

## **Nosokomielle bakterieinfektioner som konsekvens af endoskopiske undersøgelser**

(Nosocomial bacterial infections as a consequence of endoscopic investigation)

Examensarbete för 1-årig Magisterutbildning i medicinsk mikrobiologi, med inriktning mot smittskydd och vårdhygien, 15 hp

(Degree Project in 1 year Master programme in medical microbiology, with specialization in infection prevention and control, 15 hp)

Studentens namn

**Maria Skovbjerg**

Göteborg, Sverige 2021

Handledare: **John Eugenio Coia,**

Specialeansvarlig overlæge og

Klinisk Professor i Klinisk Mikrobiologi

Institution /Affilierung

**Sydvestjysk Sygehus/ Syddansk Universitet**

**SAHLGRENSKA AKADEMI**

**Background:** Flexible endoscopes are complex reusable devices with varying numbers of long thin channels, comprised of different materials. Due to their complexity, endoscopes are difficult to reprocess, therefore contamination can occur despite well-implemented reprocessing procedures. It is generally considered, that the risk of infection arising from endoscopy is relatively small, but there are studies that document both infections and pseudo-infections.

**Objective:** To identify evidence for nosocomial infections occurring due to endoscopic investigation. The search was limited to bacterial exogenous infections, transmission conditions and measures to prevent infection transmission. The purpose of the study was to find infection risks that may occur when using contaminated endoscopes and to identify measures to reduce that risk.

**Material and method:** The research question was addressed by a systematic literature study. A search strategy was developed and the search was performed in Pubmed, Embase and Web of science.

**Results:** The systematic review included 20 studies. The most common bacteria that cause infection / pseudoinfection are *Pseudomonas aeruginosa* and other *Pseudomonas* spp., *Mycobacterium* spp. including *Mycobacterium tuberculosis*, *Stenotrophomonas maltophilia* and *Burkholderia cepacia*. Most outbreaks resulted from inadequate reprocessing or defective flexible endoscopes. Less frequently, contamination occurred via endoscope washing machines, from the environment, and from improper handling. Measures to prevent infection transmission include improving the reprocessing procedure, using procedures that ensure earlier identification of defective endoscopes, maintaining the endoscope washing machines and monitoring via water samples from both the endoscopes and the endoscope washing machines. In addition, there were studies that recommended the use of sterilization or single use endoscopes.

**Conclusions:** The results indicated that contaminated endoscopes can cause both infections and pseudo-infections, but the correct incidence has not been accurately calculated due to apparent underreporting. The level of evidence for the included studies was low, highlighting the need for further research in the field.

**Baggrund:** Fleksible endoskoper er komplekse flergangsudstyr med lange tynde kanaler i vekslende antal, fremstillet af en kombination af forskellige materialer. Grundet deres kompleksitet er disse udstyr vanskelig at genbehandle, derfor kan kontaminerede endoskoper forekomme trods en velimplementeret genbehandlingsprocedure. Det formodes, at risikoen for at få en infektion i forbindelse med endoskopi er relativt lille, men der findes studier som dokumenterer både infektioner og pseudoinfektioner.

**Problemformulering og formål:** Hvilken evidens findes der om nosokomielle infektioner som konsekvens af de endoskopiske undersøgelser? Evidensen begrænses til bakterielle eksogene infektioner, transmissionsforholdene samt tiltag til forebyggelse af smitteoverførsel. Formålet med studiet er at afdække de eventuelle risici som kan forekomme ved anvendelse af et kontamineret endoskop samt at identificere mulige tiltag for at reducere smitterisici.

**Materiale og metode:** Problemformuleringen belyses ved hjælp af et systematisk litteraturstudie. Der blev udarbejdet en søgningsstrategi og søgningen udføres i databaserne Pubmed, Embase og Web of science.

**Resultater:** Den systematiske litteratursøgning gav 20 resultater. De hyppigste bakterier som forårsager infektion/pseudoinfektion er *Pseudomonas aeruginosa* og andre *Pseudomonas* spp., *Mycobacterium* spp. inklusiv *Mycobacterium tuberculosis*, *Stenotrophomonas maltophilia* og *Burkholderia cepacia*. De fleste udbrud skyldes utilstrækkelig genbehandling eller defekte fleksible endoskoper. Mindre hyppigt forekommer kontaminering via endoskopvaskemaskinerne, fra miljøet og fra håndteringen. Som tiltag for forebyggelse af smitteoverførsel kan nævnes forbedring af genbehandlingsproceduren, anvendelse af procedurer som sikrer tidligere identificering af defekte endoskoper, vedligeholdelse af endoskopvaskemaskinerne samt overvågning via vandprøver både for endoskoper og for endoskopvaskemaskiner. Yderligere er der studier som anbefaler anvendelse af sterilisation eller engangsendoskoper.

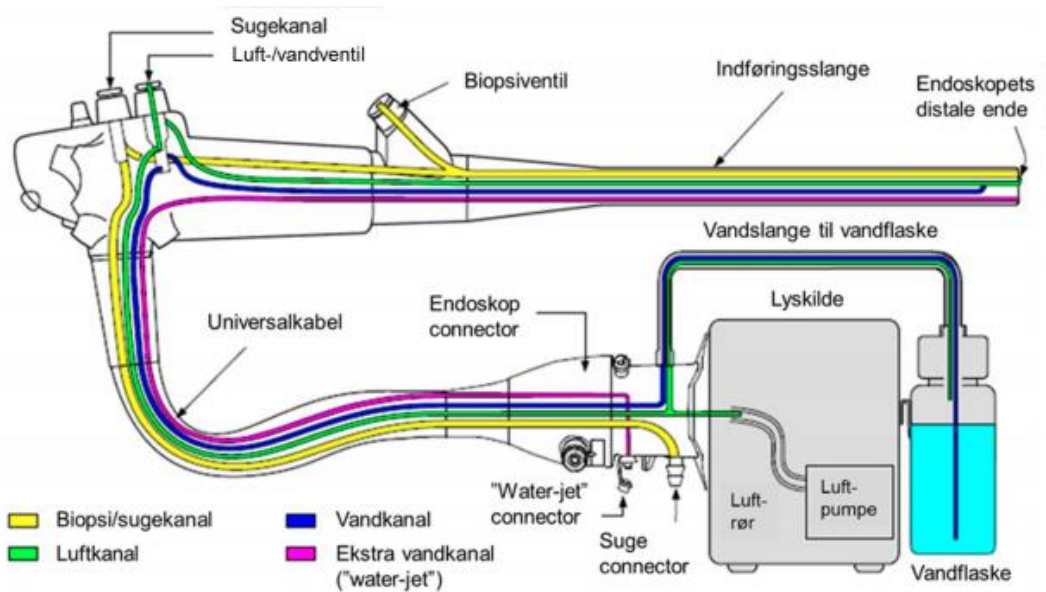
**Konklusion:** Resultaterne viser, at kontaminerede endoskoper kan forårsage både infektioner og pseudoinfektioner, men den rette incidens er ikke nøjagtigt beregnet grundet formodet underrapportering. Evidensniveauet for de inkluderede studier er lavt, hvilket tyder på behov for yderligere forskning på området.

## Indholdsfortegnelse

1. Baggrund .....	4
1.1 Fleksible endoskoper og genbehandlingskvaliteten .....	4
1.2 Endoskopiske undersøgelser og forekomsten af nosokomielle infektioner.....	6
2. Problemformulering og formål .....	9
3. Materiale og metode .....	9
3.1 Identifikation af søgeord og beskrivelse af søgestrategi samt inklusions- og eksklusionskriterier .....	9
3.2 Den systematiske litteratursøgning .....	10
4. Etik .....	20
5. Resultater .....	20
5.1 De hyppigste bakterier som forårsager infektion eller pseudoinfektion .....	20
5.2 Transmissionsforholdene .....	21
5.3 Tiltag til forebyggelse af smitteoverførsel.....	21
6. Diskussion .....	22
6.1 Diskussion af resultater .....	22
6.2 Metode diskussion .....	26
7. Konklusion .....	27
8. Takkeord.....	28
References.....	28
<b>Bilag 1.</b> Vandprøver fra fleksible endoskoper – resultater SVS.....	32
<b>Bilag 2:</b> Kvalitetsvurdering - Opsummeringstabel.....	33

## 1. Baggrund

Fleksible endoskoper (FE) er blandt de mest betydningsfulde opfindelser inden for medicin. De enkle enheder fra 1960'erne har nu udviklet sig til komplekse flergangsudstyr med lange tynde kanaler i vekslende antal (op til fire kanaler) - se fig. 1, fremstillet af en kombination af forskellige materialer og udstyret med kameraer og andre komplekse tilbehør.



Copyright Olympus Danmark A/S.

Kilde: De Nationale Infektionshygiejniske Retningslinjer for genbehandling af fleksible endoskoper

Figur 1. Schematisk tegning af et fleksibelt endoskop og dets tilbehør.

