



Uio • Universitetet i Oslo

Bruk av S100B i diagnostikk av lette hodeskader hos barn

En prosjektoppgave i KLOK modul 8

*Skrevet av Katherine Wang, Lars Christian Moen, Aydin Naseri, Milan
Doung Nguyen og Emilie Sonberg*

Universitetet i Oslo
Det medisinske fakultet

Dato: 06.11.20

Innholdsfortegnelse

Forside	1
Sammendrag	3
1 Bakgrunn.....	4
2 Kunnskapsgrunnlag.....	6
2.1 Litteratursøk	6
2.2 S100B referanseverdier hos barn	7
3 Dagens praksis, tiltak og indikatorer	10
3.1 Dagens praksis.....	10
3.1.1 S100B prosessen på laboratoriet ved Bærum sykehus	13
3.2 Tiltak og endring av dagens praksis	14
3.3 Kvalitetsindikatorer	16
3.3.1 Relevant og gyldig:.....	17
3.3.2 Målbar og tilgjengelig	18
3.3.3 Pålitelig og tolkbar.....	18
3.3.4 Sensitiv for endring	18
3.3.5 Hensiktsmessig	18
4 Prosess, ledelse og organisering	19
4.1 Ledelse og organisering	19
4.2 Prosess-struktur	19
4.2.1 Forberede	20
4.2.2 Planlegge	20
4.2.3 Utføre.....	22
4.2.4 Evaluere	22
4.2.5 Følge opp	23
4.3 Ledelsesmessige aspekter.....	23
5 Diskusjon	25
5.1 S100B hos barn	25
5.2 Gjennomførbarhet av prosjektet.....	25
6 Konklusjon.....	27

Sammendrag

Tema/ problemstilling Omtrent 5000 barn i alderen 0-18 år innlegges norske sykehus årlig for observasjon og behandling etter hodeskade. Riktig diagnostikk og vurdering av alvorlighetsgrad er viktig da en hodeskade potensielt kan få store konsekvenser, og i verste fall hodeskade, koma og død. Den første vurderingen av et barn med hodeskade gjøres ofte på legevakt. Derfor er det spesielt viktig at vurderingen er standardisert og kvalitetssikret ved denne enheten. I utredningsfasen er det viktig å gjøre minst mulig skade. Observasjon og CT, som er en del av dagens retningslinjer, kan begge skade barnet på hver sin måte. I tillegg er det ressurskrevende. Derfor ønsker vi å undersøke muligheten for bruk av biomarkøren S100B, en markør for skade av hjernens gliaceller, i diagnostikk av hodeskader.

Kunnskapsgrunnlag S100B i diagnostikk av hjerneskade har en sensitivitet på 100%, spesifisitet på 34% og negativ prediktiv verdi på 100%. Biomarkøren er dermed en markør for eksklusjon, men ikke bekreftelse, av hodeskader. For å oppnå pålitelige testresultater er det avgjørende at prøven tas innen 3 t etter hodeskaden. Referanseverdier for barn har vist seg vanskelig å definere da markøren i serum varierer med alder og gir derfor lav spesifisitet. Dette kan gjøre implementering problematisk.

Tiltak/ kvalitetsindikatorer Tiltak innebærer taking av venøs S100B på barn vurdert av lege til å ha lette hodeskader (LHS), GCS (Glasgow Coma Scale) 14-15 og moderat til lav risiko for hodeskade. Dette innebærer blant annet kursing av sykepleier og leger i pediatrik GCS og kartlegging av risikofaktorer for hodeskade. For å vurdere effekt av tiltaket er det viktig at indikasjon, taking av biomarkøren og rekvirering av CT journalføres, slik at en journalgjennomgang for kvantifisering er mulig. Ved innføring av S100B, er målet at antall CT og observasjonstid reduseres.

Ledelse/ organisering Vi har tenkt å gjennomføre prosjektet som et pilotprosjekt. Legevaktens overlege og en frivillig sykepleier står i front for prosjektet. De har i oppgave å innføre S100B ved hjelp av PUKK-modellen og engasjere de resterende ansatte i prosjektet. Etter 3 måneder gjøres en evaluering av måloppnåelse, motstand mot prosjektet og dets gjennomførbarhet ved Asker og Bærum legevakt.

Konklusjon Da det foreløpig ikke er noen enighet om referanseverdi ved bruk av S100B hos barn konkluderer vi med at prosjektet ikke bør gjennomføres i dag. Den dagen en referanseverdi er klar bør prosjektet iverksettes.

1 Bakgrunn

Hodeskade defineres som skade på hodet ved ulykke, fall eller vold.¹ Ved hodeskader er CT-undersøkelse i akutfasen en rask og effektiv teknikk for å påvise frakturer, blødninger og ødem.² Ulempene ved CT kom fram da Statens strålevern uttrykte sin bekymring rundt strålebelastning som følge av økende bruk av CT-undersøkelse i 2012.³ I begynnelsen av 2013 kom Scandinavian Neurotrauma Committee (SNC) med nye retningslinjer for hodeskader for voksne, som anbefalte bruken av serummarkøren S100B som primærdiagnostikk LHS^a. S100B er et kalsiumbindende protein funnet i gliaceller i det sentrale nervesystemet og er involvert i en rekke intracellulære og ekstracellulære regulatoriske aktiviteter.⁴ Det er vanligvis konsentrert i cerebrospinalvæsken, men høye konsentrasjoner av S100B kan finnes i blod ved flere nevrologiske tilstander, inkludert iskemi.⁵ Ved hjerneskade, blir S100B umiddelbart frigjort fra skadde gliaceller til blodbanen hvor den blir relativt raskt eliminert gjennom nyrene grunnet kort halveringstid på 30-100 minutter.⁶ Bruk av S100B som biomarkør for LHS hos voksne er godt dokumentert⁷⁻¹⁰ og har vist å redusere antall CT med 1/3 og redusere helsekostnader for pasienter i Skandinavia.^{11,12}

Det var ikke før i 2016 at SNC kom med retningslinjer for håndtering av barn med LHS. Denne inkluderte ikke S100B i utredningen. I retningslinjene fra 2016 er barn stratifisert etter høy, middels eller lav risiko ut fra GCS-skår og forekomst av kjente risikofaktorer for intrakraniell skade; dette for å unngå unødig CT-undersøkelse av mange barn med LHS. Akutt CT anbefales for barn med LHS og *høy risiko for hodeskade*. Observasjon på sykehus ≥ 12 timer og ≥ 6 timer anbefales henholdsvis for barn med LHS og *middels risiko* og for barn med LHS og *lav risiko*.¹³ Deretter vurderes behov for CT-caput.

Stump hodeskade er vanlig hos barn og en hyppig årsak til at legevakt oppsøkes. Det anslås at 7500-15000 får hodeskader i Norge per år.¹⁴ 9 av 10 barn som blir utsatt for hodeskade, får bare en LHS,¹⁵ og blant disse er det kun under 1 % som har hjerneskader.¹⁶ Hyppigheten av LHS hos barn demonstrerer viktigheten av presis diagnostikk.

^a Lette hodeskader hos voksne defineres som GCS 14–15 med risikofaktorer*, funn ved undersøkelse eller funn ved anamnese.

* Shuntbehandlet hydrocephalus, antikoagulasjonsbehandling, platehemmende medikasjon/kjent koagulasjonsforstyrrelse, alder > 65 år.

Tabell 1. Hentet fra Statistisk Sentralbyrå. Oversikt over SSB-data for Norge med antall «hodeskader» hos barn i alderen 0-19 år, både jenter og gutter. Her er hodeskadene angitt med følgende funn: Hjernerystelse og andre indre hodeskader uten skallebrudd 0-19 år.

				Pasienter på somatiske sykehus totalt	Pasienter med døgnoophold	Pasienter med dagbehandling	Pasienter på poliklinikk	Antall døgnoophold (utskrivninger)	Antall liggedager	Antall dagbehandling	Antall polikliniske konsultasjoner
				2019	2019	2019	2019	2019	2019	2019	2019
F00 Hele landet	Begge kjønn	0-9 år	Hjernerystelse og andre indre hodeskader uten skallebrudd	2 801	877	502	1 483	889	1 229	507	1 629
		10-19 år	Hjernerystelse og andre indre hodeskader uten skallebrudd	2 481	788	413	1 341	802	1 821	415	1 496

CT caput har vist seg å være mer kostnadseffektivt enn observasjon. I Sverige er CT caput den vanligste CT-undersøkelsen hos barn.¹⁷ Imidlertid uttrykkes det flere bekymringer til økende forekomst av stråleindusert kreft som følge av økende CT-bruk,³ og det er spesielt ønskelig å redusere antall CT-undersøkelser hos barn, hvor flere studier har pekt på en sammenheng mellom CT-undersøkelser og kreftutvikling.^{18,19} En studie fra USA i 2018 viser en økt insidens av hjernetumor hos barn som tidligere hadde gjennomgått CT caput.²⁰

Hodeskader fører til stor ressursbruk, og man bør ha en oppdatert plan for utredning og behandling av denne pasientgruppen for både kostnadseffektivitet og reduserte strålekomplikasjoner. Det er hensiktsmessig å redusere innleggelser og den omfattende bruken av CT. En anbefaling om å implementere S100B-måling i retningslinjene for barn med LHS, kan potensielt redusere både kostnadene og strålebelastningen knyttet til behandling av denne pasientgruppen. Kostnadene for reagensrør for S100B er ca. 90 kr per test.³ I dette kvalitetsforbedringsprosjektet ønsker vi å se på muligheter til å innføre S100B-måling før innleggelse/observasjon eller CT-undersøkelse for barn som kommer inn med LHS, da dette potensielt kan redusere både CT-bruken og kostnadene ytterligere. Det er da essensielt at S100B-testing gjøres på riktig indikasjon, noe vi skal se på nærmere.

