



Health Technology Assessment

Biomarkörer som stöd inför beslut om datortomografi vid lätt huvudskada hos vuxna

En systematisk översikt och utvärdering
av medicinska, hälsoekonomiska, etiska
och organisatoriska aspekter

HTA syd

Rapport 2026: 1
2026-01-28

Abstract

Biomarkers as support in decision-making for computed tomography in mild head injury in adults

– a systematic review and assessment of medical, economical and ethical aspects

Key Message

- Analysis of S100B, GFAP, or the combination of GFAP and UCH-L1 in blood demonstrates equally good ability to identify adult patients with trauma-related findings on CT. The scientific certainty, according to GRADE, is moderate for GFAP and the combination of GFAP+UCH-L1, and low for S100B. For UCH-L1 alone, the scientific evidence is too limited to draw any conclusions.
- In a hypothetical group of 1000 patients with mild head injury and an expected ten percent presence of trauma-related findings on CT, the number of missed injuries corresponds to two patients for GFAP, three patients for GFAP+UCH-L1, and four patients for S100B.
- The need for CT could probably be reduced by approximately 30 percent if analysis of GFAP, GFAP+UCH-L1, or S100B is used in the assessment of patients with mild head injury.
- Model-based health economic cost analyses indicate that biomarkers may be cost-saving. Results are sensitive to price of biomarker tests and unit costs of computed tomography.

Objective

The objective of this report is to assess the ability of the biomarkers S100B, GFAP, UCHL-1, and NF-L to exclude trauma-related findings on CT in adult patients with mild head injury and to evaluate if biomarker analysis in blood can safely reduce CT usage. Additionally, to examine the health economic impact of adopting biomarker analysis compared to current practices.

Methods

A systematic search of articles in several databases was conducted in May 2025 and repeated in November 2025. Selected studies were assessed at abstract and full-text levels by at least two independent authors, with inclusion decisions made by

consensus. The studies underwent critical appraisal, and relevant data were extracted. A meta-analysis was performed to assess the ability of the biomarkers S100B, GFAP, UCH-L1, and the combination GFAP+UCH-L1 to correctly identify patients without changes on CT. Data on the number of false-negative results, where the biomarker analysis incorrectly indicated no changes on CT, were collected when available. The certainty of the results was evaluated using the GRADE approach. Articles with health economic analyses were evaluated by a health economist.

Results

The report includes one systematic review and 26 cohort studies where biomarker analysis and CT scans were performed on the same individuals after mild head injury. Selection criteria and CT scan protocols varied across studies, and biomarker analysis tools from different companies were used. Trauma-related CT findings varied from 3 to 33 % in adults, and up to 60 % in those over 60 years. The sensitivity of S100B, GFAP, and the GFAP/UCH-L1 combination ranged between 93 % and 96 %, with specificity between 28 % and 36 %. For UCH-L1 alone, sensitivity was 63 % and specificity 56 %.

S100B, GFAP, and GFAP+UCH-L1 showed high diagnostic reliability, with S100B having slightly lower scientific certainty according to GRADE. UCH-L1 alone had the lowest sensitivity. False negatives were minimal, with no fatalities reported. Systematic introduction of biomarker analysis in the management of patients with mild head injury could potentially reduce the need for CT scans by approximately 30 percent. This requires that patients with mild head injury are accurately identified so that biomarker testing is restricted to the appropriate patient population.

Health economic cost analyses indicate that introduction of biomarker test may reduce costs. However, there is a risk of unequal implementation due to different priorities and varying economic prerequisites between regions and hospitals, which is of ethical concern.

Populärvetenskaplig sammanfattning

Frågor

- Kan analys av biomarkörerna S100B, GFAP, UCH-L1 och NF-L i blod utesluta traumarelaterade fynd vid datortomografi (DT) hos vuxna patienter som söker akut inom 24 timmar efter lätt huvudskada?
- Kan analys av biomarkörer minska behovet av DT utan att öka risken för missade skador?
- Hur ser den hälsoekonomiska effekten ut av att införa biomarköranalys i Södra sjukvårdsregionen jämfört med nuvarande praxis?

Slutsatser

- Analys av biomarkörerna GFAP, S100B och kombinationen av GFAP och UCH-L1 i blod uppvisar likvärdig förmåga att korrekt identifiera patienter med traumarelaterade fynd på DT. Den vetenskapliga tillförlitligheten är måttlig för GFAP och kombinationen GFAP+UCH-L1 och låg för S100B. För UCH-L1 är den vetenskapliga tillförlitligheten alltför bristfällig för att dra några slutsatser.
- För en hypotetisk grupp på 1 000 patienter med lätt huvudskada och en tioprocentig förväntad förekomst av traumarelaterade fynd på DT uppgår antalet missade patienter för GFAP till två patienter, för GFAP+UCH-L1 tre patienter och för S100B fyra patienter.
- Behovet av DT kan troligen minskas med cirka 30 procent om analys av GFAP, GFAP+UCH-L1 eller S100B används vid bedömning av patienter med lätt huvudskada.
- Användning av biomarkörtest kan frigöra resurser inom diagnostik genom att minska antalet patienter som remitteras till DT. Detta kan medföra en effektivare resursanvändning särskilt om det idag är en kösituation med undanträngning inom diagnostik och akutsjukvård.

Vad handlar rapporten om?

Rapporten undersöker om man genom att analysera specifika biomarkörer i ett blodprov kan utesluta att det finns förändringar på DT hos vuxna patienter som söker akut på grund av lätt huvudskada för att härigenom minska behovet av att göra DT.

Hur gjordes rapporten?

Efter en systematisk sökning i flera olika databaser identifierades 26 vetenskapliga artiklar där man undersökt olika biomarkörers förmåga att identifiera förändringar på DT efter lätt huvudskada. Efter sammanvägd statistisk analys (så kallad

metaanalys) har förmågan att korrekt identifiera förändringar på DT bedömts för biomarkörerna S100B, GFAP, UCH-L1 samt kombinationen GFAP+UCH-L1. Uppgifter om antalet falskt negativa resultat, det vill säga fall där biomarköranalysen felaktigt angett att det inte finns förändring på DT, har också inhämtats när detta varit möjligt.

Vad visar rapporten?

Rapporten visar att biomarkörerna GFAP, S100B och kombinationen av GFAP och UCH-L1 i blod uppvisar likvärdig förmåga att korrekt identifiera patienter med traumarelaterade fynd på DT men att den vetenskapliga tillförlitligheten är något lägre för S100B än för GFAP och GFAP+UCH-L1. Antalet falskt negativa var få och bland dessa inga dödsfall. Om analys av biomarkörer (GFAP, GFAP+UCH-L1 eller S100B) systematiskt införs vid omhändertagandet av patienter med lätt huvudskada kan behovet av DT troligen minskas med cirka 30 procent. En förutsättning för detta är att patienter med lätt huvudskada korrekt identifieras.

Den hälsoekonomiska analysen visar att biomarkörtest kan innebära effektivare resursanvändning. Samtidigt finns det en risk för ojämlig implementering på grund av olika prioriteringar och olika ekonomiska förutsättningar vilket lyfts fram i den etiska analysen.

HTA syd och Health technology assessment

HTA syd är ett kunskapscentrum som utvärderar vilka positiva och negativa effekter en behandling eller annan insats kan ha för patienter. För att säkerställa att resultatet är vetenskapligt väl underbyggt används en noggrann och transparent metod.

Frågor som ställts av hälso- och sjukvården i Södra sjukvårdsregionen prioriteras utifrån dessa kriterier: ■ Stor betydelse för liv och hälsa ■ Många individer berörs

■ Stor betydelse för organisation och/eller personal ■ Stora ekonomiska konsekvenser ■ Betydande etiska dilemman ■ För sjukvården principiellt viktig fråga.

HTA syds rapporter kan användas som ett underlag för beslut om införande eller avveckling, men innehåller inte några rekommendationer.

Denna rapport bygger på:

- Systematisk litteratursökning och urval
- Granskning av risk för systematiska fel (bias)
- Sammanvägning av resultat från studier med låg eller måttlig risk för systematiska fel
- Bedömning av det sammanvägda resultatets tillförlitlighet
- Klinisk praxis och hälsoekonomiska, etiska och organisatoriska aspekter

Medverkande utanför HTA syd

- Ämnessakkunniga
- Extern granskare

Samtliga medverkande har lämnat jävsdeklaration, för mer detaljer se avsnitt om medverkande.

Biomarkörer som stöd inför beslut om datortomografi vid lätt huvudskada hos vuxna

HTA syd: Rapport 2026:1

Publicerad: 2026-01-28

ISBN: 978-91-989049-8-7

Omslagsbild: Montage av AI-genererad bild och foto använt enligt Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International. Övriga bilder och illustrationer är skyddade av upphovsrätt.

Kontakt: hta.syd@skane.se

Citera gärna rapporten enligt följande:

HTA syd. Biomarkörer som stöd inför beslut om datortomografi vid lätt huvudskada hos vuxna– En systematisk översikt och utvärdering av medicinska, hälsoekonomiska, etiska och organisatoriska aspekter. Lund: Region Skåne. 2026:1 121 s. [hämtad DD-MM-ÅÅ] Tillgänglig via <https://vardgivare.skane.se/kompetens-utveckling/sakkunniggrupper/hta-syd/>

Innehållsförteckning

Abstract	2
Populärvetenskaplig sammanfattning	4
Inledning	8
Aktuellt hälsoproblem	9
Syfte	12
Metod	13
Frågeställning, PIRO, litteratursökning och urval	13
Sammanvägning av resultat och tillförlitlighet	16
Klinisk praxis, organisation, ekonomi och etik	18
Resultat	20
Litteratursökning och urval av artiklar	20
Beskrivning av inkluderade artiklar	22
Resultat och bedömning av tillförlitlighet per utfall	23
Dagens praxis och konsekvenser om biomarköranalys implementeras	41
Hälsoekonomi	44
Etik	47
Identifierade kunskapsluckor	50
Diskussion	51
Metoddiskussion	51
Resultatdiskussion	52
Medverkande	55
Förkortningar och ordförklaringar	56
Referenser	57
Appendix A: PIRO and search strategies	62
Appendix B: Risk of bias-assessment per outcome	79
Appendix C: Characteristics of included articles	84
Appendix D: Excluded articles	92
Appendix E: Results	100
Appendix F: GRADE-assessment	108
Appendix G: Ongoing studies	112
Appendix H: Sensitivity analysis	114
Appendix I: Metodologi för rapportens metaanalys	115
Appendix J: Översikt hälsoekonomiska artiklar	118

Inledning

Huvudskada är enligt data från Region Skåne¹ den femte vanligaste besöksorsaken inom akutsjukvården. I flertalet fall är patienten vid ankomsten till akutmottagningen opåverkad. Trots detta kan skadan i enstaka fall ha medfört en blödning i eller runt hjärnan varför man i många fall måste komplettera den kliniska undersökningen med en datortomografi (DT). I nästan samtliga fall är DT normal och patienten kan återvända hem. DT-undersökningar som inte påvisar någon traumarelaterad skada innebär onödig exponering för röntgenstrålning.

Förhöjda koncentrationer av vissa biomarkörer i blod kan vara ett indirekt tecken på blödning eller skada i hjärnan varför analys av biomarkörer föreslagits för att välja ut vilka patienter som efter lätt huvudskada bör genomgå DT. Med ett sådant förfarande skulle behovet av DT-undersökningar kunna minskas. I de riktlinjer som Scandinavian Neurotrauma Committee (SNC) publicerade 2013 rekommenderas analys av S100B hos patienter med lätt huvudskada och låg risk för traumarelaterade fynd vid DT (se faktaruta 1) (Undén 2013). Sedan 2013 har ett flertal studier tillkommit för såväl S100B som för andra biomarkörer. I USA har Food and Drug Administration (FDA) 2018 godkänt användning av två andra biomarkörer - GFAP och UCH-L1 - vid lätt huvudskada (FDA 2018). Användningen av S100B-analys i Sverige är idag låg och ojämnt fördelad i landet. Inga andra biomarkörer används i nuläget i Sverige.

Efter fråga från företrädare för akutsjukvården i Region Halland och Region Skåne och förankring med NPO akut vård (nationellt programområde) beslutade HTA syd under våren 2025 att initiera en HTA-analys baserad på följande frågeställningar:

- Hur väl kan biomarkörerna S100B, GFAP, UCHL-1 och NF-L utesluta traumarelaterade fynd vid DT hos patienter som söker akut inom 24 timmar efter lätt huvudskada?
- Kan biomarköranalys minska behovet av DT vid lätt huvudskada utan att öka risken för missade skador?
- Hur ser den hälsoekonomiska effekten ut av att införa biomarköranalys jämfört med nuvarande praxis vid lätt huvudskada?

¹ Data är hämtade från Region Skånes Patientliggare som registrerar alla patienter som söker på Region Skånes akutmottagningar

Aktuellt hälsoproblem

Huvudskada tillhör de vanligaste besöksorsakerna inom akutsjukvården (Socialstyrelsen). Vid uppräknig av data från Region Skåne² söker varje år drygt 95 000 patienter över 18 år akutmottagningar i Sverige på grund av huvudskada. Svåra och medelsvåra skador står vardera för mindre än 0,5 procent (Faisal 2023).

Klassificering av huvudskada

Huvudskada delas vanligen in i minimal, lätt, medelsvår och svår (se tabell nedan) (Stein 1995). Indelningen utgår från patientens medvetandegrad, som internationellt beskrivs med GCS (Glasgow Coma Scale) alternativt med den svenska skalan RLS (Reaction Level Scale).

	GCS	RLS
Minimal (<i>minimal</i>)	15	1
Lätt (<i>mild</i>)	14–15	1–2
Medelsvår (<i>moderate</i>)	9–13	3
Svår (<i>severe</i>)	3–8	4–6

I SNC:s riktlinje indelas patienter med lätt huvudskada i låg-, medelhög- och hög risk (se tabell nedan) (Undén 2013). Om kriterier för lätt huvudskada saknas benämns huvudskadan som minimal.

Låg risk	Medelhög risk	Hög risk
• Upprepade kräkningar • Misstanke eller bekräftad medvetandeförlust	• Ålder 65+ och behandling med trombocyt-aggregations-hämmare	• Kramper • Fokala neurologiska fynd • Skallfraktur (intryckt eller basal) • Shunt • Koagulationsstörning (till exempel behandling med antikoagulantia)

² Region Skånes Patientliggare för sjukhusakutmottagningar 2024

Övriga patienter tillhör grupperna lätt huvudskada respektive minimal huvudskada. Lätt huvudskada indelas ofta i tre undergrupper kopplat till risken att utveckla allvarlig intrakraniell skada till exempel blödning i eller runt hjärnan (Undén 2013).

Patienter med **lätt huvudskada och hög risk** har GCS (Glasgow Coma Scale) 14–15 och en eller flera av följande riskfaktorer: behandling med shunt, kramper, fokala neurologiska bortfall (till exempel svaghet i en specifik del av kroppen), kliniska tecken på skallbensfraktur, behandling med antikoagulantia eller känd koagulationsrubbning.

Patienter med **lätt huvudskada och medelhög risk** har GCS 14–15, är över 65 år och använder trombocythämmande läkemedel till exempel trombyl.

Patienter med **lätt huvudskada och låg risk** har GCS 14 utan andra riskfaktorer, eller GCS 15 med misstänkt/bekräftad medvetlöshet eller minst två episoder av kräkningar.

Patienter med **minimal huvudskada** har GCS 15 och saknar de riskfaktorer som omnämns i de andra kategorierna. Se även faktaruta ovan.

Denna rapport fokuserar på lätt huvudskada där grundregeln är att alltid undersöka med DT. Patienter med minimal huvudskada kräver enligt nuvarande riktlinjer ingen DT.

Hos vuxna patienter med lätt huvudskada bedöms den förväntade andelen med traumarelaterade förändringar på DT uppgå till mindre än 10 procent (Faisal 2023, Yang 2025). Detta innebär att ett stort antal DT utförs utan traumarelaterade fynd vilket medför onödig strålningsexponering för befolkningen, förlängda väntetider på akutmottagningen och betydande samhällskostnader.

Redan under 70- och 80-talen pågick forskning för att försöka identifiera markörer i blodet som korrelerar till förekomst av hjärnskada. En svensk/norsk forskargrupp publicerade 1995 en rapport som visade att koncentrationen av S100B ökar i blodet hos patienter med svår huvudskada (Ingebrigtsen 1995) och i början av 2000-talet föreslogs att S100B skulle kunna användas som ett ”screeningprov” för att minska behovet av DT. Detta ledde fram till att Scandinavian neurotrauma committee (SNC) 2013 föreslog analys av S100B som ett alternativ för patienter med lätt huvudskada (Sundstrøm 2013). Under senare år har ett flertal andra biomarkörer föreslagits varav GFAP, UCH-L1 och NF-L är de mest studerade (se faktaruta).

Biomarkörer

S100B

S100B är ett calcium-bindande protein som framför allt finns intracellulärt i hjärnans stödjeceller (astrocyter). S100B finns även i melanocyter och fettceller. S100B har kort halveringstid (ca 0,5-2 timmar). Vid hjärnskada läcker S100B till blodbanan och når sin maxkoncentration inom 6 timmar. Koncentrationen av S100B kan också vara förhöjd hos patienter med skador utanför hjärnan och hos patienter med melanom.

GFAP

GFAP (glial fibrillary acidic protein) är ett protein som nästan exklusivt återfinns i hjärnans stödjeceller (astrocyter). Vid cellskada detekteras GFAP i blodet redan inom en timme och når sin maxkoncentration inom 20-24 timmar.

UCH-L1

UCH-L1 (ubiquitin C-terminal hydrolase-L1) är ett protein som finns i nervceller såväl i hjärnan som i perifera nerver. Vid nervcellsskada återfinns UCH-L1 i blodet redan inom en timme och når sin maxkoncentration inom 7-9 timmar.

NF-L

NF-L (neurofilament light) finns i hög koncentration i nervcellernas axon, såväl i hjärnan som i perifera nerver. Halveringstiden är troligen lång (mer än 1 vecka).

Riktlinjer och rekommendationer

Länge ansågs det att alla patienter med huvudskada, även de med lätta former, skulle observeras på sjukhus under minst 24 timmar. Kring millennieskiftet kom studier som visade att en DT-undersökning utan tecken till blödning var lika säker som observation vilket medförde att praxis i många länder, inklusive Sverige, ändrades (af Geijerstam 2006).

För att ta beslut om vilka patienter som bör genomgå DT hjärna har ett flertal internationella riktlinjer tagits fram till exempel Canadian CT Head Rule (CCHR) (Stiell 2001), New Orleans Head CT Criteria (NOC) (Haydel 2000) samt CT in Head Injury Patients (CHIP) (Smits 2007). I samtliga fall finns ett inbyggt "övertriage", det vill säga flertalet DT-undersökningar är normala. För att öka precisionen i urvalet av patienter som bör göra DT har analys av biomarkörer föreslagits.

Idag ingår bestämning av biomarkörer som ett screeninginstrument inför beslut om DT i minst fyra internationella riktlinjer. Scandinavian neurotrauma committee (SNC) var först med att 2013 rekommendera analys av S100B för att bland patienter

med lätt huvudskada och låg risk selektera fram vilka som bör göra DT (Undén 2013). Baserat på en stor amerikansk studie (ALERT-TBI) tog US Food and Drug Administration (FDA) 2018 beslut om att rekommendera en kombinerad analys av GFAP och UCH-L1 vid bedömning av patienter med lätt huvudskada (Bazarian 2018). Under 2023 har man också i Frankrike och Spanien tagit fram rekommendationer där analys av biomarkörer lyfts fram som ett verktyg för att reducera antalet DT-undersökningar vid bedömning av patienter med lätt huvudskada (Gil-Jardiné 2023; Oris 2023).

Syfte

Denna rapports syfte är att utvärdera den diagnostiska tillförlitligheten mätt som sensitivitet och specificitet för biomarkörerna S100B, GFAP, UCH-L1 och NF-L, eller kombinationer av dessa, för traumarelaterade fynd på DT hos vuxna patienter med lätt huvudskada så att man härigenom kan minska behovet av DT. Rapporten innehåller också en hälsoekonomisk och etisk analys baserad på en eventuell förändring av nuvarande praxis.

Metod

I en HTA-rapport görs en systematisk översikt av den medicinska evidensen. För att ge en så objektiv bild som möjligt används en noggrann och transparent metod. Vetenskapliga studier som svarar på frågeställningen identifieras och granskas avseende risk för bias (risk för systematiska fel) och sammanvägd tillförlitlighet. Alla bedömningar görs av minst två personer oberoende av varandra. Bedömningarna ska också redovisas så att läsaren kan göra en egen värdering av resultaten. En HTA-rapport tar också upp klinisk praxis och organisatoriska, hälsoekonomiska och etiska aspekter som rör det aktuella ämnet.

Denna rapport följde etablerade metoder för systematiska översikter och HTA-rapporter, så som de beskrivs i den metodbok som tagits fram av Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU 2023) och i Cochrane handbook (Higgins 2023). Protokollet registrerades i PROSPERO, en databas över systematiska översikter (CRD420251144079). Frågor, urvalskriterier och metodiken som använts för de olika delarna av rapporten beskrivs nedan.

Frågeställning, PIRO, litteratursökning och urval

Frågeställning

Kan blodanalys av biomarkörerna S100B, GFAP, UCH-L1 och NF-L, eller kombinationer av dessa, utesluta traumarelaterade fynd på DT hos vuxna patienter som söker akut inom 24 timmar efter lätt huvudskada?

Urvalskriterier – PIRO och avgränsningar

PIRO

För att strukturera och precisera frågeställningen används för diagnostisk tillförlitlighet den så kallade PIRO-modellen: Population, Indextest, Referenstest, Outcome (utfall):

- **P:** För vilka patienter är det relevant att undersöka indextestet?
- **I:** Vilket är indextestet?
- **R:** Vilket test jämförs indextestet med (referenstest)?
- **O:** Vilka positiva och negativa utfall av indextestet är viktiga att utvärdera i förhållande till referenstestet och hur ska de mätas (utfallsmått)

Förutom att precisera frågeställningen är PIRO ett stöd vid litteratursökning och urval. För att minska risken att relevant litteratur missas utgår sökstrategierna efter enbart P och I. I urvalsprocessen väljs sedan artiklar bort om de inte uppfyller minst ett kriterium i varje del av PIRO.

Urvalskriterierna formulerades i samråd med projektets sakkunniga.

Tabell 1. PIRO³

Population	P	Vuxna (≥ 18 år ⁴) som söker akut inom 24 timmar efter lätt huvudskada (GCS 14–15 ⁵)
Indextest	I	Bestämning av biomarkörerna S100B inom 6 timmar, GFAP, UCH-L1 eller NF-L i blod ⁶ inom 24 timmar
Referenstest	R	Datortomografi utförd inom 24 timmar
Outcome	O	Diagnostisk tillförlitlighet enligt sensitivitet och specificitet för att identifiera traumarelaterade förändringar på datortomografi vid analys av:
	O _{1a}	S100B
	O _{1b}	GFAP
	O _{1c}	UCH-L1
	O _{1d}	NF-L
	O _{1e}	kombinationen av GFAP och UCH-L1

Avgränsningar

Följande avgränsningar har använts för att avgöra om studier ska ingå i resultatet eller inte:

Studiedesign

Jämförande kontrollerade studier, antingen randomiserade kontrollerade studier (RCT) eller icke-randomiserade studier (NRSI), diagnostiska tvärsnittsstudier där

³ For scope, PIRO and limitations in English, see Appendix A

⁴ Även studier som inkluderar personer under 18 år kan inkluderas om merparten har en ålder över 18 år.

⁵ Även studier som inkluderar GCS 13 kan inkluderas om andelen understiger 5 %. Om andelen GCS 13 inte kan fastställas inkluderas studier med en prevalens av DT-förändringar som understiger 10 %.

⁶ Med "blod" avses såväl serum som plasma

indextest och referenstest görs på samma person samt systematiska översikter, med eller utan meta-analys.

Publikationstyp

Konferensbidrag, redaktionellt material (editorial), brev, kommentarer och studieprotokoll exkluderades.

Språk

Endast artiklar skrivna på engelska eller svenska inkluderades.

Ålder

Artiklar med enbart barn- och ungdomar exkluderades.

Publikationsdatum

Originalartiklar publicerade från 2000 och framåt, med hänsyn till att analys av biomarkörer vid huvudskada inte studerats på ett systematiskt sätt tidigare än så. Systematiska översikter från 2020 och framåt, med sista sökning inom de senaste fem åren (maj 2020 och framåt).

Litteratursökning

Sökstrategierna utformades av informationsspecialister på HTA syd i samråd med projektets sakkunniga och projektledare. Sökningar gjordes även efter pågående kliniska studier samt efter HTA-rapporter på relevanta webbsajter. För detaljer och fullständiga sökstrategier, se Appendix A. DedupEndnote (Lobbestael 2023) användes för automatisk deduplicering av sökträffar.

Urval av artiklar

Det första urvalet av artiklar som uppfyllde PIRO och avgränsningar gjordes i två steg i screeningverktyget Rayyan (Ouzzani 2016) och baserades på granskning av titel och abstrakt. De återstående artiklarna relevansgranskades i fulltext av projektledarna och projektets sakkunniga. Då projektet varade längre än sex månader gjordes uppdaterade litteratursökningar för att identifiera artiklar som publicerats under projektiden. Ytterligare artiklar erhöles från sakkunniga eller via inkluderade artiklar i utvald systematisk översikt (Amoo 2021). Inkluderade artiklar kontrollerades mot The Retraction Watch Database (2018), ett index innehållande återkallade publikationer. Artiklar som exkluderades efter fulltextgranskning finns i Appendix D med exklusionsorsak.

Bedömning av risk för bias

Om en studie har brister i designen eller genomförande finns det en risk att resultaten inte stämmer. Detta kallas ofta för risk för bias eller risk för systematiska fel.

Projektgruppen bedömde risken för bias för relevanta artiklar och tittade då på bland annat urval av deltagare, om studien var blindad och hur stort bortfallet var.

Bedömningarna gjordes av minst två personer oberoende av varandra. Som stöd användes granskningsmallen ROBIS för systematiska översikter (SBU 2020b) och QUADAS-2 för diagnostiska originalstudier (SBU 2020a).

Risken för bias klassades som låg, måttlig eller hög. Artiklar med hög risk exkluderades. I alla steg av processen löstes meningsskiljaktigheter genom konsensusförfarande. Detaljerad beskrivning av bedömningarna finns i Appendix B.

Sammanvägning av resultat och tillförlitlighet

Dataextraktion och sammanvägning av resultat

I en HTA-rapport, liksom i andra systematiska översikter, vägs resultat från olika studier samman. Detta kan göras i en metaanalys när så är möjligt eller i en narrativ analys (se faktaruta).

Metaanalys eller narrativ syntes

Evidenssyntes kan genomföras antingen med hjälp av metaanalys eller genom narrativ syntes.

- Metaanalys innebär att data från flera jämförbara studier läggs samman och värderas statistiskt. En förutsättning för metaanalys är att studierna genomförts på ett likartat sätt och att data beräknats och redovisas enhetligt.
- Narrativ syntes görs när det saknas förutsättningar för att göra en metaanalys. Det innebär att resultaten från aktuella studier vägs samman utifrån en analyserande (resonerande) diskussion av studiernas metoder, utfall och statistiska beräkningar. Som alternativ till narrativ syntes används också ofta begreppet SWIM (synthesis without metaanalysis).

Vald metod för metaanalys och bedömning av diagnostisk tillförlitlighet

För grundläggande terminologi och översiktlig beskrivning av metaanalys vid diagnostisk frågeställning se Appendix I.

Rapportens metaanalys har primärt utförts genom att beräkna sammantagen sensitivitet och specificitet i form av ett punktestimat för studier med väsentligen samma tröskelvärde⁷. För respektive punktestimat har även konfidsregion och prediktionsregion beräknats. Därutöver har också HSROC-kurvor med data från samtliga studier, oavsett val av tröskelvärde, tagits fram.

Den sammantagna sensitiviteten och specificiteten är beräknad i en bivariat analys enligt den metod som beskrivs av Reitsma (2005) och som är implementerad i paketet "mada" (Doebler 2025) i programmeringsspråket R. Skogsdiagrammen som visar sensitiviteten och specificiteten för ingående studier är beräknade och visualiserade med paketet "DTAplots" (Schiller 2021) i R.

För att undersöka betydelsen av specifika variabler på sensitivitet och specificitet genomfördes fyra olika känslighetsanalyser enligt följande:

1. Exklusion av studier med patienter under 18 år
2. Exklusion av studier med prevalens av DT-förändringar över 10 procent⁸
3. Enbart studier med samma analysplattform samt
4. Enbart studier med samma tröskelvärde (se Appendix H).

Antalet falskt negativa utfall samt förväntad reduktion av DT-behov har hypotetiskt beräknats utifrån en population på 1000 patienter med lätt huvudskada och en 10-procentig prevalens av traumarelaterade fynd på DT. Utgångspunkten har varit att man, utan användning av biomarköranalys, utför DT på samtliga patienter men att man om biomarköranalys utförs endast gör DT om analysen visar ett värde över fastställt tröskelvärde.

⁷ Ett i förväg fastställt värde där mätresultat över tröskelvärdet klassificeras som positiva och mätresultat under tröskelvärdet klassificeras som negativa.

⁸ Enligt flera studier (till exempel Faisal 2023, Yang 2025) samt konsensus inom sakkunniggruppen är den sannolika prevalensen för den aktuella målgruppen mindre än 10 procent.

Bedömning av de sammanvägda resultatens tillförlitlighet enligt GRADE

I det sista steget i en systematisk översikt bedöms den vetenskapliga tillförlitligheten för de sammanvägda resultaten (se faktaruta). I denna rapport innebär detta att den vetenskapliga tillförlitligheten har bedömts för den sammantagna sensitiviteten och specificiteten för olika biomarkörer eller kombinationer av biomarkörer.

Bedömning av tillförlitlighet enligt GRADE

För att bedöma de sammanvägda resultatens tillförlitlighet använder HTA syd det internationellt utarbetade GRADE-systemet (Schünemann 2013, SBU 2023). GRADE står för Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation.

För varje utfall görs en GRADE-bedömning av de sammanvägda resultaten utifrån fem olika aspekter: 1) Risk för bias 2) Samstämmighet i resultaten 3) Överförbarhet 4) Precision i data och 5) Publikationsbias.

Utgångsläget är $\oplus\oplus\oplus\oplus$ och slutresultatet kan aldrig bli högre än så eller lägre än $\oplus\circ\circ\circ$. Tillförlitligheten graderas ner ett steg ($\oplus$) vid allvarliga brister i en domän och två steg ($\oplus\oplus$) vid mycket allvarliga brister. Om bristerna är mindre allvarliga för två domäner kan dessa tillsammans medföra nedgradering med ett steg.

Om inte risken för bias är allt för stor kan tillförlitligheten sedan i vissa fall graderas upp ett eller två steg om 1) Den sammanvägda effekten av insatsen är mycket stor 2) Det finns ett samband mellan exempelvis dos av läkemedel och effekt på utfallet (så kallat dos-responssamband) 3) Det finns kända förväxlingsfaktorer (*confounders*) som resulterar i en lägre effekt.