Men med denne stigning i kompleksiteten følger der stigende vanskeligheder med genbehandlingen, hvor hvert trin har sin betydning. De generelle principper for genbehandling af FE, som anbefalet både på nationalt og internationalt niveau, medfører følgende trin: forrensning (på undersøgelsesstuen), lækage test, manuel rengøring, desinfektion (high-level), skylning, tørring og opbevaring (1, 2).

### 1.1 Fleksible endoskoper og genbehandlingskvaliteten

De Nationale Infektionshygiejniske Retningslinjer for genbehandling af fleksible endoskoper (NIR) (2), med udgangspunkt i Spaulding's klassifikation, definerer krav til rengøring, desinfektion og/eller sterilisation ud fra hvilke type slimhinder/væv FE kommer i kontakt med (ikke sterile eller sterile hulrum/væv). Genbehandlingen af FE kræver både faciliteter samt oplært personale. På Sydvestjysk Sygehus (SVS) genbehandles FE decentraliseret både på endoskopiafsnit, hvor proceduren udføres

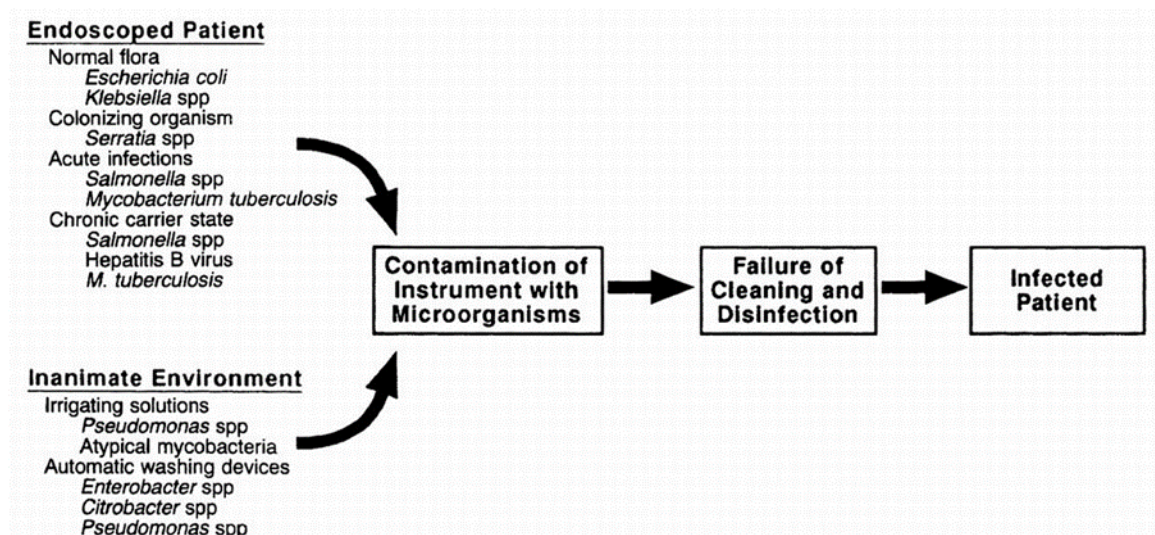
af dedikeret personale samt på andre afdelinger/ambulatorier, hvor genbehandling af FE udføres af plejepersonale. Der stilles krav til dokumentation for, at det personale der udfører genbehandling af fleksible endoskoper er tilstrækkeligt uddannet og vedligeholder deres uddannelse.

Genbehandling af endoskoper er vanskeligt pga. deres komplekse design, hvilket gør, at overflader nemt kan beskadiges og give anledning til biofilmdannelse. Derfor er kvaliteten af genbehandlingen yderst vigtig og for at sikre denne i sin helhed - fra manuel rengøring til tørring, opbevaring og håndtering, anbefaler NIR rutinemæssig kvalitetskontrol med vandprøver fra FE. Kontrollen gør det muligt at identificere og korrigere aktuelle systematiske procedurefejl. Implementering af rutinemæssige vandprøver indføres på SVS fra 2021, men allerede i november-december 2020 blev der foretaget stikprøvekontroller. Her blev vandprøver fra 47 endoskoper analyseret - svarende til halvdelen af alle endoskoper. Formålet med stikprøverne var at danne en baseline forud for implementeringen af den opdaterede retningslinje samt at facilitere implementeringen af andre nye kvalitetssikrende tiltag. Vandprøverne tages lige før endoskopets anvendelse og det tager nogle dage indtil svaret er klart, periode hvor endoskopet anvendes som vanlig. Resultaterne viste én formodet systematisk fejl forbundet med rengøring og desinfektion af sugekanalen i 20 endoskoper anvendt til gastrointestinale undersøgelser. I vandprøverne blev der fundet patientrelaterede bakterier, bakterier fra håndtering af endoskoperne samt andre bakterier (bilag 1). Der blev arbejdet konstruktivt med rengøring af sugekanalen og de kontaminerede endoskoper gennemgik en ekstraordinær genbehandlingsprocedure. Efterfølgende blev der sendt nye vandprøver, som viste at 15 endoskoper var rene. De resterende 5 endoskoper blev i samarbejde med Medicoteknisk afdeling sendt til tjek og evt. reparation hos den eksterne samarbejdspartner.

Desuden viser vandprøverne fund af bakterier som kan danne biofilm fx *acinetobacter* spp. og *pseudomonas* spp. Det er et kendt fænomen, at biofilm kan forekomme i sygehusmiljøet og består af bakterier af en eller flere arter, beskyttet af et lag selvproduceret slim - EPS (extracellular polymeric substances). En af de vigtigste egenskaber ved den mikrobielle biofilm er, at de hjemmehørende bakterier udviser en bemærkelsesværdig øget tolerance over for antimikrobielt angreb (desinfektionsmiddel eller antibiotika) (3). Desuden binder biofilmen væske og beskytter mod udtørring, varme, stråling og den mekaniske fjernelse. Pajkos *et al.* (4) mener, at forekomsten af biofilm ved FE tyder på en utilstrækkelig rengørings- og desinfektionsproces, som ofte associeres med defekte FE, specielt med ridsede overflader som favoriserer akkumulering af urenheder.

## 1.2 Endoskopiske undersøgelser og forekomsten af nosokomielle infektioner

Generelt set, er årsagen til den nosokomielle infektion multifaktoriel. Spach *et al.* (1) har forsøgt at illustrere kompleksiteten ved den nosokomielle transmission af mikroorganismer via endoskoper i et flow diagram som er præsenteret i figur 2.



Kilde: Spach *et al.* (1)

Figur 2. Flow diagram – den nosokomielle transmission af mikroorganismer via endoskoper

Ud fra flowdiagrammet observeres, at patientens egen flora samt mikroorganismene fra miljøet fungerer som reservoir for eventuel smitte, hvis genbehandlingsproceduren svigter. Desuden formodes, at den vigtigste risikofaktor for nosokomial smitte er antallet af mikroorganismer der findes i endoskopet eller væksten af biofilm. Ud over de nævnte faktorer findes der procedurerelaterede faktorer (fx invasive endoskopiske procedurer med vævsskade eller i sterilhulrum eller sterilt væv) samt patientrelaterede faktorer (fx kompromitteret immunstatus hos patienten (HIV), transplantationspatienter og immunsuppressiv behandling) og tilstedeværelsen af infektiøse foci (abscess og kolangitis) under en endoskopisk procedure (2).

I forbindelse med endoskopiske undersøgelser, kan smitteoverførsel inddeles i to kategorier ifølge Kovaleva *et al* (5):

- Eksogene infektioner: forårsages af mikroorganismer (fx *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* spp og mycobacteria) som overføres mellem patienter eller til en patient med ikke sufficient rengjorte fleksible endoskoper og tilbehør.

- Endogene infektioner: forårsages af patientens egne mikroorganismer (fx *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. and enterococci) i forbindelse med et større eller mindre traume af en slimhinde under endoskopien.

Desuden kan endoskop-associerede infektioner kategoriseres enten som en ægte infektion som skyldes krydskontaminering fra en anden patient, eller pseudoinfektion, hvor prøverne er forurenede med organismer til stede i endoskopet, men hvor patienterne ikke selv er inficeret (6). Denne klassificering understøtter inddelingen i to af de studier som rapporterer endoskop-associerede infektioner: outbreak report (udbrud rapportering) og pseudo-outbreak report (pseudo-udbrud rapportering).

De hyppigste infektioner som kan forekomme er fx bakteriæmi, urinvejsinfektioner, pneumoni, og tuberkulose.