2 Kunnskapsgrunnlag

2.1 Litteratursøk

For å se på kunnskapsgrunnlaget vedrørende implementering av S100B som biomarkør for LHS hos barn gjorde vi et pyramidesøk (tilgjengelig via www.helsebiblioteket.no) basert på følgende PICO-spørsmål:

P	I	C	O
Barn med lett hodeskade	S100B biomarkør	Observasjon CT caput	Redusert observasjonstid Redusert antall CT caput

I pyramidesøket brukte vi kun «S100B» som søkeord, hvor vi ikke fant noen relevante resultater i Best Practice. I UpToDate artiklene for LHS hos barn under og over 2 år er S100B nevnt som en potensiell biomarkør, men konkluderer at flere studier trengs for å etablere referanseverdier for barn.^{21,22}

I McMaster PLUS fant vi en meta-analyse publisert i 2018 av Oris et al. «The Biomarker S100B and Mild Traumatic Brain Injury: A Meta-analysis» og det er denne studien dette kvalitetsforbedringsprosjektet er basert på. Metaanalysen vurderte den prognostiske verdien av S100B som markør for intracerebrale lesjoner hos barn etter en LHS (mild traumatic brain injury).²³ Den inkluderte 8 studier med til sammen 601 barn med LHS (GCS 13-15) hvor det hadde blitt målt S100B og tatt CT caput. Metaanalysen fant en samlet sensitivitet på 100% (KI 98%-100%), negativ prediktiv verdi på 100% (KI 99%-100%) og spesifisitet på 34% (30%-38%) som indikerer at S100B er en markør for eksklusjon, men ikke bekreftelse av hjerneskade. Det ble videre også gjort analyser på data fra 4 av studiene hvor de sammenlignet resultater fra prøver tatt under eller over 3 timer etter hodeskaden, samt sammenlignet forskjellige referanseverdier. Det var ikke signifikant forskjell på spesifisitet for prøver tatt innen 3 timer etter hodeskaden eller over 3 timer, men for barn under 2 år var det signifikant bedre spesifisitet ved prøver tatt innen 3 timer (53.3%, KI 34.3%–71.7%) sammenlignet med prøver tatt over 3 timer etter skade (27.0% KI 16.6%–39.7%). For en gitt cutoff verdi (0.35 ug/L for 0-9 mnd, 0.23ug/L for 10-24 mnd og 0.18 ug/L for > 24 mnd) var sensitiviteten betydelig bedre for prøver tatt innen 3 timer (97.0%, KI 84.2%-99.9%) sammenlignet med sensitivitet for alle prøvene uansett tidspunkt (89.9%, KI 80.2%-95.8%). Metaanalysen konkluderte med at bruk av S100B som biomarkør sammen med Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN) algoritmen kan redusere bruk av CT med 1/3 ved LHS

hos barn. Den understreker også viktigheten av å ta blodprøven innen 3 timer etter skaden og at de riktige referanseverdiene er avgjørende for tolkning av blodprøven.

Meta-analysen hadde et velformulert formål og klart definerte inklusjons- og eksklusjonskriterier. De fulgte «The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses» (PRISMA) systemet og hadde en godt beskrevet søkestrategi med søk i flere databaser, deriblant MEDLINE, Embase og Cochrane CENTRAL, samt backwards sporing gjennom referanser. Alle studier ble vurdert med Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2 (QUADAS-2) kriterier og 7 av 8 studier fylte 5 eller flere kriterier. Heterogenitet ble vurdert og en studie ble ekskludert fra samlet estimat av spesifisitet.

Siden publikasjonen av metaanalysen er det kommet en ny prospektiv kohortstudie publisert av Kelmendi et al. Studien «Serum S100B Levels Can Predict Computed Tomography Findings in Paediatric Patients with Mild Head Injury» støtter metaanalysens konklusjon om at S100B kan brukes for å utelukke hodeskader og dermed unngå unødvendig CT, men kan ikke brukes for å identifisere hodeskader.²⁴ Studien inkluderte 80 pasienter mellom 2-16 år som ble mottatt på et sykehus med LHS, definert av GCS 13-15, bevissthetstap under 30 minutt og post-traumatisk amnesi under 1 time. Videre ble det kun inkludert pasienter hvor S100B ble målt innen 3 timer etter skaden.

2.2 S100B referanseverdier hos barn

Etablering av pålitelige referanseverdier er essensielt for at S100B skal kunne brukes effektivt i klinikken. S100B i voksne er stabil og det er blitt identifisert en cut-off verdi på 0.10 ug/L hvor prøver under denne verdien er negative.²⁵ Derimot hos barn er det vist at S100B varierer med alder²⁶⁻²⁸ og en studie har også vist en variasjon mellom kjønn.¹⁸ I en studie publisert av Gazzolo et al. i 2003 på over 1000 barn fant de at S100B starter med en topp ved fødsel og deretter reduksjon fra 0-7 år, en økning fra 7-13 år og igjen en reduksjon fra 14 års alder (Figur 1A).²⁹ Denne sekundære toppen ble ikke understøttet i en studie i 2008 på 394 barn, de fant kun en reduksjon av S100B fra 0-3 år (Figur 1B).³⁰

Figur 1A. Korrelasjon mellom S100B konsentrasjon i venøse prøver fra friske kontroll pasienter og alder. Menn er svart prikk, kvinner er hvit prikk. Figur hentet fra artikkel av Gazzolo et al.

Figur 1B. Regresjonsanalyse av konsentrasjon av S100B i venøse prøver fra friske kontroll pasienter sammenlignet med alder. Figur hentet fra artikkel av Castellani et al.

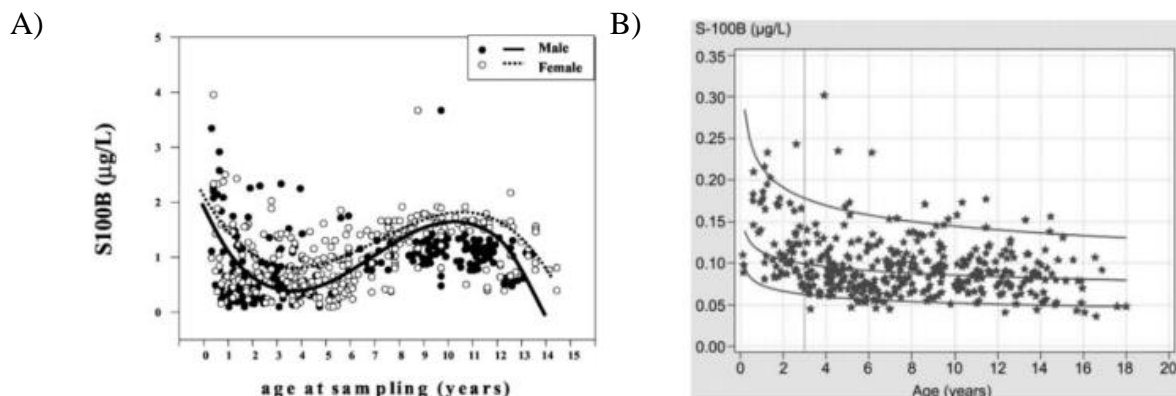


Fig. 1. Correlation between individual S100B protein concentrations in peripheral blood ($\mu\text{g/L}$) and age at sampling (months) in male (●) and female (○) pediatric patients.

Figure 1 Quantile regression analysis of S-100B (n=394).

Senere studier har prøvd å sette en cut-off verdi for forskjellige aldersgrupper demonstrert i tabellen under.

Tabell 2. Øvre referanseverdier for S100B identifisert hos hjernefriske barn i forskjellige aldersgrupper.