Det sammanvägda resultatet för varje utfall klassificeras i fyra nivåer:

Hög tillförlitlighet $\oplus\oplus\oplus\oplus$. Bedömning: Resultatet stämmer.

Måttlig tillförlitlighet $\oplus\oplus\oplus\circ$. Bedömning: Det är *troligt* att resultatet stämmer.*

Låg tillförlitlighet $\oplus\oplus\circ\circ$. Bedömning: Det är *möjligt* att resultatet stämmer.*

Mycket låg tillförlitlighet $\oplus\circ\circ\circ$. Det går inte att bedöma om resultatet stämmer.

Om det saknas studier som uppfyller inklusionskriterierna för ett utfall anges "studier saknas" utan klassificering.

* Både måttlig och låg tillförlitlighet innebär att resultaten är osäkra.

Klinisk praxis, organisation, ekonomi och etik

Praxisavsnittet utgår från sakkunnigas erfarenheter (JU, JLF) samt kontakt mellan sakkunnig (CB) och laboratorieansvariga på några av landets största akutsjukhus.

Därutöver har data inhämtats från Region Skånes patientliggare som innehåller uppgifter om alla akutmottagningsbesök i Region Skåne.

Projektets informationsspecialister identifierade artiklar i litteratursökningen som innehöll hälsoekonomiska analyser av kostnader, kostnadseffektivitet eller budgetpåverkan utifrån information i titel eller sammanfattning. Dessa artiklar granskades av projektets hälsoekonom med stöd av SBU:s mallar för hälsoekonomiska studier (SBU 2025a, b).

Under projektets gång har etiska frågeställningar diskuterats inom projektgruppen och internt på HTA syd. I framtagandet av den etiska analysen har stöd inhämtats från SBU:s instruktion avseende etiska aspekter (SBU 2021).

Resultat

Litteratursökning och urval av artiklar

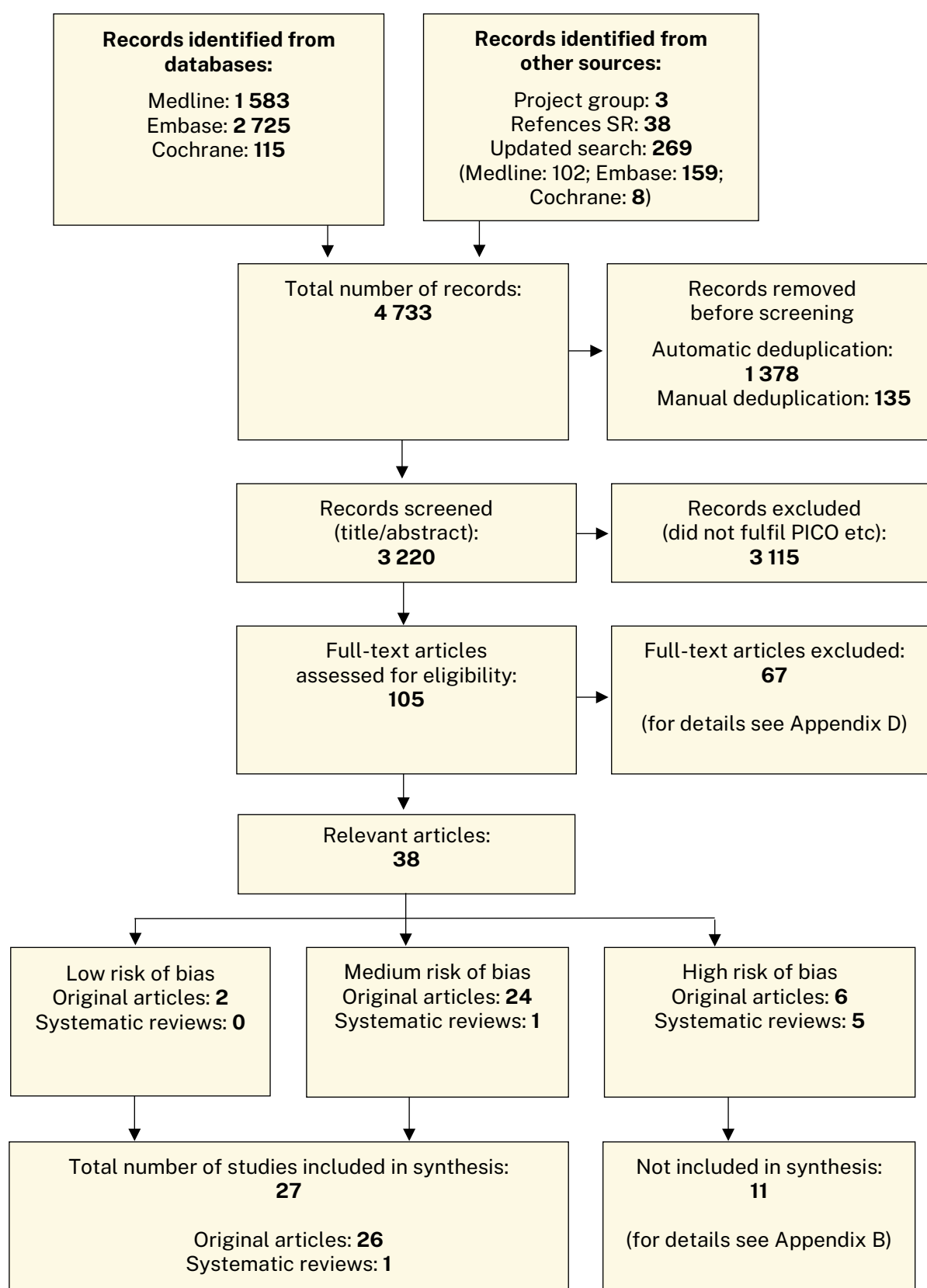
De systematiska databassökningarna gjordes i maj 2025 och resulterade i totalt 3 045 unika träffar. Efter relevansgranskning återstod 34 artiklar som uppfyllde det PIRO och de avgränsningar som satts upp. Uppdaterande databassökningar gjordes i november 2025 och resulterade i ytterligare 161 unika träffar. Tillsammans med artiklar från andra källor, uppfyllde 7 extra artiklar PIRO och avgränsningarna. Totalt 38 artiklar gick vidare till bedömning av risk för bias.

27 artiklar (26 originalartiklar och en systematisk översikt) bedömdes ha måttlig eller låg risk för bias och inkluderades i analysen. 11 artiklar med hög risk för bias exkluderades, se Appendix B.

Inga HTA-rapporter bedömdes vara relevanta. Sju relevanta pågående studier hittades vid sökningen, se Appendix G.

För detaljerad beskrivning av urvalsstegen, se flödesschema enligt PRISMA guidelines (Page 2021 och SBU 2023) på nästa sida.

PRISMA



Figur 1. Flow chart adapted from PRISMA guideline.

Beskrivning av inkluderade artiklar

Originalartiklar

Karakteristika för de 26 originalartiklar som inkluderas i rapporten presenteras i appendix C. Alla studier är kohortstudier där samtliga personer genomgått såväl biomarkörsanalys som DT efter huvudskadan. 21 studier är prospektiva (några artiklar utgår från samma studiepopulation) medan tre är retrospektiva. Selektionen till den slutliga populationen varierar. Detta gäller såväl inklusionskriterier till studierna som vilka personer som får en DT. I några studier planeras det i förväg att alla ska göra en DT och i andra studier har man använt sig av olika riktlinjer för att selektera fram populationen som ska undersökas med DT. I vissa studier är tröskelvärde för positivt biomarkörsresultat förutbestämt och i andra studier testas man olika tröskelvärden. Vidare har olika analysverktyg från olika företag använts för analys av biomarkörer.

Andelen traumarelaterade fynd på DT i de olika studierna varierar mellan 3 och 33 procent. I en artikel presenteras personer från 60 år och uppåt separat och där registreras positiva DT-fynd upp till 60 procent (Gardner 2018). Det varierar också något mellan studierna vad som räknas som traumarelaterade fynd.

I fjorton artiklar rapporteras resultat för S100B. I tio artiklar rapporteras det separat för GFAP och UCH-L1 samt enbart om GFAP i ytterligare två artiklar. I åtta artiklar har GFAP analyserats i kombination med UCH-L1. Endast en artikel rapporterar om biomarkören NF-L.

Studier om S100B

Majoriteten av studierna är gjorda i Europa; tre i Frankrike och en studie vardera i Italien, Slovakien, Tyskland samt Spanien och Frankrike. Två artiklar från Nederländerna baseras på samma population. Tre studier är gjorda i USA.

Fem studier är multicenterstudier medan åtta är gjorda på ett center.

Inklusionskriterier avseende GCS (Glasgow Coma Scale) varierar. GCS 13–15 används i nio studier, GCS 14–15 i två studier och GCS 15 i två studier. I de fall GCS 13 ingår har studien accepterats endast om andelen GCS 13 är mindre än 5 procent.

Studier om GFAP och UCH-L1

Även vad gäller dessa biomarkörer är studierna gjorda i Europa och USA, tre i USA, två i Italien, en vardera i Nederländerna, Polen samt Spanien och Frankrike. Två artiklar från Europa och USA baseras på samma studiepopulation. Även från Finland finns två artiklar med delvis överlappande studiepopulation.

Fem studier är multicenterstudier medan sju är gjorda på ett center.

Inklusionskriterier avseende GCS varierar, GCS 13–15 används i åtta studier, GSC 14–15 i fyra studier och GCS 15 i en studie. I de fall GCS 13 ingår har studien accepterats endast om andelen GCS 13 är mindre än 5 procent.

Systematiska översikter

En systematisk översikt publicerad 2021 accepterades (Amoo 2022). I denna studie utvärderades biomarkörerna S100B, GFAP, UCH-L1 och NSE⁹ avseende sin förmåga att identifiera traumarelaterade fynd på DT vid lätt huvudskada. Studier inkluderades oavsett patienternas GCS-värde, men majoriteten hade GCS 13–15. Metaanalysen omfattade totalt 38 studier, varav 32 gällde S100B. Vid tröskelvärde 0,1 µg/L hade S100B en sensitivitet på 91 % och en specificitet på 30 %. För GFAP, där det fanns nio studier, noterades högst sensitivitet (93 %) vid ett tröskelvärde på 22 pg/mL med en specificitet på 36 %. Data för UCH-L1 och NSE var begränsade. Författarna lyfte begränsningar såsom variation i metodologi, geografisk spridning och få studier för vissa biomarkörer. Slutsatsen var att det finns evidens för att använda S100B som screening inom 6 timmar efter huvudskada enligt SNC-riktlinjerna. GFAP kan vara ett alternativ med bredare tidsfönster, men kräver mer forskning.

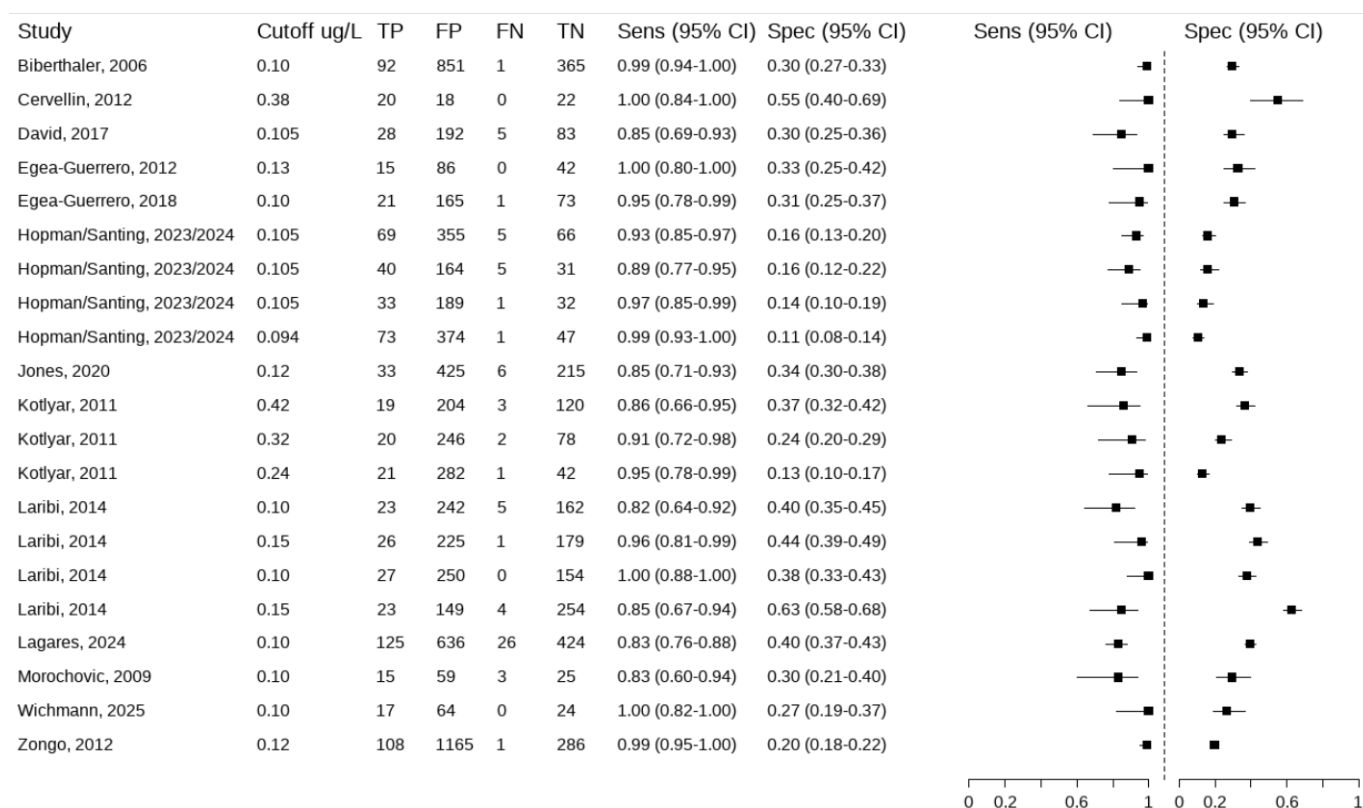
Resultat och bedömning av tillförlitlighet per utfall

Utfall O1a: Diagnostisk tillförlitlighet vid analys av S100B i blod inom sex timmar för traumarelaterade fynd på datortomografi

Fjorton studier (n=7 241) studerar S100B. Två studier använder samma population varför dessa räknas som en studie i analysen (Hopman 2023, Santing 2024). De 14 studierna använder olika tröskelvärden och olika analysmetoder. Även prevalensen

⁹ Neuron-specific-enolase

av förändringar på DT varierar (se appendix C). Sensitivitet och specificitet med 95 % konfidensintervall samt tröskelvärden för samtliga studier redovisas i figur 2.



Figur 2. Skogsdiagram som illustrerar spridningen av sensitivitet och specificitet för studier som studerar S100B. I de fall studien undersöker olika subgrupper till exempel olika tröskelvärden, olika åldersgrupper eller olika tidsintervall redovisas samtliga resultat. TP=true positive, FP=false positive, FN=false negative och TN=true negative.

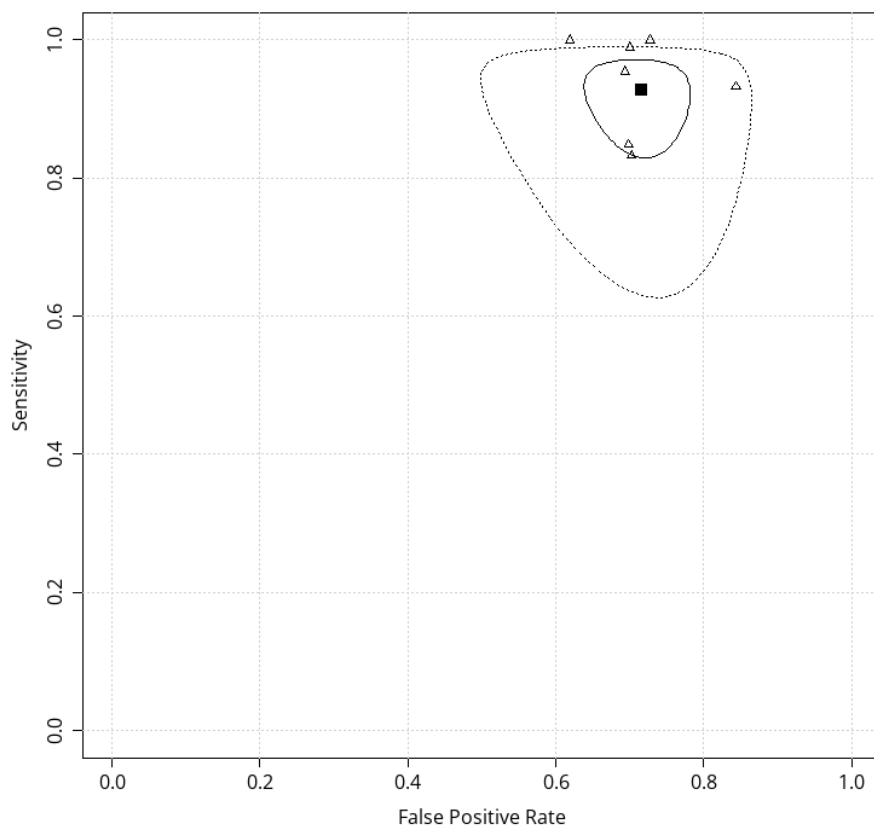
I metaanalysen har det sammanlagda punktestimatet för sensitivitet (93 %) och specificitet (28 %) med tillhörande konfidensregion och prediktionsregion för sju studier med tröskelvärde mellan 0,095-0,105 µg/L beräknats (figur 3a). En studie med 12-timmars intervall mellan trauma och provtagning¹⁰ exkluderades (Lagares 2024).

Utöver punktestimat har också HSROC-kurvan för 11 studier tagits fram (figur 3b). I de fall man i samma artikel redovisar resultat för flera tröskelvärden har samtliga resultat tagits med.

Känslighetsanalyser (se metodavsnitt) visade endast marginella variationer av sensitivitet och specificitet (appendix H).

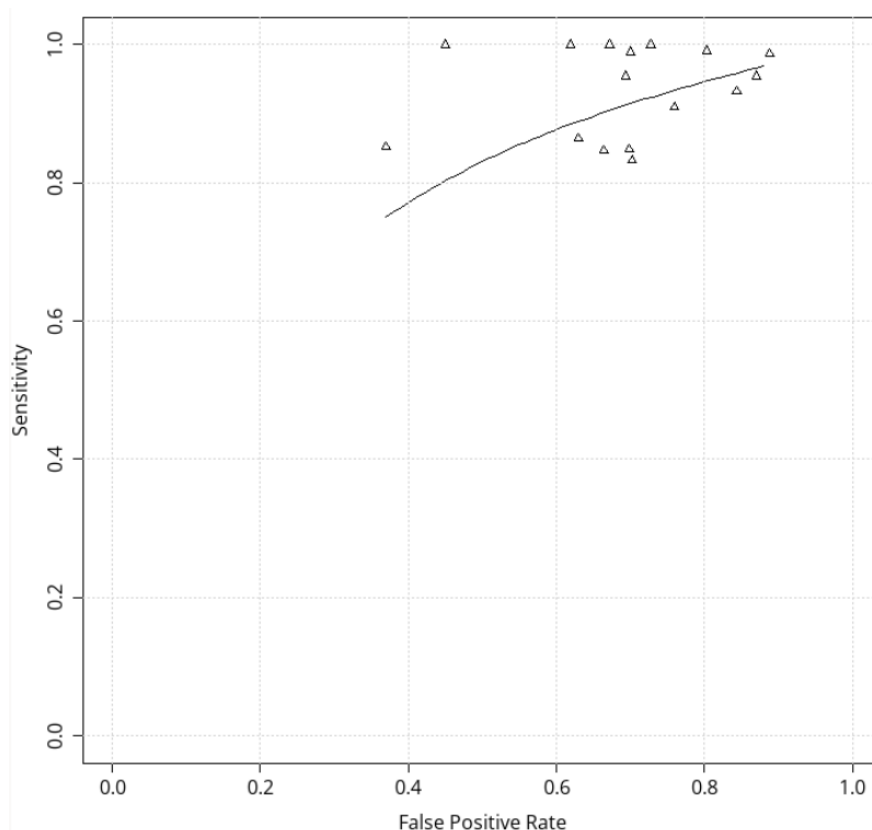
¹⁰ På grund av kort halveringstid (<6 timmar) bör S100B-analys utföras inom 6 timmar från skadetillfället

I den totala studiepopulationen (n=7 241) observerades 54 falskt negativa biomarköranalyser vilket motsvarar 0,75 %. I 3 fall krävdes neurokirurgisk operation men ingen patient avled till följd av sin huvudskada¹¹.



Figur 3a. Punktestimat för studier med tröskelvärde mellan 0,095 och 0,105 µg/L. Heldragen linje visar aktuell konfidensregion (95 %) och streckad linje visar aktuell prediktionsregion (95 %). X-axeln (False Positive Rate) motsvarar 1-specificitet och y-axeln visar sensitivitet.

¹¹ 11 av 14 studier rapporterade operation respektive död



Figur 3b. HSROC-kurvan för studier med olika tröskelvärden. Varje enskild studie visas med trekant.

Bedömning av vetenskaplig tillförlitlighet (GRADE)

Den vetenskapliga tillförlitligheten enligt GRADE avseende S100B-analysens sensitivitet bedöms som låg efter avdrag för risk för bias, bristande samstämmighet och precision¹². Även för analysens specificitet bedöms den vetenskapliga tillförlitligheten som låg efter avdrag för risk för bias, bristande samstämmighet och precision (se tabell 2 och appendix F).

¹² Bristande samstämmighet och precision bedömdes tillsammans resultera i avdrag med en $\oplus$. Avseende precision överstiger konfidensintervallet 10 %-enheter

Tabell 2. **Utfall 01a:** Diagnostisk tillförlitlighet vid analys av S100B i blod inom 6 timmar för traumarelaterade fynd på DT

Utfallsmått	Antal individer (antal studier med lika tröskelvärde)	Sammanvägt resultat (95% konfidensintervall)	Vetenskaplig tillförlitlighet enligt GRADE	Hypotetisk konsekvens av beräknad sensitivitet och specificitet
Sensitivitet och specificitet	N=3010 Antal studier= 7	Sensitivitet 93 % (86-97) ¹³ Specificitet 28 % (23-35) ¹⁴	⊕⊕○○ Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ Låg tillförlitlighet	För 1 000 patienter och 10 % prevalens ¹⁵ av traumarelaterade förändringar på DT får 4 patienter ett falskt negativt testresultat (=0,4 %). Andelen patienter som går vidare till DT kan reduceras med 26 %.
Slutsats: Det är <i>möjligt</i> att bestämning av S100B i blod inom 6 timmar identifierar 93 % av alla patienter med traumarelaterade fynd på DT och att det är <i>möjligt</i> att reducera behovet av DT med 26 % för den aktuella patientgruppen.				

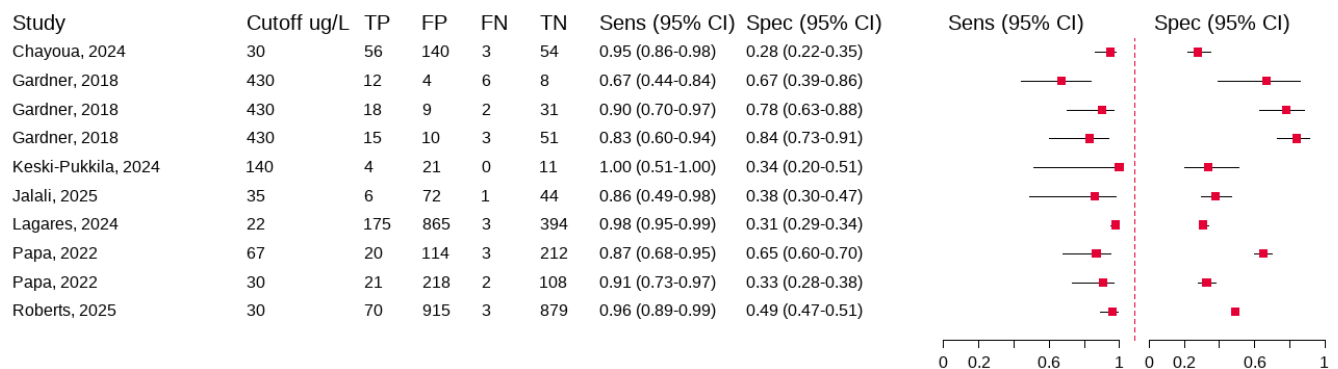
Utfall 01b: Diagnostisk tillförlitlighet vid analys av GFAP i blod inom 24 timmar för traumarelaterade fynd på datortomografi

Sju studier (n=4 235) studerar GFAP. Studierna använder olika tröskelvärden och olika analysmetoder. Även prevalensen av förändringar på DT varierar (se appendix C). Sensitivitet och specificitet med 95 % konfidensintervall samt tröskelvärden redovisas i figur 4.

¹³ Baserat på beräkning av punktestimat vid tröskelvärde 0,095-0,105 µg/L

¹⁴ ibid

¹⁵ Enligt flera studier (till exempel Faisal 2023, Yang 2025) samt konsensus inom sakkunniggruppen ligger den sannolika prevalensen för den aktuella målgruppen under 10 procent.



Figur 4. Skogsdiagram som illustrerar spridningen av sensitivitet och specificitet för studier som studerar GFAP. I de fall studien undersöker olika subgrupper till exempel olika tröskelvärden, olika åldersgrupper eller olika tidsintervall redovisas samtliga resultat. TP=true positive, FP=false positive, FN=false negative och TN=true negative.

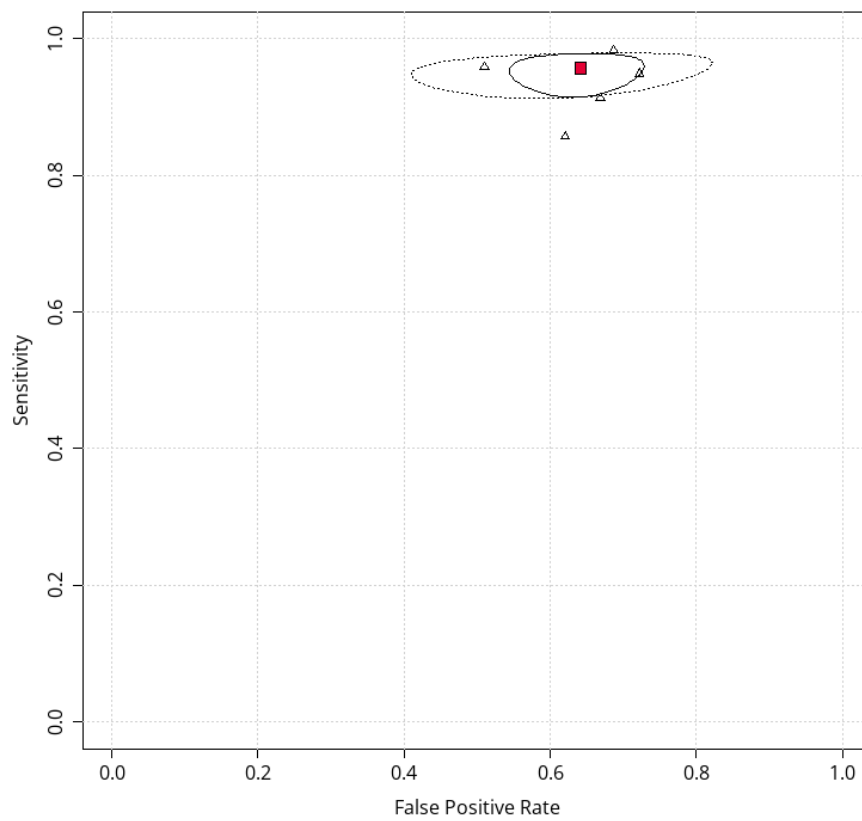
I metaanalysen har det sammanlagda punktestimatet för sensitivitet (96 %) och specificitet (36 %) med tillhörande konfidensregion och prediktionsregion för fyra studier med tröskelvärde mellan 30-35 pg/mL beräknats (figur 5a).

Utöver punktestimat har också HSROC-kurvan för 7 studier tagits fram (figur 5b). I de fall man i samma artikel redovisar resultat för flera tröskelvärden har samtliga resultat tagits med.

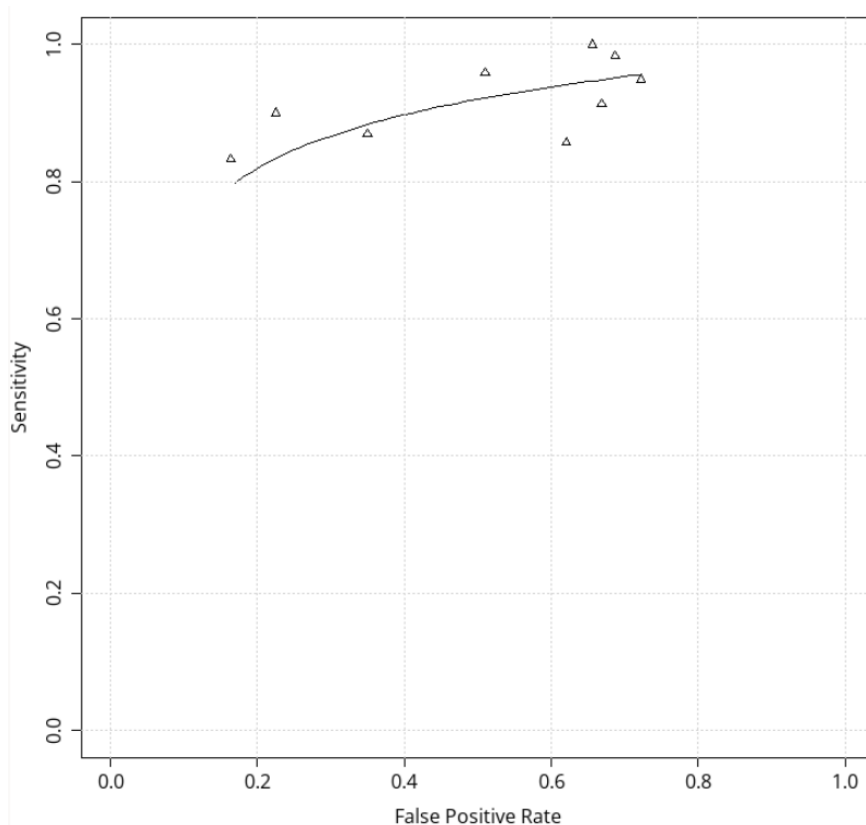
Känslighetsanalyser (se metodavsnitt) visade endast marginella variationer av sensitivitet och specificitet (appendix H).

I den totala studiepopulationen (n=4235) registrerades 13 falskt negativa biomarköranalyser vilket motsvarar 0,3 %. Inget fall krävde neurokirurgisk åtgärd och ingen patient avled till följd av sin huvudskada¹⁶.

