

# Evaluatie van klinische impact, diagnostische performantie en veilig gebruik van S100 in management van patiënten met mild hersentrauma (TBI) op de spoedgevallendienst

**CAT 27/03/2018**

**AZ Sint-Lucas Gent**

**Annelies Louwagie**

**Supervisor: Apr. Hendrik De Puydt**

# Overzicht

---

- Klinisch/diagnostisch scenario
- Pathofysiologie van hersenschade
- Neurobiomarker S100
- Onderzoeksvragen
  - Wat is de state of the art voor bepaling van S100?
  - Kan S100 gebruikt worden als screeningstool voor CT na mild TBI?
  - Welke impact heeft de implementatie van SNCI3 guidelines?
- Bevindingen AZ Sint-Lucas
- To do

# Overzicht

---

- **Klinisch/diagnostisch scenario**
- Pathofysiologie van hersenschade
- Neurobiomarker S100
- Onderzoeksvragen
  - Wat is de state of the art voor bepaling van S100?
  - Kan S100 gebruikt worden als screeningstool voor CT na mild TBI?
  - Welke impact heeft de implementatie van SSCI3 guidelines?
- Bevindingen AZ Sint-Lucas
- To do

# Definitie TBI

---

“een verandering in hersenfunctie of andere  
evidentie voor hersenpathologie, veroorzaakt  
door een externe kracht”

# Epidemiologie TBI

- Acut TBI (<24 uur na trauma)
  - Incidentie Europa: 47.3-849 per 100 000 per jaar
  - Mortaliteit Europa: 9-28.1 per 100 000 per jaar
  - Overwegend val, verkeersongeval
  - Leeftijdscategorie 0-4j, 15-24j, >75j
  - M > F
  - Disproportioneel hoge correlatie met alcohol: 30-40%

# Indeling TBI

- Indeling TBI
  - Op basis van GCS
    - 15: minimal
    - 13-14: mild
    - 9-12: moderate
    - <9: severe

**TABLE 1-2. Glasgow Coma Scale**

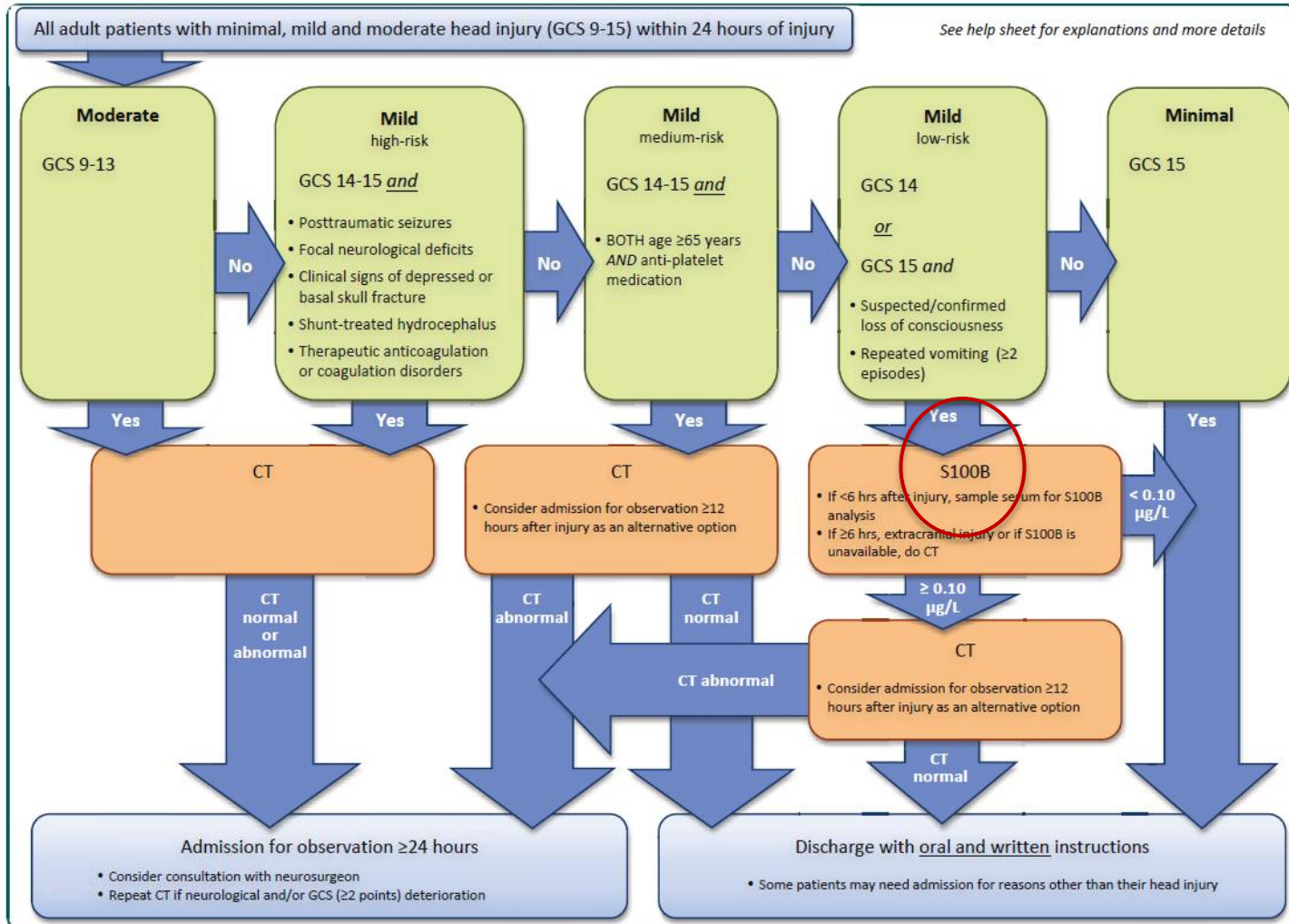
Eye opening (E)	Spontaneous	4
	To speech	3
	To pain	2
	Nil	1
Best motor response (M)	Obeys	6
	Localizes	5
	Withdrawn	4
	Abnormal flexion	3
	Extensor response	2
	Nil	1
Verbal response (V)	Oriented	5
	Confused conversation	4
	Inappropriate words	3
	Incomprehensible sounds	2
	Nil	1