Med henblik på bred orientering om problematikken gennemføres en indledende litteratursøgning. I PubMed gav en bred søgning efter Mesh terms - (cross infection[MeSH Terms]) AND (((endoscopy[MeSH Terms]) OR (cystoscopy[MeSH Terms])) OR ("Bronchoscopy"[Mesh])) 595 resultater, hvilket tyder på, at der findes publicerede studier på området. Heriblandt var der kun 5 systematiske reviews, publicerede i de sidste 10 år, men emnerne var ikke relevante ift. nuværende problematik. Blandt de 595 resultater var Rauwers *et al.* (7) med en tværsnitsundersøgelse som viste høj forekomst af kontaminede duodenoskoper, som blev anvendt i centrene for endoskopiske retrograd Kolangiopankreatografi (ERCP) i Holland. 15% af duodenoskoperne var kontaminede med resterende organisk materiale fra tidligere patienter. Disse resultater antyder, at genbehandlingen og proceskontrol proceduren ikke var tilstrækkelige og sikre. De mulige konsekvenser ved anvendelsen af kontaminede endoskoper blev ikke undersøgt.

Cystoskoper, bronkoskoper (og ureterskoper) er klassificeret i følge Spaulding som kritisk udstyr, som kræver rengøring og desinfektion med maksimal antimikrobiel effekt og aseptisk håndtering. Genbehandling af disse typer FE er også en udfordring. Sorbets *et al.*(8) har publiceret en case report i 2019 om et udbrud af urinvejsinfektioner med *Pseudomonas aeruginosa* efter ambulante cystoskopi, hvor der blev anvendt et beskadiget cystoskop forurenede med *Pseudomonas aeruginosa*. Vedrørende bronkoskopiske undersøgelser har Galdys *et al.* (9) publiceret et studie om et udbrud med multidrug-resistent *Pseudomonas aeruginosa* og *Klebsiella pneumoniae* (MDR organismer), hvor fund fra 19 ud af 23 patienter blev linket til et kontamineret bronkoskop. MDR organismerne blev fundet i bronkoskopet lumen samt ved luminal defekt. Desuden blev 10 ud af 19 patienter en del af MDR



organismer pseudo-outbreak. Studiet konkluderer, at mikrobiologisk overvågning samt visuel kontrol af bronkoskopet kan være med til at forebygge infektion og pseudo-infektion.

Selvom transmission af *hepatitis B-virus* (HBV) -infektion længe har været anerkendt som en potentiel risiko ved gastrointestinal endoskopi, har der været få tegn på nosokomial smitte efter sådanne procedurer. Birnie *et al.* (10) rapporterer et tilfælde af HBV næsten helt sikkert erhvervet ved endoskopi, hvor der blev anvendt endoskop, der blev genbehandlet på konventionel måde, men som var blevet brugt den foregående dag på en patient med blødende øsofagusvaricer, som var inficeret med HBV. Wu and Shen (11) har udført et review i 2010, hvor de har konkluderet at HCV- og HBV-transmission under GI-endoskopi kan forekomme, men det er heldigvis sjældent.

Formålet med genbehandlingen af FE er at fjerne alle mikroorganismene som har kontamineret FE og kan skade patienterne. Wendt and Kampf (12) har udført et studie, hvor der undersøges hvilke typer mikroorganismer der kan kontaminere bronkoskoperne samt i hvilket omfang disse kan inficere patienterne. Konklusionen var, at bakterierne kan kontaminere bronkoskopet og inficere patienten i høj grad, mens mycobacteria har en lav risiko for at kontaminere bronkoskopet men til gengæld en medium risiko for at inficere patienten. Til gengæld er risiko for kontaminering og infektion for kappe/enveloped vira medium og for ikke-kappe/non enveloped vira er lav.

FE er bredt anvendt til diagnostik og behandling. I betragtning af det store antal endoskopier der foretages, antages det, at risikoen for at få en infektion i forbindelse med endoskopi, er relativt lille(2). Men den faktiske forekomst af smitteoverførsel kan være underrapporteret fx pga. ukendte asymptomatiske infektioner eller ukendt tilknytning af infektioner med en tidligere udført endoskopi. Trods den lave risiko, findes der studier som dokumenterer både infektion samt pseudoinfektion specielt med bakterier og i mindre omfang med vira. Stikprøvekontrollerne på SVS viste, at trods en velimplementeret genbehandlingsprocedure, er der risiko for forekomst af kontaminerede endoskoper. Det er afgørende at afdække om disse fund udgør en smitterisiko eller hvor stor er risikoen for smitte under hensyntagen til, at i praksis er det ikke muligt at kontrollere genbehandlingskvaliteten før anvendelsen af hvert endoskop.

## 2. Problemformulering og formål

### **Hvilken evidens findes der om nosokomielle infektioner som konsekvens af de endoskopiske undersøgelser?**

På grund af opgavens omfang samt ressourcer (tid) begrænses nuværende studie til at finde *evidens* om de hyppigste inficerende mikroorganismer (herunder kun bakterier, hvor kontamineringsrisiko er højest), transmissionsforholdene og tiltag for forebyggelse af smitteoverførsel. *Nosokomielle infektioner* begrænses til eksogene infektioner og pseudoinfektioner. *Endoskopiske undersøgelser* begrænses til undersøgelser i sterile rum eller sterilt udført (bronkoskopi, cystoskopi og ureteroskopi).

Formålet med studiet er at afdække de eventuelle risici som kan forekomme ved anvendelse af et kontamineret endoskop samt at identificere mulige tiltag for at reducere smitterisici.

## 3. Materiale og metode

Som udgangspunkt er det problemstillingen, der er afgørende for valg af metode og materiale.

Nuværende problemstilling er formuleret som et typisk spørgsmål, som kan besvares ved hjælp af systematisk litteraturstudie. Desuden konstateres gennem arbejdet med den indledende litteratursøgning, at der findes en del artikler publiceret på området, men for at besvare nuværende problemformulering kræves der en systematisk søgning og i flere databaser. For at udelukke, at der allerede findes et publiceret systematisk review søges det i Cochrane database, hvis kerne er Cochrane reviews og meta-analyser, som opsummerer og fortolker resultater fra medicinsk forskning. Søgningen efter "(Bronchoscopy OR Cystoscopy OR Ureteroscopy) AND cross infections" gav 35 Cochrane reviews, men ingen kan besvare problemstillingen.

Et systematisk litteraturstudie har som formål at opnå en syntese af data fra tidligere gennemførte studier. Det bedste er at finde og inkludere al relevant forskning på det undersøgte område, men af praktiske og økonomiske årsager er det ikke altid muligt. Gennemførelsen af det systematiske litteraturstudie er med udgangspunkt i Forsberg og Wengstrøm (13).

### 3.1 Identifikation af søgeord og beskrivelse af søgestrategi samt inklusions- og eksklusionskriterier

For at identificere de relevante søgeord anvendes der PICO modellen, hvor P- population= patienter (humans), I – intervention = bronkoskopi, cystoskopi og ureteroskopi, C- comparison = ingen og O- outcome = nosokomielle infektioner (tabel 1).

Tabel 1: Søgningstrategien ifølge PICO modellen

Population	Intervention	Comparison	Outcome
Patienter over 18 år, som fik foretaget bronkoskopi, cystoskopi, ureteroskopi , uanset køn, og andre sygdomme	Endoscopy bronchoscopy, cystoscopy, ureteroscopy	ingen	Cross infection Nosocomial infections Hospital infection Disease outbreak

Søgningen vil hovedsageligt foregå i PubMed som er den mest benyttede af sundhedsvidenskabelige databaser. Resultaterne vil suppleres med søgninger i Web of science og Embase – begge multidisciplinary databaser med indgang til mange tidsskrifter.

Selve søgningstrategien blev drøftet med en bibliotekar, fordi det kræves at have kendskab til databasernes opbygning og anvendelse af søgetermer for at udføre en så effektiv som mulig søgning.

Inklusionskriterier: originalartikler hvor resultaterne er eksogene bakterielle infektioner/pseudoinfektioner som tilskrives kontaminerede endoskoper, artikler publiceret på engelsk i de sidste 20 år.

Eksklusionskriterier: guidelines eller konsensus dokumenter om bestemte sygdomme, originalartikler hvor endoskopiske undersøgelser ikke er specificeret som intervention (fx artikler som kun behandler dekontaminationsprocedurerne), originalartikler hvor endoskopiske undersøgelser sammenlignes med andre diagnostiske metoder og originalartikler med andet outcome fx antibiotika profylakse i forbindelse med endoskopiske undersøgelser.