¹⁶ 4 av 7 studier rapporterade operation respektive död



Figur 5a. Punktestimat för studier med tröskelvärde mellan 30-35 pg/mL. Heldragen linje visar aktuell konfidsensregion (95 %) och streckad linje visar aktuell prediktionsregion (95 %). X-axeln (False Positive Rate) motsvarar 1-specificitet och y-axeln visar sensitivitet.



Figur 5b. HSROC-kurvan för studier med olika tröskelvärden. Varje enskild studie visas med trekant.

Bedömning av tillförlitlighet

Den vetenskapliga tillförlitligheten enligt GRADE avseende GFAP-analysens sensitivitet bedöms som måttlig med avdrag för risk för bias. För analysens specificitet bedöms den vetenskapliga tillförlitligheten som låg med avdrag för risk för bias, bristande samstämmighet och precision¹⁷ (se tabell 3 och appendix F).

¹⁷ Bristande samstämmighet och precision bedömdes tillsammans resultera i avdrag med en $\oplus$. Avseende precision överstiger konfidensintervallet 10 %-enheter.

Tabell 3. **Utfall O1b:** Diagnostisk tillförlitlighet vid analys av GFAP i blod inom 24 timmar för traumarelaterade fynd på DT

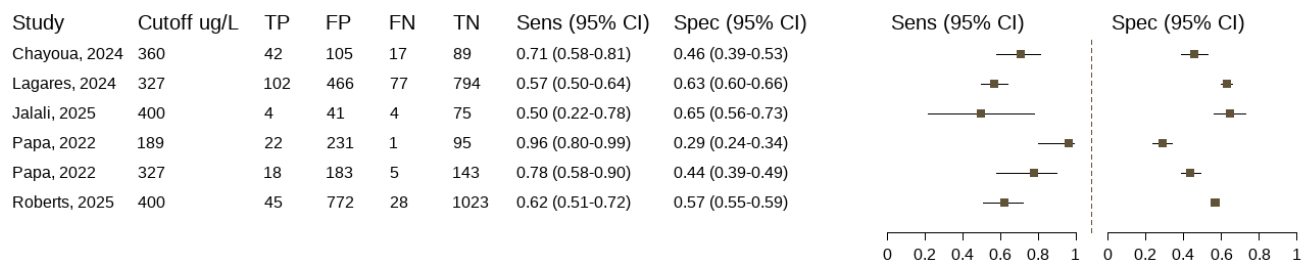
Utfallsmått	Antal individer (antal studier med lika tröskelvärde)	Sammanvägt resultat (95% konfidensintervall)	Vetenskaplig tillförlitlighet enligt GRADE	Hypotetisk konsekvens av beräknad sensitivitet och specificitet
Sensitivitet och specificitet	N=2 592 (Antal studier= 4)	Sensitivitet 96 % (92-98) ¹⁸ Specificitet 36 % (29-44) ¹⁹	⊕⊕⊕○ Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕○○ Låg tillförlitlighet	För 1 000 patienter och 10 % prevalens av traumarelaterade förändringar på DT får 2 patienter ett falskt negativt testresultat (=0,2 %). Andelen patienter som går vidare till DT kan reduceras med 33 %.
Slutsats: Det är <i>troligt</i> att bestämning av GFAP i blod inom 24 timmar identifierar 96 % av alla patienter med traumarelaterade fynd på DT och att det är <i>möjligt</i> att reducera behovet av DT med 33 % för den aktuella patientgruppen.				

Utfall O1c: Diagnostisk tillförlitlighet vid analys av UCH-L1 i blod inom 24 timmar för traumarelaterade fynd på datortomografi

Fem studier (n=4030) studerar UCH-L1. Studierna använder olika tröskelvärden och olika analysmetoder. Även prevalensen av förändringar på DT varierar (se appendix C). Sensitivitet och specificitet med 95 % konfidensintervall samt tröskelvärden redovisas i figur 6.

¹⁸ Baserat på beräkning av punktestimat vid tröskelvärde 30-35 pg/mL

¹⁹ ibid



Figur 6. Skogsdiagram som illustrerar spridningen av sensitivitet och specificitet för studier som studerar UCH-L1. I de fall studien undersöker olika subgrupper till exempel olika tröskelvärden, olika åldersgrupper eller olika tidsintervall redovisas samtliga resultat. TP=true positive, FP=false positive, FN=false negative och TN=true negative.

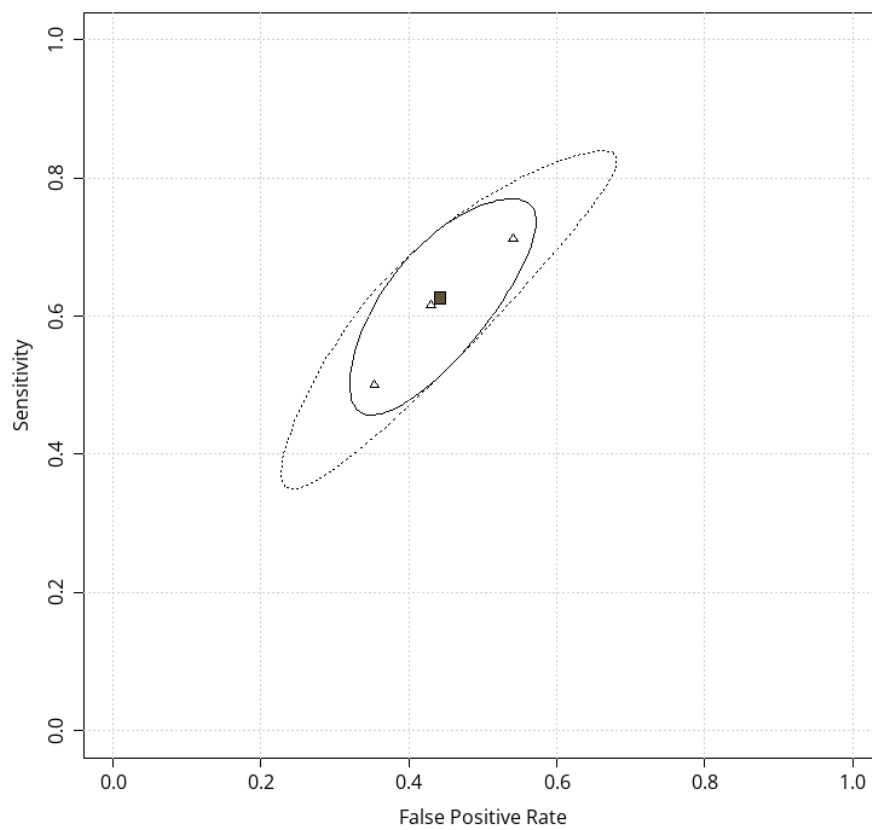
I metaanalysen har det sammanlagda punktestimatet för sensitivitet (63 %) och specificitet (56 %) med tillhörande konfidensregion och prediktionsregion för tre studier med tröskelvärde mellan 360-400 pg/mL beräknats (figur 7a).

Utöver punktestimat har också HSROC-kurvan för fem studier tagits fram (figur 7b). I de fall man i samma artikel redovisar resultat för flera tröskelvärden har samtliga resultat tagits med.

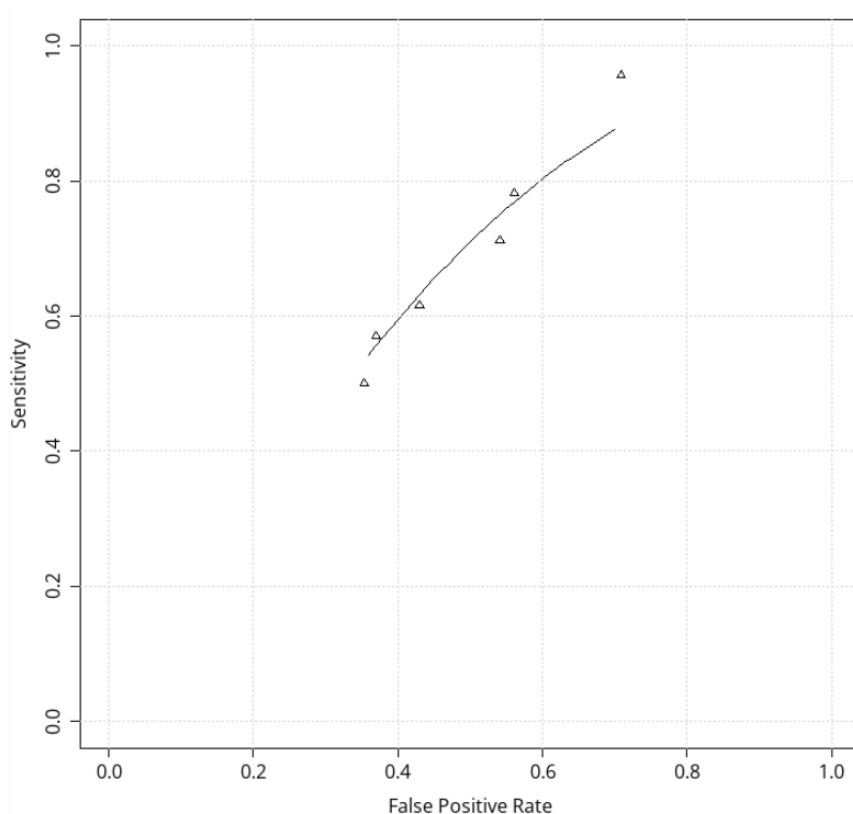
Känslighetsanalyser (se metodavsnitt) visade endast marginella variationer av sensitivitet och specificitet (appendix H).

I den totala studiepopulationen (n=4 030) registrerades 131 falskt negativa biomarköranalyser vilket motsvarar ca 3,2 %. Inget fall krävde neurokirurgisk åtgärd och ingen patient avled till följd av sin huvudskada²⁰.

²⁰ Endast 2 av 5 studier rapporterade operation respektive död



Figur 7a. Punktestimat för studier med tröskelvärde mellan 360-400 pg/mL. Heldragen linje visar aktuell konfidsregion (95 %) och streckad linje visar aktuell prediktionsregion (95 %). X-axeln (False Positive Rate) motsvarar 1-specificitet och y-axeln visar sensitivitet.



Figur 7b. HSROC-kurvan för studier med olika tröskelvärden. Varje enskild studie visas med trekant.

Bedömning av vetenskaplig tillförlitlighet

Den vetenskapliga tillförlitligheten enligt GRADE avseende UCH-L1-analysens sensitivitet bedöms som mycket låg med avdrag för risk of bias samt avdrag för bristande precision²¹ och bristande samstämmighet²². Även för analysens specificitet bedöms den vetenskapliga tillförlitligheten som mycket låg med avdrag för risk of bias samt bristande precision och samstämmighet (se tabell 4 och appendix F).

²¹ Få studier samt konfidensintervall >20 %-enheter

²² Stor prediktionsregion

Tabell 4. **Utfall 01c:** Diagnostisk tillförlitlighet vid analys av UCH-L1 i blod för traumarelaterade fynd på DT

Utfallsmått	Antal individer (antal studier med lika tröskelvärde)	Sammanvägt resultat (95% konfidensintervall)	Vetenskaplig tillförlitlighet enligt GRADE	Hypotetisk konsekvens av beräknad sensitivitet och specificitet
Sensitivitet och specificitet	N=2243 (Antal studier= 3)	Sensitivitet 63 % (49-74) ²³ Specificitet 56 % (45-66) ²⁴	⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet	För 1 000 patienter och 10 % prevalens av traumarelaterade förändringar på DT får 19 patienter ett falskt negativt testresultat (=1,9 %). Andelen patienter som går vidare till DT kan reduceras med 54 %.
Slutsats: Det är inte möjligt att dra några slutsatser.				

Utfall 01d: Diagnostisk tillförlitlighet vid analys av NF-L i blod för traumarelaterade fynd på datortomografi

Sammanvägning av resultat

En studie undersöker NF-L (Iverson 2022) men resultatredovisningen är bristfällig.

Bedömning av tillförlitlighet

Resultatet kan ej bedömas.

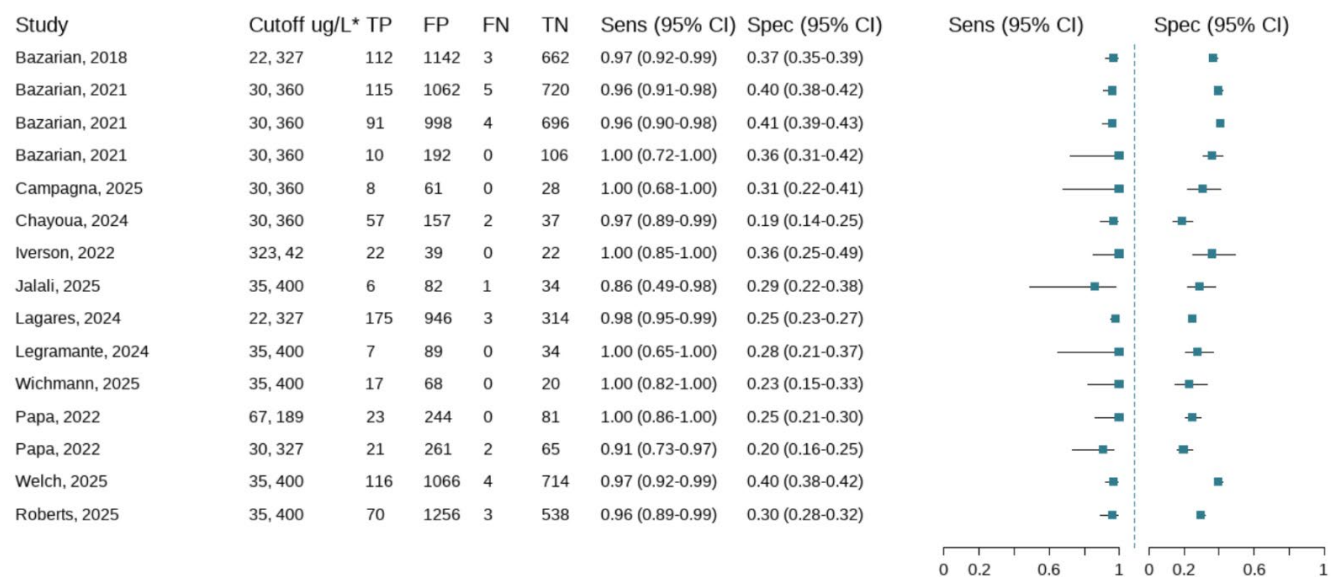
Utfall 01e: Diagnostisk tillförlitlighet vid analys av GFAP kombinerat med UCH-L1 i blod inom 24 timmar för traumarelaterade fynd på datortomografi

Tolv studier (n=10 165) studerar GFAP i kombination med UCH-L1. Studierna använder olika tröskelvärden och olika analysmetoder (se appendix C). Även prevalensen av

²³ Baserat på beräkning av punktestimat vid tröskelvärde 360-400 pg/mL

²⁴ ibid

förändringar på DT varierar (se appendix). Sensitivitet och specificitet med 95 % konfidensintervall samt tröskelvärden redovisas i figur 8.



Figur 8. Skogsdiagram som illustrerar spridningen av sensitivitet och specificitet för studier som studerar GFAP kombinerat med UCH-L1. I de fall studien undersöker olika subgrupper till exempel olika tröskelvärden, olika åldersgrupper eller olika tidsintervall redovisas samtliga resultat. TP=true positive, FP=false positive, FN=false negative och TN=true negative.

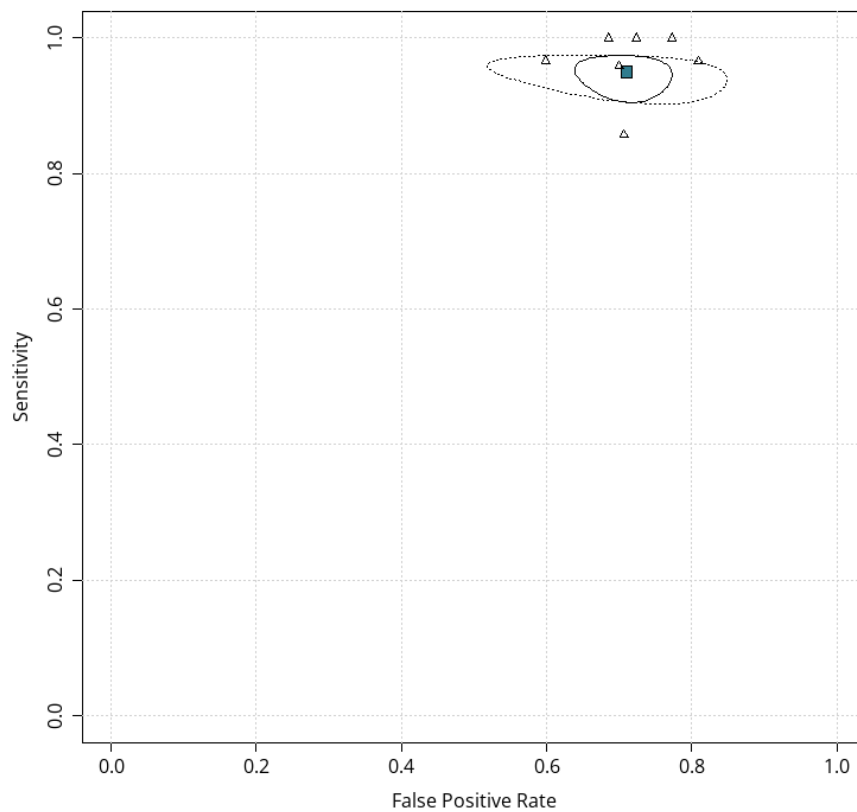
I metaanalysen har det sammanlagda punktestimatet för sensitivitet (95 %) och specificitet (29 %) med tillhörande konfidensregion och prediktionsregion för sju studier med tröskelvärde för GFAP mellan 30-35 pg/mL och för UCH-L1 mellan 360-400 pg/mL (ref) (figur 9a).

Utöver punktestimat har också HSROC-kurvan för 12 studier tagits fram (figur 9b). I de fall man i samma artikel redovisar resultat för flera tröskelvärden har samtliga resultat tagits med.

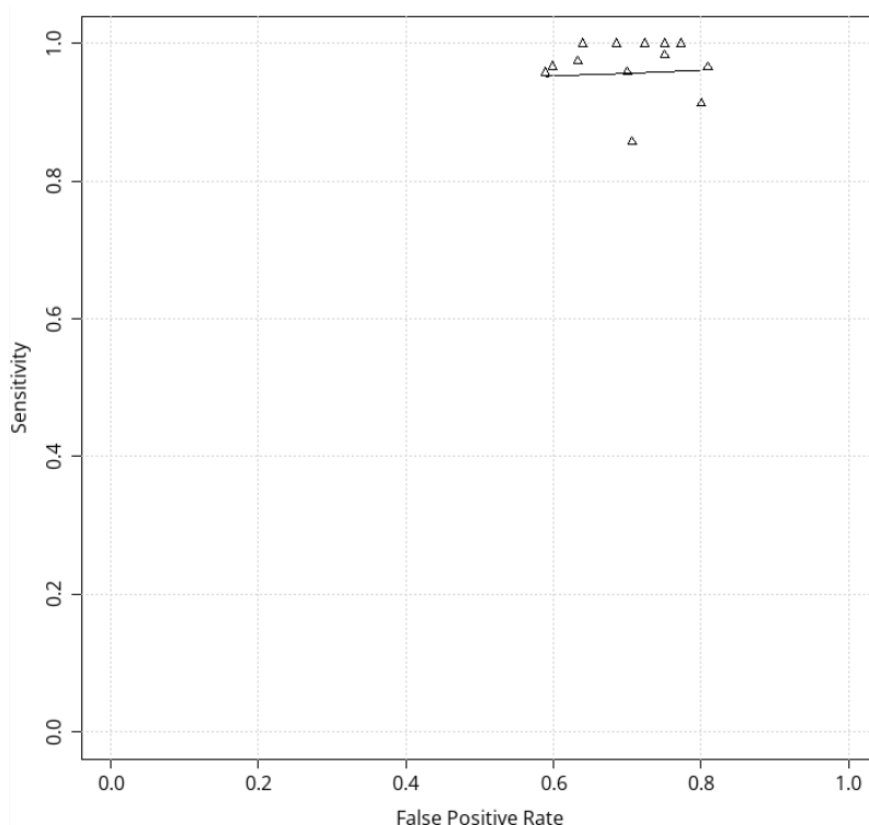
Känslighetsanalyser (se metodavsnitt) visade endast marginella variationer av sensitivitet och specificitet (appendix H).

I den totala studiepopulationen (n=10 165) registrerades 23 falskt negativa biomarköranalyser vilket motsvarar ca 0,2 %. Inget fall krävde neurokirurgisk åtgärd och ingen patient avled till följd av sin huvudskada²⁵.

²⁵ 11 av 12 studier rapporterade operation respektive död



Figur 9a. Punktestimat för studier med tröskelvärde mellan 30-35 pg/mL för GFAP och mellan 360-400 pg/mL för UCH-L1. Heldragen linje visar aktuell konfidsregion (95 %) och streckad linje visar aktuell prediktionsregion (95 %). X-axeln (False Positive Rate) motsvarar 1-specifitet och y-axeln visar sensitivitet.



Figur 9b. HSROC-kurvan för studier med olika tröskelvärden. Varje enskild studie visas med trekant.

Bedömning av vetenskaplig tillförlitlighet

Den vetenskapliga tillförlitligheten enligt GRADE avseende sensitiviteten vid analys av GFAP+UCH-L1 bedöms som måttlig med avdrag för risk of bias. För analysens specificitet bedöms den vetenskapliga tillförlitligheten som låg med avdrag för risk of bias, bristande samstämmighet och precision²⁶ (se tabell 5 och appendix F).

²⁶ Bristande samstämmighet och precision bedömdes tillsammans resultera i avdrag med en $\oplus$. Avseende precision överstiger konfidensintervallet 10 %-enheter

Tabell 5. Utfall O1e: Diagnostisk tillförlitlighet vid analys av GFAP kombinerat med UCH-L1 i blod för traumarelaterade fynd på DT

Utfallsmått	Antal individer (antal studier med lika tröskelvärde)	Sammanvägt resultat (95% konfidsensintervall)	Vetenskaplig tillförlitlighet enligt GRADE	Hypotetisk konsekvens av beräknad sensitivitet och specificitet
Sensitivitet och specificitet	N=4 474 (Antal studier= 7)	Sensitivitet 95 % (92-97) ²⁷ Specificitet 29 % (24-35) ²⁸	⊕⊕⊕○ Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕○○ Låg tillförlitlighet	För 1 000 patienter och 10 % prevalens av traumarelaterade förändringar på DT får 3 patienter ett falskt negativt testresultat (=0,3 %). Andelen patienter som går vidare till DT kan reduceras med 27 %.
Slutsats: Det är troligt att bestämning av GFAP+UCH-L1 i blod inom 24 timmar identifierar 95 % av alla patienter med traumarelaterade fynd på DT och att det är <i>möjligt</i> att reducera behovet av DT med 27 % för den aktuella patientgruppen.				

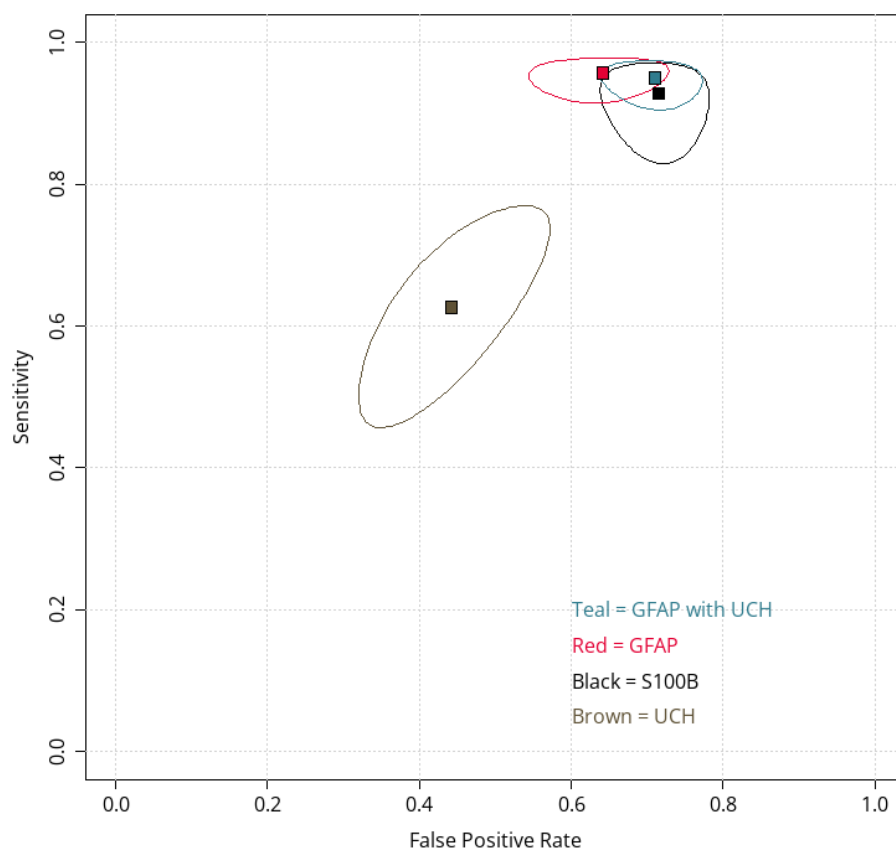
Sammanfattning av olika biomarkörers diagnostiska tillförlitlighet för traumarelaterade förändringar på datortomografi hos patienter med lätt huvudskada

I figur 10 har punktestimaten för sensitivitet och specificitet med konfidsensregioner för de sammanvägda resultaten för olika biomarkörer samt kombinationen av GFAP och UCH-L1 sammanställts.

Jämförelserna är i huvudsak indirekta då data är hämtade från studier som endast studerar en av biomarkörerna. Endast två studier studerar både S100B och GFAP/UCH-L1 (Lagares 2024, Wichmann 2025).

²⁷ Baserat på beräkning av punktestimat vid tröskelvärde för GFAP 30-35 pg/mL och UCH-L1 360-400 pg/mL

²⁸ *ibid*



Figur 10. Jämförelse mellan olika biomarkörer enligt sammantaget punktestimat med konfidensregioner.

Avseende sensitiviteten vid valda tröskelvärden visar resultaten att GFAP, S100B och kombinationen av GFAP och UCH-L1 samtliga har hög diagnostisk tillförlitlighet (> 90 %). Eftersom konfidensregionerna överlappar varandra blir bedömningen att testerna är väsentligen likvärdiga. Precisionen för sensitiviteten, enligt den 95-procentiga konfidensregionen, är något mindre för S100B vilket medför att den vetenskapliga tillförlitligheten enligt GRADE blir något lägre. UCH-L1 ensamt har lägst såväl diagnostisk som vetenskaplig tillförlitlighet avseende sensitivitet.

Avseende specificiteten vid valda tröskelvärden visar resultaten att GFAP, S100B och kombinationen av GFAP och UCH-L1 samtliga har relativt låg diagnostisk tillförlitlighet (ca 30 %). Eftersom konfidensregionerna överlappar varandra blir bedömningen att testerna är väsentligen likvärdiga i detta avseende. Precisionen för specificiteten, enligt den 95-procentiga konfidensregionen, bedöms som låg vilket medför att den vetenskapliga tillförlitligheten enligt GRADE blir låg. UCH-L1 ensamt har högre diagnostisk tillförlitlighet (ca 55 %) avseende specificitet jämfört med övriga

biomarkörer men baserat på stora konfidens- och prediktionsregioner bedöms den vetenskapliga tillförlitligheten som mycket låg.

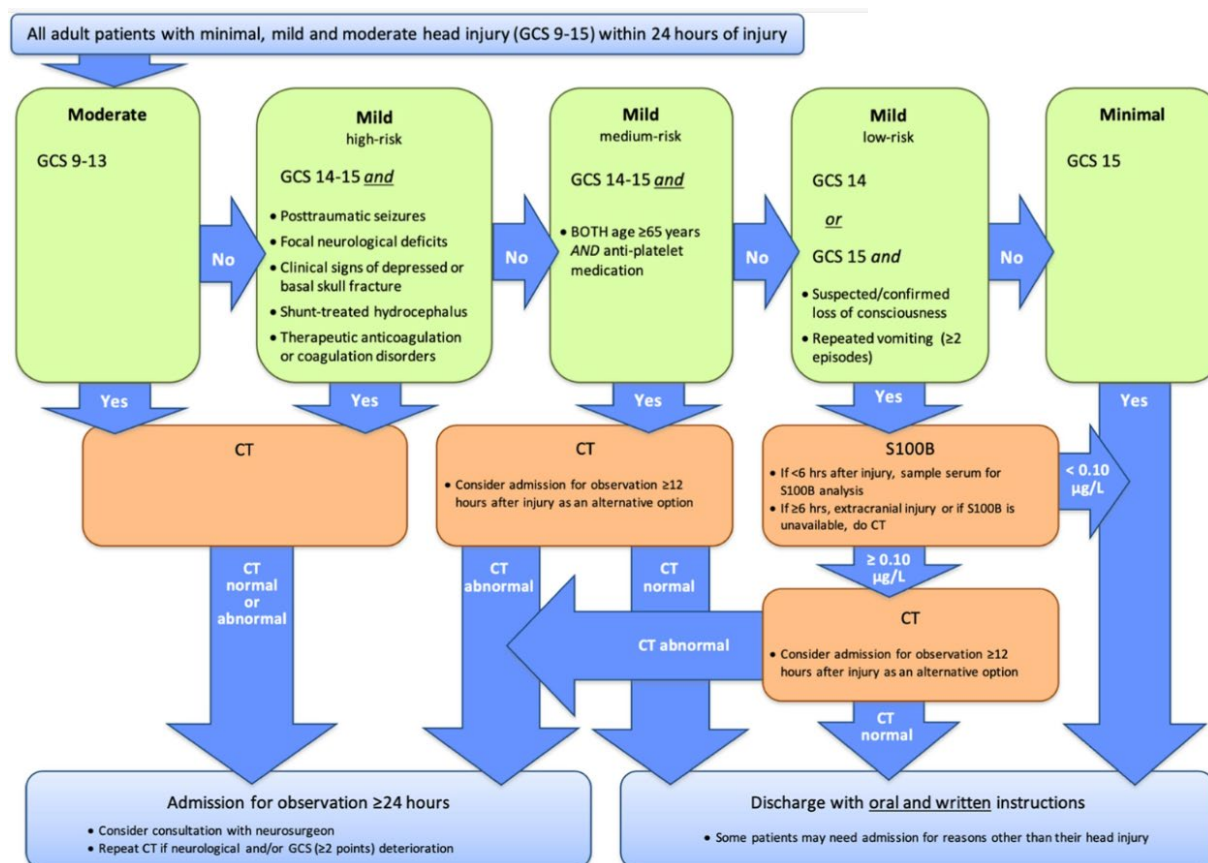
För sammanställning av resultat se även nedanstående tabell.