Coma score (E + M + V)=3-15

# Mild TBI

- 70-90% van alle TBI
- bij 5% effectief uiteindelijk intracraniële laesie gevonden
- <1% vereist neurochirurgische interventie
- Zeldzame, maar gevreesde complicaties!
- CT-scan = gouden standaard
- Grote aandeel, zeldzame pathologie: moeilijke groep!
  - CT-scan bij elk mild TBI = financiële belasting gezondheidszorg (€152)
  - Niet onschadelijk (stralingsbelasting)
- Onderzoek om aantal CT's te reduceren

# Scandinavian Neurotrauma Committee (SNC) guidelines 2013



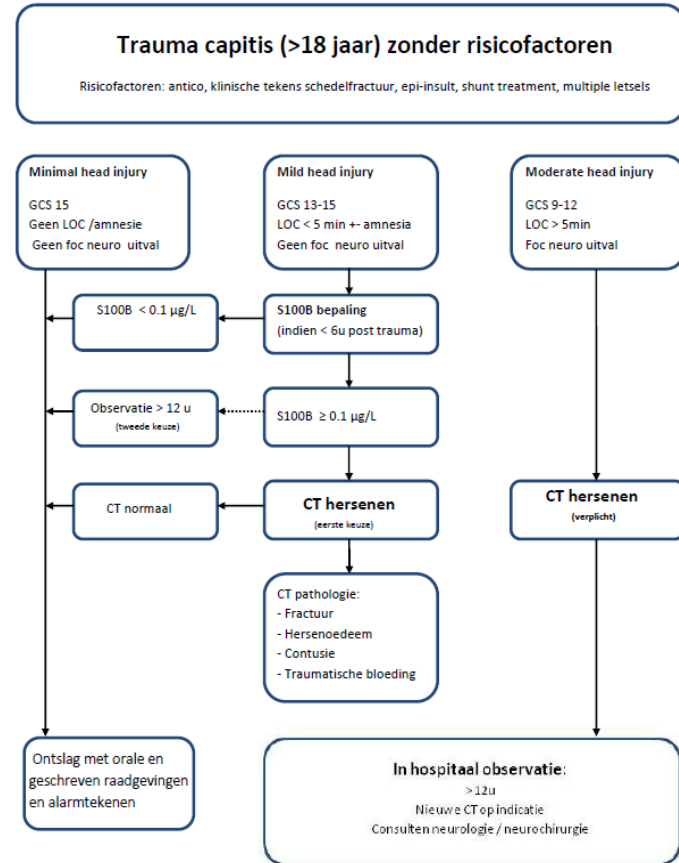


# Algoritme AZ Sint-Lucas

- Introductie algoritme afgeleid van SNCI3 guidelines
  - Analytische validatie
  - Klinische validatie

## Goedkeuring CME

**Betreft:** Evaluatie van klinische impact, diagnostische performantie en veilig gebruik van S100 in management van patiënten met mild hersentrauma op de spoedgevallendienst. Project 2017-47.

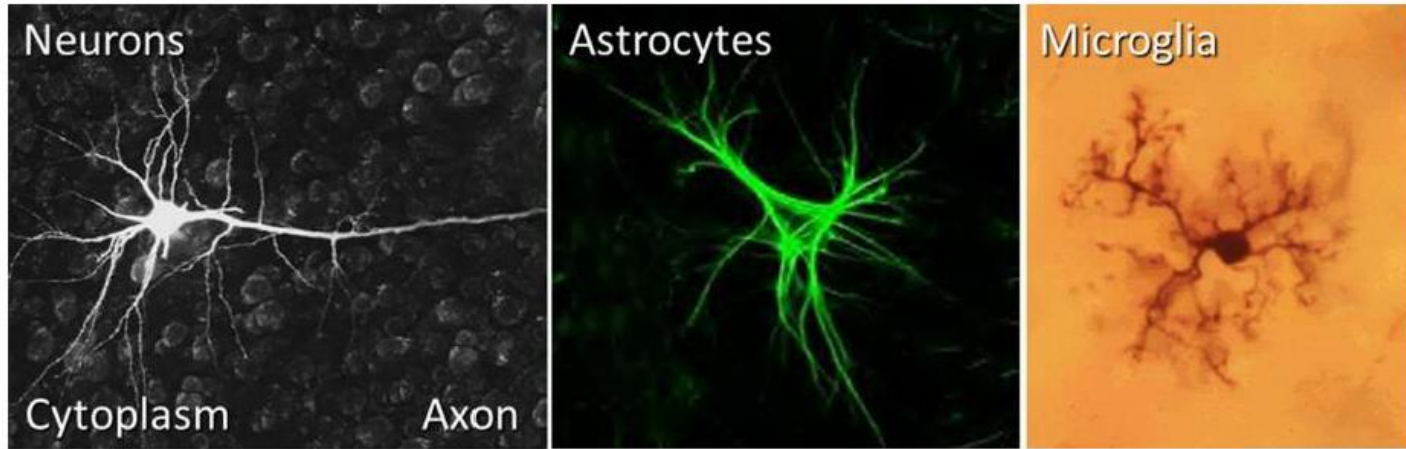


# Overzicht

---

- Klinisch/diagnostisch scenario
- Pathofysiologie van hersenschade
- Neurobiomarker S100
- Onderzoeksvragen
  - Wat is de state of the art voor bepaling van S100?
  - Kan S100 gebruikt worden als screeningstool voor CT na mild TBI?
  - Welke impact heeft de implementatie van SNCI3 guidelines?
- Bevindingen AZ Sint-Lucas
- To do