Studieforfatter	Aldersgruppe	Øvre referanseverdi (ug/L)
Simon-Pimmel et al. ¹⁴	0-4 måneder	0.51
	4-9 måneder	0.35
Bouvier et al. ¹⁷	10 måneder – 2 år	0.23
	2-3 år	0.18
Castellani et al. ¹⁹	3-18 år	0.16

Kapillærprøve har også blitt vurdert som en alternativ for blodprøver, spesielt for små barn, men dette krever et tilleggssett med referanseverdier og ikke alle analysemaskiner tar imot kapillærprøver. En studie av Astrand et al. sammenlignet venøse blodprøver og kapillærprøver og fant at det var en kjønnsforskjell i kapillærprøver for barn 1-2 år.³¹ Resultatene fra studien er vist i tabellen under og samsvarer godt med øvrige studier, men variasjon i referanseverdi med alder forblir et hovedproblem i implementering av S100B

Tabell 3. Referanseverdier for venøse- og kapillærprøver av S100B identifisert hos hjernefriske barn av Astrand et al.

Alder (år)	Kjønn	Venøs øvre referanseverdi (ug/L)	Kapillær øvre referanseverdi (ug/L)
1-2 år	Jente	0.21	0.97
1-2 år	Gutt	0.21	0.40
3-4 år	Begge	0.15	0.37

3 Dagens praksis, tiltak og indikatorer

3.1 Dagens praksis

Dagens praksis for barn med LHS ved Asker og Bærum legevakt (ABLV) forløper seg ved at pasientene ankommer legevakten med ambulanse, bil eller til fots. På ABLV er arbeidsoppgave fordelt mellom sykepleiere og leger. Sykepleier er den første til å ta imot pasienten og gjør første kliniske vurdering. Dette bestemmer tiden det tar fra registrering til legen tar imot pasienten for videre undersøkelse og behandling.

For å gi best mulig behandling til rett tid og redusere risiko for fatale konsekvenser, benyttes Manchester Triage System (MTS) for triagering av pasienter. MTS er et system for klinisk risikostyring som benyttes i mange land i akuttmedisinen (<https://www.nmtg.no/hva-er-mts>). Hensikten er å styre pasientflyten når klinisk behov overstiger kapasitet og sikre at behandling gis etter pasientens behov. Sykepleier spør pasienten og/ eller pårørende om symptomer/ funn / hendelse (se figur 2) fra rød til blå kategori, og stopper ved første diskriminator pasienten faller under, for eksempel «vedvarende oppkast» under gul fargekode. Fargekoden avgjør responstid fra triage til legetilsyn (se tabell 4).

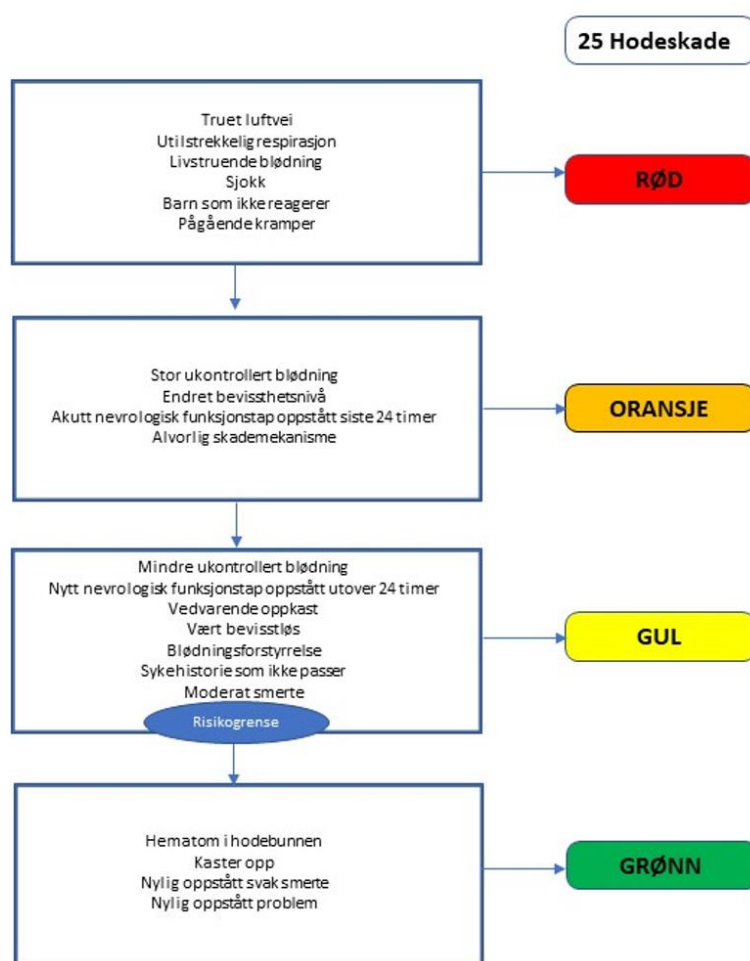
Til hvert flytskjema medfølger bestemte målinger som skal utføres av sykepleier i triage, deriblant GCS, blodtrykksmåling, puls, respirasjonsrate, undersøkelse av pupiller og blodsuktermåling ved rapportert synkope.

Vår pasientgruppe vil som regel havne innenfor fargekodene oransje, gul eller grønn. Det betyr at det i teorien kan ta fra 30 minutter til over 90 minutter, avhengig av fargekode (se tabell 4), til pasienten tilses av lege. I praksis tar det ofte lengre tid på grunn av stor pågang. Legen gjør så en vurdering av skadens omfang og bestemmer videre tiltak og behandling. Ved ABVL følger legevaktslegen dagens retningslinjer fra 2016 for håndtering av barn med LHS (figur 3). Dette styrere videre tiltak i avdeling (figur 4).

Tabell 4. Tabellen viser de ulike hastegradene, fargekode og antall minutter det tar fra triage til legen mottar pasienten. Disse gjentas i hvert flytskjema for de ulike tilstandene pasientene presenter, og sorteres etter symptomer og funn.

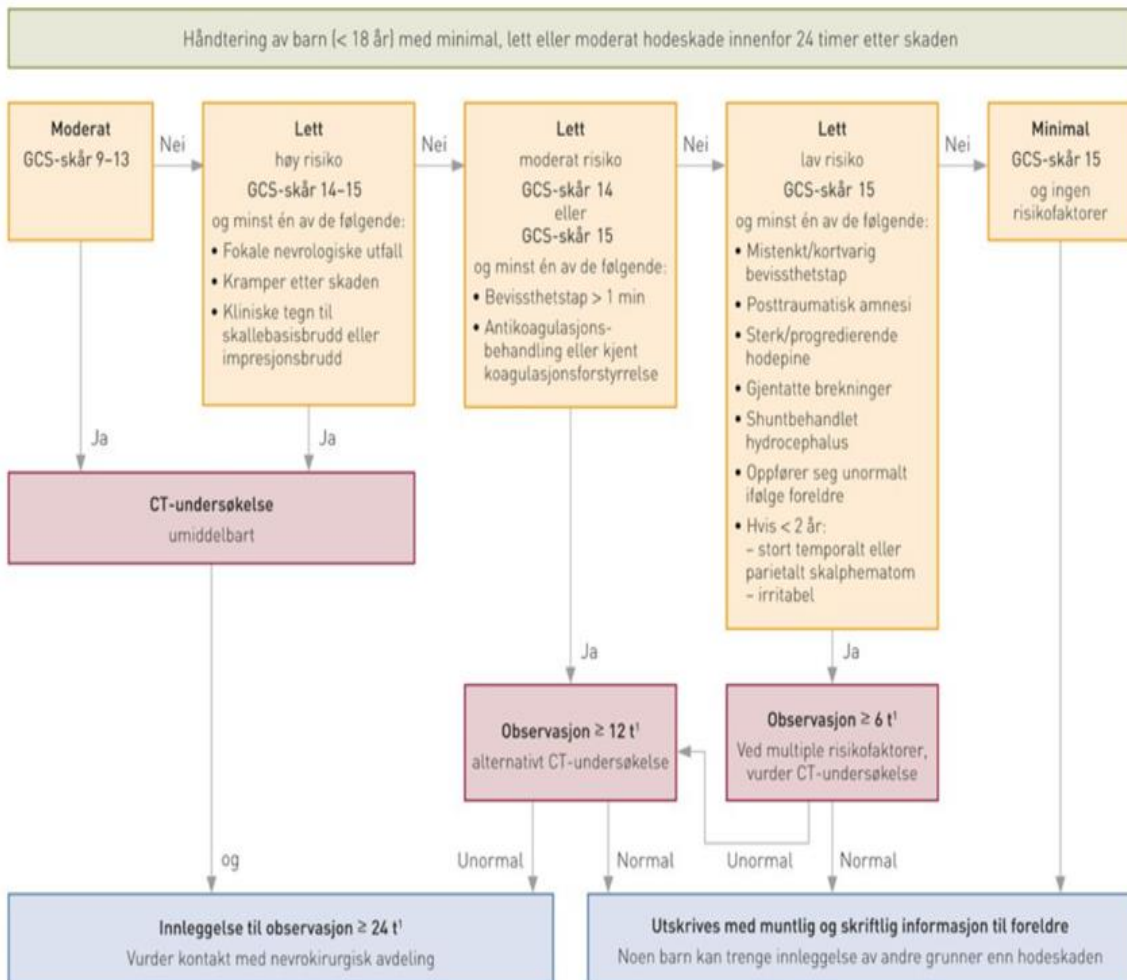
Hastegrad	Navn	Fargekode	Maks ventetid ^b
1	Umiddelbart	Rød	0 minutter
2	Haster veldig	Oransje	30 minutter
3	Haster	Gul	90 minutter
4	Vanlig	Grønn	Utføres når det eksisterer kapasitet
5	Haster ikke	Blå	Utføres når det eksisterer kapasitet

Figur 2. Flytskjema for «Hodeskade», modulert fra MTS- triage håndboken. Flytskjemaet illustrerer hver hastegrad med fargekoder rød, oransje, gul og grønn. Bestemte symptomer/ funn/ hendelser, også kalt «diskriminatorer», hører til hver fargekode. Vanligvis eksisterer det også en blå hastegrad, men den er ikke tatt med her da den er av liten relevans for oppgaven.