Tabell 6. Sammanställning av sensitivitet, specificitet, GRADE, hypotetiskt antal falskt negativa samt hypotetisk minskning av DT för studerade biomarkörer

Biomarkör	Sensitivitet Specificitet	Vetenskaplig tillförlitlighet enligt GRADE	Hypotetiskt antal falskt negativa (n=1000, prevalens=10%)	Hypotetisk minskning av DT (n=1000, prevalens=10%)
S100B (inom 6 timmar)	93 % 28 %	⊕⊕○○ ⊕⊕○○	4	27 %
GFAP (inom 24 timmar)	96 % 36 %	⊕⊕⊕○ ⊕⊕○○	2	34 %
UCH-L1 (inom 24 timmar)	63 % 56 %	⊕○○○ ⊕○○○	19	55 %
GFAP+UCH-L1 (inom 24 timmar)	95 % 29 %	⊕⊕⊕○ ⊕⊕○○	3	28 %

Dagens praxis och konsekvenser om biomarköranalys implementeras

Handläggningen av patienter med lätt huvudskada varierar mellan olika akutmottagningar i landet, men i den mån man följer riktlinjer, så är det SNC:s riktlinje från 2013 som används (se figur 11) (Undén 2013). Enligt denna indelas huvudskador i svåra, medelsvåra, lätta och minimala. Svåra och medelsvåra ska alltid handläggas skyndsamt och alltid undersökas med DT. Minimal huvudskada behöver enligt riktlinjen inte genomgå DT då risken för blödning i det närmaste är obefintlig. Den största gruppen utgörs av lätta huvudskador. Här har den skandinaviska riktlinjen valt att dela in i hög-, måttlig- och låg risk. Patienter som tillhör hög och måttlig risk ska alltid genomgå DT medan man för lågriskgruppen också ger alternativet att i stället för DT analysera S100B som i sin tur avgör om patienten behöver gå vidare till DT eller direkt kan gå hem från akutmottagningen.



Figur 11. Scandinavian Neurotrauma Committee riktlinje från 2013 (Undén 2013).

Implementeringen av SNC:s riktlinje varierar i landet och detta gäller särskilt analys av S100B. Enligt uppgifter inhämtade under våren 2025 från Karolinska universitetssjukhuset, Universitetssjukhuset i Umeå och Sahlgrenska universitetssjukhuset används S100B-analyser endast i enstaka fall för att ge stöd vid handläggning av huvudskador. I Region Skåne och vid Universitetssjukhuset i Örebro är användningen av S100B något mera frekvent och aktuella siffror från 2024 antyder att analysen utförs i ca 6–9 procent vid handläggning av huvudskada på akutmottagningen.

För att utvärdera användningen av de skandinaviska riktlinjerna och då specifikt användningen av S100B har två studier genomförts i Södra sjukvårdsregionen. Den första som publicerades 2016 kommer från Region Halland (Hallands sjukhus Halmstad) och fokuserar på i vilken utsträckning S100B används för att reducera behovet av DT för patienter med lätt huvudskada och vilka hälsoekonomiska konsekvenser detta får (Calcagnile 2016). Sammantaget studeras handläggningen av 726 vuxna patienter med lätt huvudskada (GCS 14–15). Endast patienter där S100B analyserats inkluderades. Resultaten visar att man i cirka 68 procent följde riktlinjens

rekommendation baserat på S100B-nivån. Av studien framgår inte i hur många fall man inte valde att undersöka S100B, men genom att jämföra med incidensen av huvudskada i Region Skåne och grovt uppskatta den procentuella fördelningen mellan olika GCS-nivåer kan man anta att man undersökt S100B i ca 50 procent av de fall där man enligt riktlinjen kan välja att göra analysen. Detta är jämfört med resultat från andra sjukhus och regioner (se ovan) en mycket hög siffra vilket sannolikt kan kopplas till det prospektiva studieupplägget.

Den andra studien i Södra sjukvårdsregionen som undersökt praxis och efterlevnaden till den skandinaviska riktlinjen kommer från Helsingborgs lasarett och publicerades 2023 (Faisal 2023). I denna studie ingick 1671 vuxna patienter med huvudskada av varierande svårighetsgrad (samtliga GCS-nivåer). Patienterna indelades i svårighetsgrupper i enlighet med de skandinaviska riktlinjerna och för varje grupp studerades i vilken utsträckning man gjorde S100B-analys respektive DT. Totalt analyserades S100B hos 26 procent av samtliga patienter och för gruppen med lätt huvudskada (låg risk) som utgjorde 19 procent av totala antalet togs S100B i 41 procent. Artikelförfattarna konstaterar att efterlevnaden till riktlinjerna var cirka 55 procent. Samtidigt kan man konstatera att spridningen är stor där man till exempel också i stor utsträckning valde att göra S100B-analys och DT även i gruppen med minimal huvudskada, vilket inte är förenligt med riktlinjerna.

Tillgängliga data enligt ovan visar att användningen av S100B är begränsad med enstaka sjukhus som sticker ut. Sett över hela landet måste dock användningen anses vara mycket låg. Bakgrunden till detta beror sannolikt på många olika faktorer från okunskap eller ovilja till brist på praktisk möjlighet att med kort svarstid utföra analysen. Det är därför troligt att man i mycket hög grad väljer att göra DT på hela gruppen med lätt huvudskada (vilket också är ett alternativ i riktlinjen). Baserat på data från Helsingborgs lasarett (Faisal 2023) är det också troligt att man i hög grad väljer att göra DT även på patienter med minimal huvudskada, det vill säga patienter som inte varit avsvimmade, inte har minnesförlust (amnesi) och inte heller har upprepade kräkningar.

Om man utgår från den procentuella indelningen i olika svårighetsgrupper som redovisas i studien från Helsingborg är det troligt att man idag väljer att göra DT för minst 60 procent av alla patienter som anländer till akutmottagningen med huvudskada. För Region Skåne där antalet vuxna patienter med akut huvudskada under 2024 uppgick till 12452 skulle detta innebära att man beställer cirka 7 500 DT.

Enligt denna rapport skulle man troligen kunna reducera antalet DT med ca 30 procent. Om vi utifrån detta resultat uppskattar effekten för Region Skåne måste vi först anta att andelen patienter med lätt huvudskada, enligt Faisal (2023), utgör ca 54 procent av alla med huvudskada. Den näst största gruppen utgörs av patienter med minimal som står för ca 45 procent. Om vi antar att vi gör biomarkör-analys för hela gruppen med lätt huvudskada så innebär det ca 6700 analyser per år. Om vi utgår från en sensitivitet på över 90 procent och en specificitet på ca 30 procent så innebär detta att vi för den aktuella gruppen kan reducera antalet DT med ca 30 procent. Sammantaget innebär det att antalet DT, för den aktuella gruppen, per år skulle reduceras med minst 2000. Om man dessutom blir bättre på att identifiera patienter med minimal huvudskada och konsekvent undviker DT för dessa kan minskningen av DT bli ännu större.

Hälsoekonomi

Översiktlig beskrivning av inkluderade artiklar

Litteratursökningen identifierade sammanlagt fyra hälsoekonomiska artiklar som jämfört strategier med och utan biomarkörer i utredningen av patienter som söker akutvård efter lätt huvudskada (Zimmer 2023, Calcagnile 2016, Ruan 2009, Moya Torrecilla 2025). Frågeställningarna i de fyra artiklarna handlade om att belysa förväntade kostnadskonsekvenser av att en introduktion av biomarkörtest i utredningsalgoritmen med målet att minska användningen av DT när biomarkörstestet utifrån bestämda tröskelvärden pekar på att en sådan undersökning inte kommer att visa på skador på hjärnan. En av artiklarna inkluderade även antaganden om förväntad påverkan på hälsoutfall mätt som kvalitetsjusterade levnadsår (Zimmer 2023).

Studierna använde GCS-skalan för att identifiera den aktuella patientgruppen där två av studierna avgränsade patientgruppen till GCS 14–15 (Zimmer 2023, Calcagnile 2016), medan de två övriga avsåg personer med GCS 15 (Ruan 2009) respektive personer med GCS 13–15 (Moya Torrecilla 2025). Detta innebär att beräkningarna inte avser exakt samma patientgrupp men bedömningen är att de övergripande resultaten ändå är relevanta för denna HTA-rapport.

En av studierna innehöll analyser av olika biomarkörer (S-100B respektive GFAP och UCH-L1) jämfört med DT (Zimmer 2023) medan övriga redovisade resultat för

jämförelse av enbart en av biomarkörerna jämfört med DT (S-100B (Calcagnile 2016) eller GFAP och UCH-L1 (Ruan 2009, Moya Torrecilla 2025)). Tre av studierna (Ruan 2009, Moya Torrecilla 2025, Zimmer 2023) använde någon form av beslutsträd för att strukturera förväntade patientförlopp för personer som söker akutvård med huvudskada. Dessa modellstudier använde underlag från en eller flera publicerade studier samt expertutlåtande för antaganden om fördelning av svårighetsgrad för huvudskadan och för att beräkna resursanvändning och kostnader under vårdepisoden inklusive eventuellt nya vårdbesök på akuten för personer som skrivs ut.

En studie från Sverige utgick från observationsdata i Region Halland och analyserade kostnadskonsekvenser av faktiskt införande av riktlinjer som rekommenderar användning av biomarkörstest och illustrerade ytterligare besparingspotential om gällande riktlinjer införs fullt ut (Calcagnile 2016).

Resultat och sammanfattande tolkning av publicerade hälsoekonomiska artiklar

En genomgående slutsats i de fyra granskade artiklarna är att användning av biomarkörer kan minska hälso- och sjukvårdens kostnader om användningen sker i grupper med liten sannolikhet att en DT kommer att visa på skada i hjärnan. Detta eftersom enhetskostnaden för en DT i studierna var mellan tre och tio gånger så stor som enhetskostnaden för en biomarkörsanalys. Den svenska studien från 2016 räknade med att kostnaden för S-100B var €21 medan de senare publicerade studierna, med en spansk (Moya Torrecilla 2025) respektive fransk (Zimmer 2023) hälso- och sjukvårdskontext, rapporterade att kostnaden för biomarkörstesten var cirka €32. Den franska studien antog i beräkningarna att enhetskostnaden för kombinationen GFAP och UCH-L1 var densamma som gällande listpris för S-100B. Underlagen i de fyra studierna är otillräckligt för att belysa eventuella skillnader i kostnadspåverkan mellan de alternativa biomarkörerna.

Den svenska studiens beräkningar visade att även om enbart 67 procent av personer med huvudskada handlades enligt riktlinjer kunde användning av biomarkörstest och följsamhet till riktlinjer för inläggning utifrån resultat från DT minska resursanvändning och kostnader för den aktuella patientgruppen (Calcagnile 2016). Den franska studien fann att även om biomarkörstestet frigjorde kapacitet genom att minska antalet personer som genomgick DT, så var kostnadsbesparingarna

begränsade. Studien räknade dock med en förhållandevis liten kostnadsskillnad mellan biomarkörstest (€32) och DT (€103) och att 30 procent av personer med negativt test ändå stannade kvar på sjukhuset upp till 24 timmar.

En DT hjärna kostar i Region Skåne idag cirka 1500 kronor och innebär även att det tar längre tid innan patienten kan lämna akutmottagningen. Det betyder också att nuvarande praxis, med begränsad följsamhet till SNC riktlinjer och liten användning av biomarkörstest, leder till undanträngning av andra patientgrupper på akutmottagningar med större behov inte minst i situationer med kapacitetsbrist. Mot bakgrund av redovisade testkostnader i studierna är en DT hjärna mellan fyra och fem gånger så kostsam som hittills använda biomarkörstest.

Sammantaget pekar artiklarna på att implementering av nya riktlinjer som inkluderar analys av biomarkörer kan få stor betydelse för de ekonomiska konsekvenserna vid utredning av personer med lätt huvudskada. En avgörande faktor är i vilken utsträckning användningen av DT minskar. Priset på biomarkörtesten har också stor betydelse. Utifrån beräkningen i avsnittet ”Dagens praxis och konsekvenser om biomarköranalys implementeras” skulle antalet DT hos patienter med lätt huvudskada per år i Region Skåne kunna minska från 6700 till 4700 om biomarkörsanalyser användes för alla patienter med lätt huvudskada. Om det då blir en kostnadsbesparing beror på kostnaden för biomarkörsanalysen i relation till kostnaden för DT. Beräkningar visar att vid en kostnad per biomarkörsanalys under 450 kronor minskar de totala utredningskostnaderna, dvs. den sammanlagda kostnaden för biomarkörsanalys och DT. I de inkluderade studierna ligger kostanden för S100B under 450 kronor. Om följsamhet till riktlinjer också innebär att akutmottagningar blir bättre på att identifiera patienter med minimal huvudskada, och konsekvent undviker DT för denna grupp blir kostnadsbesparingen större.

För det enskilda sjukhuset kan också möjligheten att implementera den ena eller den andra typen av biomarkörstest styras av nuvarande utrustning och laboratoriekapacitet. För det enskilda sjukhuset kan också kapacitetsbrist inom diagnostik och väntetider för DT minska när införande av biomarkörstest leder till att färre personer remitteras DT och under väntetiden upptar en plats på akutmottagningen.

Etik

Etiska reflektioner

Lätt huvudskada är ett allt vanligare tillstånd på landets akutmottagningar. Vårdens medarbetare står inför en stor utmaning när man ska värdera risken för att huvudskadan medfört allvarlig skada som kan kräva sjukvårdens insatser. Med allvarlig skada avses vanligen blödning i eller runt hjärnan som i enstaka fall kräver neurokirurgisk operation och i mycket sällsynta fall kan leda till patientens död.

Slutsatsen av denna rapport är att resultatet av ett blodprov med stor sannolikhet kan utesluta risken för allvarlig blödning och att man härigenom kan minska behovet av att utföra en akut DT.

Idag är det praxis att utföra DT av patienter med huvudskada som medfört kort medvetlöshet, kort minnesförlust och/eller upprepade kräkningar. Enligt den aktuella rapporten finns det stöd för att i stället välja att ta ett blodprov och baserat på resultatet av detta i vissa fall gå vidare med en DT. Konsekvensen blir att en relativt stor andel av patienterna kan skickas hem från akutmottagningen utan att en DT genomförs. En praxisförändring av detta slag innebär ett antal etiska överväganden som redogörs för nedan.

Svårighetsgrad

Tillståndets svårighetsgrad spelar en avgörande roll för prioritering och syn på diagnostik och behandling. Begreppet huvudskada kan inkludera ett stort spektrum av tillstånd från mycket allvarlig skada som kräver omedelbar neurokirurgisk åtgärd till ett tillstånd som inte alls kräver någon åtgärd. En utmaning för vårdpersonalen på en akutmottagning är att värdera huvudskadans allvarlighetsgrad (svårighetsgrad). Bedömningen utgår primärt från patientens och närståendes berättelse om händelseförloppet (anamnes). Baserat på denna berättelse grupperas patienter med huvudskada i olika svårighetsgrupper (svår, medelsvår, lätt och minimal). Målgruppen för denna rapport är patienter med lätt huvudskada där cirka 5-10% uppvisar en blödning vid DT. Även vid förekomst av blödning är risken för att denna kräver operation mycket liten, troligen mindre än 1 procent (Easter 2015). Den sammantagna svårighetsgraden för patienter med lätt huvudskada måste därför betraktas som liten eller måttlig – trots att det alltid finns en liten risk för allvarlig skada som kan få allvarliga konsekvenser.

Effekt på hälsa

Lätt huvudskada medför mycket sällan akut blödning i hjärnan som kräver vårdens insatser. Däremot förekommer i relativt hög omfattning långvariga symtom av typ huvudvärk, koncentrationssvårigheter, trötthet etcetera. Denna rapport har fokus på risken att drabbas av akut blödning och möjligheten att förutse detta genom analys av biomarkörer. Den överhängande frågan, såväl medicinskt som etiskt, är hur stor är risken för att man genom att först göra ett blodprov riskerar att missa en allvarlig blödning. Rapporten redovisar förekomsten av "falskt negativt" blodprov, det vill säga ett blodprovsresultat som är negativt (ej tyder på blödning) där DT trots detta visar en blödning. Antalet är lågt och i nästan inget fall har blödningen krävt neurokirurgisk åtgärd. Det finns även hälsofördelar med att ersätta DT med ett blodprov till exempel att patienten inte utsätts för röntgenstrålar som på sikt kan bidra till strålningsutlöst cancer.

Jämlighet och resurser

DT finns idag på landets samtliga akutsjukhus men tillgängligheten kan i många fall vara begränsad på grund av ett ökande behov vid utredning av fler och fler patientgrupper. Införande av analys av biomarkör i blodet kräver särskild utrustning vilket innebär såväl ekonomisk investering som inkörning av nya rutiner för såväl laboratoriet som vårdpersonalen på akutmottagningen. Det finns en uppenbar risk att de praktiska förutsättningarna för biomarköranalys under många år framåt kommer att variera mellan olika sjukhus och att således omhändertagandet kommer att skilja sig åt. Detta innebär mest troligt att en större andel genomgår DT på ett sjukhus som saknar biomarköranalys vilket ut etisk synpunkt inte borde vara någon större nackdel. Det kan dock uppfattas som ojämnt att omhändertagandet och utredningen vid huvudskada ser olika ut på olika sjukhus och i olika regioner. Ur patientsynpunkt kan det upplevas som tryggare att få gjort en DT vilket i sig också bromsar en utveckling mot att först göra en biomarköranalys.

Autonomi

Det är upp till ansvarig vårdpersonal att genom information och samråd med patient och närstående sträva efter konsensus (Patientsäkerhetslag 2010:659, Socialdepartementet 2010). Man kan reflektera över om patienten rutinmässigt behöver involveras i beslut som rör diagnostik. Under alla omständigheter är det rimligt att förklara blodprovets syfte för patienten. Av en sådan information bör framgå att risken för att en blödning ska missas är minimal och att det därför bedöms vara utan risk att lämna sjukhuset om blodprovet är normalt.

Tredje part

Om patienten skickas hem efter normalt blodprov uppstår frågan om det krävs någon form av övervakning i hemmet. Om så är fallet, kan detta kräva insatser från närstående och därmed innebära ett ansvar som kan upplevas som svårt och tungt. Den grundläggande principen bör vara att en patient som skickas hem inte ska behöva särskild övervakning/tillsyn i hemmet eller vårdboendet på grund av huvudskadan. Samtidigt är det förstås viktigt att patient och närstående får information om att återkomma om symtom som kan vara tecken till blödning uppstår: till exempel svår huvudvärk, kräkningar, balansstörning, dubbelseende eller liknande.

Kostnadseffektivitet

Syftet med att låta ett blodprov avgöra behovet av att gå vidare med en DT är i första hand ekonomiskt även om det också finns fördelar som handlar om minskad stråldos och snabbare handläggning på akutmottagningen. Ur etisk synpunkt kan man då ställa sig frågan om den ekonomiska vinst man gör motsvaras av tillräcklig garanti för att allvarlig skada inte missas. Rapportens slutsatser visar att risken att missa en kliniskt relevant skada är minimal. Frågan om kostnadseffektivitet kan och bör också ställas i relation till annan vård och behandling. Baserat på den hälsoekonomiska analysen finns förutsättningar för att den besparing man kan göra genom att reducera behovet av DT gör bättre nytta inom andra delar av hälso- och sjukvård.

Professionernas värderingar

Precis som för patienten kan vårdpersonal känna tveksamhet till att ändra väl inkörd praxis och ersätta DT med blodprov. Tvekan av detta slag kan motverka ett införande och även innebära att osäkerheten överförs till patienten. Å andra sidan kan också ett införande av biomarköranalys innebära att vårdpersonal vid bedömning av patienter med huvudskada väljer att ta ett blodprov även för patienter utanför den egentliga målgruppen, i första hand för patienter med minimala huvudskador vilket i sin tur kan innebära att antalet DT-undersökningar totalt sett ökar i stället för att minska.

Särintressen

Möjligheten att göra biomarköranalys för patienter med lätt huvudskada infördes i de skandinaviska riktlinjerna redan 2013. Användningen har emellertid förblivit låg förutom på vissa sjukhus där företrädare för metoden varit pådrivande. Även framåt i tiden kommer ett införande av biomarköranalys att variera mellan sjukhus och regioner vilket i hög grad kommer att vara avhängigt om "eldsjälar" driver på implementeringen. Detta behöver inte vara någon nackdel, snarare tvärtom, men bidrar till ett ojämlikt införande.

Identifierade kunskapsluckor

Det finns idag ett stort antal såväl retrospektiva som prospektiva observationsstudier som studerar sambandet mellan biomarkörnivåer i blod och förekomst av traumarelaterade förändringar på DT. Även om man, baserat på dessa studier, indirekt kan dra slutsatser om nyttan av att mäta biomarkörer i blodet hade man ökat tillförlitligheten till resultaten genom att randomisera mellan olika biomarkörer till exempel S100B och GFAP för att sedan, baserat på utfall, gå vidare med DT och klinisk handläggning. Genom att följa upp missade blödningar och konsekvenser i form av hälsa och livskvalitet för patienterna hade man med ett sådant studieupplägg fått ett säkrare underlag för beslut om praxis.

Vi uppfattar att, även om man har en god uppfattning om vilka biomarkörer som har högst sensitivitet, så finns det fortfarande kunskapsluckor avseende vikten av olika tröskelvärden baserat på ålder, kön och etnicitet.

Enstaka studier har studerat i vilken mån olika analysplattformar påverkar resultaten och resultaten tyder på att så är fallet (Amoo 2022). Detta behöver ytterligare fördjupas för att skapa stabila förutsättningar för framtida klinisk implementering.

Av alla de olika biomarkörer som hittills testats har S100B och GFAP gett bäst resultat med en sensitivitet över 90 procent. Jämfört med många andra tester till exempel troponintest vid misstänkt hjärtinfarkt (Keller 2009) har hjärnskademarkörerna låg specificitet, det vill säga andelen falskt positiva är hög vilket i sin tur innebär att man även om biomarköranalys införs måste gå vidare med DT för en relativt stor andel av patienterna. Det finns således ett behov av ännu bättre biomarkörer för att få ett större genombrott i handläggningen av huvudskador.

Vår rapport fokuserar på vuxna patienter. Parallellt tar HTA-enheten i Örebro (CAMTÖ) fram en motsvarande rapport avseende barn och ungdom (ännu ej publicerad).

Diskussion

I den här rapporten sammanställs och utvärderas den diagnostiska tillförlitligheten för fyra olika biomarkörer avseende deras förmåga att korrekt identifiera traumarelaterade förändringar på DT hos vuxna patienter som söker akut på grund av lätt huvudskada. En av markörerna (S100B) är idag i bruk på vissa sjukhus i Sverige.

Metoddiskussion

Litteratursökningen identifierade ett relativt stort antal observationsstudier men inga randomiserade studier. Endast en systematisk översikt uppfyllde kriterierna (Amoo 2022). De 26 inkluderade originalstudierna varierar avseende definitionen av lätt huvudskada. I flera studier används specifika riktlinjer medan man i andra överlämnar till mottagande läkare att avgöra om patienten tillhör målgruppen. I samtliga fall refereras till GCS-nivån där internationella studier ofta använder GCS 13–15 och skandinaviska studier 14–15. För att inte exkludera relevanta internationella studier togs även studier med GCS 13 med, förutsatt att dessa patienter utgjorde mindre än 5 procent av totala antalet patienter.

Prevalensen av patologiska DT-fynd varierar avsevärt mellan studierna. Detta beror på flera faktorer, till exempel att urvalet av patienter gjordes på olika sätt och att definitionen av patologiskt fynd skilde sig åt. För den målpopulation (lätt huvudskada) som denna rapport primärt avser antas prevalensen ligga under 10 % och troligen närmare 5 procent (Undén 2015, Faisal 2023). Även om olika prevalens kan påverka såväl sensitivitet som specificitet, bedömdes studierna vara tillräckligt jämförbara. Känslighetsanalys som exkluderade studier med prevalens över 10 procent resulterade endast i marginella skillnader (se Appendix H).

Referensanalysen ("Gold standard") är i samtliga studier DT. Även om DT teoretiskt kan missa små förändringar är detta idag den enda rimliga referensanalysen för att bekräfta eller avskriva skador i eller runt hjärnan till följd av huvudskada. Variationer i vad som räknats som "traumarelaterade fynd" förekom, exempelvis exkluderas skallfrakturer i någon studie. Vi har bedömt variationerna som små och utan signifikant betydelse för slutresultatet.

Val av tröskelvärde påverkar såväl sensitivitet som specificitet. Flera studier använde tillverkarens rekommenderade tröskelvärden, medan andra testade flera olika. I vår

metaanalys har vi, oavsett studiernas val av tröskelvärde, sammanställt HSROC-kurvor för varje biomarkör. Vi har också, baserat på studier med väsentligen samma tröskelvärde, tagit fram punkttestimat för sensitivitet och specificitet. De båda metoderna kan i vissa fall resultera i till synes olika resultat vilket kan grumla tolkningen. HSROC-kurvan ger en övergripande bild av hur väl ett test, för olika tröskelvärden, stämmer överens med ett referenstest medan punkttestimatet sammanställer data för ett specifikt tröskelvärde som i sin tur valts med hänsyn till den specifika frågeställningens krav på sensitivitet och/eller specificitet. I den aktuella rapporten har vi valt att värdera biomarkörernas diagnostiska tillförlitlighet utifrån beräknade punkttestimat baserat på tröskelvärden som resulterar i hög sensitivitet och lågt antal falskt negativa.

För att jämföra olika biomarkörers förmåga att identifiera förändringar på DT hade det optimala varit att enbart inkludera studier som på ett direkt sätt, det vill säga i samma studie och med samma population studerar samtliga undersökta biomarkörer. Med hänsyn till bristen på sådana studier valde vi att också acceptera studier som endast undersökte en av markörerna.

Resultatdiskussion

Rapportens resultat visar att GFAP, GFAP + UCH-L1 och S100B samtliga har hög sensitivitet och därmed få fall med falskt negativt resultat. UCH-L1 ensamt har betydligt lägre sensitivitet. Enligt GRADE är den vetenskapliga tillförlitligheten, högst för GFAP och kombinationen av GFAP och UCH-L1, lägre för S100B och otillräcklig för UCH-L1. Sammantaget framstår GFAP ensamt eller i kombination med UCH-L1 som bästa markör för att identifiera DT-förändringar, medan S100B också är en valid markör, som dock begränsas av kort halveringstid (<6 timmar) och att även skador utanför hjärnan kan medföra förhöjda värden.

I USA har FDA godkänt GFAP i kombination med UCH-L1 som stöd vid beslut om DT vid lätt huvudskada hos vuxna. Beslutet grundar sig i huvudsak på ALERT-TBI-studien med närmare 2000 patienter från ett 20-tal centra i USA och Europa (Bazarian 2018). Trots att studien också redovisar data för GFAP och UCH-L1 var för sig framgår det inte tydligt varför man i första hand rekommenderar kombinationen. Fem av de inkluderade studierna i vår rapport visar att GFAP ensamt har högre sensitivitet och specificitet än kombinationen med UCH-L1 (Roberts 2025, Jalali 2025, Papa 2022, Lagares 2024, Chayoua 2024). Även den inkluderade systematiska översikten

ifrågasätter om det tillför något att kombinera GFAP med UCH-L1 (Amoo 2022). I detta sammanhang bör det också nämnas att ALERT-TBI-studien är sponsrad av Bayan Biomarkers som idag är den dominerande analysplattformen för kombinationen av GFAP/UCH-L1.

En central klinisk utmaning är att skilja patienter med lätt huvudskada från dem med minimal huvudskada, som normalt inte bör utredas med DT. Eftersom biomarkörer är avsedda för patienter med lätt huvudskada förutsätter en minskning av DT-användning att denna grupp identifieras korrekt. Om biomarkörer används även vid minimal huvudskada riskerar antalet DT i stället att öka.

En ofta diskuterad riskfaktor vid huvudskada är pågående behandling med antikoagulantia och/eller trombocythämmande medel. I nuvarande riktlinjer från SNC förordas att alltid göra DT hos patienter som behandlas med dessa läkemedel. Vår rapport inkluderar även studier med patienter som behandlas med antikoagulantia och/eller trombocythämmande medel till exempel Campagna 2025, David 2017 och Roberts 2025. Vi har inte specifikt undersökt om denna patientgrupp skiljer sig från övriga men det faktum att dessa patienter ingår i de inkluderade studierna talar för att biomarköranalys kan vara tillämpbar även för denna grupp.

Samtidig alkoholpåverkan ingick inte i vår ursprungliga frågeställning. Dock är substanspåverkan kliniskt relevant då den kan maskera eller imitera symtom på traumatisk hjärnskada och därmed försvåra bedömning av medvetandegrad och neurologisk status på akutmottagningen. Detta kan leda till osäkerhet i klassificeringen av skadans svårighetsgrad. I 18 av de inkluderade studierna förekom patienter som var påverkade av alkohol, och i mindre grad andra droger (totalt mellan 5 och 57 procent).

Tio studier rapporterar andelen patienter med skador utanför hjärnan, till exempel frakturer eller blödningar. Andelen uppgick till mellan 15 och 47 procent men troligen förekommer sådana skador även i andra studier då extrakraniella skador inte finns angivet som ett exklusionskriterium förutom i några av studierna som analyserar S100B. Detta är särskilt relevant vid analys av S100B som även kan vara förhöjt hos patienter med extrakraniella skador.

Litteratursökningen identifierade fyra hälsoekonomiska analyser som belyste ekonomiska konsekvenser av utredning där biomarkörer används för att minska

andelen patienter med lätt huvudskada som undersöks med DT och därför också har längre vårdtid. Kostnadsanalyserna pekade på att användning av biomarkörer kan leda till kostnadsbesparingar om antalet DT minskar väsentligt genom att hälso- och sjukvården tydligare följer aktuella riktlinjer. Hur stora och om det blir kostnadsbesparingar beror dock också på den faktiska styckkostnaden för biomarköranalyser. Det finns alternativa biomarkörsanalyser därmed kan sjukhusets befintliga utrustning och eventuella behov av nyinvestering spela stor roll för storleken på den faktiska kostnaden per utredd patient. De granskade studierna pekar också på värden i form av kortare vårdtider för patienter med minimal huvudskada genom att de kan gå hem direkt från akutmottagningen utan att göra DT.

Medverkande

Sakkunniga

Charlotte Becker, överläkare klinisk kemi, docent vid Lunds universitet, Medicinsk service, Region Skåne

Jakob Lundager Forberg, överläkare akutsjukvård, docent vid Lunds universitet, Helsingborgs lasarett, Region Skåne

Johan Undén, överläkare anestesi, docent vid Lunds universitet, Hallands sjukhus, Halmstad, Region Halland

HTA syd

Elisabeth Bondesson, projektledare, fysioterapeut, med. dr

Sven Oredsson, projektledare, överläkare kirurgi, med. dr (huvudansvarig)

Karin Sandqvist, informationsspecialist

Katarina Steen Carlsson, hälsoekonom, docent

Erik Wikström, informationsspecialist

Extern granskare

Catharina Nygren Deboussard, överläkare rehabiliteringsmedicin, docent vid Karolinska institutet, Danderyds sjukhus, Region Stockholm

Metodstöd (metaanalys)

Eric Ahl, informationsspecialist, HTA syd

Bindningar och jäv

Samtliga projektdeltagare har lämnat deklARATIONER om bindningar och jäv. HTA syd har bedömt att inga jävsförhållande föreligger för det aktuella projektet.