# Pathofysiologie van hersenschade



## Neuronal cytoplasm

- NSE
- UCH-L1
- SBDPs
- Cytokines
- Complement



## Myelin sheath

- MBP
- ## Neuronal axons
- Tau
  - $\beta$ -Amyloid
  - NFL



## Astrocytes

- S100B
- GFAP
- Cytokines
- Complement



## Microglia

- Cytokines
- Complement

# Overzicht

---

- Klinisch/diagnostisch scenario
- Pathofysiologie van hersenschade
- Neurobiomarker S100
- Onderzoeksvragen
  - Wat is de state of the art voor bepaling van S100?
  - Kan S100 gebruikt worden als screeningstool voor CT na mild TBI?
  - Welke impact heeft de implementatie van SNCI3 guidelines?
- Bevindingen AZ Sint-Lucas
- To do

# SI00B

- Calciumbindend eiwit
- > 25 proteïnen (SI00A1-13, SI00B, SI00G, SI00P,...)
- 10-12 kDa
- Overwegend homodimeren
- EF-hand bindend  $\text{Ca}^{2+}$  domein
- 100% oplosbaarheid in ammoniumsulfaat oplossing
  
- Centraal zenuwstelsel: astrocyten
  - homodimeer SI00BB, heterodimeer SI00A1B
- Buiten centraal zenuwstelsel: melanocyten, chondrocyten, adipocyten, myocyten, lymfocyten

# Overzicht

---

- Klinisch/diagnostisch scenario
- Pathofysiologie van hersenschade
- Neurobiomarker S100
- Onderzoeksvragen
  - Wat is de state of the art voor bepaling van S100?
  - Kan S100 gebruikt worden als screeningstool voor CT na mild TBI?
  - Welke impact heeft de implementatie van SNCI3 guidelines?
- Bevindingen AZ Sint-Lucas
- To do

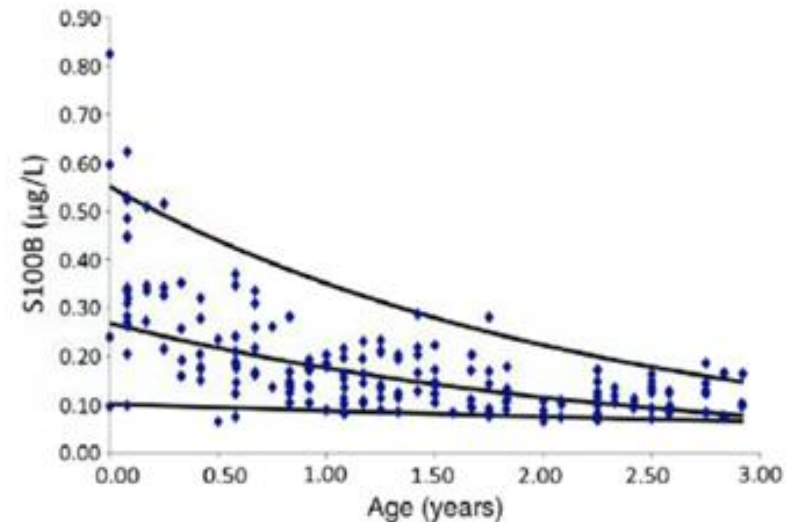
## I. Preanalytisch

- Vrijzetting & eliminatie
  - Renale klaring
  - $T_{1/2}$  25-30 min
  - Bij TBI is vrijzettingspatroon ~ aard trauma, verloop, secundaire schade, extracerebrale schade
  - $T_{1/2}$  S100 na TBI ~ 97min - 198min
- Stabiliteit & Interferentie
  - Stabiel bij kamertemperatuur
  - Geen interferentie door hemolyse
  - Geen invloed alcohol

# State of the art bepaling S100

## I. Preanalytisch

- Patiëntkarakteristieken
  - Donkere huidtypes 0.091  $\mu\text{g/L}$  vs blanken 0.046  $\mu\text{g/L}$
  - Geen invloed BMI en zwangerschap
  - Omgekeerde correlatie leeftijd en S100 concentratie



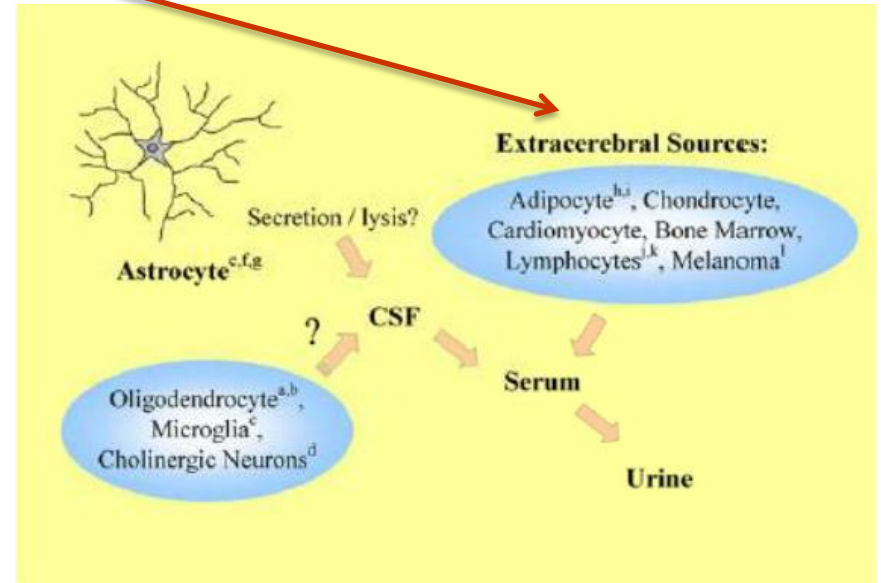
Ben Abdesselam O. et al. Clin Chem. 2003 May;49(5):836-7  
Bouvrier D. et al. Clin Chem Lab Med. 2016 May;54(5):833-42  
Bouvrier D. et al. Clin Biochem. 2011 Jul;44(10-11):927-9  
Castellani C. et al. Clin Chem Lab Med. 2008;46(9):1296-9



