biochemical markers for the identification of intracranial injury following minor head injury: A systematic review and meta-analysis. <i>Value Health</i> 2011;14 (7):A244.	Y	N, abstract med for lite info
22. 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. <i>J Neurotrauma</i> 2009;26(10):1655-1664.	Y	N, metoden er relevant, men resultatene er ikke overførbare til norske forhold
23. Saliba I, Sidani K, El Fata F, Arcand P, Quintal MC, Abela A. Langerhans' cell histiocytosis of the temporal bone in children. <i>Int J Pediatr Otorhinolaryngol</i> 2008;72(6):775-786.		
24. Sandroni C, Cavallaro F, Callaway CW, Sanna T, D'Arrigo S, Kuiper M, et al. Predictors of poor neurological outcome in adult comatose survivors of cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. Part 1: Patients not treated with therapeutic hypothermia. <i>Resuscitation</i> 2013;84(10):1310-1323.		
25. Schiavi P, Laccarino C, Servadei F. The value of the calcium binding protein S100 in the management of patients with traumatic brain injury. <i>Acta Bio-Medica de l'Ateneo Parmense</i> 2012;83(1):5-20.	Y	N, ikke tydelig nok metodebeskrivelse
26. Sundstrom T, Wester K, Enger M, Melhuus K, Ingebrigtsen T, Romner B, et al. [Scandinavian guidelines for the acute management of adult patients with minimal, mild, or moderate head injuries]. <i>Tidsskr Nor Laegeforen</i> 2013;133(22):E1-6.	Y	N, omtale av retningslinjeforslag
27. Undén J, Romner B. Can low serum levels of S100B predict normal CT findings after minor head injury in adults?: An evidence-based review and meta-analysis. <i>J Head Trauma Rehabil</i> 2010;25(4):228-240.	Y	Y, innhold vurdert innen Undén 2013
28. Wang B, Morris L, Rihani J, Lebowitz R, Yuan S, Steiner G. Chondromyxoid fibroma of the head with unusual calcifications. Report of two cases. <i>Virchows Arch</i> 2009;455:S333.		

Forrester V. Serum biomarkers to diagnose mild traumatic brain injury in adults [Issues in emerging health technologies, Issue 122]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health:2014. <http://www.cadth.ca/en/products/environmental-scanning/issues-in-emerging-health-technologies/eh0013-serum-biomarkers>

Undén J, Ingebrigtsen T, Romner B, for the Scandinavian Neurotrauma Committee (SNC). Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate head injuries in adults: an evidence and consensus-based update. *BMC Medicine* 2013, **11**:50

---

## Vedlegg 3 – Sjekkliste for vurdering av litteratur

---

### Sjekkliste for retningslinjer

I dette avsnittet viser vi hvilke domener, med underspørsmål, som inngår i verktøyet AGREE II for vurdering av retningslinjer. Hvert element besvares på en syvpunktskals fra helt uenig til helt enig. Til slutt gis en totalvurdering for hele retningslinjen. Mer omfattende informasjon finnes på nettsiden: <http://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/10/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument-2009-UPDATE-2013.pdf>

#### DOMAIN 1. SCOPE AND PURPOSE

1. The overall objective(s) of the guideline is (are) specifically described.
2. The health question(s) covered by the guideline is (are) specifically described.
3. The population (patients, public, etc.) to whom the guideline is meant to apply is specifically described.

#### DOMAIN 2. STAKEHOLDER INVOLVEMENT

4. The guideline development group includes individuals from all relevant professional groups.
5. The views and preferences of the target population (patients, public, etc.) have been sought.
6. The target users of the guideline are clearly defined.

#### DOMAIN 3. RIGOUR OF DEVELOPMENT

7. Systematic methods were used to search for evidence.
8. The criteria for selecting the evidence are clearly described.
9. The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described.
10. The methods for formulating the recommendations are clearly described.
11. The health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.
12. There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.
13. The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication.
14. A procedure for updating the guideline is provided.

#### DOMAIN 4. CLARITY OF PRESENTATION

15. The recommendations are specific and unambiguous.
16. The different options for management of the condition or health issue are clearly presented.
17. Key recommendations are easily identifiable.

#### DOMAIN 5. APPLICABILITY

18. The guideline describes facilitators and barriers to its application.
19. The guideline provides advice and/or tools on how the recommendations can be put into practice.
20. The potential resource implications of applying the recommendations have been considered.
21. The guideline presents monitoring and/or auditing criteria

#### DOMAIN 6. EDITORIAL INDEPENDENCE

22. The views of the funding body have not influenced the content of the guideline.
23. Competing interests of guideline development group members have been recorded and addressed.