Arbetsprocess

I syfte att bibehålla neutrala resultat har det säkerställts att artikelförfattare inte har deltagit i relevansbedömning av egna artiklar. Stegen med risk för bias-bedömning och tillförlitlighetsbedömning enligt GRADE har genomförts uteslutande av HTA:s projektledare. Efter genomförda bedömningar har dessa diskuterats inom hela projektgruppen, men rapportens slutsatser är HTA syds.

HTA syd anlitar, i likhet med SBU, externa granskare av sina rapporter. De externa granskarna ger värdefulla kommentarer och bidrar i hög grad till att förbättra rapporten. Det är dock inte säkert att alla ändrings- eller tilläggsförslag kan tillgodoses. I rapporten görs en sammanvägning av synpunkterna och HTA syd ansvarar för slutresultatet. Det är därför inte säkert att de externa granskarna står bakom samtliga formuleringar eller slutsatser i rapporten.

Förkortningar och ordförklaringar

Förkortning	Förklaring
CT	Computed Tomography
DT	Datortomografi
FDA	Food and Drug Administration
GCS	Glasgow Coma Scale
GFAP	Glial Fibrillary Acidic Protein
GRADE	Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation
HSROC	Hierarchical summary receiver operating characteristic
mTBI	Mild Traumatic Brain Injury
NF-L	Neurofilament light chain
NFL / NFM	Neurofilament Light / Neurofilament Medium
PIRO	Population, Indextest, Referenstest, Outcome (utfall)
ROC	Receiver operating characteristic
S100B	S100 calcium-binding protein B
SNC	Scandinavian Neurotrauma Committee
TBI	Traumatic Brain Injury
UCH-L1	Ubiquitin C-terminal Hydrolase L1

Referenser

af Geijerstam JL, Oredsson S, Britton M; OCTOPUS Study Investigators. Medical outcome after immediate computed tomography or admission for observation in patients with mild head injury: randomised controlled trial. *BMJ*. 2006;333(7566):465. doi: 10.1136/bmj.38918.669317.4F

Amoo M, Henry J, O'Halloran PJ, Brennan P, Husien MB, Campbell M, et al. S100B, GFAP, UCH-L1 and NSE as predictors of abnormalities on CT imaging following mild traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Neurosurg Rev*. 2022;45(2):1171–1193. doi: 10.1007/s10143-021-01678-z

Bazarian JJ, Biberthaler P, Welch RD, Lewis LM, Barzo P, Bogner-Flatz V, et al. Serum GFAP and UCH-L1 for prediction of absence of intracranial injuries on head CT (ALERT-TBI): a multicentre observational study. *Lancet Neurol*. 2018;17(9):782–789. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30231-X

Bazarian JJ, Welch RD, Caudle K, Jeffrey CA, Chen JY, Chandran R, et al. Accuracy of a rapid glial fibrillary acidic protein/ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 test for the prediction of intracranial injuries on head computed tomography after mild traumatic brain injury. *Acad Emerg Med*. 2021 Nov;28(11):1308–1317. doi: 10.1111/acem.14366

Biberthaler P, Linsenmeier U, Pfeifer KJ, Kroetz M, Mussack T, Kanz KG, et al. Serum S-100B concentration provides additional information for the indication of computed tomography in patients after minor head injury: a prospective multicenter study. *Shock*. 2006;25(5):446–453. doi: 10.1097/01.shk.0000209534.61058.35

Calcagnile O, Anell A, Undén J. The addition of S100B to guidelines for management of mild head injury is potentially cost saving. *BMC Neurol*. 2016;16(1):200. doi: 10.1186/s12883-016-0723-z

Campagna D, Cucuzza F, Martines GF, Amico L, Pennisi M, Aiello EF, et al. The role of two brain injury biomarkers, GFAP and UCH-L1, for the management of mTBI in the Emergency Department: an observational study. *Intern Emerg Med*. 2025 Jun 4. doi: 10.1007/s11739-025-04000-7 [Epub ahead of print]

Cervellin G, Benatti M, Carbuicchio A, Mattei L, Cerasti D, Aloe R, et al. Serum levels of protein S100B predict intracranial lesions in mild head injury. *Clin Biochem*. 2012;45(6):408–411. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.01.006

Chayoua W, Visser K, de Koning ME, Beishuizen A, IJmker R, van der Naalt J, et al. Evaluation of Glial Fibrillary Acidic Protein and Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1 Using a Rapid Point of Care Test for Predicting Head Computed Tomography Lesions After Mild Traumatic Brain Injury in a Dutch Multi-Center Cohort. *J Neurotrauma*. 2024;41(13-14):e1630–e1640. doi: 10.1089/neu.2023.0491

Çorbacıoğlu ŞK, Aksel G. Receiver operating characteristic curve analysis in diagnostic accuracy studies: A guide to interpreting the area under the curve value. *Turk J Emerg Med*. 2023;23(4):195–198. doi: 10.4103/tjem.tjem_182_23

David A, Mari C, Vignaud F, Masson D, Planche L, Bord E, et al. Evaluation of S100B blood level as a biomarker to avoid computed tomography in patients with mild head trauma under antithrombotic medication. *Diagn Interv Imaging*. 2017;98(7–8):551–556. doi: 10.1016/j.diii.2017.03.010

Doebler P. mada: Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy. R package (Version 0.5.12) [Mjukvara]. 2025. Tillgänglig via: <https://r-forge.r-project.org/projects/mada>

Easter JS, Haukoos JS, Meehan WP, Novack V, Edlow JA. Will neuroimaging reveal a severe intracranial injury in this adult with minor head trauma? The rational clinical examination systematic review. *J Am Med Assoc*. 2015;314:2672–81.

Egea-Guerrero JJ, Revuelto-Rey J, Murillo-Cabezas F, Muñoz-Sánchez MA, Vilches-Arenas A, Sánchez-Linares P, et al. Accuracy of the S100β protein as a marker of brain damage in traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2012;26(1):76–82. doi: 10.3109/02699052.2011.635360

- Egea-Guerrero JJ, Rodríguez-Rodríguez A, Quintana-Díaz M, Freire-Aragón MD, Raya-Collados D, Hernández-García C, et al. Validation of S100B use in a cohort of Spanish patients with mild traumatic brain injury: a multicentre study. *Brain Inj.* 2018;32(4):459–463. doi: 10.1080/02699052.2018.1429019
- Faisal M, Vedin T, Edelman M, Forberg JL. Diagnostic performance of biomarker S100B and guideline adherence in routine care of mild head trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2023;31(1):3. doi: 10.1186/s13049-022-01062-w
- FDA. FDA authorizes marketing of first blood test to aid in the evaluation of concussion in adults. [internet] Food and Drug Administration (FDA); 2018. Tillgänglig via: https://www.researchgate.net/publication/329718361_FDA_authorizes_marketing_of_first_blood_test_to_aid_in_the_evaluation_of_concussion_in_adults_Banyan
- Gardner RC, Rubenstein R, Wang KKW, Korley FK, Yue JK, Yuh EL, et al. Age-Related Differences in Diagnostic Accuracy of Plasma Glial Fibrillary Acidic Protein and Tau for Identifying Acute Intracranial Trauma on Computed Tomography: A TRACK-TBI Study. *J Neurotrauma.* 2018;35(20):2341–2350. doi: 10.1089/neu.2018.5694
- Gil-Jardiné C, Payen JF, Bernard R, Bobbia X, Bouzat P, Catoire P, et al. Management of patients suffering from mild traumatic brain injury 2023. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2023;42(4):101260. doi: 10.1016/j.accpm.2023.101260
- Haydel MJ, Preston CA, Mills TJ, Luber S, Blaudeau E, DeBlieux PM. Indications for computed tomography in patients with minor head injury. *N Engl J Med.* 2000;343(2):100–105. doi: 10.1056/NEJM200007133430204
- Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston N, Li T, Page MJ, et al., redaktörer. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions [Internet]. Cochrane; 2023. [updaterad version 6.4; citerad 2025-11-27]. Tillgänglig via: www.training.cochrane.org/handbook
- Hopman JH, Santing JAL, Foks KA, Verheul RJ, van der Linden CM, van den Brand CL, et al. Biomarker S100B in plasma a screening tool for mild traumatic brain injury in an emergency department. *Brain Inj.* 2023;37(1):47–53. doi: 10.1080/02699052.2022.2145360
- Ingebrigtsen T, Romner B, Kongstad P, Langbakk B. Increased serum concentrations of protein S-100 after minor head injury: a biochemical serum marker with prognostic value? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995;59(1):103–4. doi: 10.1136/jnnp.59.1.103-a
- Iverson GL, Minkinen M, Karr JE, Berghem K, Zetterberg H, Blennow K, et al. Examining four blood biomarkers for the detection of acute intracranial abnormalities following mild traumatic brain injury in older adults. *Front Neurol.* 2022;13:960741. doi: 10.3389/fneur.2022.960741
- Jalali R, Bałuch M, Malinowska J, Zwiernik J, Kern A, Bil J, Romaszko J. GFAP/UCH-L1 as a Biomarker for Rapid Assessment of Mild TBI in Emergency Departments. *Med Sci Monit.* 2025;31:e948353. doi: 10.12659/MSM.948353
- Jones CMC, Harmon C, McCann M, Gunyan H, Bazarian JJ. S100B outperforms clinical decision rules for the identification of intracranial injury on head CT scan after mild traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2020;34(3):407–414. doi: 10.1080/02699052.2020.1725123
- Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2009;361(9):868–77. doi: 10.1056/NEJMoa0903515
- Keski-Pukkila M, Karr JE, Posti JP, Berghem K, Kotilainen AK, Blennow K, et al. Preliminary Evaluation of the Scandinavian Guidelines for Initial Management of Minimal, Mild, and Moderate Head Injuries with Glial Fibrillary Acidic Protein. *Neurotrauma Rep.* 2024;5(1):50–60. doi: 10.1089/neur.2023.0077
- Kotlyar S, Larkin GL, Moore CL, D'Onofrio G. S100b immunoassay: an assessment of diagnostic utility in minor head trauma. *J Emerg Med.* 2011;41(3):285–93. doi: 10.1016/j.jemermed.2010.05.040

- Lagares A, de la Cruz J, Terrisse H, Mejan O, Pavlov V, Vermorel C, et al. An automated blood test for glial fibrillary acidic protein (GFAP) and ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) to predict the absence of intracranial lesions on head CT in adult patients with mild traumatic brain injury: BRAINI, a multicentre observational study in Europe. *EBioMedicine*. 2024;110:105477. doi: 10.1016/j.ebiom.2024.105477
- Laribi S, Kansao J, Borderie D, Collet C, Deschamps P, Ababsa R, Mouniam L, et al. S100B blood level measurement to exclude cerebral lesions after minor head injury: the multicenter STIC-S100 French study. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(4):527–536. doi: 10.1515/cclm-2013-0621
- Legramante JM, Minieri M, Belli M, Giovannelli A, Agnoli A, Bajo D, et al. Evaluation of GFAP/UCH-L1 biomarkers for computed tomography exclusion in mild traumatic brain injury (mTBI). *Int J Emerg Med*. 2024;17(1):164. doi: 10.1186/s12245-024-00708-z
- Lobbestael G. DedupEndNote (Version 1.0.0) [Mjukvara]. 2023. Tillgänglig via: <https://github.com/globbestael/DedupEndNote>
- Macaskill P, Takwoingi Y, Deeks JJ, Gatsonis C. Chapter 9: Understanding meta-analysis. I: Deeks JJ, Bossuyt PM, Leeflang MM, Takwoingi Y (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*. Version 2.0 (updated July 2023). Cochrane, 2023. [uppdaterad version 6.4; citerad 2025-11-27]. Tillgänglig via: <https://training.cochrane.org/handbook-diagnostic-test-accuracy/current>
- Morochovic R, Rácz O, Kitka M, Pingorová S, Cibur P, Tomková D, Lenártová, R. Serum S100B protein in early management of patients after mild traumatic brain injury. *Eur J Neurol*. 2009;16(10):1112–1117. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02653.x
- Moya Torrecilla F, Álvarez-Corral G, Gutiérrez Pérez E, Morell-García D, Ortega Pérez J, Rodríguez BM, et al. Budget Impact Analysis of the Use of Specific Biomarkers GFAP and UCH-L1 in the Management of Mild Traumatic Brain Injury in Spain. *J Clin Med*. 2025;14(12):4095. doi: 10.3390/jcm14124095
- Oris C, Kahouadji S, Durif J, Bouvier D, Sapin V. S100B, Actor and Biomarker of Mild Traumatic Brain Injury. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7):6602. doi: 10.3390/ijms24076602
- Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z & Elmagarmid, A. Rayyan: a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic reviews*. 2016; 5: 1-10.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
- Papa L, Ladde JG, O'Brien JF, Thundiyil JG, Tesar J, Leech S, et al. Evaluation of Glial and Neuronal Blood Biomarkers Compared With Clinical Decision Rules in Assessing the Need for Computed Tomography in Patients With Mild Traumatic Brain Injury. *JAMA Netw Open*. 2022;5(3):e221302. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.1302
- Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2005;58(10):982-90. doi: 10.1016/j.jclinepi.2005.02.022
- Roberts NB, Xie T, Falk H, Bapuraj J, Demski D, Gherasim C, et al. Glial Fibrillary Acidic Protein and Ubiquitin C-Terminal Hydrolase L1 for Acute Traumatic Intracranial Lesions: The PIONEER Diagnostic Accuracy Study. *Ann Emerg Med*. 2025 Oct 9. doi: 10.1016/j.annemergmed.2025.09.012. [Epub ahead of print]
- 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. *J Neurotrauma*. 2009;26(10):1655–1664. doi: 10.1089/neu.2009.0928
- Santing JAL, Hopman JH, Verheul RJ, van der Naalt J, van den Brand CL, Jellema K. Clinical value of S100B in detecting intracranial injury in elderly patients with mild traumatic brain injury. *Injury*. 2024;55(3):111313. doi: 10.1016/j.injury.2024.111313

SBU. Bedömning av studier om diagnostisk tillförlitlighet (QUADAS-2). Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU). 2020a. Tillgänglig via: https://www.sbu.se/globalassets/ebm/bedomning_studier_diagnostisk_tillforlitlighet_quadas2.pdf

SBU. Bedömning av systematiska översikter (ROBIS). Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU). 2020b. Tillgänglig via: https://www.sbu.se/globalassets/ebm/bedomning_systematiska_oversikter_robis.pdf

SBU. Mall för bedömning av litteratursökningar i systematiska översikter [Internet]. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2020c. Tillgänglig via: https://www.sbu.se/globalassets/ebm/granskning_litteratursokningar_systematiska_oversikter.pdf

SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten: en metodbok [Internet]. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2023. Tillgänglig via: <https://sbu.se/metodbok>

Schiller I. DTAPlots: Creates Plots Accompanying Bayesian Diagnostic Test Accuracy Meta-Analyses. R package (Version 1.0.2.5) [Mjukvara]. 2021. Tillgänglig via: <https://cran.r-project.org/web/packages/DTAPlots/index.html>

Schünemann, H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, redaktörer. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations [Internet]. The GRADE Working Group; 2013. [uppdaterad 2013-10-01; citerad 2025-11-14]. Tillgänglig via: <https://gdt.grade.pro.org/app/handbook/handbook.html>

Smits M, Dippel DWJ, Steyerberg EW, de Haan GG, Dekker HM, Vos PE, et al. Predicting intracranial traumatic findings on computed tomography in patients with minor head injury: the CHIP prediction rule. *Ann Intern Med*. 2007;146(6):397-405. doi: 10.7326/0003-4819-146-6-200703200-00004

Socialdepartementet. Patientsäkerhetslag 2010:659 [Internet]. Stockholm: Socialdepartementet; 2010 Jun 17 [citerad 2025-23-12]. Tillgänglig via: https://www.riksdagen.se/sv/dokument-och-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/patientsakerhetslag-2010659_sfs-2010-659/

Stein SC, Spettell C. The Head Injury Severity Scale (HISS): a practical classification of closed-head injury. *Brain Inj*. 1995;9(5):437-444. doi: 10.3109/02699059509008203

Stiell IG, Wells GA, Vandemheen K, Clement C, Lesiuk H, Laupacis A, et al. The Canadian CT Head Rule for patients with minor head injury. *Lancet*. 2001;357(9266):1391-1396. doi: 10.1016/s0140-6736(00)04561-x

Sundstrøm T, Wester K, Enger M, Melhuus K, Ingebrigtsen T, Romner B, et al. Skandinaviske retningslinjer for akutt håndtering av voksne pasienter med minimal, lett eller moderat hodeskade. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2013;133(22):E1-6. doi: 10.4045/tidsskr.13.0916

The Retraction Watch Database [Internet]. New York: The Center for Scientific Integrity; 2018. ISSN: 2692-4579. [uppdaterad 2023-09-12; citerad 2025-12-01]. Tillgänglig via: <http://retractiondatabase.org>

Undén J, Ingebrigtsen T, Romner B; 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 Med*. 2013;11:50. doi: 10.1186/1741-7015-11-50

Vesterlund R, Thelin E, Rubenson Wahlin R, Jin Yang L. ABC om Lätt traumatisk hjärnskada hos vuxna. *Läkartidningen*. 2023;120:23122. Tillgänglig via: <https://lakartidningen.se/klinik-och-vetenskap-1/medicinens-abc/2023/11/abc-om-latt-traumatisk-hjarnskada-hos-vuxna/>

Welch RD, Bazarian JJ, Chen JY, Chandran R, Datwyler SA, McQuiston B, Caudle K. A high-performance core laboratory GFAP/UCH-L1 test for the prediction of intracranial injury after mild traumatic brain injury. *Am J Emerg Med*. 2025;89:129-134. doi: 10.1016/j.ajem.2024.12.005

Wichmann TO, Babaei A, Duch K, Rasmussen MM, Lesbo M, Brink O, et al. A head-to-head comparison of S100B and GFAP/UCH-L1 for detection of traumatic intracranial lesions in a Scandinavian trauma cohort. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2025;33(1):52. doi: 10.1186/s13049-025-01364-9

Yang LJ, Tatter C, Fletcher-Sandersjö A, Froese L, Lassarén P, et al. Stockholm Score of Lesion Detection on Computed Tomography following Mild Traumatic Brain Injury (SELECT-TBI) Study: Pilot Analysis and Statistical Analysis Plan. *Acta Neurochir*. 2025;167(1):181. doi: 10.1007/s00701-025-06598-1

Zimmer L, McDade C, Beyhaghi H, Purser M, Textoris J, Krause A, et al. Cost-Effectiveness of Blood-Based Brain Biomarkers for Screening Adults with Mild Traumatic Brain Injury in the French Health Care Setting. *J Neurotrauma*. 2023;40(7–8):706–719. doi: 10.1089/neu.2022.0270

Zongo D, Ribéreau-Gayon R, Masson F, Laborey M, Contrand B, Salmi LR, et al. S100-B protein as a screening tool for the early assessment of minor head injury. *Ann Emerg Med*. 2012;59(3):209–218. doi: 10.1016/j.annemergmed.2011.07.027

Appendix A: PIRO and search strategies

Focused research question

Can blood analysis of the biomarkers S100B, GFAP, UCH-L1 and NF-L predict trauma-related findings on CT for adult patients seeking emergency care within 24 hours of mild head injury?

PIRO

Population	P	Adults (18 years and older) seeking emergency care within 24 hours of a mild head injury (GCS 14–15)
Index test	I	Determination of biomarkers S100B, GFAP, UCHL-1 or NF-L in blood within 24 hours ²⁹ of the injury
Reference test	R	Computed tomography performed within 24 hours of the injury
Outcome	O	Accuracy for ruling out trauma-related changes on computed tomography by blood-based biomarker analysis of:
	O _{1a}	S100B
	O _{1b}	GFAP
	O _{1c}	UCH-L1
	O _{1d}	NF-L
	O _{1e}	Combination of GFAP and UCH-L1

Limitations

The following limitations were used to determine whether studies should be included in the results or not:

Study design

Comparative controlled studies, either randomized controlled trials (RCTs) or non-randomized studies (NRSIs), cross-sectional studies or systematic reviews, with or without meta-analysis.

Publication type

Conference proceedings, editorials, letters, comments and study protocols were excluded.

²⁹ For S100B within 6 hours

Language

Only articles written in English or Swedish were included.

Age groups

Articles with only children and adolescents (age <18 years) were excluded.

Publication date

Original studies published from 2000 onwards.

Systematic reviews from 2020 onwards, with last searches within the last 5 years (May 2020 onwards).

Search strategies

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to May 22, 2025>

Search date: May 23, 2025

#	Query	Results
1	exp Brain Concussion/	13,767
2	Brain Contusion/	148
3	(concussion or brain concussion or cerebral concussion).ti,ab,kf.	13,084
4	brain contusion.ti,ab,kf.	576
5	commotio cerebri.ti,ab,kf.	78
6	(mild traumatic brain injury or minor traumatic brain injury).ti,ab,kf.	7,364
7	mTBI.ti,ab,kf.	4,722
8	((mild or minor) adj2 (brain or head) adj2 (injury or trauma)).ti,ab,kf.	10,153
9	exp Brain Injuries/	88,733
10	Craniocerebral Trauma/	24,201
11	Brain Injuries, Traumatic/	16,251
12	Head Injuries, Closed/	3,254
13	((brain or head or cerebr* or cerebellum or intracranial) adj1 injur*).ti,ab,kf.	125,828
14	traumat* brain injur*.ti,ab,kf.	56,228
15	TBI.ti,ab,kf.	36,268
16	((brain or head or crani*) adj1 trauma).ti,ab,kf.	18,205
17	((brain or head or cerebral or cerebrum) adj2 lesion*).ti,ab,kf.	24,385
18	or/1-17	202,898
19	S100 Calcium Binding Protein beta Subunit/	3,232
20	S100 calcium binding protein B.ti,ab,kf.	352
21	S100 calcium binding protein beta.ti,ab,kf.	71
22	((S100B or S100 B or S 100B or S-100B or S 100 B) adj2 protein).ti,ab,kf.	1,626
23	((S100beta or S100 beta or S 100beta or S-100beta) adj2 protein).ti,ab,kf.	661
24	or/19-23	4,275

#	Query	Results
25	Glial Fibrillary Acidic Protein/	17,518
26	((glial or glia) adj1 (fibril* adj2 protein)).ti,ab,kf.	19,847
27	((glial or glia) adj1 filament protein).ti,ab,kf.	87
28	GFAP.ti,ab,kf.	22,553
29	(GFA adj1 protein).ti,ab,kf.	249
30	or/25-29	35,908
31	Ubiquitin Thiolesterase/	5,957
32	ubiquitin thio?esterase.ti,ab,kf.	29
33	(ubiquitin C terminal adj1 (hydrolase or esterase)).ti,ab,kf.	705
34	(ubiquitin carboxy? terminal adj1 (hydrolase or esterase)).ti,ab,kf.	761
35	(UCHL1 or UCH L1 or UCH-L1 or UCHL-1).ti,ab,kf.	2,119
36	or/31-35	7,613
37	Neurofilament Proteins/	6,813
38	neurofilament protein*.ti,ab,kf.	2,639
39	neurofilament light*.ti,ab,kf.	4,333
40	neurofilament medium*.ti,ab,kf.	123
41	((NFL or NF-L or NF L or NEFL) adj2 protein).ti,ab,kf.	423
42	((NFM or NF-M or NF M or NEFM) adj2 protein).ti,ab,kf.	63
43	or/37-42	10,871
44	24 or 30 or 36 or 43	55,036
45	18 and 44	4,559
46	Adolescent/ or exp Child/ or exp Infant/	4,169,967
47	(adolescen* or baby or babies or boy? or child* or girl? or infan* or juvenil* or kid? or neonat* or neo-nat* or newborn* or new-born* or paediatric* or peadiatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kf.	3,392,079
48	46 or 47	5,339,392
49	45 not 48	3,650
50	exp Animals/ or exp Animal Experimentation/	28,071,597

#	Query	Results
51	(rat or rats or mouse or mice or murine or pigs or piglets or swine or porcine or sheep or lambs or rabbit or rabbits or cat or cats or dog or dogs or canine or cow or cows or cattle or bovine or monkey or monkeys or marmoset or marmosets or fish or fishes or trout).ti,ab,kf.	4,615,826
52	50 or 51	28,502,120
53	exp Humans/ or exp Human Experimentation/	22,731,840
54	(human* or man or men or woman or women).ti,ab,kf.	5,437,569
55	53 or 54	23,843,697
56	52 not 55	5,369,284
57	49 not 56	1,789
58	limit 57 to (clinical conference or comment or congress or editorial or letter or news or newspaper article)	51
59	57 not 58	1,738
60	limit 59 to (english or swedish)	1,674
61	limit 60 to yr="2000 -Current"	1,583

Embase <1974 to 2025 May 20> via Ovid

Search date: May 23, 2025

#	Query	Results
1	exp brain concussion/	8 504
2	brain contusion/	4 700
3	(concussion or brain concussion or cerebral concussion).ti,ab,kf.	17 914
4	brain contusion.ti,ab,kf.	806
5	commotio cerebri.ti,ab,kf.	59
6	(mild traumatic brain injury or minor traumatic brain injury).ti,ab,kf.	10 374
7	mTBI.ti,ab,kf.	7 574
8	((mild or minor) adj2 (brain or head) adj2 (injury or trauma)).ti,ab,kf.	14 108
9	exp brain injury/	236 211
10	head injury/	56 888
11	traumatic brain injury/	76 084

#	Query	Results
12	((brain or head or cerebr* or cerebellum or intracranial) adj1 injur*).ti,ab,kf.	171 794
13	traumat* brain injur*.ti,ab,kf.	80 931
14	TBI.ti,ab,kf.	59 176
15	((brain or head or crani*) adj1 trauma).ti,ab,kf.	25 589
16	((brain or head or cerebral or cerebrum) adj2 lesion*).ti,ab,kf.	35 538
17	or/1-16	354 700
18	protein S100B/	8 466
19	S100 calcium binding protein B.ti,ab,kf.	436
20	S100 calcium binding protein beta.ti,ab,kf.	89
21	((S100B or S100 B or S 100B or S-100B or S 100 B) adj2 protein).ti,ab,kf.	2 321
22	((S100beta or S100 beta or S 100beta or S-100beta) adj2 protein).ti,ab,kf.	869
23	or/18-22	9 208
24	glial fibrillary acidic protein/	40 704
25	((glial or glia) adj1 (fibril* adj2 protein)).ti,ab,kf.	24 010
26	((glial or glia) adj1 filament protein).ti,ab,kf.	90
27	GFAP.ti,ab,kf.	34 148
28	(GFA adj1 protein).ti,ab,kf.	245
29	or/24-28	56 644
30	ubiquitin thiolesterase/	2 985
31	ubiquitin thio?esterase.ti,ab,kf.	28
32	(ubiquitin C terminal adj1 (hydrolase or esterase)).ti,ab,kf.	912
33	(ubiquitin carboxy? terminal adj1 (hydrolase or esterase)).ti,ab,kf.	947
34	(UCHL1 or UCH L1 or UCH-L1 or UCHL-1).ti,ab,kf.	2 873
35	or/30-34	5 020
36	neurofilament protein/	8 318
37	neurofilament protein*.ti,ab,kf.	3 048
38	neurofilament light*.ti,ab,kf.	6 460

#	Query	Results
39	neurofilament medium*.ti,ab,kf.	166
40	((NFL or NF-L or NF L or NEFL) adj2 protein).ti,ab,kf.	640
41	((NFM or NF-M or NF M or NEFM) adj2 protein).ti,ab,kf.	76
42	or/36-41	13 957
43	23 or 29 or 35 or 42	78 309
44	17 and 43	9 290
45	exp adolescent/ or exp child/ or exp infant/	4 302 162
46	(adolescen* or baby or babies or boy? or child* or girl? or infan* or juvenil* or kid? or neonat* or neo-nat* or newborn* or new-born* or paediatric* or peadiatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kf.	4 229 158
47	45 or 46	5 686 938
48	44 not 47	7 513
49	exp animal/ or exp animal experiment/	34 125 531
50	(rat or rats or mouse or mice or murine or pigs or piglets or swine or porcine or sheep or lambs or rabbit or rabbits or cat or cats or dog or dogs or canine or cow or cows or cattle or bovine or monkey or monkeys or marmoset or marmosets or fish or fishes or trout).ti,ab,kf.	5 388 733
51	49 or 50	34 397 340
52	exp human/ or human cell/ or exp human experiment/	28 261 794
53	(human* or man or men or woman or women).ti,ab,kf.	6 937 881
54	52 or 53	29 322 692
55	51 not 54	5 627 803
56	48 not 55	4 352
57	limit 56 to ("clinical trial (clinicaltrials.gov)" or conference abstract or conference paper or "conference review" or editorial or letter or note)	1 402
58	56 not 57	2 950
59	limit 58 to (english or swedish)	2 815
60	limit 59 to yr="2000 -Current"	2 725

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

Search date: May 23, 2025

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Brain Concussion] explode all trees	724
#2	MeSH descriptor: [Brain Contusion] this term only	12
#3	("concussion"):ti,ab,kw	1 326
#4	("brain concussion"):ti,ab,kw	705
#5	(cerebral concussion):ti,ab,kw	81
#6	("brain contusion"):ti,ab,kw	69
#7	("commotio cerebri"):ti,ab,kw	6
#8	("mild traumatic brain injury"):ti,ab,kw	649
#9	("minor traumatic brain injury"):ti,ab,kw	8
#10	("MTBI"):ti,ab,kw	507
#11	((mild OR minor) NEAR/2 (brain OR head) NEAR/2 (injury or trauma)):ti,ab,kw	781
#12	MeSH descriptor: [Brain Injuries] explode all trees	3 816
#13	MeSH descriptor: [Craniocerebral Trauma] this term only	452
#14	MeSH descriptor: [Brain Injuries, Traumatic] this term only	1 334
#15	MeSH descriptor: [Head Injuries, Closed] this term only	88
#16	((brain OR head OR cerebr* OR cerebellum OR intracranial) NEAR/1 injur*):ti,ab,kw	10 450
#17	("traumatic brain injury"):ti,ab,kw	4 990
#18	(TBI):ti,ab,kw	3 785
#19	((brain OR head OR crani*) NEAR/1 trauma):ti,ab,kw	1 405
#20	((brain OR head OR cerebral OR cerebrum) NEAR/2 lesion*):ti,ab,kw	1 594
#21	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	13 821
#22	MeSH descriptor: [S100 Calcium Binding Protein beta Subunit] this term only	175
#23	(S100 calcium binding protein B):ti,ab,kw	64
#24	(S100 calcium binding protein beta):ti,ab,kw	182