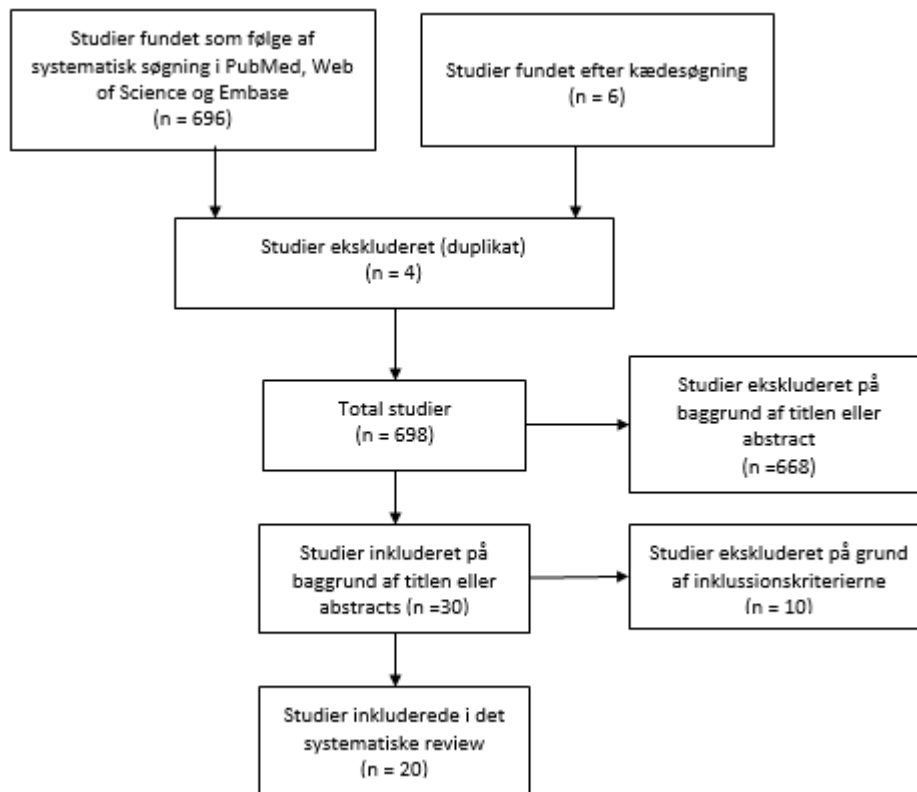
### 3.2 Den systematiske litteratursøgning

Den indledende søgning er meget fokuseret og udføres i PubMed efter MeSH terms. Den gav 78 resultater. Efterfølgende udføres i PubMed en udvidet søgning efter fritext og den gav 453 resultater. Supplerende søgninger i Web of Sciece gav 97 resultater og i Embase, efter ekskludering af Pubmeds resultater, gav 68 resultater. Efterfølgende foretages der en gradvis sortering efter titel, abstrakt og til sidst fuldttekst under hensyntagen til inklusions- og eksklusionskriterierne. Fundene suppleres med kædesøgning, hvilket gav yderligere 6 artikler.

Søgningerne blev udført i perioden 22-26 marts 2021.

Den systematiske litteratursøgning og dens resultater præsenteres i tabel 2.

Oversigt over den endelige søgningsresultat præsenteres i et flowdiagram- fig. 3



Figur 3. Flow diagram søgningsresultater

Tabel 2: Den systematiske litteratursøgning

Database	Resultater	Antal læste titler	Antal læste abstrakt	Antal læste artikler i fuldtekst	Antal artikler som ekskluderes samt årsag	Antal inkluderede artikler
<b>Pubmed/ Mesh terms</b> (((("Bronchoscopy"[Mesh]) OR ("Cystoscopy"[Mesh])) OR ("Ureteroscopy"[Mesh])) AND (((("Cross Infection/microbiology"[Mesh]) OR ("Cross Infection/prevention and control"[Mesh])) OR ("Disease Outbreaks/microbiology"[Mesh] OR "Disease Outbreaks/prevention and control"[Mesh] ))) Filters: English, Humans, from 2000 - 2021	78	78	14	4	2 artikler ekskluderes efter gennemlæsning (svarer ikke til inklusionskriterierne)	2
<b>Pubmed/ fritext</b> ((cross infection*) AND (endoscop*)) NOT (gastrointestinal endoscop*) AND ((humans[Filter]) AND (english[Filter])) Filters: English, Humans, from 2000 – 2021	453	453	96	12	4 artikler ekskluderes efter gennemlæsning (svarer ikke til inklusionskriterierne)	8
<b>Web of science</b> ((TOPIC: (cystoscopy) OR TOPIC: (bronchoscopy) OR TOPIC: (ureteroscopy)) AND ((TOPIC: (cross infection) OR TOPIC: (disease outbreaks)) Filters: LANGUAGE: (English) AND DOCUMENT TYPES: (Article), from 2000-2021	97	97	22	6	3 artikler ekskluderes efter gennemlæsning (svarer ikke til inklusionskriterierne)	3
<b>Embase</b> ((cystoscopy or bronchoscopy or ureteroscopy) and (hospital infection or cross infection or infection control)). Limit to (human and english language and exclude medline journals).	68	68	14	2	-	2

De inkluderede studier samt de aspekter som har betydning for besvarelse af nuværende problemformulering præsenteres i tabel 3. Studiernes rækkefølge er alfabetisk.

Kvaliteten af forskning og evidens inden for infektionshygiejne skal være robust nok til at kunne påvirke praksis, derfor skal de inkluderede studier kvalitetsbedømmes. Til dette formål anvendes ORION tjekliste (Outbreak Reports and Intervention Studies Of Nosocomial infection) (14) som indeholder 23 kriterier for kvalitetsbedømmelse. Et opsummeringstabel med kvalitetsvurderingen er præsenteret i bilag 2. For at muliggøre en vis vurdering af i hvilket omfang kriterierne i ORION tjekliste efterleves, anvendes det følgende graduering inspireret fra Center for Kliniske Retningslinjer (15):

++ **Alle eller de fleste** kriterier er opfyldt. Kriterier, der ikke er opfyldt, vil meget sjældent ændre undersøgelsens konklusioner.

+ **Nogle** kriterier er opfyldt. De kriterier, der ikke er opfyldt eller grundigt beskrevet, vil sjældent ændre studiets konklusioner.

÷ **Få eller ingen** kriterier er opfyldt. Undersøgelsens konklusioner kan meget vel ændres.

Denne graduering, sammenhold med evidensniveauet ifølge Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (16), afgør det endelige evidensniveau og tilføjes i tabel 3.

Tabel 3: Oversigt over inkluderede artikler, aspekter med betydning for besvarelse af problemformulering samt evidensniveauet

Reference	Studie type (land)	Type endoskop	Microorganism(er) og resistens	Transmissions forholdene	Antal inf./ pseudoinf.	Tiltag for smitteforebyggelse	Evidensniveau* / Graduering**	Noter (bemærkninger)
<b>Alipour et al. (2017)(17)</b>	Outbreak (Tyrkiet)	bronkoskop	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> – colistin resistent	Utilstrækkelig rengøring og desinfektion; tilstedeværelse af biofilm.	10/15	Rengøring og desinfektionsproceduren revideres og implementeres sterilisation med ethylene oxide (ETO).	4/++	-
<b>Behnia et al. (2010) (18)</b>	Pseudo-outbreak (USA)	bronkoskop	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Acinetobacter baumannii</i>	Utilstrækkelig desinfektion af bronkoskop samt cross kontaminering.	0/6	Forbedring af genbehandlingsproceduren (rengøring, opbevaring, transport og mikrobiologisk overvågning).	4/+	Tiden er upræcis både for start og slut af udbrud samt for interventioner.  Kun antibiogram, ingen typning.
<b>Botana-Rial et al. (2016) (19)</b>	Pseudo-outbreak (Spanien)	bronkoskop	<i>Pseudomonas putida</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	EVM og miljø	0/39	Rutinemæssige mikrobiologiske prøver.  Periodiske vedligeholdelse af bronkoskoper og EVM ifølge producenternes anvisninger samt implementering af korrekt håndtering.	4/++	-
<b>Corne et al. (2005) (20)</b>	Outbreak (Frankrig)	bronkoskop	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Defekte bronkoskoper (ridset biopsi kanaler)	4/16	Skift af biopsikanal.  Flergangs biopsitang udskiftes med engangs.  Mikrobiologisk overvågning af bronkoskoper.	4/++	-

<b>DiazGranados et al. (2009) (21)</b>	Cross-sectional (USA)	bronkoskop	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Defekt bronkoskop	2/11	Rutinemæssig vedligeholdelse af bronkoskoper.	4 <sup>1</sup> /++	Typning blev ikke foretaget på alle positive prøver. Mangler definition for konsekvenser efter bronkoskopi.
<b>El Shafie et al. (2003) (22)</b>	Pseudo-outbreak (Qatar)	bronkoskop	<i>Burkholderia cepacia</i>	Kontamineret rengøringsmiddel og miljø samt manglende afgræsning mellem rent og urent område i vaskerummet.	0/20	Rengøringsmidlet erstattes; implementering af nye tiltag for at forebygge kontaminering fra miljøet.	4/+	Kun antibiogram, ingen typning. Flere ændringer i procedurerne men effekten er ikke tydeligt præsenteret. Resultaterne blev kun delvis diskuteret ift generalisering samt i sammenhæng med aktuelle evidens.
<b>Galdys et al. (2019) (9)</b>	Outbreak (USA)	bronkoskop	<i>Pseudomonas aeruginosa MDR</i> <i>Klebsiella pneumoniae CR</i>	Defekt bronkoskop; biofilm dannelse.	9/10	Bedside rengøring (enzymatisk sæbe mod biofildannelse). Opbevaring (lodret). Overvågning via rutinemæssige vandprøver fra alle endoskoperne. Rutinemæssig vedligeholdelse af bronkoskoper.	4/++	Implementering af borescopy. WGS for nogle isolater.
<b>Gillespie et al. (2000) (23)</b>	Pseudo-outbreak (Stor Britanien)	bronkoskop	<i>Mycobacterium chelonae</i>	Kontamineret EVM. Mistænkes resistens for desinfektionsmiddel og biofilm dannelse.	0/2	Skift af desinfektionsmiddel (chlorine dioxide). Mikrobiologisk overvågning af skyllevand fra EVM (månedlig).	4/+	E-test ingen typning.