#### OVERALL GUIDELINE ASSESSMENT

### Sjekkliste for systematiske oversikter

Sjekkliste for systematiske oversikter*		Ja	Uklart	Nei
<b>1</b>	Beskriver forfatterne klart hvilke metoder de brukte for å finne primærstudiene?			
Kommentar				
<b>2</b>	Ble det utført et tilfredsstillende litteratursøk? (bruk hjelpespørsmål på neste side for å besvare dette spørsmålet)			
Kommentar				
<b>3</b>	Beskriver forfatterne hvilke kriterier som ble brukt for å bestemme hvilke studier som skulle inkluderes (studiedesign, deltakere, tiltak, ev. endepunkter)?			
Kommentar				
<b>4</b>	Ble det sikret mot systematiske skjevheter (bias) ved seleksjon av studier (eksplisitte seleksjonskriterier brukt, vurdering gjort av flere personer uavhengig av hverandre)?			
Kommentar				
<b>5</b>	Er det klart beskrevet et sett av kriterier for å vurdere intern validitet?			
Kommentar				
<b>6</b>	Er validiteten til studiene vurdert (enten ved inklusjon av primærstudier eller i analysen av primærstudier) ved bruk av relevante kriterier?			
Kommentar				
<b>7</b>	Er metodene som ble brukt da resultatene ble sammenfattet, klart beskrevet?			
Kommentar				
<b>8</b>	Ble resultatene fra studiene sammenfattet på forsvarlig måte?			
Kommentar				
<b>9</b>	Er forfatternes konklusjoner støttet av data og/eller analysen som er rapportert i oversikten?			
Kommentar				
<b>10</b>	Hvordan vil du rangere den vitenskapelige kvaliteten i denne oversikten?			
Kommentar				

\*Basert på EPOC Checklist for Refereeing Protocols for Reviews. EPOC, Effective Practice and Organisation of Care group, Guide for review authors. [www.epoc.cochrane.org](http://www.epoc.cochrane.org)

## Vedlegg 4 – Ord og begrep

Ord og begrep	Forklaring
	Fra ordlisten, vedlegg til Slik oppsummerer vi forskning:
Sensitivitet	I screening/diagnostiske tester: et mål på en tests evne til korrekt å oppdage mennesker med en sykdom. Det er andelen av personer med sykdommen som faktisk identifiseres med testen. Beregnes slik: sensitivitet = antall med sykdom som har en positiv test/antall med sykdom. (Også kalt sann positiv rate, påvisningsrate).
Spesifisitet	I screening/diagnostiske tester: et mål på en tests evne til korrekt å identifisere mennesker som ikke lider av en sykdom. Det er andelen av personer som ikke lider av sykdommen, som faktisk identifiseres med testen. Det er det motsatte av falsk positiv rate ( $FPR=1-\text{spesifisitet}$ ). Beregnes slik: spesifisitet= antall som ikke lider av sykdommen identifisert via en negativ test/antall som ikke lider av sykdommen.
NPV negativ prediktiv verdi	I screening/diagnostiske tester: et mål på nytten av en screeningtest/diagnostisk test. Angir andelen av dem som har et negativt testresultat som ikke har sykdommen. Kan tolkes som sannsynligheten for at et negativt testresultat er korrekt. Beregnes slik: NPV = antall med negativt testresultat uten sykdommen/antall med negativt testresultat.
PPV positiv prediktiv verdi	I screening/diagnostiske tester: et mål på nytten av en screeningtest/diagnostisk test. Det er andelen av de som har et positivt testresultat som har sykdommen, og kan tolkes som sannsynligheten for at et positivt testresultat er korrekt. Verdien beregnes slik: PPV = antall med positivt testresultat som har sykdommen/antall med positivt testresultat.
Likelihood ratio	Definisjon fra: <a href="http://www.cebm.net/glossary/">http://www.cebm.net/glossary/</a>  Likelihood ratio: The likelihood that a given test result would be expected in a patient with the target disorder compared to the likelihood that the same result would be expected in a patient without that disorder. for a positive test result = $LR+ = \text{sensitivity}/(1-\text{specificity})$ for a negative test result = $LR- = (1-\text{sensitivity})/\text{specificity}$