# State of the art bepaling S100

## I. Preanalytisch

- Patiëntkarakteristieken
  - Donkere huidtypes 0.091 µg/L vs blanken 0.046 µg/L
  - Geen invloed BMI en zwangerschap
  - Omgekeerde correlatie leeftijd en S100 concentratie
  - Polytrauma patiënten



# State of the art bepaling S100

## I. Analytisch

- ELISA meest courante methode
- Twee commercieel beschikbare kits voor handen
  - Roche® Elecsys S100 kit (ECLIA)
  - Diasorin® Liaison S100 kit (CLIA)

<b>Analyser</b>	<b>Roche Elecsys® S100 kit</b> Cobas	<b>Liaison®Diasorin S100 kit</b> Liaison
Staalvolume	12µL	100µL (+150µL dood volume)
Analysetijd	18 min	20 min
Staaltypes	Serum	Serum/CSF
Stabiliteit	8h 20-25°C, 2d 2-8°C, 3m - 20°C, tot 5x invriezen	24h 2-8°C, langer: beneden - 20°C, niet herhaaldelijk invriezen
Aantal bepalingen	100	100
Detectielimiet (µg/L)	0.015	-
Kwantificatielimiet (µg/L)	0.02	0.02
Analytisch meetbereik (µg/L)	0.015-30	0.02-30
Herhaalbaarheid (%)	2.6 [0.091 µg/L]	6.4 [0.11 µg/L]
Reproduceerbaarheid (%)	3.8 [0.091 µg/L]	8.5 [0.13 µg/L]
Aanbevolen cut off (volwassenen) µg/L	<0.105	<0.15

# State of the art bepaling S100

Delefortrie Q. et al. Clin Biochem. 2018 Feb;52:123-130

## I. Analytisch

- ELISA meest courante methode
- Twee commercieel beschikbare kits voor handen
  - Roche® Elecsys S100 kit (ECLIA)
  - Diasorin® Liaison S100 (CLIA)

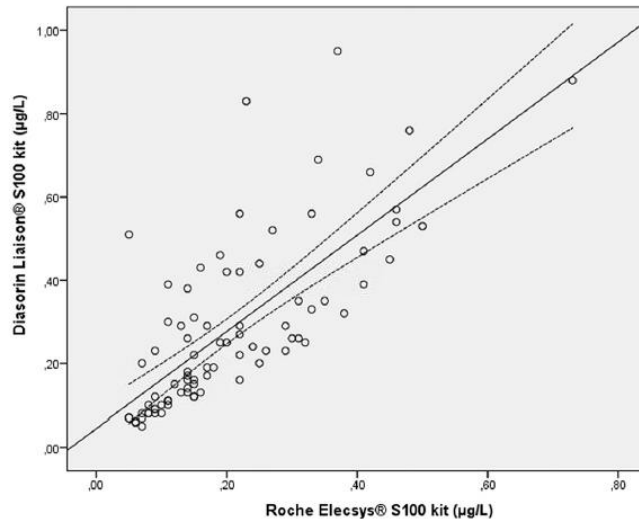


Fig. 2. Relationship between S100b results obtained using either the Roche Elecsys® S100 kit or the Liaison® S100 kit. In order to better visualize difference between both kits, only results below 1 µg/L were presented.

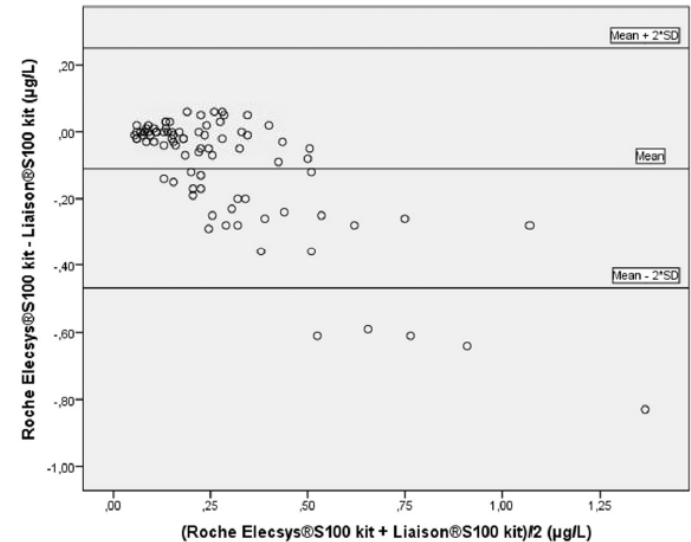


Fig. 3. Bland-Altman plot comparing the Roche Elecsys®S100 kit and the Liaison®S100 kit (mean difference for S100β < 1 µg/L = -0.11 µg/L with 95% CI of -0.14 µg/L and -0.07 µg/L). In order to better visualize difference between both kits, only results below 1 µg/L were presented.

# Overzicht

---

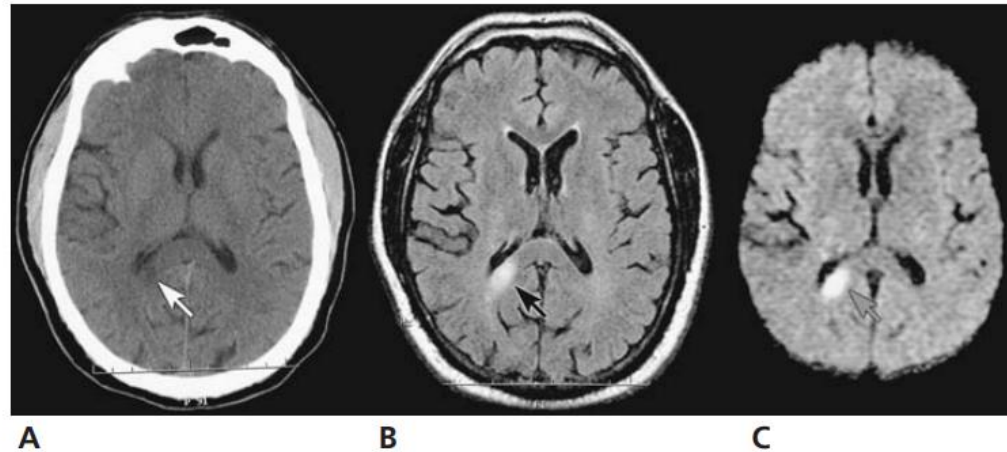
- Klinisch/diagnostisch scenario
- Pathofysiologie van hersenschade
- Neurobiomarker S100
- Onderzoeksvragen
  - Wat is de state of the art voor bepaling van S100?
  - Kan S100 gebruikt worden als screeningstool voor CT na mild TBI?
  - Welke impact heeft de implementatie van SNCI3 guidelines?
- Bevindingen AZ Sint-Lucas
- To do