<b>Guimarães et al. (2016) (24)</b>	Pseudo-outbreak (Brasilien)	bronkoskop	<i>Mycobacterium abscessus</i> supsp <i>bolletii</i>	Utilstrækkelig rengøring og desinfektion. Mistænkt resistens for desinfektionsmiddel (glutaraldehyde) Vandkvaliteten	0/5	Skift af desinfektionsmiddel både til desinfektion af bronkoskop samt til desinfektion af EVM. Rørskift samt filterskift fra 5µm til 0,2 µm.	4/+	Der er ikke foretaget analyse af vandforsyning i starten af udbrud. Bronkoskoperne er ejet af lægerne og transporteres mellem sygehusene.
<b>Guy et al. (2016) (25)</b>	Case - control (Frankrig)	bronkoskop	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Defekt bronkoskop (sugeventil)	2/8	Forbedring af genbehandlingsproceduren (forkortelse af intervallet mellem anvendelse og genbehandling). Engangs bronkoskop om natten og i akutte situationer. Fokus på genbehandling, testning og periodisk skift af sugeventil.	4 <sup>2</sup> /++	Indekspersonen er ikke identificeret. Smitemåde mellem de to kontaminede bronkoskoper er ikke afklaret.
<b>Kirschke et al. (2003) (26)</b>	Outbreak (USA)	bronkoskop	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>	Defekt bronkoskop (fabrikationsfejl – løs biopsiport).	1/20	Fabrikanten har tilbagekaldt specifikke endoskopmodeller.	4/++	Typning (PFGE) ikke udført på alle positive prøver.
<b>Kumarage et al. (2019) (27)</b>	Outbreak (Stor Britanien)	ureterskop	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR	Defekter/ridser på ydre overflade af ureterskop. Dårlig compliance ift efterlevelse af gældende protokoller for rengøring og desinfektion; biofilm.	13/0	Anvendelse af single-use ureterskoper.	4/++	Typning (VNTR) Der blev ikke taget prøver fra miljøet.

<b>Larson et al. (2003) (28)</b>	Retrospektiv kohortestudie (USA)	bronkoskop	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Utilstrækkelig manuel rengøring; den maskinelle desinfektion blev udført i en EVM som ikke var kompatibel med bronkoskopet.	1/2	Forbedring af genbehandlingsproceduren (rengøring, anvendelse af kompatibel EVM). Undgå bronkoskopier på patienter mistænkte eller diagnosticerede med tuberkulose.	4 <sup>3</sup> /++	Der er ikke foretaget vandprøve fra selve bronkoskopet.
<b>Ramsey et al. (2002) (29)</b>	Retrospektiv kohortestudie (USA)	bronkoskop	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Defekt bronkoskop (Lækage test udføres ikke rutinemæssigt).	2/8	Forbedring af genbehandlingsproceduren , inklusiv implementering af lækage test.	4 <sup>4</sup> /++	Vandprøven fra den defekte bronkoskop var negativ for TB og den blev foretaget efter bronkoskopet blev steriliseret. En sygeplejerske er blevet smittet (aerosol)
<b>Rosengarten (2010) (30)</b>	Pseudo-outbreak (Israel)	bronkoskop	<i>Burkholderia cepacia</i>	Manglende filter på EVM.	0/3	Filter 0,2µm indsættes. Mikrobiologisk overvågning for at opdage tidligere cluster/trends.	4/++	-
<b>Seidelman et al. (2019) (31)</b>	Pseudo-outbreak (USA)	bronkoskop	<i>Mycobacterium avium</i>	EVM/ kvartal filterskift	0/8	Filterskift bør foregå afhængig af vandkvalitet og anvendelse (hyppighed) og ikke nødvendigvis som producenten anbefaler (baseret på brugstid). Overvågning af dyrkningssvar for kliniske prøver taget ved bronkoskopi.	4/+	Patienterne kunne have blevet koloniseret udenfor sygehuset pga forurenet forsyningsvand. Differentiering mellem infektion og kolonisering er en udfordring hos lungesyge patienter og dette kan påvirke studiets resultater.

<b>Shimono et al. (2008) (32)</b>	Outbreak (Japan)	bronkoskop	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	EVM (kontamineret detergent tank). Miljø kontaminering. Dårlig compliance ift. efterlevelse af protokoller for rengøring, desinfektion og håndtering.	5/?	Ombygning af EVM. Forbedring af genbehandling. Implementering af korrekt håndtering.	4/++	Bronkoskopet blev anvendt i anæstetiske procedurer ved thorax kirurgi.
<b>Sorbets et al. (2019) (8)</b>	Outbreak (Frankrig)	cystoskop	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Defekt cystoskop (ridset); biofilm	11/0	Fjernelse af det defekte cystoskop. Ambulante patienter skal informeres om risici for urinvejsinfektion og være opmærksomme på evt. symptomer efter cystoskopi.	4/++	Genotypning foretages kun for 3 patienter; udbrudsanalysen fastholder at cystoskopet var det eneste fælles punkt for de 11 patienter.
<b>Wendelboe et al. (2008) (33)</b>	Case-control (USA)	cystoskop	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Dårlig compliance ift. efterlevelse af producentens or best practice anbefalinger for rengøring, desinfektion, opbevaring og dokumentation. Miljø kontaminering.	7/0	Implementering af den nationale retningslinje for genbehandling af FE	3b/++	Typning foretages kun for 4 cases. Risikofaktorer identificeret: alder over 75, mand, ambulante besøg og cystoskopi foretaget af urolog Y (6 cases).

<b>Zhang et al. (2020) (34)</b>	Pseudo-outbreak (Kina)	bronkoskop	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<p>Udstyret anvendt til manuel genbehandling (tilslutningsrør).</p> <p>Dårlig compliance ift. efterlevelse af gældende protokoller for den manuelle genbehandling.</p> <p>Skyllevand - og miljø kontaminering; biofilm</p>	0/37	<p>Udskiftning af tilslutningsrør og implementering af strengere tørringsprotokoller.</p> <p>Hyppigere (månedlig) mikrobiologisk overvågning af vandprøver fra bronkoskoper og skyllevand.</p> <p>Filtre skift hver måned.</p> <p>Implementering af korrekt håndtering.</p>	4/+	<p>Risiko for indirekte kontaktsmitte blev ikke diskuteret.</p> <p>Manglende dokumentation om bronkoskoperne anvendelse.</p> <p>Forsyningsvand kvalitet er ikke afklaret.</p>
---------------------------------	------------------------	------------	-------------------------------	--	------	---	-----	---

EVM: endoskop vaskemaskine; MDR – multidrug resistant; CR - carbapenem resistant;

WGS: Whole genome sequencing; PFGE: Pulsed-field gel electrophoresis; VNTR: Variable number tandem repeat

\*Evidensniveauet ud fra Oxford Centre for Evidence-Based Medicine

\*\*gradueret inspireret fra Center for Kliniske Retningslinjer – bilag 2.

<sup>1</sup> DiazGranados: Studiet er ikke et cross-sectional studie som nævnt i metoden, men et outbreak report. Derfor er evidensniveauet 4.

<sup>2</sup> Guy: Metoden er ikke klare defineret, i studie nævnes både retrospektive kohortestudie samt case-control studie. Det er uvist om cases og kontrolpersoner er taget fra sammenlignelige populationer. Det er ikke tydeligt bevist, at kontrolpersoner ikke er cases. Confounders er ikke defineret og medinddraget i undersøgelsesdesign og analyse.

<sup>3</sup> Larson: De to grupper er ikke klart defineret (mangler den ikke-eksponerede gruppe); studiet er retrospektiv derfor er risiko for bias højere. Risk of disease er ikke beregnet.

<sup>4</sup> Ramsey: Studiet har elementerne som definerer en outbreak-report og ikke en kohorte studie. Mangler den ikke-eksponerede gruppe. Ingen beregning for risc.