ID	Search	Hits
#25	((S100B OR S100 B OR S 100B OR S-100B OR S 100 B) NEAR/2 protein):ti,ab,kw	2 032
#26	((S100beta OR S100 beta OR S 100beta OR S-100beta) NEAR/2 protein):ti,ab,kw	1 641
#27	((S100β OR S100 β OR S 100β OR S-100β) NEAR/2 protein):ti,ab,kw	1 294
#28	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	2 656
#29	MeSH descriptor: [Glial Fibrillary Acidic Protein] this term only	51
#30	((glial OR glia) NEAR/1 (fibril* NEAR/2 protein)):ti,ab,kw	243
#31	((glial OR glia) NEAR/1 (filament NEAR/2 protein)):ti,ab,kw	0
#32	("GFAP"):ti,ab,kw	291
#33	(GFA NEAR/2 protein):ti,ab,kw	1
#34	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	355
#35	MeSH descriptor: [Ubiquitin Thiolesterase] this term only	26
#36	(ubiquitin thio?esterase):ti,ab,kw	26
#37	(ubiquitin C terminal NEAR/1 (hydrolase OR esterase)):ti,ab,kw	21
#38	(ubiquitin carboxy? terminal NEAR/1 (hydrolase OR esterase)):ti,ab,kw	22
#39	(UCHL1 OR UCH L1 OR UCH-L1 OR UCHL-1):ti,ab,kw	59
#40	#35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39	83
#41	MeSH descriptor: [Neurofilament Proteins] this term only	86
#42	(neurofilament protein):ti,ab,kw	363
#43	("neurofilament light chain"):ti,ab,kw	415
#44	("neurofilament light protein"):ti,ab,kw	20
#45	(neurofilament medium):ti,ab,kw	9
#46	((NFL OR NF-L OR NEFL) NEAR/2 protein):ti,ab,kw	35
#47	((NFM OR NF-M OR NEFM) NEAR/2 protein):ti,ab,kw	0
#48	#41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47	573
#49	#28 OR #34 OR #40 OR #48	3 454
#50	#21 AND #49	308
#51	MeSH descriptor: [Adolescent] this term only	136 477

ID	Search	Hits
#52	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	81 919
#53	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	45 528
#54	(adolescen* OR baby OR babies OR boy? OR child* OR girl? OR infan* OR juvenil* OR kid? OR neonat* OR neo-nat* OR newborn* OR new-born* OR paediatric* OR peadiatric* OR pediatric* OR perinat* OR preschool* OR puber* OR pubescen* OR school* OR teen* OR toddler? OR underage? OR under-age? OR youth*):ti,ab,kw	404 888
#55	#51 OR #52 OR #53 OR #54	404 888
#56	#50 NOT #55	246
#57	MeSH descriptor: [Animals] explode all trees	892 603
#58	MeSH descriptor: [Animal Experimentation] explode all trees	10
#59	(rat OR rats OR mouse OR mice OR murine OR pigs OR piglets OR swine OR porcine OR sheep OR lambs OR rabbit OR rabbits OR cat OR cats OR dog OR dogs OR canine OR cow OR cows OR cattle OR bovine OR monkey OR monkeys OR marmoset OR marmosets OR fish OR fishes OR trout):ti,ab,kw	37 535
#60	#57 OR #58 OR #59	911 351
#61	MeSH descriptor: [Humans] explode all trees	889 322
#62	MeSH descriptor: [Human Experimentation] explode all trees	339
#63	(human* OR man OR men OR woman OR women):ti,ab,kw	1 419 262
#64	#61 OR #62 OR #63	1 419 262
#65	#60 NOT #64	10 794
#66	#56 NOT #65	244
#67	#66 NOT ((conference):pt OR (Trial registry record):pt)	133
#68	#67 AND English:la	119
#69	#67 AND Swedish:la	0
#70	#68 OR #69	119
#71	#70 with Cochrane Library publication date from Jan 2000 to present	115

Searches for ongoing clinical studies and systematic reviews

Organisation	Date	Query	Hits	Relevant
ClinicalTrials.gov (NLM, US)	25101 7	((S100 protein OR protein S100) OR (S100 calcium binding protein B OR S100 calcium binding protein beta) OR (S100B OR S100 B OR S 100B) OR (S100beta OR S100 beta OR S 100beta) OR (S100β OR S100 β OR S 100β)) OR ((glial fibrillary acidic protein OR glial fibrillary acid protein OR glial fibrillary protein) OR glial filament protein OR (GFAP OR GFA)) OR ((ubiquitin thiolesterase OR ubiquitin thioesterase) OR (ubiquitin C terminal hydrolase OR ubiquitin carboxy terminal hydrolase OR ubiquitin carboxyl terminal hydrolase) OR (ubiquitin C terminal esterase OR ubiquitin carboxy terminal esterase OR ubiquitin carboxyl terminal esterase) OR (UCH-L1 OR UCHL1 OR UCH L1)) OR ((neurofilament protein OR neurofilament light OR neurofilament light chain OR neurofilament medium) OR (((NFL OR NF-L OR NEFL) OR (NFM OR NF-M OR NEFM)) AND protein))) AND (((concussion OR brain concussion OR cerebral concussion OR commotio cerebri) OR (mild traumatic brain injury OR minor traumatic brain injury OR mTBI OR mild head injury OR minor head injury OR minor head trauma) OR (brain injury OR head injury OR traumatic brain injury OR TBI OR skull injury OR brain trauma OR head trauma OR craniocerebral trauma OR cranial trauma OR skull trauma)))	130 (Not yet recruiting; Recruiting; Active, not recruiting)	4
ICTRP Search Portal (WHO)	25101 7	((((S100 protein) OR (protein S100)) OR ((S100 calcium binding protein B) OR (S100 calcium binding protein beta)) OR ((S100B) OR (S100 B) OR (S 100B)) OR ((S100beta) OR (S100 beta) OR (S 100beta))) OR (((glial fibrillary acidic protein) OR (glial fibrillary acid protein) OR (glial fibrillary protein)) OR (glial filament protein) OR (GFAP OR GFA)) OR (((ubiquitin thiolesterase) OR (ubiquitin thioesterase)) OR ((ubiquitin C terminal hydrolase) OR (ubiquitin carboxy terminal hydrolase) OR (ubiquitin carboxyl terminal hydrolase)) OR ((ubiquitin C terminal esterase) OR (ubiquitin carboxy terminal esterase) OR (ubiquitin carboxyl terminal esterase)) OR ((UCH-L1) OR (UCHL1) OR (UCH L1))) OR (((neurofilament protein) OR (neurofilament light) OR (neurofilament light chain) OR (neurofilament medium)) OR (((NFL OR (NF-L) OR NEFL) OR (NFM OR (NF-M) OR NEFM)) AND protein))) AND (((concussion OR (brain concussion) OR (cerebral concussion)) OR (commotio cerebri)) OR (((mild traumatic brain injury) OR (minor traumatic brain injury) OR mTBI) OR ((mild head injury) OR (minor head injury) OR (minor head trauma))) OR (((brain injury) OR (head injury)) OR ((traumatic brain injury) OR TBI) OR ((brain trauma) OR (head trauma) OR (craniocerebral trauma) OR (cranial trauma))))	18 (Recruiting; Authorized)	3 (All in Clinical-Trials)

Organisation	Date	Query	Hits	Relevant
ISRCTN Registry (BioMed Central, UK)	251020	(((S100 protein) OR (protein S100)) OR ((S100 calcium binding protein B) OR (S100 calcium binding protein beta)) OR ((S100B) OR (S100 B) OR (S 100B)) OR ((S100beta) OR (S100 beta) OR (S 100beta))) OR (((glial fibrillary acidic protein) OR (glial fibrillary acid protein) OR (glial fibrillary protein)) OR (glial filament protein) OR (GFAP OR GFA)) OR (((ubiquitin thiolesterase) OR (ubiquitin thioesterase)) OR ((ubiquitin C terminal hydrolase) OR (ubiquitin carboxy terminal hydrolase) OR (ubiquitin carboxyl terminal hydrolase)) OR ((ubiquitin C terminal esterase) OR (ubiquitin carboxy terminal esterase) OR (ubiquitin carboxyl terminal esterase)) OR ((UCH-L1) OR (UCHL1) OR (UCH L1))) OR (((neurofilament protein) OR (neurofilament light) OR (neurofilament light chain) OR (neurofilament medium)) OR (((NFL OR (NF-L) OR NEFL) OR (NFM OR (NF-M) OR NEFM)) AND protein))) AND (((concussion OR (brain concussion OR (cerebral concussion)) OR (commotio cerebri)) OR (((mild traumatic brain injury) OR (minor traumatic brain injury) OR mTBI) OR ((mild head injury) OR (minor head injury) OR (minor head trauma))) OR (((brain injury) OR (head injury) OR (skull injury)) OR ((traumatic brain injury) OR TBI) OR ((brain trauma) OR (head trauma) OR (craniocerebral trauma) OR (cranial trauma) OR (skull trauma))))	12 (Ongoing)	0
PROSPERO (NIHR, UK)	251020	(((S100 protein OR protein S100) OR (S100 calcium binding protein B OR S100 calcium binding protein beta) OR (S100B OR S100 B OR S 100B) OR (S100beta OR S100 beta OR S 100beta) OR (S100β OR S100 β OR S 100β)) OR ((glial fibrillary acidic protein OR glial fibrillary acid protein OR glial fibrillary protein) OR glial filament protein OR (GFAP OR GFA)) OR ((ubiquitin thiolesterase OR ubiquitin thioesterase) OR (ubiquitin C terminal hydrolase OR ubiquitin carboxy terminal hydrolase OR ubiquitin carboxyl terminal hydrolase) OR (ubiquitin C terminal esterase OR ubiquitin carboxy terminal esterase OR ubiquitin carboxyl terminal esterase) OR (UCH-L1 OR UCHL1 OR UCH L1)) OR ((neurofilament protein OR neurofilament light OR neurofilament medium) OR (((NFL OR NF-L OR NEFL) OR (NFM OR NF-M OR NEFM)) AND protein))) AND ((concussion OR commotio cerebri) OR ((mild traumatic brain injury OR minor traumatic brain injury OR mTBI) OR (mild head injury OR minor head injury OR minor head trauma)) OR ((brain injury OR head injury OR skull injury) OR (traumatic brain injury OR TBI) OR (brain trauma OR head trauma OR craniocerebral trauma OR cranial trauma OR skull trauma)))	80 (Ongoing)	3
Totalt			240	7 unique

Searches for Health Technology Assessments

Websites of the following HTA-related organisations were searched:

- SBU – Statens beredning för medicinsk och social utvärdering
- VGR – HTA-centrum Västra Götalandsregionen
- CAMTÖ – Centre for Assessment of Medical Technology in Örebro (Centrum för evidensbaserad medicin och utvärdering av medicinsk metodik i Örebro läns landsting) – HTA-enheten
- Region Stockholm – Metodrådet Stockholm-Gotland
- Sydöstra – Regional samverkansgrupp HTA Sydöstra sjukvårdsregionen
- Kunnskapssenteret – Norwegian Institute of Public Health (NIPH)
- FinCCHTA – Finnish Coordinating Center for Health Technology Assessment
- INAHTA – International Network of Agencies for Health Technology Assessment
- CDA-AMC – Canada's Drug Agency - L'Agence des médicaments du Canada
- CRD – Centre for Reviews and Dissemination, University of York, UK
- AHRQ – Agency for Healthcare and Quality, USA
- NIHR – National Institute for Health Research, UK
- Epistemonikos – Database of the best Evidence-Based Health Care, Epistemonikos Foundation, Chile
- Cochrane Library

Organisation	Date	Query	Hits	Relevant
SBU	25-07-25	S100B	0	-
		S100beta	0	-
		glial	0	-
		GFAP	0	-
		ubiquitin	0	-
		UCHL1	0	-
		UCH-L1	0	-
		neurofilament	0	-
		NFL	0	-
		NFM	0	-
HTA-centrum VGR	25-07-25	S100*	0	-
		glial	0	-
		GFA*	0	-
		ubi*	0	-
		UCH*	1	0
		neurofilament	0	-
		NFL	0	-
		NFM	0	-
CAMTÖ	25-07-25	S100*	0	-
		glial	0	-
		GFA*	0	-
		ubi*	0	-
		UCH*	0	-
		neurofilament	0	-
		NFL	0	-
		NFM	0	-
HTA Region Stockholm	25-07-25	S100*	0	-
		glial	0	-
		GFA*	0	-
		ubi*	0	-
		UCH*	0	-
		neurofilament	0	-
		NFL	0	-
		NFM	0	-

Organisation	Date	Query	Hits	Relevant
Sydöstra	25-07-25	S100*	0	-
		glial	0	-
		GFA*	0	-
		ubi*	0	-
		UCH*	0	-
		neurofilament	0	-
		NFL	0	-
		NFM	0	-
FHI/NIPH	25-07-25	S100B	1 HTA	0
		S100beta	0	-
		glial	0	-
		GFAP	0	-
		ubiquitin	0	-
		UCHL1	0	-
		UCH-L1	0	-
		neurofilament	0	-
		NFL	0	-
		NFM	0	-
FinCCHTA	25-07-25	S100*	0	-
		glial	0	-
		GFA*	0	-
		ubi*	0	-
		UCH*	0	-
		neurofilament	0	-
		NFL	0	-
		NFM	0	-
INAHTA	25-07-25	S100 OR (S100B OR "S100 B" OR "S 100B" OR "S-100B" OR "S 100 B") OR (S100beta OR "S100 beta" OR "S 100beta" OR "S-100beta" OR "S 100 beta")	1	0
		(glia* AND (fibril* OR filament) AND protein) OR GFAP OR GFA	1	0
		(ubiquitin thiolesterase) OR ((ubiquitin AND (carboxy* OR C) AND terminal) AND (hydrolase OR esterase)) OR (UCHL1 OR "UCH L1" OR "UCH-L1" OR "UCHL-1")	0	-
		(neurofilament AND (protein OR light OR medium)) OR (NFL OR NF-L OR "NF L" OR NEFL) OR (NFM OR NF-M OR "NF M" OR NEFM)	0	-

Organisation	Date	Query	Hits	Relevant
CDA-AMC	25-07-25	S100B	1 HTA	0
		S100beta	0	-
		glial	2 HTA	0
		GFAP	0	-
		ubiquitin	1 HTA	0
		UCHL1	0	-
		UCH-L1	0	-
		neurofilament	0	-
		NFL	0	-
		NFM	0	-
CRD	25-07-25	S100 OR (S100B OR "S100 B" OR "S 100B" OR "S-100B" OR "S 100 B") OR (S100beta OR "S100 beta" OR "S 100beta" OR "S-100beta" OR "S 100 beta")	1	0
		(glia* AND (fibril* OR filament) AND protein) OR GFAP OR GFA	1	0
		(ubiquitin thiolesterase) OR ((ubiquitin AND (carboxy* OR C) AND terminal) AND (hydrolase OR esterase)) OR (UCHL1 OR "UCH L1" OR "UCH-L1" OR "UCHL-1")	0	-
		(neurofilament AND (protein OR light OR medium)) OR (NFL OR NF-L OR "NF L" OR NEFL) OR (NFM OR NF-M OR "NF M" OR NEFM)	0	-
AHRQ	25-07-25	S100*	0	-
		glial	0	-
		GFA*	0	-
		Ubi*	0	-
		UCH*	0	-
		neurofilament	0	-
		NFL	0	-
		NFM	0	-

Organisation	Date	Query	Hits	Relevant
Cochrane Library	25-07-25	((S100 calcium binding protein B) OR (S100 calcium binding protein beta) OR ((S100B OR S100 B OR S 100B OR S-100B OR S 100 B) NEAR/2 protein) OR ((S100beta OR S100 beta OR S 100beta OR S-100beta) NEAR/2 protein) OR ((S100β OR S100 β OR S 100β OR S-100β) NEAR/2 protein)):ti,ab,kw	7 Cochrane Reviews	0
		((glia* NEAR/3 fibril* NEAR/2 protein) OR (glia* NEAR/3 filament NEAR/2 protein) OR "GFAP" OR (GFA NEAR/2 protein)):ti,ab,kw	0 Cochrane Reviews	–
		(ubiquitin thio?esterase OR (ubiquitin C terminal NEAR/1 (hydrolase OR esterase)) OR (ubiquitin carboxy? terminal NEAR/1 (hydrolase OR esterase)) OR (UCHL1 OR UCH L1 OR UCH-L1 OR UCHL-1)):ti,ab,kw	1 Cochrane Review	0
		((neurofilament NEAR/1 (protein OR light OR medium)) OR ((NFL OR NF-L OR NEFL) NEAR/2 protein) OR ((NFM OR NF-M OR NEFM) NEAR/2 protein)):ti,ab,kw	0 Cochrane Reviews	–
Epistemonikos	25-07-25	S100 OR (S100B OR "S100 B" OR "S 100B" OR "S-100B" OR "S 100 B") OR (S100beta OR "S100 beta" OR "S 100beta" OR "S-100beta" OR "S 100 beta")	0 HTA	–
		(glia* AND (fibril* OR filament) AND protein) OR GFAP OR GFA	1 HTA	0
		(ubiquitin thiolesterase) OR ((ubiquitin AND (carboxy* OR C) AND terminal) AND (hydrolase OR esterase)) OR (UCHL1 OR "UCH L1" OR "UCH-L1" OR "UCHL-1")	0 HTA	–
		(neurofilament AND (protein OR light OR medium)) OR (NFL OR NF-L OR "NF L" OR NEFL) OR (NFM OR NF-M OR "NF M" OR NEFM)	0 HTA	–
Totalt			19	0

Appendix B: Risk of bias-assessment per outcome

Original articles

 Low risk of bias
  Medium/unclear risk of bias
  High/serious risk of bias

Primary diagnostic accuracy studies

The assessment was carried out using QUADAS-2 (SBU 2022)

- **Domain 1a (D1a):** Risk of bias for patient selection.
- **Domain 1b (D1b):** Concerns regarding applicability for patient selection.
- **Domain 2a (D2a):** Risk of bias for index test(s).
- **Domain 2b (D2b):** Concerns regarding applicability for index test(s).
- **Domain 3a (D3a):** Risk of bias for reference standard.
- **Domain 3b (D3b):** Concerns regarding applicability for reference standard.
- **Domain 4 (D4):** Risk of bias for flow and time.
- **Col:** Conflict of Interest.

Author (year)	D1a	D1b	D2a	D2b	D3a	D3b	D4	Col	Total risk of bias
Bazarian (2018)								Yes	 Medium
Bazarian (2021)								Yes	 Medium
Biberthaler (2006)								Yes	 Medium
Campagna (2025)								Yes	 Low
Cervellin (2012)								Yes	 Medium
Chayoua (2024)								Yes	 Medium

Author (year)	D1a	D1b	D2a	D2b	D3a	D3b	D4	Col	Total risk of bias
David (2017)	+	+	−	+	−	+	+	Yes	− Medium
Egea-Guerrero (2012)	+	−	−	+	+	+	+	Yes	− Medium
Egea-Guerrero (2018)	+	−	+	+	+	+	+	Yes	− Medium
Gardner (2018)	−	−	−	+	+	+	−	Yes	− Medium
Hopman (2023)	−	+	+	+	+	+	+	Yes	− Medium
Iverson (2022)	−	+	−	+	+	+	+	Yes	− Medium
Jalali (2025)	+	−	+	+	−	+	+	No	− Medium
Jones (2020)	−	−	+	+	+	+	+	Yes	− Medium
Keski-Pukkila (2022)	−	+	−	+	−	+	+	Yes	− Medium
Kotlyar (2011)	−	−	−	+	+	+	+	Yes	− Medium
Lagares (2024)	−	−	+	+	+	+	+	Yes	− Medium
Lagerstedt (2017)	−	−	−	×	−	+	+	Yes	× High
Lagerstedt (2018)	−	−	−	×	−	+	+	Yes	× High
Laribi (2014)	+	+	+	+	+	+	+	No	+ Low
Legramante (2024)	+	+	−	+	−	+	+	Yes	− Medium
Lewis (2020)	×	×	−	+	−	+	+	Yes	× High
Morochovic (2009)	+	−	+	+	+	+	+	Yes	− Medium

Author (year)	D1a	D1b	D2a	D2b	D3a	D3b	D4	Col	Total risk of bias
Müller (2011)	+	−	−	+	−	+	×	Yes	× High
Papa (2022)	−	+	+	+	+	+	+	Yes	− Medium
Polat (2022)	−	−	−	×	−	+	+	No	× High
Puccio (2024)	×	×	−	+	+	+	×	Yes	× High
Roberts (2025)	−	+	+	+	+	+	+	Yes	− Medium
Santing (2024)	−	−	−	+	+	+	+	Yes	− Medium
Welch (2025)	−	+	−	+	+	+	+	Yes	− Medium
Wichmann (2025)	−	+	+	+	+	+	+	No	− Medium
Zongo (2012)	−	−	−	+	+	+	+	No	− Medium

Systematic reviews

Phase one. Assessment of risk of bias in search strategies

The assessment was carried out using a template from Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services (SBU 2020c).

Author (year)	Full search documentation provided	Sufficient number of sources	Search matches research question	Deficiencies in truncation, operators e.g.	Deficiencies regarding terminology	Other deficiencies	Overall risk of bias
Amoo (2021)	+	+	+	+	+	−	− Medium
Caballero Ballesteros (2025)	×	+	+	−	−	×	×
Karamian (2025a)	×	×	−	−	−	−	×
Karamian (2025b)	×	×	−	−	−	−	×
Menacho Román (2024)	×	+	+	+	×	−	×
Siahaan (2022)	×	+	+	×	−	×	×

Only articles with low or unclear (medium) risk of bias in the search strategy proceeded to the next phase of the risk of bias assessment.

Phase two (for systematic review). Assessment of overall risk of bias

The assessment was carried out using ROBIS (SBU 2020a)

- **Domain 1 (D1):** Bias due to choice of objective of the study and criteria for selection of studies.
- **Domain 2 (D2):** Bias in identification and selection of studies.
- **Domain 3 (D3):** Bias in assessment of studies and data extraction.
- **Domain 4 (D4):** Bias in analysis and synthesis.
- **CoI:** Conflict of Interest.

Author (year)	D1	D2	D3	D4	Col	Overall assessment of risk of bias
Amoo (2021)	+	−	−	+	No	− Unclear

Appendix C: Characteristics of included articles

Original articles

Author, year, country	Type of study (acronym)	Number of patients	Age, sex	GCS (proportion GCS 13)	Trauma-related findings on CT	Loss of consciousness (LOC)	Vomiting	Retro-grade amnesia	Anti-coag (AC) Anti-platelet (AP)
Bazarian, 2018, US, Europe	Prospective, multicenter (ALERT-TBI)	1 920	48.8 (mean) SD (20.9) Range (18-98) F: 43%	14-15	6%	42%	NR	33%	NR
Bazarian, 2021 ³⁰ , US, Europe	Prospective, multicenter (ALERT-TBI)	1 901	49.1 (mean) SD (20.9) Range (18-98) F: 43.5%	13-15 (1.2%)	6.3%	42.2%	NR	33%	NR
		1 789 (<12h)	49 (mean) SD (21.0) Range (18-98) F: 43.8%	GCS 15	5.3%	41.5%		31.6%	
		308 (<2h)	55 (mean) SD (22.4) Range (18-95) F: 41.3%	GCS 15	3.2%	37.3%		37%	

³⁰ Same population as Bazarian 2018

Author, year, country	Type of study (acronym)	Number of patients	Age, sex	GCS (proportion GCS 13)	Trauma-related findings on CT	Loss of consciousness (LOC)	Vomiting	Retro-grade amnesia	Anti-coag (AC) Anti-platelet (AP)
Biberthaler, 2006, Germany	Prospective, multicenter	1 309	47 (median) IQR (32-65) from 18 y F:35%	13-15 (2.7%)	7.1%	43%	6%	30%	NR
Campagna, 2025, Italy	Prospective, single center	97	62.4 (mean) 18-92 (range) F: 52.6%	13-15 (okänd)	8.2%	NR	NR	NR	AP 33% AC 8.2%
Cervellin, 2012, Italy	Prospective, single center	60	58 (mean) 14-80 (range) F: 32%	14-15	33%	NR	NR	NR	NR
Chayoua, 2024, Netherlands	Prospective, multicenter (AIM-TBI)	253	48 (median) Range (18-92) F: 42%	13-15 (3%)	23.3%	52%	NR	NR	NR
David, 2017, France	Prospective, single center	308	79.1 (mean) SD (10.5) from 18 y F: 51%	13-15 ($\leq$ 2.6%)	10.7%	17.2%	2.6%	2.3%	AP 75.6% AC 29.8%

Author, year, country	Type of study (acronym)	Number of patients	Age, sex	GCS (proportion GCS 13)	Trauma-related findings on CT	Loss of consciousness (LOC)	Vomiting	Retro-grade amnesia	Anti-coag (AC) Anti-platelet (AP)
Egea-Guerrero, 2012, Spain	Prospective, single center	143	49 (mean), SD (20.6) from 14 y F: 37.8%	15	10.5%	70.6%	20.3%	49%	0%
Egea-Guerrero, 2018, Spain	Prospective, two center	260	>65 y: 19% from 14 y F: 36.4%	15	8.5%	73.1%	15.4%	55%	0%
Gardner, 2018, US	Prospective, multicenter Level 1, trauma center	30	≥60 y 68 (mean) SD (8.4) Range (60-93) F: 36.7%	14-15	60%	NR	NR	NR	AC 56.7%
	(TRACK-TBI)	60	40-59 y 50 (mean) SD (5.9) Range (40-59) F: 33.3%	14-15	33.3%	NR	NR	NR	AC 11.7%
		79	<40 y 26 (mean) SD (7.3) Range (16-39) F: 26.6%	13-15 (2.5%)	22.8%	NR	NR	NR	AC 1.3%

Author, year, country	Type of study (acronym)	Number of patients	Age, sex	GCS (proportion GCS 13)	Trauma-related findings on CT	Loss of consciousness (LOC)	Vomiting	Retro-grade amnesia	Anti-coag (AC) Anti-platelet (AP)
Hopman, 2023 ³¹ , Netherlands	Prospective, single center	495	64 (median) IQR (34) from 16 y F: 43.6%	13-15 (4%)	14.9%	39.2%	6.4%	29.9%	NR
Iverson, 2022, Finland	Prospective, single center	83	79 (mean) SD (9.58) 78 (median) Range (60-100) F: 59%	14-15	26.5%	38.5%	2.4%	18.1%	NR
Jalali, 2025, Poland	Prospective, single center	123	63.5 (mean) 20.8 (SD) from 18 y F: 61%	13-15 (okänd)	5.7%	NR	NR	NR	NR
Jones, 2020, US	Prospective, multicenter	679	90% ≤65 10% >65 F: 38%	13-15 (GCS < 15: 7.2%)	5.7%	NR	7.4%	31.5%	AC 4.4%

³¹ Same population as Santing 2024

Author, year, country	Type of study (acronym)	Number of patients	Age, sex	GCS (proportion GCS 13)	Trauma-related findings on CT	Loss of consciousness (LOC)	Vomiting	Retro-grade amnesia	Anti-coag (AC) Anti-platelet (AP)
Keski-Pukkila, 2024, Finland	Prospective, single center	36 All pat: 49 (36 did CT)	All pat: 48 (median), IQR (25-67.5) from 18 y F: 40.8%	14-15	8.1% (n=49) 11.1% (n=36)	89.8% (n=49)	8.2% (>2) (n=49)	61.2% (n=49)	AP 2.0% (n=49)
Kotlyar, 2011, US	Prospective, single center	346	48 (mean) SD (23) from 18 y F: 38%	13-15 (GCS <15: 10%)	6.4%	36%	14%	22%	AP 10% AC 6%
Lagares, 2024, Spain, France	Prospective, multicenter (BRAINI)	1 438	69 (median), IQR (44-83) from 15 y F: 45.3%	13-15 (0.6%)	12.4%	36%	17.3% (inkl head-ache)	24.2%	AC 22.8% AP 22%
Laribi, 2014, France	Prospective, multicenter (STIC-S100)	431	36 (median), IQR (24-54) from 18 y F: 35%	13-15 (2%)	6.3%	58%	25%	NR	NR
Legramante, 2024, Italy	Retrospective, single center	130	54 (mean) SD (23) from 18 y F: 44.6%	13-15 (0)	5.4%	NR	NR	NR	AP 11.5%

Author, year, country	Type of study (acronym)	Number of patients	Age, sex	GCS (proportion GCS 13)	Trauma-related findings on CT	Loss of consciousness (LOC)	Vomiting	Retro-grade amnesia	Anti-coag (AC) Anti-platelet (AP)
Morochovic, 2009, Slovakia	Prospective, single center	102	42 (mean) 19.7 (SD) 12-84 (range) F: 30.4%	13-15 (2.9%)	17,6%	NR	NR	NR	NR
Papa, 2022, US	Prospective, single center (Level 1 trauma center)	349	40 (mean) SD (16) from 18 y F: 34%	13-15 (1%)	6.6%	67%	NR	34%	NR
Roberts, 2025, US	Retro-spective, single center (The PIONEER Studies)	1 867	69 (median) 45-80 (IQR) from 18 y F: 52%	13-15 (<15: 14.7%)	2.6% (kliniskt relevanta fynd)	23%	NR	11%	AP 22.8% AC 19.6%

Author, year, country	Type of study (acronym)	Number of patients	Age, sex	GCS (proportion GCS 13)	Trauma-related findings on CT	Loss of consciousness (LOC)	Vomiting	Retro-grade amnesia	Anti-coag (AC) Anti-platelet (AP)
Santing, 2024 ³² , Netherlands	Prospective, single center	240 (≥65 y)	79 (median) IRQ (72-87) F: 52.5%	13-15 (2.9%)	18.8%	37.9%	7.1%	24.1	AC 29.6% AP 30.7%
	(Level 1 trauma center)	255 (<65 y)	46 (median) IRQ (31-57) from 16 y F: 35.3%	13-15 (5.1%)	13.3%	57.5%	5.6%	47.6%	AC 5.9% AP 8.0%
Welch, 2025, US, Europe	Prospective, multicenter (ALERT-TBI)	1 899	49.1 (mean) SD (21.0) Range (18-98) F: 43.5%	13-15 (1.2%)	6.3%	42.2%	ND	32.9%	ND
Wichmann, 2025, Denmark	Retrospective, single center (SURVIVE)	105	46.1 (mean) 20.3 (SD) from 18 y F: 36.2%	14-15	16.2%	ND	ND	ND	AP: 4.8% AC:6.7%
Zongo, 2012, France	Prospective, single center	1 560	57 (median) IQR (32-82) from 15 y F: 44.2%	13-15 (2.5%)	7%	40.2%	5.3%	35.4%	AC 25%

³² Same population as Hopman 2023

Systematic reviews

Author (Year) Country	Study design	Population Settings	Intervention	Control	Included articles/studies	Outcomes studied
Amoo (2022) Ireland ³³	Systematic review, metaanalysis	Pat (tot.): n = 8 250 Age: 18-103 GCS: 13-15	biomarkers in blood/serum: S100B; GFAP	Intracranial finding of CT	16	Sensitivity and specificity for biomarkers: S100B; GFAP

³³ Patients included from France, Switzerland, Canada, USA, Finland, Spain, Iran, Austria, Sweden, Norway, UK