# Kan S100 gebruikt worden als screeningstool voor CT na mTBI?

1. Prospectieve multicenter studie Biberthaler et al. (2006)
  - 1309 mild TBI patiënten
  - Cutoff 0.10 µg/L
  - Sensitiviteit 99%, specificiteit 30%
  - 1 vals negatief resultaat
2. Evidence-based review en meta-analyse Undén et al. (2010)
  - 12 publicaties, 2466 mild TBI patiënten
  - Cutoff 0.10 µg/L
  - Sensitiviteit 97%, specificiteit 40%, NPV > 99%
  - 6 vals negatieve resultaten (2 SAB, 2 schedel#, 1 contusie, 1 SDH)
  - 1 interventie noodzakelijk
3. Systematische review en meta-analyse Heidari et al. (2015)
  - Cutoff 0.1-0.15 µg/L sensitiviteit 93.8%, specificiteit 37.1%
  - Cutoff 0.16-0.20 µg/L sensitiviteit 98.7%, specificiteit 50.7%
  - Cutoff > 0.20 µg/L sensitiviteit 99.6%, specificiteit 46.9%

# Kan S100 gebruikt worden als screeningstool voor CT na mTBI?

- Opmerkingen
  - Confounding? type assay
  - CT niet 100% sensitief ivm MRI (“vals positieven”)
  - Invloed tijdstip afname: te vroeg → vals negatieve resultaten?



**FIGURE 5–13.** The superiority of magnetic resonance (MR) techniques in detecting pathology.

# Overzicht

---

- Klinisch/diagnostisch scenario
- Pathofysiologie van hersenschade
- Neurobiomarker S100
- Onderzoeksvragen
  - Wat is de state of the art voor bepaling van S100?
  - Kan S100 gebruikt worden als screeningstool voor CT na mild TBI?
  - Welke impact heeft de implementatie van SNCI3 guidelines?
- Bevindingen AZ Sint-Lucas
- To do

# Welke impact heeft de implementatie van SNCI3 guidelines?

- Undén et al. (2015)
  - 662 patiënten
  - Sensitiviteit 97%, specificiteit 34%
  - 1 patiënt SI00 <0.1 µg/L met contusie
  - 30% reductie aantal CT scans
- SNCI3 Guidelines
  - Primair eindpunt: detectie klinisch relevante intracraniële laesies
  - Secundair eindpunt: detectie elk door trauma geïnduceerde op CT zichtbare bevinding
- Andere studies geen 100% sensitiviteit (~D-dimeren)



# Overzicht

---

- Klinisch/diagnostisch scenario
- Pathofysiologie van hersenschade
- Neurobiomarker S100
- Onderzoeksvragen
  - Wat is de state of the art voor bepaling van S100?
  - Kan S100 gebruikt worden als screeningstool voor CT na mild TBI?
  - Welke impact heeft de implementatie van SNCI3 guidelines?
- Bevindingen AZ Sint-Lucas
- To do

# Bevingdingen AZ Sint-Lucas: analytisch



- Roche® Elecsys S100 kit
- Cobas 8000® platform (e801 module, Roche)
- Snelle doorlooptijd (<1 uur) (mediaan 50 min)
- Beperkte analytische validatie

	N	Gemiddelde (µg/L)	Standaarddeviatie (µg/L)	CV (%)	CV <sub>producent</sub> (%)
Within-run L1 (Biorad)	10	0.080	0.001	1.26	-
Within-run L2 (Biorad)	10	0.722	0.010	0.87	-
Between-run L1 (Biorad)	16	0.080	0.003	3.63	-
Between-run L2 (Biorad)	16	0.731	0.018	2.45	-
Between-run L1 (Roche)	16	0.194	0.004	1.95	1.7
Between-run L2 (Roche)	16	2.310	0.030	1.38	1.8

- Routine: Biorad TM, 2/week, 1 level (normaal)
  - 94 waarden, gemiddelde 0.071 µg/L, CV 3.87%

# Bevindingen AZ Sint-Lucas: klinisch



Assessment of a head trauma patient.

## Trauma capitis (>18 jaar) zonder risicofactoren

Risicofactoren: antico, klinische tekens schedelfractuur, epi-insult, shunt treatment, multiple letsels

### Minimal head injury

GCS 15  
Geen LOC /amnesie  
Geen foc neuro uitval

Ontslag met orale en geschreven raadgevingen en alarmtekens

### Mild head injury

GCS 13-15  
LOC < 5 min +- amnesia  
Geen foc neuro uitval

S100B bepaling  
(indien < 6u post trauma)

### Moderate head injury

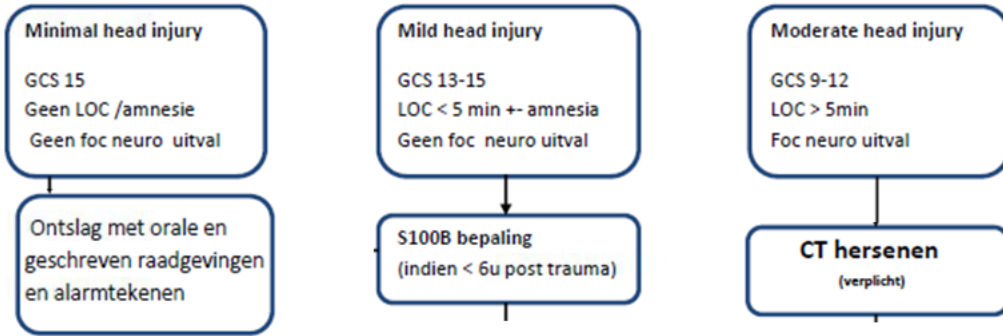
GCS 9-12  
LOC > 5min  
Foc neuro uitval