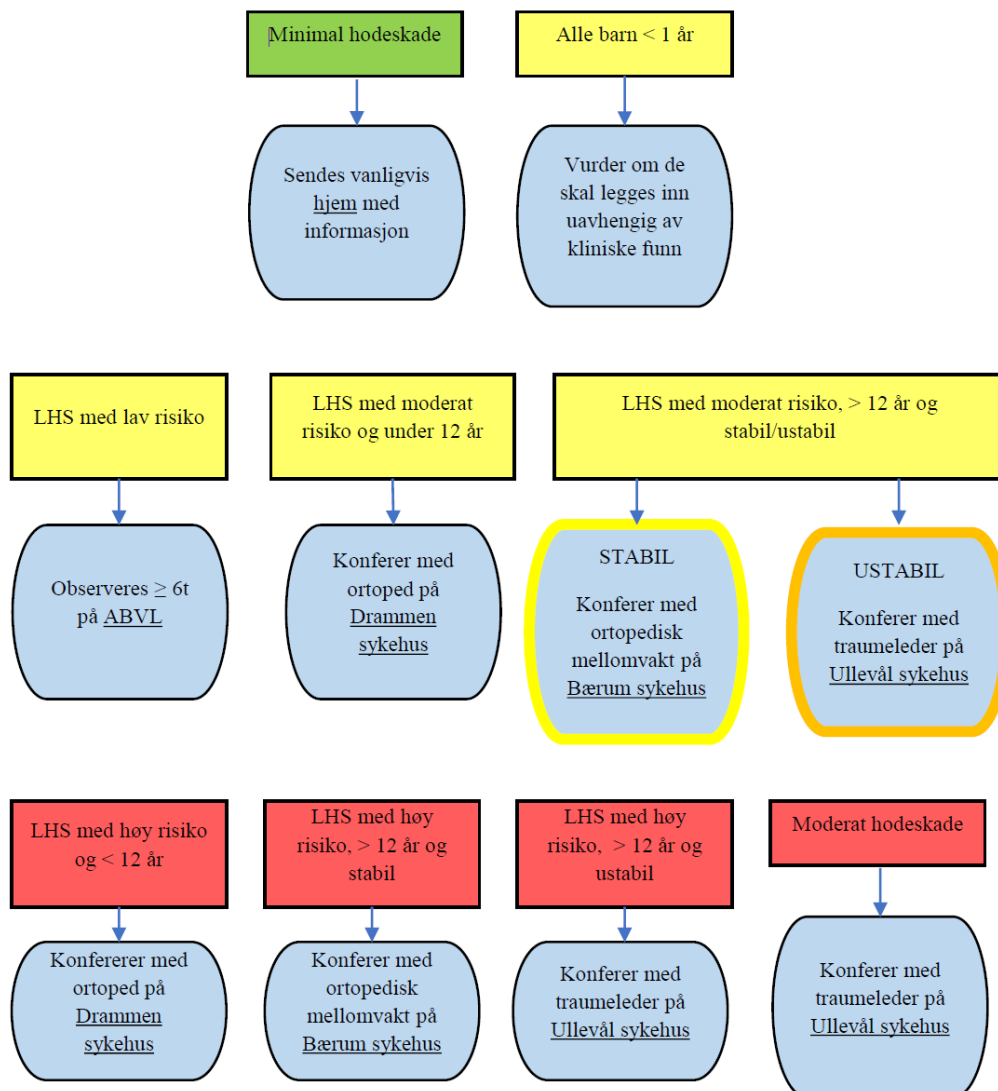


^b Maks ventetid på ABLV samstemmer ikke overens med kilden som er benyttet, som er «Norwegian Manchester Triage Group. Det er ulikt for de forskjellige mikrosystemene og avgjøres individuelt av ledelsen på det gitte stedet (1).

Figur 3. Kart over algoritmen og tiltak som er veiledende ved hodeskader for barn < 18 år med minimal, lett eller moderat risiko for hodeskade innenfor 24 timer etter skade. Modifisert fra de skandinaviske retningslinjene for håndtering av barn med hodeskader. Hentet fra Tidsskriftet, Den norske legeförening (<https://tidsskriftet.no/2016/10/kommentar-og-debatt/skandinaviske-retningslinjer-hodeskader-hos-barn>).



Figur 4. Flytskjema med oversikt over retningslinjer og behandlingsansvaret for barn med LHS etter legevurdering ved ABVL.



3.1.1 Prosessen med S100B på laboratoriet ved Bærum sykehus

Seksjonsleder, Anne Hermansen, ved laboratoriet på Bærum sykehus forteller at de i dag benytter apparatet Cobas E411 (Roche, Sveits) til å analysere prøven. Prosessen forløper seg ved at de får prøven fra ABLV via et rørpostsystem. Prøven settes til koagulasjon i 10 - 30 minutter, deretter til sentrifugering i 10 min. De har også mulighet til å hurtig-sentrifugere i 3 - 5 minutter. Deretter analyseres prøven på Cobas E411, som tar 18 minutter.^c Hele analyseprosessen ved laboratoriet tar mellom 41 – 63 minutter.

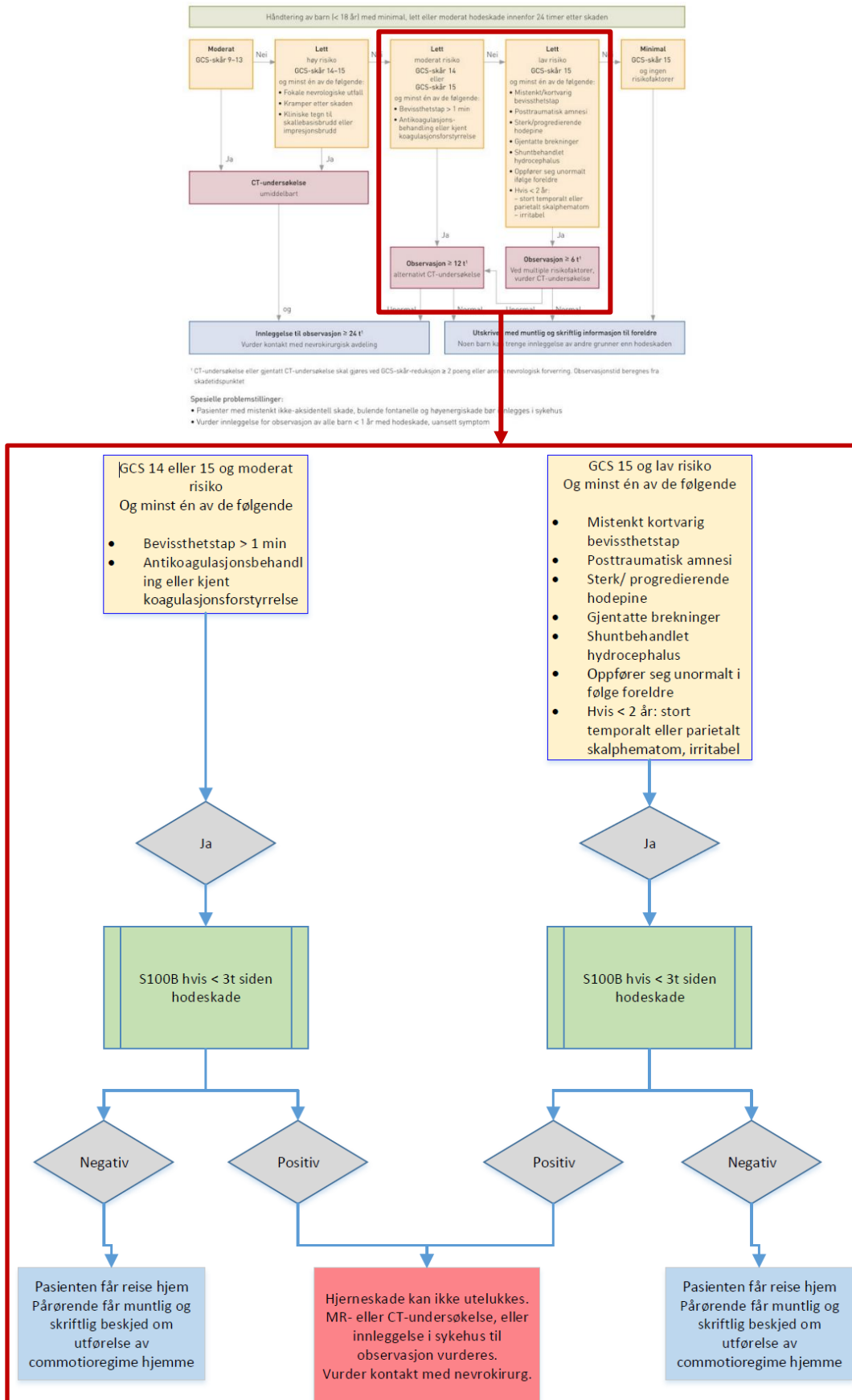
^c Samtale med seksjonsleder Anne Hermansen på laboratoriet ved Bærum sykehus. 2020. 14-10-2020. Ref. Type: e-post- og telefonsamtale.