#### 4. Etik

Etiske overvejelser ved udførelse af systematisk litteraturstudie er relevante i forhold til udvælgelse af de inkluderede studier samt præsentation af resultater (alle resultaterne skal præsenteres, inklusiv dem som ikke bakker op om forskerens mening) (13). Hele processen omkring søgningsstrategi og søgningsresultater er transparent i denne undersøgelse, hvilket sikrer at alle relevante fund inkluderes. Desuden er undersøgelsens spørgsmål formuleret meget åbent, hvilket betyder at der ikke søges fund som skal bekræfte en bestemt mening.

#### 5. Resultater

Formålet med nuværende studie er at finde *evidens* om de hyppigste inficerende mikroorganismer (herunder kun bakterier), transmissionsforholdene og tiltag til forebyggelse af smitteoverførsel. I alt blev der inkluderet 20 studier i dette systematiske litteraturstudie, publiceret i perioden fra 2000 til 2020. Der er god geografisk repræsentation med studier udført i Europa, Asien, Syd America og Mellemøsten men de fleste studier (8 studier) er udført i USA.

Den dominerede type studie er pseudo-outbreak report - 8 studier, efterfulgt af outbreak report – 7 studier, to case kontrol studier, to retrospektive kohortestudier og et cross-sectional studie. Studiepopulationen er repræsenteret af patienter – både indlagte og ambulante, som gennemførte bronkoskopi – 17 studier, cystoskopi- 2 studier og ureteroskopi- 1 studie. Kumuleret var der 67 patienter som blev inficeret og 210 patienter fik pseudoinfektion.

Fundene grupperes efter nuværende studies formål og præsenteres nedunder.

##### 5.1 De hyppigste bakterier som forårsager infektion eller pseudoinfektion

*Pseudomonas aeruginosa* og andre *Pseudomonas* spp.(12 studier), *Mycobacterium* spp. inklusiv *Mycobacterium tuberculosis* (5 studier) og *Stenotrophomonas maltophilia* (3 studier) og *Burkholderia cepacia* (2 studier) er de hyppigste bakterier. *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* og *Serratia marcescens* blev fundet sammen med en anden mikroorganisme i 3 studier. Det kan konstateres, at bakterierne stammer både fra patienterne samt fra miljøet.

Resultaterne vedrørende de fundne bakterier med referencer samt endoskope type præsenteres i tabel 4.

Tabel 4: De hyppigste bakterier som forårsager infektion eller pseudoinfektion

Mikroorganisme	Reference	Type endoskop
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> og <i>Pseudomonas putida</i>	(8, 9, 17, 19-21, 25-27, 32-34)	Bronkoskoper i 9 studier Ureteroskop/cystoskop i 3 studier
Mycobacteria ( <i>Mycobacterium chelonae</i> , <i>Mycobacterium abscessus</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Mycobacterium avium</i> )	(23, 24, 28, 29, 31)	Bronkoskoper i 5 studier
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	(18, 19, 25)	Bronkoskoper i 3 studier
<i>Burkholderia cepacia</i>	(22, 30)	Bronkoskoper i 2 studier
<i>Acinetobacter baumannii</i>	(18)	bronkoskop
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	(9)	bronkoskop
<i>Serratia marcescens</i>	(26)	bronkoskop

## 5.2 Transmissionsforholdene

Fundene vedrørende transmissionsforholdene grupperes i 4 kategorier og præsenteres i tabel 5. De fleste udbrud skyldes utilstrækkelig genbehandling af FE (8 studier) og defekte FE (8 studier). Mindre hyppige er endoskop vaskemaskinerne (EVM) samt kontaminering som forekommer fra miljø og håndtering.

Tabel 5: Transmissionforholdene

Transmissionsforhold	Reference
Utilstrækkelig rengøring og desinfektion samt mistanke om biofilmdannelse	(17, 18, 24, 27, 28, 32-34)
Defekte endoskoper/biofilmdannelse	(8, 9, 20, 21, 25-27, 29)
EVM	(19, 23, 28, 30-32)
Miljø og ukorrekt håndtering	(19, 22, 32-34)

## 5.3 Tiltag til forebyggelse af smitteoverførsel

Disse tiltag er relateret til transmissionsforholdene præsenteret ovenfor. I 8 ud af 20 studier fremgår det at rengøring, desinfektion og håndtering af endoskoper har en vigtig rolle i forebyggelse af kontaminering af FE, derfor skal der være protokoller/retningslinjer som beskriver processerne hele vejen igennem. Desuden skal personalet som håndterer FE være oplært i det. Andre tiltag er anvendelse af sterilisation og engangs FE. Blandt de fundne bakterier er *Pseudomonas aeruginosa* og *Mycobacterium chelonae* som er biofilm dannede.

Defekte FE er det næsthøypigste transmissionsforhold (fabrikationsfejl eller ridsede overflader), forekommer i 7 ud af 20 studier og det har medvirket i kontaminering med *Pseudomonas aeruginosa*,

*Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae* og *Stenotrophomonas maltophilia*. Metoderne til risikoreduktion omfatter anvendelse af lækagetest, visuel inspektion, engangsbiopsitang, overvågning via vandprøver fra FE, rutinemæssig vedligeholdelse eller anvendelse af engangs FE. Andre forslag er mere effektive og kostbare som fx borescopy som anbefalet af Galdys *et al.* (9). Biofilmdannelse konstateres som konsekvens både for utilstrækkelig genbehandling samt for defekte FE.

Resultaterne fra nuværende studie peger på EVM som tredje årsag til kontaminering af endoskoper, da det forekommer i 6 ud af 20 studier. Den periodiske vedligeholdelse af EVM, overvågning med vandprøver fra skyllevandet, den korrekte anvendelse af filtre samt kompatibiliteten mellem FE og EVM kan være med til at forebygge kontamineringen.

Ifølge 5 studier (14, 17, 27-29) kan kontaminering i miljøet også være med til at forurene FE med fx *Burkholderia cepacia* eller *Pseudomonas* spp. De generelle infektionshygiejniske forholdsregler som forebygger direkte og indirekte kontaktsmitte ved fx korrekt udført håndhygiejne, anvendelse og skift af handsker, adskillelse rent-urent, er vigtige tiltag i forebyggelse af kontaminering via miljøet.

Kontaminering med nontuberculous mycobacteria fx *Mycobacterium chelonae* og *Mycobacterium abscessus* forekommer i tre studier (23, 24, 31). Disse bakterier mistænkes for at være resistente for det anvendte desinfektionsmiddel (glutaraldehyd), for at kolonisere husholdnings- og kommunalt vand samt for at danne biofilm. De tre studier viser, at kontaminering med disse bakterier forebygges ved at sikre vandkvaliteten (korrekt anvendelse og skift af filtre) og evt. skift af desinfektionsmiddel.

## 6. Diskussion

### 6.1 Diskussion af resultater

Både Kenters *et al.*(35) og Corne *et al.*(20) præciserer, at kontaminede endoskoper er hyppige årsager til medicinsk udstyr relaterede nosokomielle infektioner, men disse infektioner er ikke nemt at identificere. Denne udfordring kunne løses på to måder ifølge Kenters *et al.*(35):

- Aktiv overvågning af infektioner
- Overvågning af FE og EVM via systematiske vandprøver (som anbefalet i NIR); ved fund af bakterievækst over grænseværdierne bør patienterne screenes.

Udbrudsanalysen i de inkluderede studier havde hovedsageligt udgangspunkt i den mikrobiologiske overvågning, hvorfra signaleres en ophobning af en bestemt mikroorganisme eller infektion i et bestemt tidsinterval. Det tyder på, at nosokomielle infektioner forbundet med endoskoper næsten ikke kan identificeres, medmindre de forekommer i clusters. Derfor er der risiko for, at enkelte

smittetilfælde ikke bliver opdaget. Den systematiske overvågning af vandprøver fra FE og EVM er ikke anvendt til identificering af infektioner som følge af endoskopiske undersøgelser. Den overvågning har andre vigtige roller: det er en dokumentation for genbehandlingskvalitet som NIR også fastholder og kan være nyttige til at detektere kilden til forurening og forebygge sandsynligvis adskillige krydskontamineringer hos andre patienter, der vil gennemgå procedurer med FE(36).

Nuværende resultater bekræfter, at de inficerede bakterier er en blanding af bakterier fra patienter og miljøet, ligesom de bakterier som er fundet i stikprøven på SVS (bilag 1). Desuden viser resultaterne en hyppig forekomst af *Pseudomonas* spp. og mycobacteria som kan forårsage infektion eller pseudo-infektion ved bronkoskopi. Et tidligere review udført i 1993 af Spach *et al.* (1) peger på de samme bakterier. Samtidig identificerer Spach *et al.* (1) de 3 dominerende transmissionforhold: utilstrækkelig rengøring og desinfektion, EVM og den manglende mulighed for at udføre korrekt genbehandling af ventiler og kanaler pga endoskopets design. De første to transmissionsforhold er også aktuelle fund i nuværende studie, mens det sidste formodes ikke at være mindre aktuelt da endoskopets design har forbedret sig gennem de sidste 30 år.