**CT hersenen**  
(verplicht)

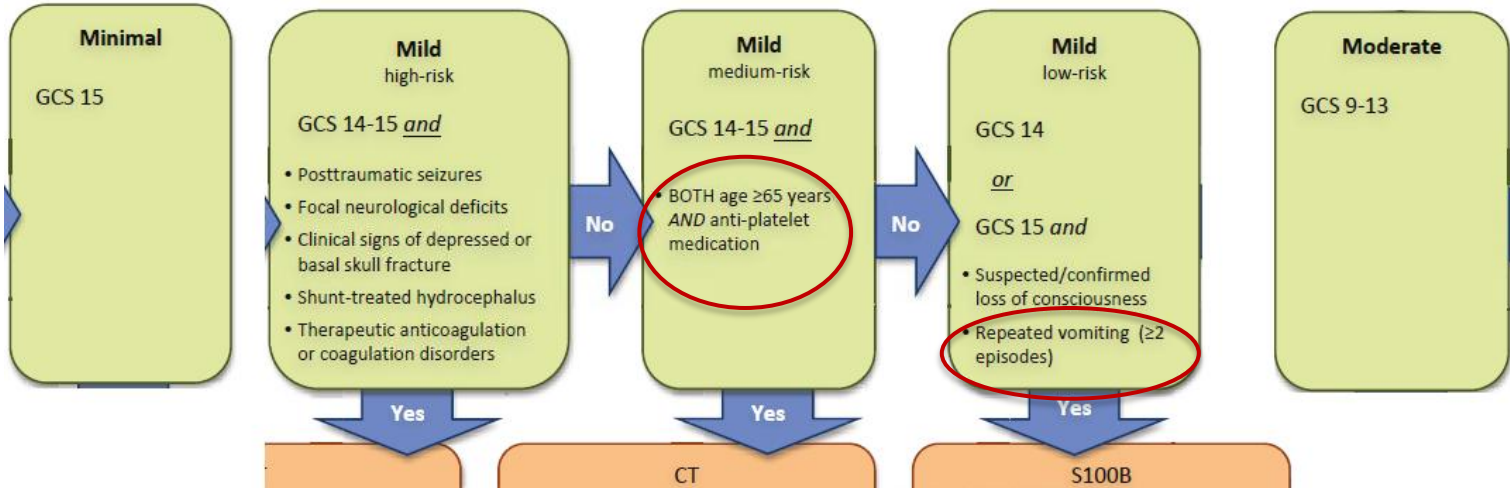
**Uitzondering  
intoxicaties:  
arts beslist !**

# Trauma capitis (>18 jaar) zonder risicofactoren

Risicofactoren: antico, klinische tekens schedelfractuur, epi-insult, shunt treatment, multiple letsels



Uitzondering  
intoxicaties:  
arts beslist !

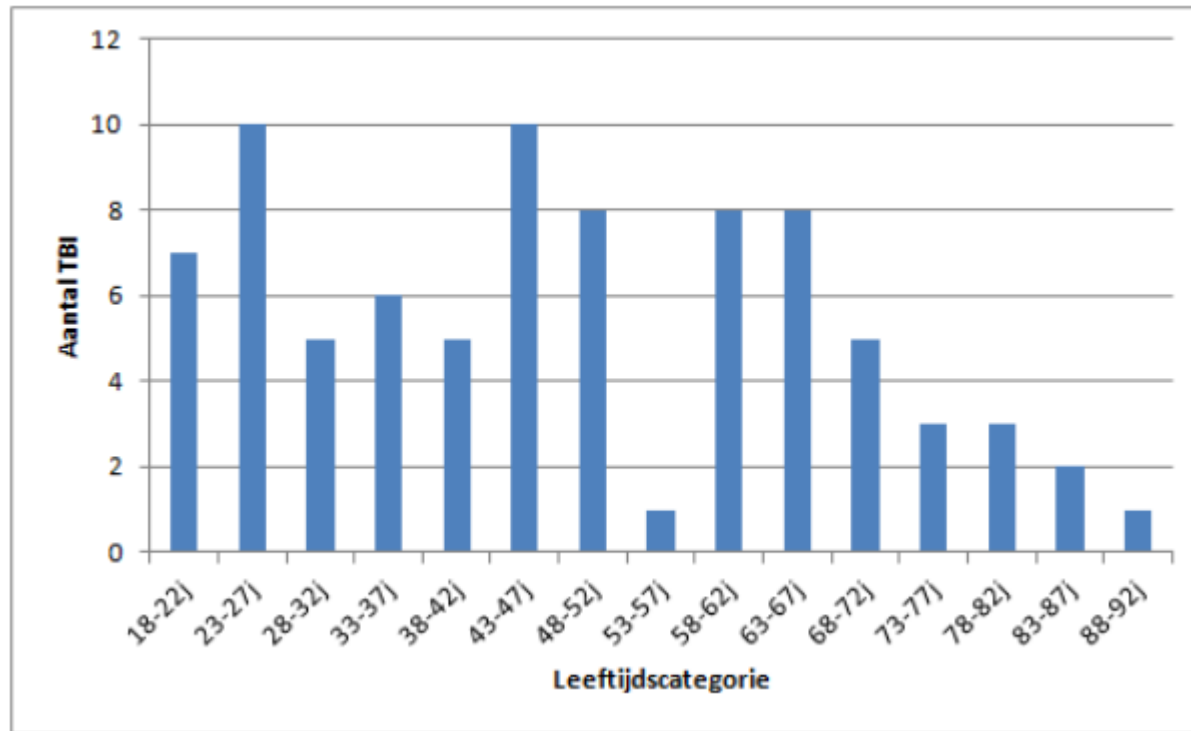


- Studieopzet

- Alle patiënten waarbij S100 bepaald werd
- Patiëntkarakteristieken
  - Leeftijd, geslacht
  - Type letsel
  - Medicatie anticoagulatie/antiaggregatie
  - Klinisch onderzoek (GCS, hoofdpijn, nausea/braken, LOC, veranderd bewustzijn, amnesie)
  - Nierfunctie
  - CT resultaat
  - Beleid
  - Opname duur (spoed)
  - S100 waarde in serum
- Indeling minimal, mild, moderate, severe
- Opvolging patiënten