3.2 Tiltak og endring av dagens praksis

I vårt prosjekt ønsker vi – basert på de eksisterende skandinaviske retningslinjene – å innføre biomarkøren S100B for behandling av LHS hos barn med GCS 14-15 med lav eller moderat risiko for hjerneskade. På den måten ser vi for oss at observasjonstid for commotio-regime på legevakt og antall CT som tas reduseres. I tillegg vil påkjenningen det er for barn og foreldre å være på legevakt minimeres,^{32,33} og helsepersonell kan føle seg trygge på å sende barn med LHS hjem.

Vi ønsker å innføre S100B hos gruppen barn med LHS, GCS 15 og lav risiko ettersom det er denne gruppen som det utføres S100B på av voksne. Dermed er det naturlig å tenke seg at dette også er en aktuell gruppe hos barn. Et annet argument for innføring av biomarkøren i denne gruppen er at observasjon utføres før CT-taking, dermed ved negativ S100B vil behov for observasjon kunne reduseres. Av samme grunn tenker vi det er naturlig at det utføres S100B på barn med LHS, GCS 14-15 og moderat risiko for hodeskade.

Figur 5. Forslag til flytskjema: S100B flettet inn i dagens skandinaviske retningslinjer for behandling av hodeskader hos barn.



Innføring av S100B i flytskjemaet for behandling av barn med LHS krever at en rekke punkter i pasientforløpet fra dagens praksis endres. De skandinaviske retningslinjene tar utgangspunkt i pediatrik GCS og risikofaktorer for hjerneskode for kategorisering av barn med LHS. Det krever at sykepleier er orientert om- og aktivt vurderer GCS hos barn i triage, og er klar over hvilke risikofaktorer som bør spørres om. For å gjøre dette enkelt bør en oversikt over pediatrik GCS og risikofaktorer ligge lett tilgjengelig i triagerommet. GCS og mulig risikofaktor(er) noteres i journalsystemet som lege har tilgang til før konsultasjonen med pasienten. Da biomarkøren bør tas innen 3 t etter hodeskaden, bør sykepleier også innhente opplysninger om skadetidspunkt og journalføre dette.

Etter anamnese og undersøkelse, vurderer legen behov for biomarkøren S100B. Denne skal tas ved GCS 14-15 hvor barnet har ulike risikofaktorer for hodeskader og kommer innen 3 t etter skaden. Prøven forordnes av legen, tas venøst av sykepleier, og sendes med rørpost til biokjemisk avdeling ved Bærum sykehus.

Imens prøven fraktes og analyseres venter barn med omsorgsperson i ventenisjen hvor en sykepleier jevnlig registrer mulig endret mental status. I praksis tar omtrent 1-1,5 time fra prøven tas til prøvesvaret er klart. Prøvesvaret kommer automatisk inn i journalsystemet.

Da prøven har 100% sensitivitet kan barnet reise hjem om prøvesvaret er negativt, vel å merke med vårt forbehold om at cut-off verdier hos barn fremdeles er uavklart og gjenstår å definere før endelig innføring av forbedringstiltakene vi foreslår. Foreldre og barn skal få muntlig og skriftlig informasjon for utøvelse av commotio-regime hjemme ved behov. Hvis prøven er positiv skal legen vurdere om CT- eller MR- undersøkelse, eller om observasjon på sykehus er nødvendig. Ved tvil om innleggelse og bildeundersøkelse skal legevaktslegen konferere med vakthavende ortoped Drammen eller Bærum sykehus, eller traumeleder Ullevål sykehus, slik beskrevet i dagens praksis.

3.3 Kvalitetsindikatorer

Om S100B har en effekt på observasjonstid og antall CT-caput som tas på barn med LTH, tas kvalitetsindikatorer i bruk som objektivt mål på endring og kvalitet på prøven. Det skilles mellom tre typer kvalitetsindikatorer:

Strukturindikator: tilgjengelige ressurser, for eksempel tilgjengelig laboratorium og personale med riktig kompetanse.

Prosessindikator: beskriver konkrete aktiviteter i pasientforløpet, for eksempel taking av S100B og CT-caput.

Resultatindikator: endring i pasientens helsetilstand som følge av tiltak ved mikrosystemet, for eksempel redusert observasjonstid ved legevakt (/ sykehus) og færre tilfeller med stråleindusert kreft.

Vi har valgt prosess- og deler av resultatindikatorerne nevnt over som våre hovedindikatorer. Nødvendige ressurser (struktur) er allerede på plass og den ønskelige helsegevinsten (resultat) vil oppnås om prosessindikatorerne endres i ønsket retning.

Målet er at 1) alle barn som kommer til ABLV innenfor 3t etter skaden med LHS, GCS 14-15 og moderat-lav risiko for hodeskade får tatt S100B, 2) at antall CT-caput hos barn med negativ S100B er tilnærmet 0% 3) at observasjonstiden på legevakt forkortes til ventetiden på prøvesvar på S100B.

Kvaliteten på kvalitetsindikatorerne vurderes etter om de er relevante, gyldige, målbare, tilgjengelige, pålitelige, tolkbare, sensitive for endring og hensiktsmessige³⁴. Våre prosessindikatorer oppfyller alle kvaliteter ved en kvalitetsindikator.

3.3.1 Relevant og gyldig:

I at en kvalitetsindikator er relevant og gyldig ligger det at de måler noe som er viktig og at det er en sammenheng mellom indikatoren og kvalitet.

Det er viktig å vite om det er selve biomarkøren S100B som gir en mulig positiv endring i antall utførte CT og om helsegevinsten for barn og foreldre blir bedre. Derfor er det viktig å registrere antall S100B som tas med indikasjon. Et annet argument for viktigheten av registrering av antall S100B er den kostnadsparende effekten en reduksjon vil ha¹¹. Dette er viktig å kvantifisere og sammenligne med CT.

Antall CT-caput i forbindelse med LHS hos barn er en viktig kvalitetsindikator da det er en økt livstidsrisiko for utvikling av stråleindusert kreft ved bruk av CT.^{19,35} Barn har mange

gjenværende leveår og en økt livstidsrisiko for utvikling av kreft ved tidlig eksponering for stråling.

Observasjonstid på legevakt er også viktig å registrere da det mulig er en stressfaktor for både barn og forelder.^{32,33,36} I tillegg er det kostbart.^{32,33,36} Som en konsekvens av redusert observasjonstid vil sannsynligvis antall sykehusinnleggelser gå ned. Kortere observasjonstid på legevakt og færre sykehusinnleggelser er både stressreducerende og kostnadsbesparende.^{11,37}

3.3.2 Målbar og tilgjengelig

Alle prosessindikatorne er målbare og tilgjengelige i den forstand at man daglig og ukentlig kan gjøre journalgjennomgang, og få en oversikt over antall barn med LHS som innenfor en 3 timers tidsramme tas S100B av, som gjennomgår CT-caput og hvor lang observasjonstiden er.

3.3.3 Pålitelig og tolkbar

Måling av kvalitetsindikatorne forutsetter at leger og sykepleiere er flinke til å journalføre informasjon om taking av S100B, taking av CT-caput og observasjonstid. Ved manuell registrering kreves det at lege/ sykepleier registrerer denne informasjonen nøyaktig for hvert barn med LHS. I tillegg kreves det enighet om diagnosekode, for eksempel «N79 Hjernerystelse», for journalgjennomgang. Kun da kan en journalgjennomgang være pålitelig.

3.3.4 Sensitiv for endring

Alle prosessindikatorne er sensitive for endring. Før implementering vil vi måle en baseline av S100B, observasjon og CT. Etter implementering av S100B vil vi forvente å kunne se en gradvis økning i bruk av S100B, og reduksjon i antall CT-caput og observasjonstid ved legevakt. Målet er at S100B tas ved 100% av tilfellene av barn med LHS og lav til moderat risiko, og at CT-caput reduseres og observasjonstiden minimeres til tiden det tar for prøvesvar på S100B.