Appendix D: Excluded articles

Original articles

Reference	Reason for exclusion
Abbasi M, Sajjadi M, Fathi M, Maghsoudi M. Serum S100B Protein as an Outcome Prediction Tool in Emergency Department Patients with Traumatic Brain Injury. <i>Turk J Emerg Med</i> . 2016;14(4):147–152. doi: 10.5505/1304.7361.2014.74317	Other population
Asadollahi S, Heidari K, Taghizadeh M, Seidabadi AM, Jamshidian M, Vafaei A, et al. Reducing head computed tomography after mild traumatic brain injury: Screening value of clinical findings and S100B protein levels. <i>Brain Inj</i> . 2016;30(2):172–178. doi: 10.3109/02699052.2015.1091504	Other population
Bazarian JJ, Blyth BJ, He H, Mookerjee S, Jones C, Kiechle K, et al. Classification accuracy of serum Apo A-I and S100B for the diagnosis of mild traumatic brain injury and prediction of abnormal initial head computed tomography scan. <i>J Neurotrauma</i> . 2013;30(20):1747–154. doi: 10.1089/neu.2013.2853	Other population
Biberthaler P, Musaelyan K, Krieg S, Meyer B, Stimmer H, Zapf J, et al. Evaluation of Acute Glial Fibrillary Acidic Protein and Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1 Plasma Levels in Traumatic Brain Injury Patients with and without Intracranial Lesions. <i>Neurotrauma Rep</i> . 2021;2(1):617–625. doi: 10.1089/neur.2021.0048	Other population
Biberthaler P, Mussack T, Wiedemann E, Kanz KG, Koelsch M, Gippner-Steppert C, et al. Evaluation of S-100b as a specific marker for neuronal damage due to minor head trauma. <i>World J Surg</i> . 2001;25(1):93–97. doi: 10.1007/s002680020370	Other population
Biberthaler P, Mussack T, Wiedemann E, Kanz KG, Mutchler W, Linsenmaier U, et al. Rapid identification of high-risk patients after minor head trauma (MHT) by assessment of S-100B: ascertainment of a cut-off level. <i>Eur J Med Res</i> . 2002;7(5):164–170	Other population
Blais Lécuyer J, Mercier É, Tardif PA, Archambault PM, Chauny JM, Berthelot S, et al. S100B protein level for the detection of clinically significant intracranial haemorrhage in patients with mild traumatic brain injury: a subanalysis of a prospective cohort study. <i>Emerg Med J</i> . 2021;38(4):285–289. doi: 10.1136/emered-2020-209583	Other reference test
Chen H, Ding VY, Zhu G, Jiang B, Li Y, Boothroyd D, et al. Association between Blood and Computed Tomographic Imaging Biomarkers in a Cohort of Mild Traumatic Brain Injury Patients. <i>J Neurotrauma</i> . 2022;39(19–20):1329–1338. doi: 10.1089/neu.2021.0390	Other population
Clarke GJB, Follestad T, Skandsen T, Zetterberg H, Vik A, Blennow K, et al. Chronic immunosuppression across 12 months and high ability of acute and subacute CNS-injury biomarker concentrations to identify individuals with complicated mTBI on acute CT and MRI. <i>J Neuroinflammation</i> . 2024;21(1):109. doi: 10.1186/s12974-024-03094-8	Other index test
Czeiter E, Amrein K, Gravesteijn BY, Lecky F, Menon DK, Mondello S, et al. Blood biomarkers on admission in acute traumatic brain injury: Relations to severity, CT findings and care path in the CENTER-TBI study. <i>EBioMedicine</i> . 2020;102785. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102785	Other population

Reference	Reason for exclusion
Diaz-Arrastia R, Shahim P, Sandsmark DK. Molecular biomarkers in the neurological ICU: is there a role? <i>Curr Opin Crit Care</i> . 2020;26(2):103–108. doi: 10.1097/MCC.0000000000000703	Other population
Dickens AM, Posti JP, Takala RSK, Ala-Seppälä H, Mattila I, Coles JP, et al. Serum Metabolites Associated with Computed Tomography Findings after Traumatic Brain Injury. <i>J Neurotrauma</i> . 2018;35(22):2673–2683. doi: 10.1089/neu.2017.5272	Other population
Gill J, Latour L, Diaz-Arrastia R, Motamedi V, Turtzo C, Shahim P, et al. Glial fibrillary acidic protein elevations relate to neuroimaging abnormalities after mild TBI. <i>Neurology</i> . 2018;91(15):e1385–e1389. doi: 10.1212/WNL.00000000000006321	Other population
Harris M, Yue JK, Jain S, Sun X, Puccio AM, Gardner RC, et al. Effect of blood alcohol on the diagnostic accuracy of glial fibrillary acidic protein and ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 for traumatic intracranial hemorrhage: A TRACK-TBI study. <i>Acad Emerg Med</i> . 2025;32(7):748–758. doi: 10.1111/acem.15109	Other population
Huebschmann NA, Luoto TM, Karr JE, Berghem K, Blennow K, Zetterberg H, et al. Comparing Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) in Serum and Plasma Following Mild Traumatic Brain Injury in Older Adults. <i>Front Neurol</i> . 2020;11:1054. doi: 10.3389/fneur.2020.01054	Other outcome
Hossain I, Mohammadian M, Maanpää HR, Takala RSK, Tenovuo O, van Gils M, et al. Plasma neurofilament light admission levels and development of axonal pathology in mild traumatic brain injury. <i>BMC Neurol</i> . 2023;23(1):304. doi: 10.1186/s12883-023-03284-6	Other population
Ingebrigtsen T, Romner B, Marup-Jensen S, Dons M, Lundqvist C, Bellner J, et al. The clinical value of serum S-100 protein measurements in minor head injury: a Scandinavian multicentre study. <i>Brain Inj</i> . 2000;14(12):1047–1055. doi: 10.1080/02699050050203540	Other population
Kahouadji S, Salamin P, Praz L, Coiffier J, Frochaux V, Durif J, et al. S100B Blood Level Determination for Early Management of Ski-Related Mild Traumatic Brain Injury: A Pilot Study. <i>Front Neurol</i> . 2020;11:856. doi: 10.3389/fneur.2020.00856	Other population
Kaneko T, Era T, Karino K, Yamada S, Kitada M, Sakurai T, et al. Serum glial fibrillary acidic protein is a more specific biomarker than phosphorylated neurofilament heavy subunit, heart-fatty acidic pro-teín, neuron specific enolase, and S100B protein for CT-positive mild-to-moderate traumatic brain injury. <i>Crit Care</i> . 2019;22(6), 307-12.	Other population
Koivikko P, Posti JP, Mohammadian M, Lagerstedt L, Azurmendi L, Hossain I, et al. Potential of heart fatty-acid binding protein, neurofilament light, interleukin-10 and S100 calcium-binding protein B in the acute diagnostics and severity assessment of traumatic brain injury. <i>Emerg Med J</i> . 2022;39(3):206–212. doi: 10.1136/emered-2020-209471	Other population
Korley FK, Diaz-Arrastia R, Wu AH, Yue JK, Manley GT, Sair HI, et al. Circulating Brain-Derived Neurotrophic Factor Has Diagnostic and Prognostic Value in Traumatic Brain Injury. <i>J Neurotrauma</i> . 2016;33(2):215–225. doi: 10.1089/neu.2015.3949	Other population

Reference	Reason for exclusion
Ladang A, Vavoulis G, Trifonidi I, Calluy E, Karagianni K, Mitropoulos A, et al. Increased specificity of the "GFAP/UCH-L1" mTBI rule-out test by age dependent cut-offs. Clin Chem Lab Med. 2025;63(5): 995–1003. doi: 10.1515/cclm-2024-1034	Other population
Lagerstedt L, Egea-Guerrero JJ, Bustamante A, Montaner J, Rodríguez-Rodríguez A, El Rahal A, et al. H-FABP: A new biomarker to differentiate between CT-positive and CT-negative patients with mild traumatic brain injury. PLoS One. 2017;12(4):e0175572. doi: 10.1371/journal.pone.0175572	High risk of bias
Lagerstedt L, Egea-Guerrero JJ, Bustamante A, Rodríguez-Rodríguez A, El Rahal A, et al. Combining H-FABP and GFAP increases the capacity to differentiate between CT-positive and CT-negative patients with mild traumatic brain injury. PLoS One. 2018;13(7):e0200394. doi: 10.1371/journal.pone.0200394	High risk of bias
Lapić I, Rogić D, Bingula M, Miklić L, Gornik I. Age-Adjusted Cut-Off Values for Glial Fibrillary Acidic Protein and Ubiquitin Carboxy-Terminal Hydrolase L1 Improve the Diagnostic Accuracy of the Abbott Mild Traumatic Brain Injury Assay. Diagnostics. 2025;15(9):1093. doi: 10.3390/diagnostics15091093	Other population
Lewis LM, Schloemann DT, Papa L, Fucetola RP, Bazarian J, Lindburg M, et al. Utility of Serum Biomarkers in the Diagnosis and Stratification of Mild Traumatic Brain Injury. Acad Emerg Med. 2017;24(6):710–720. doi: 10.1111/acem.13174	Other outcome
Lewis LM, Papa L, Bazarian JJ, Weber A, Howard R, Welch RD. Biomarkers May Predict Unfavorable Neurological Outcome after Mild Traumatic Brain Injury. J Neurotrauma. 2020;37(24):2624–2631. doi: 10.1089/neu.2020.7071.	High risk of bias
Li Y, Ding VY, Chen H, Zhu G, Jiang B, Boothroyd D, et al. Comparing blood biomarkers to clinical decision rules to select patients suspected of traumatic brain injury for head computed tomography. Neuroradiol J. 2023;36(1):68–75. doi: 10.1177/19714009221101306	Other population
Linsenmaier U, Wirth S, Kanz KG, Geyer LL. Imaging minor head injury (MHI) in emergency radiology: MRI highlights additional intracranial findings after measurement of trauma biomarker S-100B in patients with normal CCT. Br J Radiol. 2016;89(1061):20150827. doi: 10.1259/bjr.20150827	Other outcome
Mahan MY, Thorpe M, Ahmadi A, Abdallah T, Casey H, Sturtevant D, et al. Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) Outperforms S100 Calcium-Binding Protein B (S100B) and Ubiquitin C-Terminal Hydrolase L1 (UCH-L1) as Predictor for Positive Computed Tomography of the Head in Trauma Subjects. World Neurosurg. 2019;128:e434–e444. doi: 10.1016/j.wneu.2019.04.170	Other population
McMahon PJ, Panczykowski DM, Yue JK, Puccio AM, Inoue T, Sorani MD, et al. Measurement of the glial fibrillary acidic protein and its breakdown products GFAP-BDP biomarker for the detection of traumatic brain injury compared to computed tomography and magnetic resonance imaging. J Neurotrauma. 2015;32(8):527–533. doi: 10.1089/neu.2014.3635	Other population

Reference	Reason for exclusion
Menditto VG, Moretti M, Babini L, Mattioli A, Giuliani AR, Fratini M, et al. Minor head injury in anticoagulated patients: performance of biomarkers S100B, NSE, GFAP, UCH-L1 and Alinity TBI in the detection of intracranial injury. A prospective observational study. Clin Chem Lab Med. 2024 Jan 12;62(7):1376–1382. doi: 10.1515/cclm-2023-1169	Other population
Milevoj Kopcinovic L, Nikolac Gabaj N, Lapić I, Rogić D, Oprea OR, Dobreanu M, et al. Exclusion of intracranial lesions in mild traumatic brain injury using glial fibrillary acidic protein and ubiquitin C-terminal hydrolase-L1: a European multicenter study. Eur J Emerg Med. 2025;32(5):351–358. doi: 10.1097/MEJ.0000000000001234	Other population
Müller B, Evangelopoulos DS, Bias K, Wildisen A, Zimmermann H, Exadaktylos AK. Can S-100B serum protein help to save cranial CT resources in a peripheral trauma centre? A study and consensus paper. Emerg Med J. 2011;28(11):938-40. doi: 10.1136/emj.2010.095372	High risk of bias
Müller K, Townend W, Biasca N, Undén J, Waterloo K, Romner B, et al. S100B serum level predicts computed tomography findings after minor head injury. J Trauma. 2007;62(6):1452–1456. doi: 10.1097/TA.0b013e318047bfaa	High risk of bias
Muller R, Cauchois R, Lagarde M, Roffino S, Genovesio C, Fernandez S, et al. Reduction of mortality, cardiac damage, and cerebral damage by IL-1 inhibition in a murine model of TTP. Blood. 2024;143(26):2791–2803. doi: 10.1182/blood.2023021974	Other population
Mussack T, Biberthaler P, Kanz KG, Heckl U, Gruber R, Linsenmaier U, et al. Immediate S-100B and neuron-specific enolase plasma measurements for rapid evaluation of primary brain damage in alcohol-intoxicated, minor head-injured patients. Shock. 2002;18(5):395–400. doi: 10.1097/00024382-200211000-00002	Other population
Oris C, Bouillon-Minois JB, Kahouadji S, Pereira B, Dhaiby G, Defrance VB, et al. S100B vs. "GFAP and UCH-L1" assays in the management of mTBI patients. Clin Chem Lab Med. 2023;62(5):891–899. doi: 10.1515/cclm-2023-1238	Other population
Papa L, Brophy GM, Alvarez W, Hirschl R, Cress M, Weber K, et al. Sex differences in time course and diagnostic accuracy of GFAP and UCH-L1 in trauma patients with mild traumatic brain injury. Sci Rep. 2023;13(1):11833. doi: 10.1038/s41598-023-38804-4	Other population
Papa L, Brophy GM, Welch RD, Lewis LM, Braga CF, Tan CN, et al. Time Course and Diagnostic Accuracy of Glial and Neuronal Blood Biomarkers GFAP and UCH-L1 in a Large Cohort of Trauma Patients With and Without Mild Traumatic Brain Injury. JAMA Neurol. 2016 May 1;73(5):551–560. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.0039	Other population
Papa L, Lewis LM, Silvestri S, Falk JL, Giordano P, Brophy GM, et al. Serum levels of ubiquitin C-terminal hydrolase distinguish mild traumatic brain injury from trauma controls and are elevated in mild and moderate traumatic brain injury patients with intracranial lesions and neurosurgical intervention. J Trauma Acute Care Surg. 2012 May;72(5):1335–1344. doi: 10.1097/TA.0b013e3182491e3d	Other outcome

Reference	Reason for exclusion
Papa L, Silvestri S, Brophy GM, Giordano P, Falk JL, Braga CF, et al. GFAP out-performs S100 β in detecting traumatic intracranial lesions on computed tomography in trauma patients with mild traumatic brain injury and those with extracranial lesions. <i>J Neurotrauma</i> . 2014;31(22):1815–1822. doi: 10.1089/neu.2013.3245	Other population
Pasupuleti S, Sharma A, Yerramneni VK, Reddy R. Neurobiomarkers for Traumatic Brain Injury: Comparison of Serum Values Within 24 Hours of Injury With Glasgow Coma Scale (GCS) Scores in a Prospective Cohort Trial. <i>Cureus</i> . 2025;17(5):e85152. doi: 10.7759/cureus.85152	Other reference test
Poislane PA, Papin M, Masson D, Goffinet N, David A, Le Bastard Q, et al. Diagnostic performance of S100B assay for intracranial hemorrhage detection in patients with mild traumatic brain injury under antiplatelet or anticoagulant therapy. <i>Sci Rep</i> . 2025;15(1):5741. doi: 10.1038/s41598-025-89927-9	Other population
Polat ZM, Yucel M, Cikrikler HI, Altındış M, Yurumez Y. Investigation of Early Diagnostic Value of Glial Fibrillary Acidic Protein and Ubiquitin C-Terminal Hydrolase Blood Levels in Minor Head Trauma in Turkey. <i>Clin Lab</i> . 2022;68(8):1643–1649. doi: 10.7754/clin.lab.2021.211042.	High risk of bias
Poli-de-Figueiredo LF, Biberthaler P, Simao Filho C, Hauser C, Mutschler W, Jochum M. Measurement of S-100B for risk classification of victims sustaining minor head injury--first pilot study in Brazil. <i>Clinics (Sao Paulo)</i> . 2006;61(1):41–46. doi: 10.1590/s1807-59322006000100008	Other population
Posti JP, Takala RSK, Lagerstedt L, Dickens AM, Hossain I, Mohammadian M, et al. Correlation of Blood Biomarkers and Biomarker Panels with Traumatic Findings on Computed Tomography after Traumatic Brain Injury. <i>J Neurotrauma</i> . 2019;36(14):2178–2189. doi: 10.1089/neu.2018.6254	Other population
Puccio AM, Yue JK, Korley FK, Okonkwo DO, Diaz-Arrastia R, Yuh EL, et al. Diagnostic Utility of Glial Fibrillary Acidic Protein Beyond 12 Hours After Traumatic Brain Injury: A TRACK-TBI Study. <i>J Neurotrauma</i> . 2024;41(11-12):1353–1363. doi: 10.1089/neu.2023.0186	High risk of bias
Rogan A, Sik A, Dickinson E, Patel V, Peckler B, McQuade D, et al. Diagnostic performance of S100B as a rule-out test for intracranial pathology in head-injured patients presenting to the emergency department who meet NICE Head Injury Guideline criteria for CT-head scan. <i>Emerg Med J</i> . 2023;40(3):159–166. doi: 10.1136/emered-2022-212549	Other population
Romner B, Ingebrigtsen T, Kongstad P, Børjesen SE. Traumatic brain damage: serum S-100 protein measurements related to neuroradiological findings. <i>J Neurotrauma</i> . 2000 Aug;17(8):641–647. doi: 10.1089/089771500415391	Other population
Seidenfaden SC, Kjerulff JL, Juul N, Kirkegaard H, Fogh Møller M, Bloch Münster AM, et al. Temporal Changes in Serum S100B Levels From Prehospital to Early In-Hospital Sampling in Patients Suffering Traumatic Brain Injury. <i>Front Neurol</i> . 2022;13:800015. doi: 10.3389/fneur.2022.800015	Other reference test

Reference	Reason for exclusion
Seidenfaden SC, Kjerulff JL, Juul N, Kirkegaard H, Møller MF, Münster AB, et al. Diagnostic accuracy of prehospital serum S100B and GFAP in patients with mild traumatic brain injury: a prospective observational multicenter cohort study - "the PreTBI I study". <i>Scand J Trauma Resusc Emerg Med</i> . 2021;29(1):75. doi: 10.1186/s13049-021-00891-5	Other reference test
Thaler HW, Schmidtsfeld J, Pusch M, Pienaar S, Wunderer J, Pittermann P, et al. Evaluation of S100B in the diagnosis of suspected intracranial hemorrhage after minor head injury in patients who are receiving platelet aggregation inhibitors and in patients 65 years of age and older. <i>J Neurosurg</i> . 2015;123(5):1202–1208. doi: 10.3171/2014.12.JNS142276	Other population
Trivedi D, Forssten MP, Cao Y, Ismail AM, Czeiter E, Amrein K, et al. Screening Performance of S100 Calcium-Binding Protein B, Glial Fibrillary Acidic Protein, and Ubiquitin C-Terminal Hydrolase L1 for Intracranial Injury Within Six Hours of Injury and Beyond. <i>J Neurotrauma</i> . 2024;41(3–4):349–358. doi: 10.1089/neu.2023.0322	Other outcome
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. <i>BMC Med</i> . 2015;13:292. doi: 10.1186/s12916-015-0533-y	Other index test
Wagner R, Haider T, Babeluk R, Marhold F, Hajdu S, Antoni A. Is there a clinical benefit of S100B for the management of mild traumatic brain injury? <i>J Neurosurg</i> . 2025 Mar 7;143(2):472–478. doi: 10.3171/2024.10.JNS241516	Other population
Wang KK, Munoz-Pareja JC, Lautenslager LA, Tyndall JA, Yang Z, Kerrigan MR, et al. Diagnostic performance of point-of-care ubiquitin carboxy-terminal Hydrolase-L1 assay in distinguishing imaging abnormalities in traumatic brain injury: A TRACK-TBI cohort study. <i>Adv Biomark Sci Technol</i> . 2023;5: 38–49. doi: 10.1016/j.abst.2023.04.002	Other population
Ward MD, Weber A, Merrill VD, Welch RD, Bazarian JJ, Christenson RH. Predictive Performance of Traumatic Brain Injury Biomarkers in High-Risk Elderly Patients. <i>J Appl Lab Med</i> . 2020;5(1):91–100. doi: 10.1093/jalm.2019.031393	Other population
Welch RD, Ayaz SI, Lewis LM, Uden J, Chen JY, Mika VH, et al. Ability of Serum Glial Fibrillary Acidic Protein, Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1, and S100B To Differentiate Normal and Abnormal Head Computed Tomography Findings in Patients with Suspected Mild or Moderate Traumatic Brain Injury. <i>J Neurotrauma</i> . 2016 Jan 15;33(2):203–214. doi: 10.1089/neu.2015.4149	Other population
Whitehouse D, Mikolić A, Czeiter E, Richter S, Buki A, Wang KK, et al. Serum Biomarkers as Adjuncts to the National Institute for Health and Care Excellence Head Injury Guidelines (NG232, 2023) When Selecting Patients with Traumatic Brain Injury for Computed Tomography: A Collaborative European NeuroTrauma Effectiveness Research in Traumatic Brain Injury Study. <i>J Neurotrauma</i> . 2025;42(17–18): 1509–1523. doi: 10.1089/neu.2024.0276	Other population
Whitehouse DP, Monteiro M, Czeiter E, Vyvere TV, Valerio F, Ye Z, et al. Relationship of admission blood proteomic biomarkers levels to lesion type and lesion burden in traumatic brain injury: A CENTER-TBI study. <i>EBioMedicine</i> . 2022;75:103777. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103777	Other outcome

Reference	Reason for exclusion
Wolf H, Frantal S, Pajenda G, Leitgeb J, Sarahrudi K, Hajdu S. Analysis of S100 calcium binding protein B serum levels in different types of traumatic intracranial lesions. <i>J Neurotrauma</i> . 2015;32(1):23–27. doi: 10.1089/neu.2013.3202	Other population
Wolf H, Frantal S, Pajenda GS, Salameh O, Widhalm H, Hajdu S, et al. Predictive value of neuromarkers supported by a set of clinical criteria in patients with mild traumatic brain injury: S100B protein and neuron-specific enolase on trial: clinical article. <i>J Neurosurg</i> . 2013;118(6):1298–1303. doi: 10.3171/2013.1.jns121181	Other population

Systematic reviews

Reference	Reason for exclusion
Caballero Ballesteros Á, Alonso Gallardo MI, Mora-Delgado J. Blood Biomarkers as Optimization Tools for Computed Tomography in Mild Traumatic Brain Injury Management in Emergency Departments: A Systematic Review. <i>J Pers Med</i> . 2025;15(8):350. doi: 10.3390/jpm15080350	High risk of bias
Heidari K, Vafaei A, Rastekenari AM, Taghizadeh M, Shad EG, Eley R, et al. S100B protein as a screening tool for computed tomography findings after mild traumatic brain injury: Systematic review and meta-analysis. <i>Brain Inj</i> . 2015;29(10):1146–1157. doi: 10.3109/02699052.2015.1037349	Other limitations
Karamian A, Farzaneh H, Khoshnoodi M, Maleki N, Karamian A, Stufflebeam S, et al. Diagnostic Accuracy of S100B in Predicting Intracranial Abnormalities on CT Imaging Following Mild Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Neurocrit Care</i> . 2025;42(3):1025–1042. doi: 10.1007/s12028-024-02189-7	High risk of bias
Karamian A, Farzaneh H, Khoshnoodi M, Maleki N, Rohatgi S, Ford JN, et al. Accuracy of GFAP and UCH-L1 in predicting brain abnormalities on CT scans after mild traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. <i>Eur J Trauma Emerg Surg</i> . 2025;51(1):68. doi: 10.1007/s00068-024-02697-3	High risk of bias
Luoto TM, Raj R, Posti JP, Gardner AJ, Panenka WJ, Iverson GL. A Systematic Review of the Usefulness of Glial Fibrillary Acidic Protein for Predicting Acute Intracranial Lesions following Head Trauma. <i>Front Neurol</i> . 2017;8:652. doi: 10.3389/fneur.2017.00652	Other limitations
Mastandrea P, Mengozzi S, Bernardini S. Systematic review and cumulative meta-analysis of the diagnostic accuracy of glial fibrillary acidic protein vs. S100 calcium binding protein B as blood biomarkers in observational studies of patients with mild or moderate acute traumatic brain injury. <i>Diagnosis (Berl)</i> . 2021;9(1):18–27. doi: 10.1515/dx-2021-0006	Other limitations
Menacho Román M, Penedo Alonso JR, Morales Rodríguez A, Pecharromán de Las Heras I, Vicente Bartulos A, Arribas Gómez I, et al. Hospital-based health technology assessment of a screening rapid test MTBI (GFAP and UCH-L1 blood biomarkers) for mild traumatic brain injury. <i>Int J Technol Assess Health Care</i> . 2024;41(1):e5. doi: 10.1017/S026646232400477X	High risk of bias

Reference	Reason for exclusion
Mondello S, Sorinola A, Czeiter E, Vámos Z, Amrein K, Synnot A, et al. Blood-Based Protein Biomarkers for the Management of Traumatic Brain Injuries in Adults Presenting to Emergency Departments with Mild Brain Injury: A Living Systematic Review and Meta-Analysis. <i>J Neurotrauma</i> . 2021;38(8):1086–1106. doi: 10.1089/neu.2017.5182	Other limitations
Pei Y, Tang X, Zhang E, Lu K, Xia B, Zhang J, et al. The diagnostic and prognostic value of glial fibrillary acidic protein in traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. <i>Eur J Trauma Emerg Surg</i> . 2023;49(3):1235–1246. doi: 10.1007/s00068-022-01979-y	Other population
Rahimian S, Potteiger S, Loynd R, Mercogliano C, Sigal A, Short A, et al. The utility of S100B level in detecting mild traumatic brain injury in intoxicated patients. <i>Am J Emerg Med</i> . 2020;38(4):799–805. doi: 10.1016/j.ajem.2019.12.004	Other limitations
Ramezani F, Bahrami-Amiri A, Babahajian A, Shahsavari Nia K, Yousefifard M. Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1 (UCH-L1) in Prediction of Computed Tomography Findings in Traumatic Brain Injury; a Meta-Analysis. <i>Emerg (Tehran)</i> . 2018;6(1):e62.	Other limitations
Rogan A, O'Sullivan MB, Holley A, McQuade D, Larsen P. Can serum biomarkers be used to rule out significant intracranial pathology in emergency department patients with mild traumatic brain injury? A Systemic Review & Meta-Analysis. <i>Injury</i> . 2022;53(2):259–271. doi: 10.1016/j.injury.2021.10.015	Other limitations
Shahjouei S, Sadeghi-Naini M, Yang Z, Kobeissy F, Rathore D, Shokrane F, et al. The diagnostic values of UCH-L1 in traumatic brain injury: A meta-analysis. <i>Brain Inj</i> . 2018;32(1):1–17. doi: 10.1080/02699052.2017.1382717	Other limitations
Siahaan AMP, Fernando ET. The Potential of S100 Calcium-Binding Protein B and Glial Fibrillary Acid Protein in Predicting the Intracranial Lesions in Mild Traumatic Brain Injury: A Systematic Review of Literature. <i>Open Access Maced J Med Sci</i> . 2022;10(F):541–547. doi: 10.3889/oamjms.2022.9566	High risk of bias
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. doi: 10.1097/HTR.0b013e3181e57e22	Other limitations
Zarei H, Roshdi Dizaji S, Toloui A, Yousefifard M, Esmaeili A. Diagnostic and Prognostic Values of S100B versus Neuron Specific Enolase for Traumatic Brain Injury; a Systematic Review and Meta-analysis. <i>Arch Acad Emerg Med</i> . 2024;12(1):e29. doi: 10.22037/aaem.v12i1.2222	Other population

Appendix E: Results

Author year	Bio-marker	Interval between trauma and test	Serum (S) Plasma (P)	Analysis company	Cut-off	Sensitivity (CI)	Specificity (CI)	Positive predictive value (CI)	Negative predictive value (CI)	Area under the curve (CI)	Nr. false negative (FN)	Nr. FN requiring neuro-surgery (within 30d)	Nr. of deaths caused by trauma (within 30d)
Bazarian 2018	GFAP	<12h	S	Banyan Bio-markers	22 pg/ml	97.3% (92.4–99.4)	36.7% (34.5–39.0)	8.8% (7.3–10.5)	99.5% (98.7–99.9)	NR	3	0	0
	UCH-L1				327 pg/ml								
Bazarian 2021	GFAP	<12h GCS 13-15	P	i-STAT Alinity Abbott	30 pg/ml	95.8% (90.6–98.2)	40.4% (38.2–42.7)	9.8% (8.2–11.6)	99.3% (98.4–99.7)	NR	5	0	0
	UCH-L1				360 pg/ml								
		<12h GCS 15				95.7% (89.6–98.3)	41.1% (38.7–43.4)	8,3% (6.8–9.8)	99,4% (98.5–99.8)	NR	4	0	0
		<2h GCS 15				100% (72.3–100)	35,6% (30.4–41.2)	5,0% (2.7–8.9)	100% (96.5–100)	NR	0	0	0
Biber-thaler 2006	S100B	<3	S	Roche	0.10 µg/L	99% (96-100)	30% (29-31)	10% (7-13)	99.68% (99-100)	0.80 (0.75-0.84)	1	0	0

Author year	Bio-marker	Interval between trauma and test	Serum (S) Plasma (P)	Analysis company	Cut-off	Sensitivity (CI)	Specificity (CI)	Positive predictive value (CI)	Negative predictive value (CI)	Area under the curve (CI)	Nr. false negative (FN)	Nr. FN requiring neuro-surgery (within 30d)	Nr. of deaths caused by trauma (within 30d)
Cam-pagna 2025	GFAP	<24	P	Abbott (point of care)	30 pg/mL	100%	31%	NR	NR	NR	0	0	0
	UCH-L1				360 pg/mL								
Cervellin 2012	S100B	<3h	S	Liaison, Diasorin	0.38 µg/L	100%	58%	54%	100%	0.80	0	0	0
Chayoua 2024	GFAP	<24h	P	i-STAT Alinity Abbott	30 pg/mL	95% (86-98)	28% (22-35)	29% (22-35)	95% (89-100)	0.81	3	NR	NR
	UCH-L1				360 pg/ml	71% (69-81)	46% (CI 39-53)	29% (CI 21-36)	84% (77-91)	0.62	17	NR	NR
	GFAP+UCH-L1					97% (89-99)	19% (14-25)	27% (21-33)	95% (88-100)	0.82	2	0	0
David 2017	S100B	<6 h	S	Roche	0.105 µg/L	84.8% (68.1-94.9)	30.2% (24.8-36.0)	12.7% (8.6-17.9)	94.3% (87.2-98.1)	NR	5	1	0
Egea-Guerrero 2012	S100B	<6h	S	Roche	0.13 µg/L	100%	32.8%	14.8%	100%	0.71 (0.60-0.82)	0	0	0
Egea-Guerrero 2018	S100B	<6h	S	Roche	0.10 µg/L	95.5%	30.7%	11.1%	98.6%	0.67 (0.57-0.77)	0	0	0