# Resultaten (I): demografie

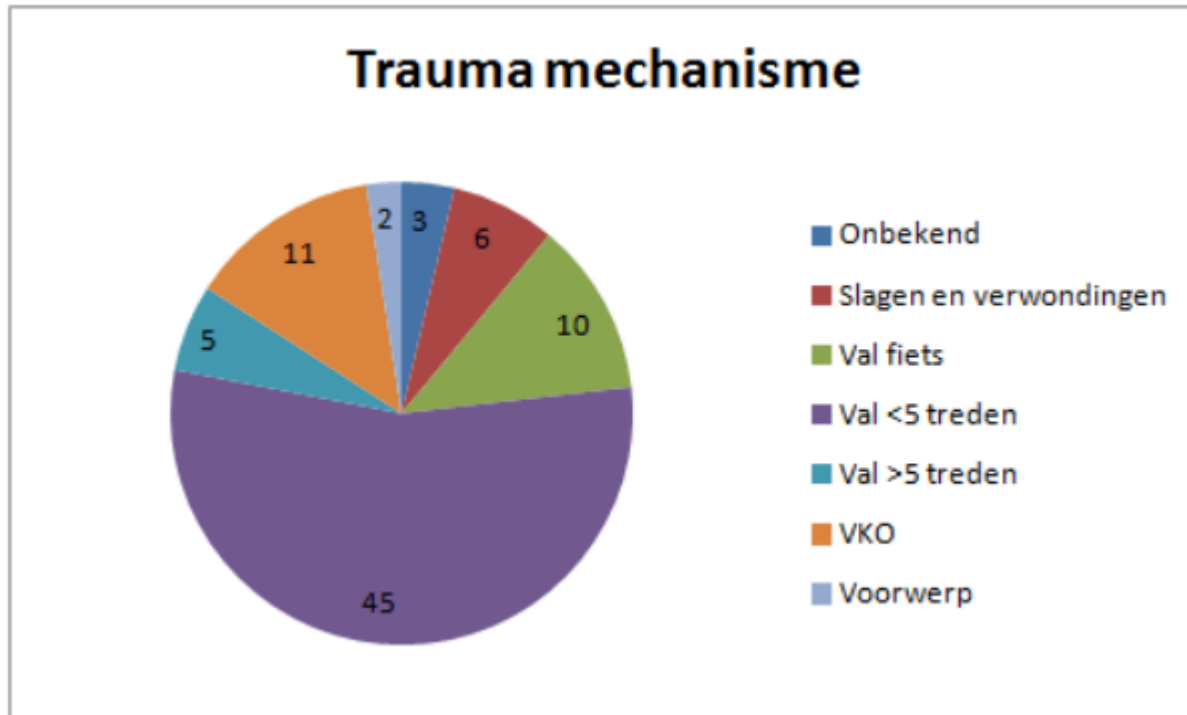
103 bepalingen > 82 patiënten finale studie cohorte





# Resultaten (I): demografie

103 bepalingen > 82 patiënten finale studie cohorte



	Studie populatie N= 82	S100 positief N = 55	S100 negatief N = 27
<b>Geslacht - N (%)</b>			
Man	62	64	59
Vrouw	38	36	41
<b>Leeftijd (jaar) - mediaan</b>			
	49	56	34
<b>Historiek - N (%)</b>			
VKO	13	15	11
Val fiets	12	9	19
Val <5 treden	55	58	48
Val >5 treden	6	7	4
Slagen en verwondingen	7	5	11
Voorwerp	2	-	7
Onbekend	4	5	-
<b>GCS spoed- N (%)</b>			
<9	1	2	-
9-12	4	5	-
13	2	4	-
14	4	4	4
15	34	29	44
Onbekend	55	56	52
<b>Symptomen - N (%)</b>			
Nausea	21	13	37
Hoofdpijn	13	5	30
Vertigo	5	5	4
Bewustzijnsverlies	28	29	26
Veranderd bewustzijn	21	22	19
<b>Risico factor - N (%)</b>			
Teken schedelfractuur	2	4	-
Anticoagulatie	6	9	-
Antiaggregatie	10	11	7
> 65 jaar	19	27	2
Alcohol intoxicatie	43	55	19
<b>S100 (µg/L) mediaan</b>	0,147	0,250	0,072

Studie populatie N= 82	
Indeling	N(%)
Minimal	48
Mild	39
Moderate	4
Severe	1
Risico	9

## Resultaten (2)

- Performantie algoritme om relevante intracraniële letsels te identificeren
  - 1 mild TBI patiënt
  - GCS 14, ethyl (3.06 g/L), bewustzijnsverlies
  - S100 serumconcentratie 0.134 µg/L
  - Subduraal hematoom/oedeem → oude component?
  - Observatie gedurende 10 uur

Studie populatie N= 82					
Indeling	N(%)	S100 (µg/L) mediaan	S100 positief - N(%)	CT uitgevoerd (%)	CT positief - N(%) / (#patiënten)
Minimal	48	0,144	59	44	3(1)
Mild	39	0,136	53	66	3(1)
Moderate	4	0,226	100	67	0(0)
Severe	1	0,618	100	100	100(1)
Risico	9	1,430	100	100	71(5)