Det tyder på, at typning af bakterier er en udfordring. For det første anvendes der forskellige metoder fra antibiogram(18) og E-test(23) til Variable number tandem repeat - VNTR (27), Pulsed-field gel electrophoresis - PFGE (26) og Whole genome sequencing -WGS (9). Det kan konstateres, at disse metoder bevæger sig fra at være mindre præcise som fx antibiotype – en epidemiologisk markør med lav diskriminerings evne for *Pseudomonas aeruginosa*, som gradvis og progressiv kan ændre resistens (16) til VNTR, PFGE og WGS som sikre bedre differentiering af de bakterier som forekommer samtidig fra forskellige kontamineringskilder. For det andet viser fundene, at det ikke er praktisk muligt at få typning på alle de positive prøver. Eksempelvis i Sorbets (8) studie har det kun været muligt at genotype 3 ud af 11 positive prøver, hvilket kan give en vis usikkerhed om alle tilfælde var identiske og tilknyttet det samme udbrud. I denne situation har den epidemiologiske analyse konstateret, at alle 11 patienter havde den defekte cystoskop til fælles, derfor var alle en del af udbruddet.

Resultaterne viser, at i alt blev der inficeret 67 patienter mens 210 patienter fik pseudoinfektion grundet anvendelse af kontaminede FE, men disse tal skal tolkes med forsigtighed pga. udfordringer forbundet med at definere, hvornår infektionerne/pseudoinfektionerne er relateret til FE (21, 31). I virkeligheden er det som har stor betydning for patienterne konsekvenserne af disse infektioner eller pseudoinfektioner. Eksempelvis kan resultatet af bronkoskopirelaterede infektioner være dramatisk,



især hos kritisk syge patienter mens pseudoinfektionerne associerede med forurenedede bronkoskoper fører til unødvendige diagnostiske og terapeutiske interventioner herunder unødvendig antibiotisk behandling fx i Botana–Rial *et al.* (19) studie fik 21 patienter unødvendig antibiotisk behandling samt forsinkelse af andre planlagte behandlinger.

Gennem analysen af transmissionsforholdene kan det konstateres, at disse er kontekst afhængige og resultaterne viser variationer i fx den måde genbehandlingen foregår (manuel eller EVM desinfektion), hvilke desinfektionsmidler anvendes og hvad er det generelle infektionshygiejniske niveau, når forebyggelse af krydskontaminering skal analyseres. Desuden konstateres rutiner/anbefalinger som er lokalt gældende fx i Brasilien, hvor bronkoskoperne er ejet af lægerne og transporteres mellem sygehusene og hermed øges risiko for smittespredning mellem sygehusene (24) eller i Larson *et al.* (28) studie hvor der anbefales, at patienter med mistænkt eller diagnosticeret tuberkulose ikke bronkoskoperes. Denne anbefaling vil formentligt ikke passe i den danske kontekst, hvor NIR anbefaler, at patienterne behandles ens, fordi genbehandlingsproceduren sammen med de generelle infektionshygiejniske forholdsregler skal sikre afbrydelse af smitteveje uanset patienternes smittestatus.

Trods en grundig udbrudsanalyse konstateres studier, hvor ikke alt kunne belyses. Eksempelvis i Guy *et al.* (25) studie blev indekspersonen ikke identificeret eller i Kumarage *et al.* (27) studie, hvor der ikke kunne forklares, hvorfor i vandprøverne taget fra ureterskopets indre kanaler blev fundet *Pseudomonas aeruginosa* MDR når skadet er på ureterskopets ydre overflade.

Tiltagene for forebyggelse af smitteoverførsel strækker sig fra de basale - som de generelle infektionshygiejniske forholdsregler, til anbefaling om sterilisation eller anvendelse af engangsendoskoper. Sterilisationen synes at være en god mulighed, men proceduren er afhængig af kvaliteten på rengøring og desinfektion (37) or nuværende studie viser, at den hyppige transmissionsforhold er associeret til utilstrækkelig rengøring og desinfektion. Samtidig, ifølge Pajkos (4), favoriserer utilstrækkelig rengøring og desinfektion biofilmdannelsen, hvilken kan også være med til at kompromittere sterilisationen(38). Det tyder på, at sterilisation kun kan anbefales, når kvaliteten for rengøring og desinfektion er sikret. Vedrørende engangsendoskoper, har deres kvalitet tidligere været kritiseret af dem som udfører endoskopier, men eksempelvis fandt nylige undersøgelser, der sammenlignede fleksible ureterskoper til engangsbrug med fleksible genanvendelige ureterskoper til behandling af nyresten, at der ikke er signifikante forskelle i resultater inklusive procedurens varighed, stenstørrelse og komplikationsrater (27). På bronkoskopi området har Mouritsen *et al.* (39) undersøgt cost-benefit-analysen af genanvendelige vs. fleksible

bronchoskoper til engangsbrug og resultatet antyder fordele ved brugen af fleksible bronchoskoper til engangsbrug med hensyn til omkostningseffektivitet, krydskontaminering og ressourceudnyttelse.

Studiepopulationen i nuværende undersøgelse er repræsenteret af patienter – både indlagte og ambulante, som gennemførte bronkoskopi – 17 studier, cystoskopi - 2 studier og ureterskopi - 1 studie. Det observeres, at bronkoskopiske undersøgelser dominerer resultaterne mens cystoskopiske undersøgelser er ikke ret meget repræsenteret. Sorbets *et al.*(8) har også bemærket problematikken og de mener, at risikoen for patientkontaminering gennem cystoskopi er dårligt kendt. Sorbets præciserer også, at urinvejsinfektioner efter cystoskopi med FE forekommer hos 2% til 21,2% af patienter. Man kan dog antage, at denne hyppighed kan være undervurderet fordi det er vanskeligt at følge op på ambulante patienter og i betragtning af, at urinvejsinfektioner kategoriseres ofte som almindelige infektioner og blev ikke altid registreret.

Resultaterne viser, at ved bronkoskopiske undersøgelser konstateres *Pseudomonas* spp. som de hyppigste bakterier og blandt dem forekommer *Pseudomonas aeruginosa* i 11 studier. Vedrørende invasive infektioner (pneumonia or bakteriæmia) som konsekvens af eksponering for en kontamineret bronkoskop med *Pseudomonas aeruginosa*, mener Robertson *et al.* (40), at risiko ligger mellem 9% og 25%.

Det kan konstateres, at både for cystoskopier og bronkoskopier er det vanskeligt at identificere den præcise incidens. Ud over undervurdering og alt afhængig af kontekst (land) kan frygten for retssager påvirke i hvilken grad et udbrud/pseudo-udbrud gøres offentlig og hermed anerkendes at fx genbehandlingen er utilstrækkelig eller der blev anvendt defekte FE. Af denne grund kan formodes en vis grad af underrapportering af infektioner eller pseudoinfektioner.

Der tegner sig et billede af, at for at komme nærmere på den rigtige incidens af infektioner associerede med FE er det nødvendigt at udføre prospektive studier, hvor patientens status og risikofaktorer kendes fra begyndelse og hvor patienterne monitoreres for infektioner efter endoskopier. Samtidig skal der sikres korrekt genbehandling af FE samt monitorering af FE og EVM. Udover det understreger Robertson *et al.* (40), at det er vigtigt at have et opsporing system eller en dokumentationsform som skal facilitere opsporingsarbejdet.

Fremtidens FE bør designes og bygges i tæt samarbejde mellem sygehusene – som skal stille krav om FE kvalitet samt genbehandlingsniveau, og producenterne både for FE, EVM og desinfektionmidler.

Resultaterne og konklusionen fra nuværende studie vil drøftes sammen med de afdelinger/ambulatorier, hvor der udføres endoskopier for at øge kompetenceniveauet og forståelsen af de konsekvenser som kan forekomme ved anvendelse af evt. kontamineret FE. Desuden vil det være relevant, at undersøge mulighederne for en eventuel overvågning af de mikrobiologiske svar tilhørende de prøver som tages i forbindelse med endoskopier. Samtidig vil den nye viden integreres i andre infektionshygiejniske tiltag som foregår på SVS. Eksempelvis, på nuværende tidspunkt implementeres det flere tiltag for at forebygge urinvejsinfektioner og blandt dem er udførelse af årsagsanalyse for de konstaterede tilfælde. Det er vigtigt, at cystoskopi og ureteroskopi medtænkes i denne analyse, da de kan udgøre et risikofaktor.