3.3.5 Hensiktsmessig

Det er lite sannsynlig at innføring av S100B vil forskyve oppmerksomheten og ressursbruken i klinikken mot den aktuelle pasientgruppen fra en annen pasientgruppe. Sannsynligvis vil det motsatte skje da ressurser i tid spares.

4 Prosess, ledelse og organisering

4.1 Ledelse og organisering

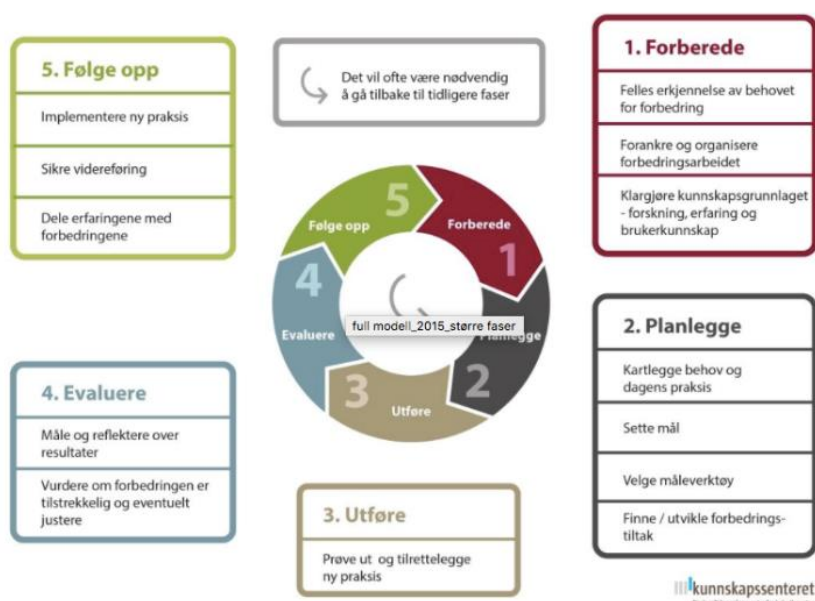
Initialt vil det opprettes en prosjektgruppe med ansvar for implementeringen av S100B i sin helhet. Prosjektet vil være et pilotprosjekt hvor man mot periodens slutt vil ha samlet nok data til å vurdere om implementeringen har hatt ønsket effekt. Gruppen bør bestå av avdelingsoverlegen og en sykepleier fra ABLV, samt en bioingeniør fra avdelingen for klinisk biokjemi ved Bærum sykehus. De ansvarlige bør være engasjerte i implementeringen, da dette øker sjansen for å lykkes med å gjennomføre forbedringsarbeidet.³⁸

Avdelingsoverlegen, som er regelmessig involvert i behandlingen av pasientene og har jevnlig kontakt med de involverte aktørene, bør fungere som overordnet leder for prosjektet. Inkludering av personale omkring implementeringen skaper engasjement og motivasjon,³⁸ derfor kan det være en idé å stemme over øvrige medlemmer i prosjektgruppen. I tillegg til de ovennevnte medlemmene kan det vurderes å inkludere en pediater fra barnemottaket ved Drammen sykehus, som legevaktens samarbeidspartner. Vedkommende vil ha lang erfaring med pasientgruppen og vil derfor kunne komme med nyttige innspill som kan gi en kvalitetssikring av prosjektet.

4.2 Prosess-struktur

Folkehelseinstituttets modell for kvalitetsforbedring er blitt utarbeidet og revidert siden 2001 og ble sist oppdatert i 2015.³⁸ Vi har valgt å bruke denne modellen i vår plan for implementeringen av S100B. Modellen består av 5 ledd, som vist i figur 6.

Figur 6. Modell for kvalitetsforbedring



4.2.1 Forberede

Det vil fra prosjektets start være viktig med en felles erkjennelse av behovet for forbedring. Som beskrevet i vår bakgrunn, uttrykte statens strålevern i 2012 bekymring for den økte bruken av CT-undersøkelser. Ved å tidlig drøfte dette og andre problemer ved dagens praksis i plenum på avdelingen, kan man danne en felles erkjennelse av behovet for forbedring. Det vil være viktig å forklare grunnlaget for hvordan S100B kan være en løsning på avdelingens utfordringer, samt lytte til og notere innspill fra de ansatte. På denne måten kan man fra oppstart bygge opp en felles holdning til endring som vil være en drivkraft for prosjektets videre implementering.

4.2.2 Planlegge

Før prosjektet iverksettes er det essensielt at prosjektleder legger en plan i fellesskap med prosjektgruppen. Det bør planlegges ansvarsfordeling av oppgaver, settes et tidsperspektiv for prosjektet med fastsatte del- og hovedmål, velges verktøy for mål av endring i praksis og implementere tiltak for innføring av retningslinjen under hele perioden. I tillegg bør det gjøres et grundig økonomisk forarbeid.

Under planleggingen bør gode delmål utarbeides med tydelige tidsperspektiver. Disse bør oppfylle kravene til akronymet SMARTER, det vil si at de er spesifikke (helst tallfestet), målbare, ansporende, realistiske, tidsbestemte og at det er enighet om målene. Ledelsen vil avgjøre prosjektets lengde, men vi ser for oss at prosjektet kan vare opp mot tre måneder for å

kunne innhente nok data. I løpet av denne perioden vil man sannsynligvis kunne svare på om implementeringen har nådd sine hovedmål; redusert observasjonstid og bruk av CT hos barn med LHS.

Det er viktig at prøven tas på pasienter med riktig symptomatikk og indikasjon for å forhindre at bruken av CT økes grunnet lav spesifisitet. Det er legens oppgave å ta avgjørelser som dreier seg om rekvirering av prøver som S100B ved ABLV i dag, og det kan ta opptil 1,5 time før barn med LHS blir tilsett i praksis. Videre tar det 1-1.5 time fra den venøse prøven tas til svar foreligger. Derfor er det viktig at rollene er tydelig fordelt slik at prøven tas så raskt som mulig.

Avdelingsoverlegens ansvar bør inkludere innsamling av data og analyse ukentlig, informasjon til de ansatte ved legevakten om ukens analyse og forslag til forbedring med «ukesmål» som de ansatte skal jobbe mot. Sykepleieren kan være kontaktpersonen mellom personalet som jobber klinisk og avdelingsoverlegen, og skal rapportere mulig misnøye, hva som fungerer bra og mindre bra. Bioingeniøren bør involveres fra start i prosjektet for å komme med praktiske tips til innføring av biomarkøren, opplæring i prøvetaking og gi rapport om mulig feil ved forsendelse, utfylling av rekvisisjon og feilmeldinger ved analyse.

Alle skriftlige prosedyrer som befinner seg på avdelingen bør oppdateres før prosjektet skal implementeres. I triagehåndboken bør det henvises til foreslått flytskjema for barn med LHS (figur 5). Sykepleiernes registreringsprosedyrer i System-X foreligger allerede med nødvendige sjekklister som puls, blodtrykk, temperatur, respirasjonsfrekvens, pupiller og GCS, men det gjenstår å få inn risikosymptomer som nevnt i flytskjemaet for lette og moderate hodeskader. Det bør vurderes å opprette en egen journalmal for barn med LHS slik at man lett kan finne tilbake til legens vurdering, og det bør konsekvent brukes én diagnosekode, for eksempel «N79 Hjernerystelse». På denne måten vil det bli enkelt å gjennomføre en senere journalgjennomgang.

Opplæring av personell er en av de utfordringene vi ser for oss at prosjektet kan møte på, med henhold til ressurser og tid. Avsetting av tid til ukentlig journalgjennomgang hvor man registrerer om prøven er tatt, legens vurdering og om pasienten er sendt til sykehus eller ikke, vil mulig også kreve ekstra tid og ressurser, og frikjøp av klinisk tid av personell som får ansvar for gjennomføring. Opplæring i hvordan ta venøse blodprøve av barn vil være unødvendig da dette er noe sykepleierne ved ABLV har god erfaring med fra tidligere, men informasjon om

spesielle hensyn ved prøvetaking, håndtering av prøven og forsendelse bør informeres om av representanten fra avdeling for klinisk biokjemi.

4.2.3 Utføre

I den tredje fasen skal planen for kvalitetsforbedringen settes i verk. I prosjektets startfase vil det være viktig overfor personalet å klargjøre deres rolle, gi god opplæring i de nye prosedyrene, gjennomføre jevnlige påminnelser, samt tydeliggjøre hvor man er i prosessen ved å kontinuerlig informere om hvilke delmål som pågår eller er gjennomført.