Author year	Bio-marker	Interval between trauma and test	Serum (S) Plasma (P)	Analysis company	Cut-off	Sensitivity (CI)	Specificity (CI)	Positive predictive value (CI)	Negative predictive value (CI)	Area under the curve (CI)	Nr. false negative (FN)	Nr. FN requiring neuro-surgery (within 30d)	Nr. of deaths caused by trauma (within 30d)
Gardner 2018	GFAP	<24 h	P	Banyan bio-markers	430 pg/mL	≥60 y 66.7%	≥60 y 66.7%	NR	NR	≥60 y 0.73	NR	NR	NR
						40-59 y 90.0%	40-59 y 77.5%	NR	NR	40-59 y 0.92	NR	NR	NR
						<40 y 83.3%	<40 y 83.6%	NR	NR	<40 y 0.93	NR	NR	NR
Hopman 2023	S100B	<6 h	P	Roche	0.105 µg/L	All patients 93.2% (84.2–97)	All patients 15.7% (12.4–19.6)	All patients 16.3% (13–20.2)	All patients 93% (83.7–97.4)	NR	6	0	0
						<65 y 96.7% (80.9–99.8)	<65 y 13.8% (9.7–19.1)	<65 y 13.0% (9.0–18.3)	<65 y 96.9% (82.0–99.,8)	NR	1	0	0
						≥65 y 88.9% (75.2–95.8)	≥65 y 15.9% (11.2–21.9)	≥65 y 19.6% (14.5–25.9)	≥65 y 86.1% (69.7–94.8)	NR	5	0	0
					0.094 µg/L	All patients 98.6% (91.7–99.9)	All patients 11.2% (8.4–14.7)	All pat 16.3% (13–20.2)	All pat 97.9% (87.5–99.9)	NR	1	0	0

Author year	Bio-marker	Interval between trauma and test	Serum (S) Plasma (P)	Analysis company	Cut-off	Sensitivity (CI)	Specificity (CI)	Positive predictive value (CI)	Negative predictive value (CI)	Area under the curve (CI)	Nr. false negative (FN)	Nr. FN requiring neuro-surgery (within 30d)	Nr. of deaths caused by trauma (within 30d)
Iverson 2022	GFAP	<12h	S	4-Plex Assay Quanterix	323 pg/mL	100%	36.1%	36.1%	100%	0.79 (0.67-0.91)	0	0	0
	UCH-L1				42 pg/mL					0.63 (0.49-0.77)			
	NF-L				NR					0.54 (41-68)	ND	ND	ND
Jalali 2025	GFAP	<24h alt <12h?	S	Abbott	35 pg/mL	83.3%	37.9%	NR	NR	0.856	1	0	0
	UCH-L1				400 pg/mL	50.0%	65.0%	NR	NR	0.824	4	0	0
	GFAP+UCH-L1					83.3%	29.1%	NR	NR	NR	1	0	0
Jones 2020	S100B	<6h	S	Roche	0.10 µg/L white, 0.12 µg/L Asian, 0.15 µg/L African	84.6% (70.3-92.8)	33.6% (30.0-37.3)	7.21% (5.2-10)	97.3% (94.2-98.8)	0.69	6	0	0
Keski-Pukkila 2024,	GFAP	<6h	P	GFAP Discovery Kit Quanterix	140 pg/mL	100% (40-100)	34% (19-53)	16% (5-37)	100% (68-100)	NR	0	0	0

Author year	Bio-marker	Interval between trauma and test	Serum (S) Plasma (P)	Analysis company	Cut-off	Sensitivity (CI)	Specificity (CI)	Positive predictive value (CI)	Negative predictive value (CI)	Area under the curve (CI)	Nr. false negative (FN)	Nr. FN requiring neuro-surgery (within 30d)	Nr. of deaths caused by trauma (within 30d)
Kotlyar 2011	S100B	<6h	S	Can-Ag Diagnostics	0.42 µg/L	86% (67-96)	37% (29-45)	18% (12-27)	94% (87-98)	0.643 (0.515-0,770)	3	NR	NR
					0.32 µg/L	91% (72-98)	24% (17-31)	16% (11-24)	94% (81-98)		2	NR	NR
					0.24 µg/L	96% (78-100)	13% (9-20)	15% (10-22)	95% (76-100)		1	NR	NR
Lagares 2024	GFAP	<12h	S	VIDAS, bio-Mérieux	22 pg/mL	98.3% (94.9-99.7)	31.3% (28.8-33.9)	16.8% (14.7-19.2)	99.2% (97.7-99.9)	0.85 (0.82-0.88)	3	0	0
	UCH-L1	<12h			327 pg/mL	57.0% (49.7-64.0)	63.0% (60.3-65.7)	18.0% (15.0-21.4)	91.1% (89.1-92.9)	0.64 (0.59-0.66)	77	NR	NR
	GFAP+UCH-L1	<12h				98.3% (95.0-99.7)	24.9% (22.6-27.4)	15.7% (13.7-17.9)	99.1% (97.1-99.8)	NR	3	0	0
	S100B (n=1 210)	<12h		Roche	0.10 µg/L	83.0% (76.2-88.2)	40.0% (37.1-43.0)	16.7% (14.2-29.5)	94.2% (91.6-96.0)	0.66 (0.62-0.71)	26	NR	NR

Author year	Bio- marker	Interval between trauma and test	Serum (S) Plasma (P)	Analysis company	Cut-off	Sensi- tivity (CI)	Speci- ficity (CI)	Positive predictive value (CI)	Negative predictive value (CI)	Area under the curve (CI)	Nr. false nega- tive (FN)	Nr. FN requiring neuro- surgery (within 30d)	Nr. of deaths caused by trauma (within 30d)		
Laribi 2014	S100B	<3h	S	Diasorin	0.15 µg/L	96.3% (81.0- 99.9)	44.3% (39.4- 49.1)	10.6% (6.8- 14.5)	99.4% (96.9-99.9)	0.68	1	0	0		
				Roche	0.10 µg/L	100% (86.8- 100)	38.2% (33.3- 43.1)	10.1% (6.4-13.8)	100% (97.5- 100)	0.69	0	0	0		
		<6h		Diasorin	0.15 µg/L	84.6% (65.1- 95.6)	63.0% (58.1- 67.7)	13.2% (8,1-18.5)	98.4% (95.9-99.6)	0.65	4	NR	NR		
		Roche		0.10 µg/L	68.0% (49.7- 86.3)	51.2% (46.1- 56.4)	8.7% (4.8-12.7)	94.4% (92.2-98.2)	0.62	8	NR	NR			
Legra- mante 2024	GFAP	<12h	S	Abbott	35 pg/mL	100% (64.5- 100)	27.6% (20- 36.4)	ND	100% (85.1- 100)	NR	0	0	0		
	UCH-L1				400 pg/mL									Moro- chovic 2009	S100B
Moro- chovic 2009	S100B	<6h	S	Roche	0.10 µg/L	83.3% (58-96)	29.8% (21-41)	20.3 (12-32)	89.3% (71-97)	NR	3	2	0		

Author year	Bio-marker	Interval between trauma and test	Serum (S) Plasma (P)	Analysis company	Cut-off	Sensitivity (CI)	Specificity (CI)	Positive predictive value (CI)	Negative predictive value (CI)	Area under the curve (CI)	Nr. false negative (FN)	Nr. FN requiring neuro-surgery (within 30d)	Nr. of deaths caused by trauma (within 30d)
Papa 2022	GFAP	<4h	S	Banyan Bio-markers	67 pg/mL	87% (65-97)	65% (60-70)	15% (10-23)	99% (96-100)	NR	3	NR	NR
	UCH-L1				189 pg/mL	96% (76-100)	29% (24-34)	9% (6-13)	99% (93-100)	NR	1	NR	NR
	GFAP+ UCH-L1					100% (82-100)	25% (20-30)	9% (6-13)	100% (94-100)	NR	0	NR	NR
	GFAP				30 pg/mL	91% (70-98)	33% (28-38)	9% (6-13)	98% (93-100)	NR	2	NR	NR
	UCH-L1				327 pg/mL	78% (56-92)	44% (38-49)	9% (6-14)	97% (92-99)	NR	5	NR	NR
	GFAP+ UCH-L1					91% (70-98)	20% (16-24)	7% (5-11)	97% (89-99)	NR	2	NR	NR
Roberts 2025	GFAP	<24h	P	Abbott	30 pg/mL	96% (86-99)	49% (46-51)	NR	NR	NR	3	0	0
	UCH-L1				360 pg/mL	62% (48-75)	57% (55-59)	NR	NR	NR	28	0	0
	GFAP+UCH-L1					96% (86-99)	30% (28-32)	NR	NR	NR	3?	0	0
Santing 2024	S100B	<6h	P	Roche	0.105 µg/L	≥65 y 89% (72-96)	≥65 y 16% (11-22)	≥65 y 20% (14-26)	≥65 y 86% (70-95)	NR	5	0	0
						<65 y 96.7% (80.9-99.8)	<65 y 14.7% (10.4-20.1)	<65 y 13.0% (9-18)	<65 y 97.1% (82.9-99.8)	NR	1	0	0

Author year	Bio-marker	Interval between trauma and test	Serum (S) Plasma (P)	Analysis company	Cut-off	Sensitivity (CI)	Specificity (CI)	Positive predictive value (CI)	Negative predictive value (CI)	Area under the curve (CI)	Nr. false negative (FN)	Nr. FN requiring neuro-surgery (within 30d)	Nr. of deaths caused by trauma (within 30d)
Welch 2025	GFAP + UCH-L1	<12h	P	Abbott	35 pg/mL	96.7% (91.7-98.7)	40.1% (37.8-42.4)	9.8% (8.2-11.6)	99.4% (98.6-99.8)	NR	4	0	0
					400 pg/mL								
Wichmann 2025	GFAP+UCH-L1	<12h	P	Abbott and Simoa	35 pg/mL	100%	22.9%	20.2%	100%	ND	0	0	0
	UCH-L1				400 pg/mL								
	S100B	<6h	S	Cobas	0.10 µg/L	100%	27.6%	21.3%	100%	ND	0	0	0
Zongo 2012	S100B	<6h	P	Roche	0.12 µg/L	99.1% (95-100)	19.7% (17.7-21.9)	8.6% (7.1-10.3)	99.7% (98.1-100)	NR	1	0	0

Appendix F: GRADE-assessment

Each outcome is evaluated according to GRADE. Starting with GRADE-assessment ⊕⊕⊕⊕ five downgrading and three upgrading factors are evaluated.

Outcome O1a: Accuracy of S100B analysis in blood to rule out trauma-related findings on computer tomography
Number of articles: 7, N=3 010

Authour (year): Biberthaler (2006), David (2017), Egea-Guerrero (2018), Hopman/Santing (2023/2024), Laribi (2014), Morochovic (2009), Overgaard (2025)

Downgrading factors					Upgrading factors			Total rating	
	Risk of bias	Inconsistency of results	Indirectness of evidence	Imprecision	Publication bias	Large magnitude of effect	Dose-response gradient	Effect of plausible residual confounding	(rating starts with four ⊕)
Sensitivity	-1	-½	0	-½	0	0	0	0	⊕⊕○○
Specificity	-1	-½	0	-½	0	0	0	0	⊕⊕○○
Conclusion: It is possible that measurement of S100B in blood within 6 hours can identify 93% of all patients with trauma-related findings on CT, and that this may reduce the need for CT by 27% in the relevant patient group									
Comments: Results downgraded because of risk of bias mainly as a consequence of study design and imprecise description of population. Also downgrading because of imprecision as shown by a large confidence region and inconsistency of results as shown by a large prediction region.									

Outcome O1b: Accuracy of GFAP analysis in blood to rule out trauma-related findings on computer tomography

Number of articles: 4, N=2 592

Authour (year): Chayoua (2024), Jalali (2025), Papa (2022), Roberts (2025)

Downgrading factors						Upgrading factors			Total rating
	Risk of bias	Inconsistency of results	Indirectness of evidence	Imprecision	Publication bias	Large magnitude of effect	Dose-response gradient	Effect of plausible residual confounding	(rating starts with four ⊕)
Sensitivity	-1	0	0	0	0	0	0	0	⊕⊕⊕○
Specificity	-1	-½	0	-½	0	0	0	0	⊕⊕○○
Conclusion: It is likely that measurement of GFAP in blood can identify 96% of all patients with trauma-related findings on CT, and that this may reduce the need for CT by 34% in the relevant patient group.									
Comments: Sensitivity downgraded because of risk of bias mainly as a consequence of study design and imprecise description of population. Specificity also downgraded because of imprecision as shown by a large confidence region and inconsistency of results as shown by a large prediction region.									

Outcome O1c: Accuracy of UCH-L1 analysis in blood to rule out trauma-related findings on computer tomography

Number of articles: 3, N=2 243

Authour (year): Chayoua (2024), Jalali (2025), Roberts (2025)

Downgrading factors						Upgrading factors			Total rating
	Risk of bias	Inconsistency of results	Indirectness of evidence	Imprecision	Publication bias	Large magnitude of effect	Dose-response gradient	Effect of plausible residual confounding	(rating starts with four ⊕)
Specificity	-1	-1	0	-1	0	0	0	0	⊕○○○
Sensitivity	-1	-1	0	-1	0	0	0	0	⊕○○○
Conclusion: It is not possible to draw any conclusions.									
Comments: Results downgraded because of risk of bias mainly as a consequence of study design and imprecise description of population. Also downgrading because of imprecision as shown by a large confidence region and inconsistency of results as shown by a large prediction region.									

Outcome 01e: Accuracy of GFAP combined with UCH-L1 analysis in blood to rule out trauma-related findings on computer tomography

Number of articles: 7, N=4 474

Author (year): Campagna (2025), Chayoua (2024), Jalali (2025), Legramante (2024), Overgaard (2025), Welch (2025), Roberts (2025)

Downgrading factors						Upgrading factors			Total rating (rating starts with four ⊕)
	Risk of bias	Incon- sistency of results	Indirectness of evidence	Imprecision	Publication bias	Large magnitude of effect	Dose- response gradient	Effect of plausible residual confounding	
Sensitivity	-1	0	0	0	0	0	0	0	⊕⊕⊕○
Specificity	-1	-½	0	-½	0	0	0	0	⊕⊕○○
Conclusion: It is likely that measurement of GFAP combined with UCH-L1 in blood, with 95% probability, can exclude trauma-related findings on CT, and that this may reduce the need for CT in the relevant patient group by 28%									
Comments: Sensitivity downgraded because of risk of bias mainly as a consequence of study design and imprecise description of population. Specificity also downgraded because of imprecision as shown by a large confidence region and inconsistency of results as shown by a large prediction region.									

Appendix G: Ongoing studies

Ongoing studies per 2025-10-20

Registration number	Title	Location(s)	Estimated completion	Condition	Intervention
NCT06449183	VIDAS® TBI Real Life Performance in Subjects with Mild Traumatic Brain Injury (mTBI) https://clinicaltrials.gov/study/NCT06449183	United States	2025-11-16	Mild Traumatic Brain Injury	Diagnostic Test: VIDAS® TBI Test [GFAP and UCH-L1 assays]
NCT05425251	BRAINI-2 Elderly Mild TBI European Study https://clinicaltrials.gov/study/NCT05425251	France, Germany, Spain	2025-03-30	Mild Traumatic Brain Injury	Diagnostic Test: GFAP and UCH-L1
NCT03780062	New Protein Biomarkers and Technology for Improving Diagnosis and Outcome Prediction in Mild TBI https://clinicaltrials.gov/study/NCT06327776	Spain	2025-12-31	Mild Traumatic Brain Injury	Other: Serum and saliva biomarkers
NCT06327776	Interest of S100B Protein for Patient Victim of Minor Traumatic Brain Injury and Treated by Antiplatelet https://clinicaltrials.gov/study/NCT03780062	France	2026-01-27	Minor Traumatic Brain Injury Treatment by Antiplatelet	Biological: S100B protein dosing
CRD42022300517	Blood-Based Biomarkers for Mild Traumatic Brain Injury in Elderly Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD42022300517	Netherlands	2022-12-31	Mild traumatic brain injury	Evaluation of the circulating levels of S100β, GFAP, NSE, Tau proteins, UCH-L1 and Neurofilament proteins
CRD42024562587	GFAP and UCH-L1 in mild Traumatic Brain Injury: a meta-analysis https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD42024562587	France	2024-08-31	Mild traumatic brain injury (mTBI)	Biomarkers GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein) and UCH-L1 (Ubiquitin Carboxy-terminal Hydrolase L1)

Registration number	Title	Location(s)	Estimated completion	Condition	Intervention
CRD420251051158	Systematic review of blood-based biomarkers to exclude the presence of intracranial injuries on suspected mild traumatic brain injuries (mTBI) https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD420251051158	Belgium	2025-12-31	Mild traumatic brain injuries (mTBI)	Blood-based biomarkers: GFAP in combination with UCH-L1; GFAP and UCH-L1 individually

Appendix H: Sensitivity analysis

To evaluate the impact of various parameters on the metaanalysis results of sensitivity and specificity different subgroups were compared. The results are presented in the table below.

Biomarker	Outcome	All data*	Age ≥ 18 y	Prevalence $<10\%$	Same "testkit"***	Similar cutoff
S100B	Sensitivity (%)	93.1	92.8	95.0	93.3	92.8
	Specificity (%)	27.8	28.5	27.0	26.3	28.5
GFAP	Sensitivity (%)	92.8	92.8	92.1	94.7	95.7
	Specificity (%)	46.8	40.1	42.6	38.2	35.8
UCH-L1	Sensitivity (%)	64.6	75.5	66.2	62.6	62.6
	Specificity (%)	55.0	48.3	52.8	55.8	55.8
GFAP+UCH-L1	Sensitivity (%)	95.4	93.8	94.4	95.0	95.0
	Specificity (%)	28.6	31.2	29.0	30.6	29.0

*Including various cutoff in same population

**For S100B Roche, for GFAP and UCH-L1 Abbott

Appendix I: Metodologi för rapportens metaanalys

Metaanalys vid diagnostiska test

Ett diagnostiskt tests förmåga att selektera fram vilka patienter som har ett visst tillstånd beskrivs på engelska som "accuracy" (svenska: diagnostisk tillförlitlighet). Det vanligaste sättet att beskriva testets förmåga att skilja sjuk från icke-sjuk är att beskriva testets sensitivitet och specificitet. Begreppen är enklast att förstå om man utgår från ett fyrfältsdiagram enligt nedan.

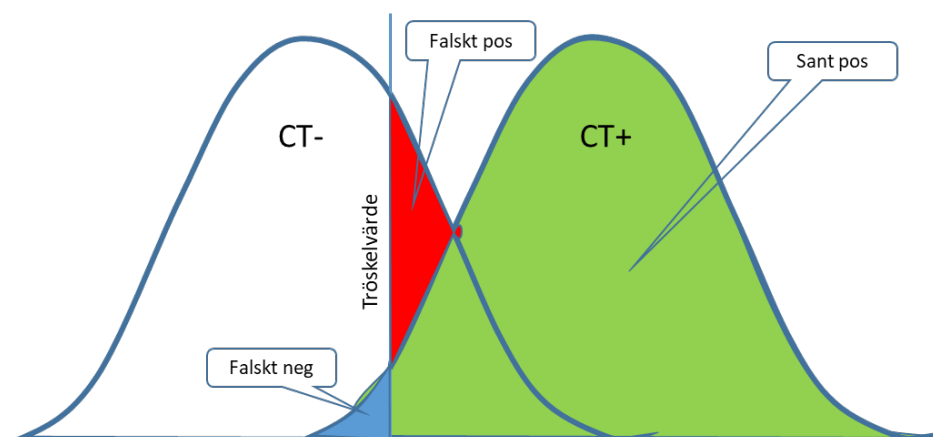
	Faktiskt sjuka	Faktiskt friska	
Sjuka enligt test	Sant positiva (SP)	Falskt positiva (FP)	Sensitivitet = $\frac{SP}{SP + FN}$
Friska enligt test	Falskt negativa (FN)	Sant negativa (SN)	Specificitet = $\frac{SN}{SN + FP}$

Figur I1. Fyrfältsdiagram för beräkning av sensitivitet och specificitet.

Utifrån antalet sant positiva (SP), falskt positiva (FP), falskt negativa (FN) och sant negativa (SN) kan sensitivitet och specificitet för ett test beräknas. Sensitivitet beskriver sannolikheten för att identifiera alla faktiskt sjuka och specificitet beskriver sannolikheten för att identifiera faktiskt friska. Sensitivitet och specificitet har ett reciprokt förhållande – det vill säga om sensitiviteten för ett specifikt test ökar så minskar specificiteten och tvärtom (Macaskill 2023).

Beroende på vilket tillstånd man undersöker blir det olika viktigt att testet har hög sensitivitet respektive hög specificitet. I denna rapport, där vi söker efter ett test som kan identifiera skada i hjärnan efter trauma, är det i första hand viktigt med hög sensitivitet. Samtidigt innebär alltför låg specificitet att många utan skada i hjärnan efter trauma bedöms vara i behov av DT vilket innebär att man inte vinner så mycket på att göra testet då utgångspunkten inför biomarköranalysen är att alla patienter med positivt test ska gå vidare till DT. Relationen mellan sensitivitet och specificitet

bestäms av vilket tröskelvärde ("cutoff") man väljer för att anse att utfallet är positivt respektive negativt (se figur I2 nedan). Ett lågt tröskelvärde medför att sensitiviteten ökar men på bekostnad av specificiteten – och vice versa.



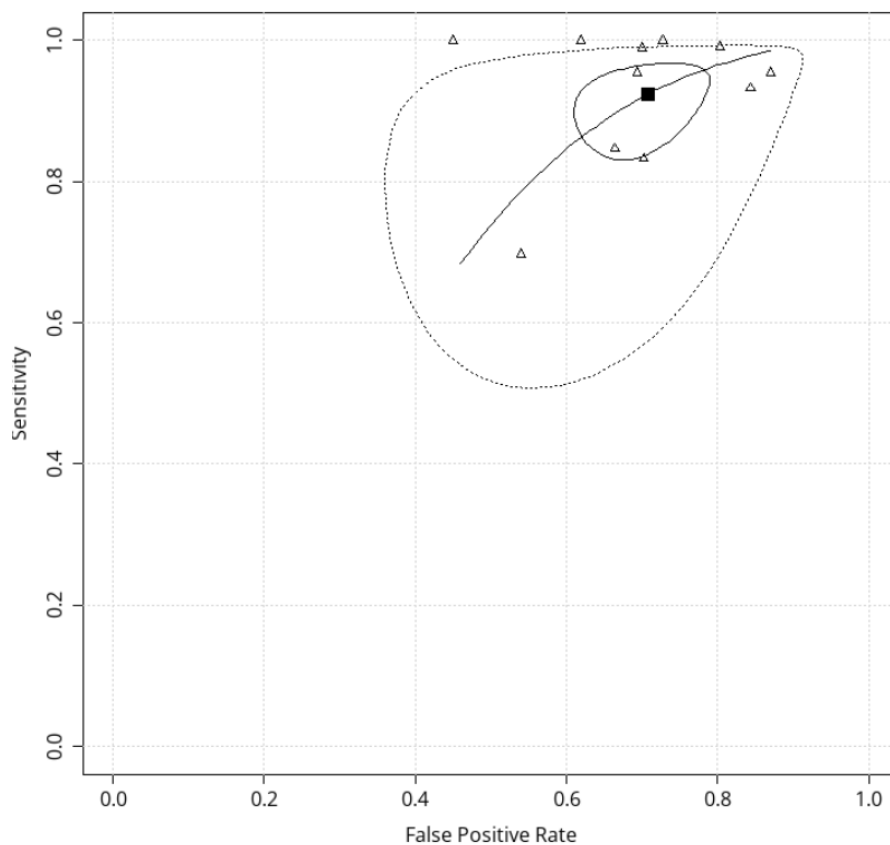
Figur I2. Illustration som visar hur tröskelvärdet påverkar andelen falskt negativt respektive falskt positivt utfall (negativt utfall på DT = CT-, positivt utfall på DT = CT+).

Relationen mellan sensitivitet och specificitet kan också beskrivas med en så kallad ROC-kurva ("Receiver Operating Characteristic") där olika värden för sensitivitet och specificitet plottas vid olika tröskelvärden i ett diagram där Y-axeln visar sensitivitet och x-axeln specificitet (eller oftare 1-specificitet som också kan anges som "andel falskt positiva").

Vid metaanalys av diagnostiska test finns olika metoder för att "lägga samman" resultat från flera olika studier. Om studierna använder samma (eller nästan samma) tröskelvärde lämpar det sig bäst att ta fram en så kallad "summary operating point" (svenska: punktestimat) som illustreras i ett sensitivitets/specificitetsdiagram. Vid beräkning av ett punktestimat beräknas ofta också en 95-procentig konfidsregion som med 95 procents säkerhet anger inom vilket område det "sanna" värdet ligger. Om konfidsregionerna för två olika punktestimat överlappar varandra bedöms de båda punktestimaten vara likvärdiga. Utöver konfidsregion brukar också en 95-procentig prediktionsregion anges. Denna region beskriver (med 95 % säkerhet) inom vilken region ett punktestimat vid en framtida studie förväntas landa (se figur I3).

Om studierna använder olika tröskelvärden rekommenderas i stället för punktestimat att "lägga samman" studiernas ROC-kurvor till en så kallad SROC- eller HSROC-kurva (Hierarchical Summary Receiver Operating Characteristic). Kurvans placering i diagrammet beskriver diagnostisk tillförlitlighet som är bättre ju närmre kurvan

ligger det övre vänstra hörnet. HSROC-kurva och punktestimat (inklusive konfidensregion och prediktionsregion) kan antingen redovisas i samma figur (se figur I3 nedan) eller i två separata figurer.



Figur I3: Exempel på HSROC-kurva med punktestimat (svart fyrkant) samt 95 % konfidensregion (heldragen linje) och 95 % prediktionsregion (streckad linje). Trekanterna illustrerar koordinater för enskilda studier som ingår i metaanalysen. X-axeln benämns "false positive rate" vilket är detsamma som "1-specificitet".

Appendix J: Översikt hälsoekonomiska artiklar

Författare År Land	Frågeställning, design	Kostnader	Effekt	Resultat	Kommentar
Ruan 2009 USA	Kan analys med S-100B bland vuxna med isolerad mild huvudskada och GCS score 15 föra till kostnadsbesparingar? Intervention: S-100B Jämförelse: Klinisk praxis utan S-100B Population: Vuxna med isolerad lätt huvudskada och GCS score 15 Design: Modellbaserad kostnadsanalys med beslutsträd Tidshorisont: Vårdeperiod Perspektiv: Sjukhusperspektiv	Resursanvändning på sjukhuset: Besök på akutmottagning, DT, S-100B, observation på akutmottagning, inläggning för kirurgi, återbesök på akutmottagning Enhetskostnader DT: USD 217 S-100B: USD 20	-	Kostnads- påverkan beror på nuvarande klinisk praxis för användning av DT. Om fler än 78% i patientgruppen screenas med DT i nuläget kan bred användning av S-100B minska sjukhusets kostnader.	Äldre amerikansk studie med begränsad relevans för svensk hälso- och sjukvårdskontext. Artikelns grundscenario omfattar att 11% i studiepopulationen visar förändringar i en DT och att 2% av dessa läggs in för observation.
Calcagnile 2016 Sverige	Innebär implementering av SNC:s riktlinjer för användning av S-100B minskade kostnader för DT och väntetid för patienter? Intervention: Användning av S-100B enligt riktlinjer Jämförelse: Användning av S-100B i klinisk praxis Population: Vuxna med lätt huvudskada och GCS score 14-15 utan andra riskfaktorer Design: Observationsstudie Tidshorisont: Vårdeperiod Perspektiv: Sjukhusperspektiv	Kostnader för S100B, DT och inläggning. Enhetskostnader DT: EUR 130 S-100B: EUR 21	-	En fullständig följsamhet till riktlinjer skulle minska kostnaden per patient med lätt huvudskada med EUR 32	Studien redovisade en följsamhet till riktlinjer som motsvarade 67%.

Zimmer 2023 Frankrike	Vilka är de kliniska och ekonomiska effekterna av att använda GFAP+UCH-L1 bland vuxna som kommer till akutmottagning med misstänkt huvudskada? Intervention: GFAP+UCH-L1 Jämförelse: a) Klinisk praxis för bedömning och S-100B inom 6h annars DT; b) Klinisk praxis för bedömning samt DT för alla Population: Vuxna med misstänkt mild huvudskada och GCS score 13-15 inom 12 timmar efter skada Design: Beslutsträd Tidshorisont: Vårdepisod Perspektiv: Hälso- och sjukvårdsperspektiv	Resursanvändning på sjukhuset: Besök på akutmottagning, DT, biomarkörtest, observation på akutmottagning, neurokirurgisk undersökning och behandling, återbesök på akutmottagning eller i primärvård. Enhetskostnader DT: EUR 102 S100B: EUR 32 GFAP+UCH-L1: EUR 32 (Listpris fanns för S-100B och GFAP+UCH-L1 antogs få samma pris)	Färre DT med GFAP+UCH-L1 upp till 12h a) S-100B upp till 6h därefter DT: 46 fler DT per 1000 patienter än GFAP+UCH-L1 b) DT för alla: 325 fler DT per 1000 patienter än GFAP+UCH-L1 Marginella skillnader i beräknat antal kvalitetsjusterade levnadsår (<0,3 QALY per 1000 patienter).	GFAP+UCH-L1 minskar användning av DT men det är små/inga skillnader i kostnader och hälsoutfall.	Resultaten bygger på en relativt komplex modell med många parametrar som har liten betydelse för resultat i huvud- och känslighetsanalyser.
Moya Torrecilla 2025	Vilka är kostnadskonsekvenser har en användning av GFAP+UCH-L1 bland vuxna som kommer till akutmottagning med misstänkt huvudskada? Intervention: GFAP+UCH-L1 Jämförelse: Klinisk praxis med DT Population: Vuxna med mild huvudskada och GCS score 13-15 Design: Budgetpåverkansanalys med beslutsträd Tidshorisont: Vårdepisod Perspektiv: Sjukhusperspektiv	Resursanvändning på sjukhuset: DT, observation på akutmottagning, inläggning, neurokirurgisk undersökning och behandling, återbesök på akutmottagning. Enhetskostnader DT: EUR 184 GFAP+UCH-L1: EUR 32	Andelen DT minskar från 93% i klinisk praxis till 62% med GFAP+UCH-L1	Biomarköranalys med GFAP+UCH-L1 före DT kan minska kostnaden per patient med knappt EUR 200 och en beräknad minskad vårdtid på knappt 2 timmar.	Klinisk praxis med hög användning av DT (93% bland alla med GCS 13-15), alltså även de med minimal huvudskada liknar skiljer sig från klinisk praxis såsom den beskrivs i två svenska studier (Calcagnile 2016, Faisal 2023). Det innebära att kostnadsbesparingen är mindre i en svensk hälso- och sjukvårdskontext.

HTA syd: Biomarkörer som stöd inför beslut om datortomografi vid lätt huvudskada hos vuxna

Rapport 2026:1

Tillgänglig via <https://vardgivare.skane.se/kompetens-utveckling/sakkunniggrupper/hta-syd/>