# Resultaten (3)

- Evaluatie cutoff waarde
  - Alle patiënten met intracraniële laesie:  $SI00 > 0.105 \mu\text{g/L}$
  - $SI00 < 0.105 \mu\text{g/L}$ : geen enkele patiënt intracraniële laesie/complicatie

CT+ patiënten	Indeling	GCS	risicofactor	SI00 ( $\mu\text{g/L}$ )	gebeurtenis	extracraniëel trauma?	CT resultaat	Neurochirurgie ?
Patiënt 1	minimaal	15	-	3,280	val <5 treden	fractuur humerus, orbita, zygoma	intraparenchymateuze bloeding	Nee
Patiënt 2	mild	14	(ethyl)	0,134	val <5 treden	geen	subduraal hematoom en oedeem, oude component?	Nee
Patiënt 3	ernstig	<9	(ethyl)	0,618	VKO	schaafwonden	suburale/intraparenchymateuze bloeding, deviatie middellijn	Ja
Patiënt 4	risico	(14)	antico (ethyl)	3,110	val <5 treden	wonde	subarachnoidale/subcorticale bloeding	Nee
Patiënt 5	risico	13	teken schedelfractuur (ethyl)	2,170	val >5 treden	geen	epidurale/subdurale/subarachnoidale bloeding, beperkte deviatie middellijn	Ja
Patiënt 6	risico	-	antico	0,724	val <5 treden	geen	Contre coup letsel, subdurale tot subarachnoidale bloeding	Nee
Patiënt 7	risico	10	teken schedelfractuur	1,430	VKO	schaafwonde	subarachnoidale bloed en oedeem	Nee
Patiënt 8	risico	15	antico	4,460	val fiets	hematoom/schaafwonde	subarachnoidale bloeding	Nee

# Resultaten (4)

- Compliantie
  - 36/82 algoritme niet correct gevolgd (45%)
    - 5 patiënten: risicofactor en toch S100 bepaald
    - 22 patiënten: minimal en toch S100 bepaald
    - 2 patiënten: moderate en toch S100 bepaald
    - 1 patiënt: severe en toch S100 bepaald
    - 4 patiënten: mild TBI, S100 < 0.105 µg/L, toch CT uitgevoerd
    - Cave: intoxicatie ethyl in 21/36

# Resultaten (5)

- Kostenbesparend vermogen
  - Kost CT hersenen patiënt: €9.92
  - Kost CT hersenen RIZIV: €151.96
  - Kost S100 patiënt: €25 (1 kit 100 testen €1630 + kalibrator €131.65)

	totaal	S100 positief	CT	geen CT	S100 negatief	CT	geen CT
Minimaal	39	23	16	7	16	1	15
Mild	32	21	17	4	11	4	7
Matig	3	3	2	1	-	-	-
Ernstig	1	1	1	-	-	-	-
Risico	5	5	5	-	-	-	-

Mild TBI	CT	S100
Totaalkost	€161,88x21= €3399.48	€25x32= €800
Kost voor patiënt	€9.92x21= €208.32	€25x32= €800
Kost voor gemeenschap (RIZIV)	€151.96x21= €3191.16	€0

# Resultaten (6)

- Beperkingen studie
  - Studiegrootte
  - Niet bij alle patiënten CT uitgevoerd
  - Bij TBI geen standaard bloedonderzoek

# Conclusie

---

- Meerwaarde S100 ?
  - Weinig aanvragen
  - Wordt vaak niet correct aangevraagd
  - Veel patiënten geïntoxiceerd
  - S100 medicolegaal



# Overzicht

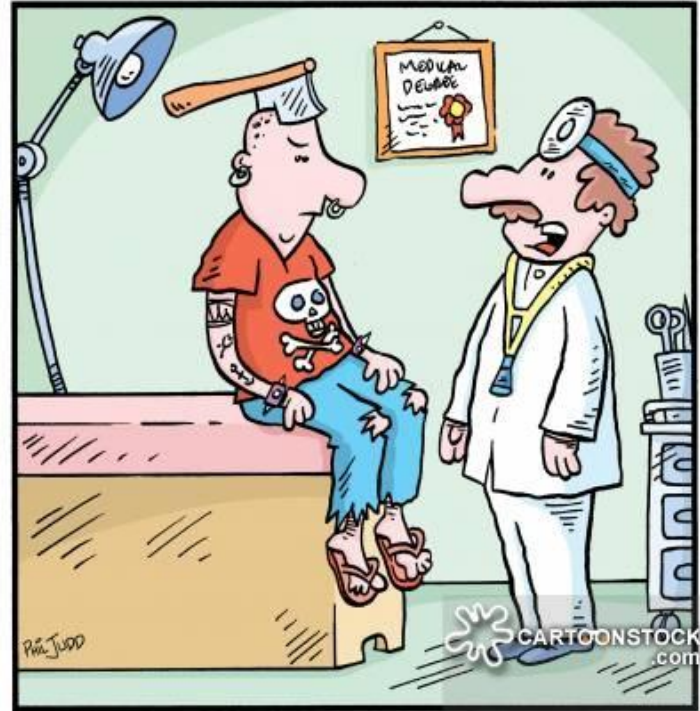
---

- Klinisch/diagnostisch scenario
- Pathofysiologie van hersenschade
- Neurobiomarker S100
- Onderzoeksvragen
  - Wat is de state of the art voor bepaling van S100?
  - Kan S100 gebruikt worden als screeningstool voor CT na mild TBI?
  - Welke impact heeft de implementatie van SNCI3 guidelines?
- Bevindingen AZ Sint-Lucas
- To do

# To do

- Overleg spoedartsen: verder met S100???

# Vragen?



"In my opinion your blurred vision is caused by the axe in your head. But you may want a second opinion."

**CAT 27/03/2018**  
**AZ Sint-Lucas Gent**  
**Annelies Louwagie**  
**Supervisor: Apr. Hendrik De Puydt**