Vi tror det vil være lurt å jevnlig forklare personalet hvordan prosedyren gjennomføres og registreres. Det er ved ABLV vanlig rutine at teamleder opplyser om nye prosedyrer ved hvert vaktskifte på morgen, aften og natt. Ved prosjektets oppstart kan dette gjennomføres daglig, for etter hvert å reduseres til én gang hver mandag når prosedyren er mer innarbeidet. Det bør også velges en erfaren sykepleier, for eksempel teamleder, som man kan henvende seg til ved hver vakt, om man har spørsmål ved bruken av S100B. Personal som har ansvar for bestilling av nødvendig utstyr bør også forberedes på endringene implementeringen kan forårsake i forbindelse med utstyr, slik at mangel på materiell ikke kommer i veien for prosjektet.

4.2.4 Evaluere

For å underveis kunne evaluere prosjektet på en god måte bør man, før igangsetting av de nye tiltakene, ha hatt et delmål om å kartlegge ulike behov og dagens praksis ved prosjektets start slik vi har gjort i vår prosjektoppgave. På denne måten blir prosjektgruppen godt forberedt på implementeringens utfordringer, samt får innhentet data om dagens praksis som kan være et utgangspunkt for å se om de senere tiltakene har ført til en forbedring.

Statistisk prosesskontroll kan være et nyttig verktøy for å kartlegge dagens praksis og eventuell forbedring ved implementering av nye tiltak. Sammen med tilbakemeldinger fra personalet kan statistisk prosesskontroll brukes til å evaluere om målene man satt ble nådd, om det prosjektgruppen ble enige om ble gjennomført og fungerte, samt om det er ytterligere behov for forbedring.

For å skape engasjement og motivasjon, samt bidra til forankring og forbedring som vedvarer over tid bør det settes av tid til at resultatene diskuteres i plenum på avdelingen. Etter hvert som man oppnår delmålene kan disse føres i en endringslogg slik at de ansatte blir involvert og ser resultatet av arbeidet sitt.

4.2.5 Følge opp

Hvis det kvalitetsforbedrende arbeidet har hatt effekt er det ønskelig å sikre videreføring av prosedyrene ved avdelingen. For å kunne følge med om praksisen fortsetter å fungere optimalt bør lederen for prosjektet innføre internt ettersyn av om prosedyren gjennomføres ved målinger én til to ganger i året og innføre systematisk avvikshåndtering.

4.3 Ledelsesmessige aspekter

Som leder for prosjektet har vi sett for oss noen mulige utfordringer vedkommende kan møte på. Det vil være viktig å forberede seg på disse, samt ta hånd om uforutsette hendelser som kan oppstå underveis. I arbeidet som leder vil det være viktig å være et godt eksempel og gjennomføre god transparent kommunikasjon fra prosjektets oppstart. Vi tror det vil være lurt å drøfte fordeler på kort og lang sikt, forberede de ansatte på prosjektets negative aspekter, gi god informasjon til teamlederne før vaktskiftene og oppdatere avdelingen på resultater underveis.

Prosjektet vil kreve mye tid i form av planlegging, tilrettelegging og gjennomføring ved dets oppstart. Det bør gjennomføres møter mellom medlemmene i prosjektgruppen og de ansatte bør informeres og inkluderes så langt det lar seg gjøre. Etter hvert som prosjektet er i gang og retningslinjene er blitt tydelige for de ansatte, tror vi mye vil gå av seg selv og tidsbruken reduseres.

I samtale med overlege Germar Schneider ved ABLV virker det som at avdelingen har høy arbeidsbelastning og at tidsfristene etter triagering av mindre alvorlige tilstander, som barn med LHS, ikke alltid blir opprettholdt. Sykepleierne har god erfaring med venøs blodprøvetaking fra før, men å implementere et nytt ledd i en retningslinje kan potensielt møte motstand grunnet økt mengde arbeid. At barn med LHS og moderat risiko må vente på legevakten i påvente av prøvesvar på S100B, som en del av observasjonen på 12 timer, krever også ekstra ressurser på legevakten da denne gruppen uten S100B ville blitt lagt inn på sykehus til observasjon.

Et annet problem kan være glemsel i bruken av S100B eller slurv i forbedringsarbeidets registrering. Dette kan skje ved prosjektets oppstart, når tiltaket er nytt, eller når prosjektet er godt i gang og påminnelsene blir færre. Man kan for eksempel glemme å ta prøven innen et 3-timers vindu. Videre kan det forekomme dårlig registrering av resultater, vurdering i legejournal eller bruk av feil diagnosekode som gjør kvalitetssikringen underveis vanskeligere.

Dette understreker viktigheten av at personell ved legevakten har dedikert ansvar og tid til å følge opp gjennomføringen av forbedringstiltakene og kan gjøre nødvendige endringer, gjennom PDSA sirkelen.

5 Diskusjon

5.1 S100B hos barn

Metaanalysen viser en sensitivitet på 100 % og en spesifisitet på 34 %. Med andre ord er testen god på å fange opp friske; en negativ test er til å stole på og det er således ikke nødvendig med observasjon eller CT. Med en spesifisitet på 34 %, vil det være mange falske positive. Selv om man potensielt kan redusere bruken av CT med 34 %, kan det også gå den andre veien – at bruken av CT øker. For å forhindre sistnevnte, er det viktig at testen utføres kun på pasienter med LHS med lav og middels risiko, og ikke på alle med LHS, basert på en klinisk vurdering gjort av en lege. En positiv S100B-test skal ikke direkte føre til ytterligere utredning med CT, men den skal være en del av legens vurdering av pasientene, på samme måte som at D-dimer brukes i vurderingen av tromboemboliske tilstander.

Et annet og avgjørende problem med S100B hos barn har vært å etablere gode referanseverdier. Studier har vist at mengde S100B i serum varierer med alder opp til 18 år og det er forsøkt å identifisere en øvre referanseverdi for forskjellige aldersgrupper basert på prøver fra hjernefriske barn.^{25,28,30,31} Referanseverdiene mellom studiene samsvarer relativt godt, men har ikke blitt testet ut i egne studier. Hos voksne kan S100B prøven tas innen 6 timer etter skaden, men hos barn kom det frem i metaanalysen at prøven bør tas innen 3 timer for å få best mulig sensitivitet gitt en referanseverdi.²³ Dette er viktig for at testen skal være en pålitelig eksklusjonstest, men kan være problematisk i praksis fordi barn ikke alltid kommer inn til legevakten med én gang etter skaden og det kan bli lang ventetid før de blir tilsett av lege avhengig av triagering (gul triagering skal tilses < 90 minutter).

5.2 Gjennomførbarhet av prosjektet

Gjennomførbarheten av prosjektet og vurdering av tidsaspektet avhenger av mange faktorer, og bør tas i betraktning før implementering av S100B. Ankommende pasienter vil i praksis ha ulik ventetid med henhold på hastegraden av tilstanden. Barn med LHS vil enten mottas av legen umiddelbart eller måtte belage seg på lengre ventetid. Ettersom denne oppgaven favoriserer observasjonstid over CT, er det fordelaktig at observasjonstiden starter fra og med det øyeblikket pasienter ankommer legevakten, da dette er kostnadseffektivt i tillegg til at barnet ikke behøver å observeres lengre enn nødvendig. I praksis tar det 41 - 63 minutter til S100B prøvesvaret er klart. Germar Schneider oppgir at legene som regel ikke mottar analysesvaret før det har gått 1 time og 30 minutter. Sammen med ventetiden før tilsyn av lege kan det fort gå flere timer før prøvesvar foreligger, da kan mesteparten av observasjonstiden

være over og S100B har ikke gitt reduksjon i observasjonstiden som ønsket. Derfor har vi valgt også å innføre S100B for pasienter med moderat risiko hvor behandling er 12 timers observasjon og dermed kan S100B verdi ha større effekt.

CT er som tidligere nevnt et tiltak som medfører akkumulering av stråledose som over tid kan føre til kreft. Observasjon er en ressurskrevende prosess, men også et tiltak som i motsetning til bildeundersøkelse, kan virke forebyggende med henhold til risiko for utvikling av cancer.

I samtale med Germar Schneider forteller han at legevakten følger de skandinaviske retningslinjene hos barn med LHS og at det ikke er aktuelt å lage egne retningslinjer som ikke er akseptert av fagkomiteen for hodeskader. Om det oppstår feil under behandling som baserer seg på annen forskning, hvor det allerede finnes godt dokumenterte retningslinjer, vil det være vanskelig å forsvare disse juridisk. Et problem med retningslinjer kan være tidsspennet det tar fra gode studier publiseres og implementeres i dem. Denne problemstillingen er viktig å belyse, da det potensielt kan være uenigheter i ledelsen og blant ansatte, hvorvidt man skal være en foregangsenhet i valg av behandling, eller om man skal avvente til forskningen implementeres i retningslinjene. Å vente med å gi pasienten den beste behandlingen tilgjengelig, som er økonomisk bærekraftig, vil dog stride mot velgjørhetsprinsippet. Som helsepersonell skal man redde liv og lindre lidelse.

Vi mener det er riktig å implementere nytilkommen praksis, hvorved kunnskapsgrunnlag er godt dokumentert og kan argumenteres for. Metaanalysen oppgaven vår baserer seg på problematiserer nettopp utilstrekkelig data for å kunne sette gode referanseverdier for S100B-verdiene hos barn, og det vil dermed være vanskelig å argumentere for at S100B burde implementeres basert på denne.

Komiteen for Scandinavian Neurotrauma Committee, ansvarlig for dagens retningslinjer SNC 2016, er i gang med en prospektiv multi-senter studie i Skandinavia der de skal blant annet se på bruken av biomarkøren S100B hos barn, med mål om å kunne implementere den i retningslinjene (<https://shipp.se/about>). I tillegg gjøres det også en stor multi-senter studie i Frankrike hvor man undersøker om S100B vil redusere CT-bruk med 30% hos barn med LHS, samt kvalitetssikre referanseverdier.³⁹ Kanskje vil en implementering av S100B ved ABLV kunne argumenteres for når disse nye resultatene foreligger.

6 Konklusjon

Verdien av S100B i utredning av hodeskader hos voksne er godt dokumentert med reduksjon i antall CT og kostnad. I vårt prosjekt har vi sett på muligheten for bruk av S100B ved hodeskader hos barn. Da det ikke foreligger godt dokumenterte referanseverdier hos barn i dag konkluderer vi med at prosjektet ikke bør gjennomføres. Den dagen referanseverdier har god dokumentasjon bør prosjektet igangsettes.

Referanser

1. Solheim O, Schlichting E. Hodeskade. *Store medisinske leksikon*. 2019. <https://sml.snl.no/hodeskade>. Accessed 19. Oct, 2020.
2. Vik A, Kvistad KA, Skandsen T, Ingebrigtsen T. [Diffuse axonal injury in traumatic brain injury]. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke*. 2006;126(22):2940-2944.
3. Ingebrigtsen T, Romner B. [Should brain injury markers replace CT in mild head injury?]. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke*. 2012;132(17):1948-1949.
4. Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2001;33(7):637-668.
5. Kim HJ, Tsao JW, Stanfill AG. The current state of biomarkers of mild traumatic brain injury. *JCI insight*. 2018;3(1).
6. Townend W, Dibble C, Abid K, Vail A, Sherwood R, Lecky F. Rapid elimination of protein S-100B from serum after minor head trauma. *Journal of neurotrauma*. 2006;23(2):149-155.
7. Calcagnile O, Undén L, Undén J. Clinical validation of S100B use in management of mild head injury. *BMC emergency medicine*. 2012;12:13.
8. Müller K, Townend W, Biasca N, et al. S100B serum level predicts computed tomography findings after minor head injury. *The Journal of trauma*. 2007;62(6):1452-1456.
9. Biberthaler P, Linsenmeier U, Pfeifer KJ, et al. Serum S-100B concentration provides additional information for the indication of computed tomography in patients after minor head injury: a prospective multicenter study. *Shock (Augusta, Ga)*. 2006;25(5):446-453.
10. Ingebrigtsen T, Romner B, Marup-Jensen S, et al. The clinical value of serum S-100 protein measurements in minor head injury: a Scandinavian multicentre study. *Brain injury*. 2000;14(12):1047-1055.
11. Calcagnile O, Anell A, Undén J. The addition of S100B to guidelines for management of mild head injury is potentially cost saving. *BMC neurology*. 2016;16(1):200.
12. Undén L, Calcagnile O, Undén J, Reinstrup P, Bazarian J. Validation of the Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate traumatic brain injury in adults. *BMC medicine*. 2015;13:292.
13. Sundstrøm T, Wester K. [Scandinavian guidelines for head injuries in children]. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke*. 2016;136(18):1512-1513.
14. Aarhus M, Mejlænder-Larsen M, Helseth E. Nevrokirurgisk behandling av hodeskader. *Kirurgen*. 2015. <https://kirurgen.no/fagstoff/traumatologi/nevrokirurgisk-behandling-av-hodeskader/>. Accessed 19 Oct. 2020.
15. Olsen M, Vik A, Lund Nilsen TI, et al. Incidence and mortality of moderate and severe traumatic brain injury in children: A ten year population-based cohort study in Norway. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*. 2019;23(3):500-506.
16. Kuppermann N, Holmes JF, Dayan PS, et al. Identification of children at very low risk of clinically-important brain injuries after head trauma: a prospective cohort study. *Lancet (London, England)*. 2009;374(9696):1160-1170.
17. Hall P, Fransson A, Martens A, Johanson L, Leitz W, Granath F. [Increased number of cancer cases following computer tomography in children. Radiation dosage--and cancer risk--can be reduced]. *Lakartidningen*. 2005;102(4):214-215, 217, 220.
18. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *The New England journal of medicine*. 2007;357(22):2277-2284.

19. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*. 2012;380(9840):499-505.
20. Sheppard JP, Nguyen T, Alkhalid Y, Beckett JS, Salamon N, Yang I. Risk of Brain Tumor Induction from Pediatric Head CT Procedures: A Systematic Literature Review. *Brain tumor research and treatment*. 2018;6(1):1-7.
21. Schutzman S. Minor blunt head trauma in infants and young children (<2 years): Clinical features and evaluation. In: Wiley JF, ed. *UpToDate2020*.
22. Schutzman S. Minor blunt head trauma in children (≥2 years): Clinical features and evaluation. In: Wiley JF, ed. *UpToDate2020*.
23. Oris C, Pereira B, Durif J, et al. The Biomarker S100B and Mild Traumatic Brain Injury: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2018;141(6):e20180037.
24. Kelmendi FM, Morina AA, Mekaj AY, et al. Serum S100B Levels Can Predict Computed Tomography Findings in Paediatric Patients with Mild Head Injury. *BioMed research international*. 2018;2018:6954045.
25. Simon-Pimmel J, Lorton F, Masson D, Bouvier D, Hanf M, Gras-Le Guen C. Reference ranges for serum S100B neuroprotein specific to infants under four months of age. *Clinical biochemistry*. 2017;50(18):1056-1060.
26. Portela LV, Tort AB, Schaf DV, et al. The serum S100B concentration is age dependent. *Clinical chemistry*. 2002;48(6 Pt 1):950-952.
27. Spinella PC, Dominguez T, Drott HR, et al. S-100beta protein-serum levels in healthy children and its association with outcome in pediatric traumatic brain injury. *Critical care medicine*. 2003;31(3):939-945.
28. Bouvier D, Castellani C, Fournier M, et al. Reference ranges for serum S100B protein during the first three years of life. *Clinical biochemistry*. 2011;44(10-11):927-929.
29. Gazzolo D, Michetti F, Bruschettoni M, et al. Pediatric concentrations of S100B protein in blood: age- and sex-related changes. *Clinical chemistry*. 2003;49(6 Pt 1):967-970.
30. Castellani C, Stojakovic T, Cichocki M, et al. Reference ranges for neuroprotein S-100B: from infants to adolescents. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2008;46(9):1296-1299.
31. Astrand R, Romner B, Lanke J, Undén J. Reference values for venous and capillary S100B in children. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2011;412(23-24):2190-2193.
32. Aaron J, Zaglul H, Emery RE. Posttraumatic stress in children following acute physical injury. *J Pediatr Psychol*. 1999;24(4):335-343.
33. Commodari E. Children staying in hospital: a research on psychological stress of caregivers. *Ital J Pediatr*. 2010;36:40.
34. Juul FE. Kvalitetsindikatorer - Kunnskapshåndtering, ledelse og kvalitetsforbedring In: UiO; 2020.
35. Miglioretti DL, Johnson E, Williams A, et al. The use of computed tomography in pediatrics and the associated radiation exposure and estimated cancer risk. *JAMA pediatrics*. 2013;167(8):700-707.
36. Schreier H, Ladakakos C, Morabito D, Chapman L, Knudson MM. Posttraumatic stress symptoms in children after mild to moderate pediatric trauma: a longitudinal examination of symptom prevalence, correlates, and parent-child symptom reporting. *J Trauma*. 2005;58(2):353-363.
37. Norlund A, Marké LA, af Geijerstam JL, Oredsson S, Britton M. Immediate computed tomography or admission for observation after mild head injury: cost comparison in randomised controlled trial. *BMJ*. 2006;333(7566):469.

38. Kongsmo T, de Vibe M, Bakke T, et al. Modell for kvalitetsforbedring - utvikling og bruk av modellen i praktisk forbedringsarbeid. *Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten*. 2015. <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/notater/2015/modell-for-kvalitetsforbedring--utvikling-og-bruk-av-modellen-i-praktisk-forbedringsarbeid.pdf>.

Accessed 19 Oct. 2020.

39. Bouvier D, Balayssac D, Durif J, et al. Assessment of the advantage of the serum S100B protein biomonitoring in the management of paediatric mild traumatic brain injury-PROS100B: protocol of a multicentre unblinded stepped wedge cluster randomised trial. *BMJ open*. 2019;9(5):e027365.