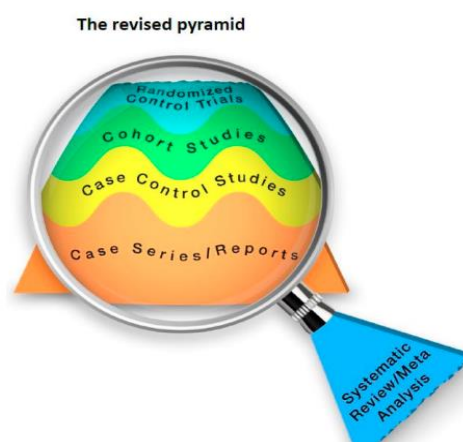
## 6.2 Metode diskussion

Denne systematiske litteratursøgning med den præsenterede søgningsstrategi som blev drøftet med en bibliotekar kan ikke sikre, at søgningen har været udtømmende som Forsberg og Wengström anbefaler (13). Trods dette faktum, de 20 inkluderede studier synes at være relevante for at kunne give svar på problemformuleringen. Desværre måtte det konstateres, at blandt de inkluderede studier dominerer pseudo-outbreak og outbreak report (15 studier) - to typer studier som placeres på det næstsidste niveau i evidenspyramiden (41), hvor evidensniveauet er lavt og risiko for bias er næststørst som præsenteret i fig. 4. Af den grund vil konklusionen bygges på et relativt usikkert videnskabeligt grundlag. Selvom evidensniveauet er lavt, mener Stone (14), at udbrudsrapporteringerne er nødvendige og vigtige for at generere hypoteser eller beskrive nye fænomener/situationer som vil danne grundlag for ny forskning.



Kilde: Cochrane

Figur 4. Evidenspyramiden



Kilde: Cochrane

Figur 5. Evidenspyramiden revideret

De resterende 5 studier skulle have været placeret højere i evidenspyramiden, men efter en grundig vurdering blev deres niveau ændret som det forekommer i tabel 3 (se fodnoter). Denne situation er ikke ukendt i udarbejdelse af systematiske litteraturstudier, fordi evidenspyramiden i virkeligheden ser ud som præsenteret i fig. 5 (41).

På det infektionshygiejniske område er en generel udfordring at designe og udføre studie med høj evidens fx RCT, fordi det vil være uetisk at undersøge patienterne med et kendt kontamineret FE.

I forhold til at vurdere interventionens effektivitet kan det konstateres, at udbrudsrapporteringerne har begrænset værdi, fordi der som regel er flere interventioner som sættes i gang simultant, hvilket gør det besværligt at identificere hvad gør hvad.

Som nævnt i baggrunden er årsagen til nosokomielle infektioner multifaktorielt. De fleste inkluderede studier nævner de potentielle confounders, men der udføres ingen justeringer (se bilag 2).

## 7. Konklusion

Formålet med studiet er at finde evidens om nosokomielle infektioner som konsekvens af de endoskopiske undersøgelser. Evidens begrænses i denne undersøgelse til at identificere de hyppigste inficerende mikroorganismer (herunder kun bakterier), transmissionsforholdene og tiltag for forebyggelse af smitteoverførsel. Der blev gennemført et systematisk litteraturstudie og resultaterne viser, at kontaminerede FE kan forårsage både infektioner og pseudo-infektioner men den præcise incidens er ikke nøjagtigt beregnet grundet formodet underrapportering. De hyppige bakterier er *Pseudomonas aeruginosa* og andre *Pseudomonas* spp.(12 studier), *Mycobacterium* spp. inklusiv *Mycobacterium tuberculosis* (5 studier) og *Stenotrophomonas maltophilia* (3 studier). De fleste udbrud skyldes utilstrækkelig genbehandling af FE (8 studier) og defekte FE (8 studier).

Mindre hyppige er EVM samt kontaminering som forekommer fra miljø og håndtering.

Transmissionsforholdene er kontekstafhængige. Som tiltag for forebyggelse af smitteoverførsel kan nævnes forbedring af genbehandlingsproceduren, anvendelse af procedurer som sikrer tidligere identificering af defekte FE, vedligeholdelse af EVM samt overvågning via vandprøver både for FE og for EVM. Yderligere er der studier som anbefaler anvendelse af sterilisation eller engangsendoskoper. En særlig risiko udgør nontuberculous mycobacteria, som mistænkes for at være resistent for nogle desinfektionsmidler samt for at danne biofilm og kolonisere vandforsyningen. Anvendelse af korrekte filtre samt overvågning af vandkvaliteten kan være med til at forebygge kontaminering med disse bakterier.

Evidensniveauet for de inkluderede er lavt derfor er konklusionen bygget på et relativt usikkert videnskabeligt grundlag, hvilket tyder på behov for yderligere forskning på området.

## 8. Takkeord

For fint samarbejde en særlig tak til de afdelinger/ambulatorier, hvor der udføres endoskopiske undersøgelser. Tak til mikrobiologisk afdeling, hvor analysen af vandprøver blev sat i gang. Til min vejleder tak for de gode råd som jeg fik hele vejen igennem udarbejdelse af projektet.

## References

1. Spach DH, Silverstein FE, Stamm WE. Transmission of infection by gastrointestinal endoscopy and bronchoscopy. *Ann Intern Med.* 1993;118(2):117-28.
2. Institut SS. Nationale Infektionshygiejniske Retningslinjer for genbehandling af fleksible endoskoper. 2019.
3. Tolker-Nielsen T. *Pseudomonas aeruginosa* biofilm infections: from molecular biofilm biology to new treatment possibilities. *APMIS Suppl.* 2014(138):1-51.
4. Pajkos A, Vickery K, Cossart Y. Is biofilm accumulation on endoscope tubing a contributor to the failure of cleaning and decontamination? *J Hosp Infect.* 2004;58(3):224-9.
5. Kovaleva J, Peters FT, van der Mei HC, Degener JE. Transmission of infection by flexible gastrointestinal endoscopy and bronchoscopy. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(2):231-54.
6. Breathnach AS, Taylor IK, Mitchison HC, Shrestha TL. Pseudo-infection with non-viable *Mycobacterium tuberculosis* following bronchoscopy. *J Infect.* 1997;35(3):321-2.
7. Rauwers AW, Voor In 't Holt AF, Buijs JG, de Groot W, Hansen BE, Bruno MJ, et al. High prevalence rate of digestive tract bacteria in duodenoscopes: a nationwide study. *Gut.* 2018;67(9):1637-45.
8. Sorbets E, Evrevin M, Jumas-Bilak E, Masnou A, Lotthé A, Thuret R, et al. An outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* urinary tract infections following outpatient flexible cystoscopy. *Am J Infect Control.* 2019;47(12):1510-2.
9. Galdys AL, Marsh JW, Delgado E, Pasculle AW, Pacey M, Ayres AM, et al. Bronchoscope-associated clusters of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2019;40(1):40-6.
10. Birnie GG, Quigley EM, Clements GB, Follet EA, Watkinson G. Endoscopic transmission of hepatitis B virus. *Gut.* 1983;24(2):171-4.
11. Wu H, Shen B. Health care-associated transmission of hepatitis B and C viruses in endoscopy units. *Clin Liver Dis.* 2010;14(1):61-8; viii.

12. Wendt C, Kampf B. Evidence-based spectrum of antimicrobial activity for disinfection of bronchoscopes. *J Hosp Infect.* 2008;70 Suppl 1:60-8.
13. C. F, Y. W. Att göra systematiska litteraturstudier. Bokförlaget Natur och Kultur. 2008.
14. Stone SP, Cooper BS, Kibbler CC, Cookson BD, Roberts JA, Medley GF, et al. The ORION statement: guidelines for transparent reporting of outbreak reports and intervention studies of nosocomial infection. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(4):282-8.
15. Retningslinjer CfK. Checklister ved bedømmelse af litteratur.
16. Medicine OCfE-B. Levels of Evidence 2009.
17. Alipour N, Karagoz A, Taner A, Gaeini N, Alipour N, Zeytin H, et al. Outbreak of Hospital Infection from Biofilm-embedded Pan Drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, Due to a Contaminated Bronchoscope. *J Prev Med (Wilmington).* 2017;2(2).
18. Behnia. Pseudo-outbreak of *Stenotrophomonas maltophilia* and *Acinetobacter baumannii* by a contaminated bronchoscope in an intensive care unit. *Tanaffos.* 2010;9(3):44-9.
19. Botana-Rial M, Leiro-Fernández V, Núñez-Delgado M, Álvarez-Fernández M, Otero-Fernández S, Bello-Rodríguez H, et al. A Pseudo-Outbreak of *Pseudomonas putida* and *Stenotrophomonas maltophilia* in a Bronchoscopy Unit. *Respiration.* 2016;92(4):274-8.
20. Corne P, Godreuil S, Jean-Pierre H, Jonquet O, Campos J, Jumas-Bilak E, et al. Unusual implication of biopsy forceps in outbreaks of *Pseudomonas aeruginosa* infections and pseudo-infections related to bronchoscopy. *J Hosp Infect.* 2005;61(1):20-6.
21. DiazGranados CA, Jones MY, Kongphet-Tran T, White N, Shapiro M, Wang YF, et al. Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infection associated with contamination of a flexible bronchoscope. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30(6):550-5.
22. El Shafie SS, Al Sattar HA, Al Khal AL, Al Suob H, Estinosa W. Nosocomial *Burkholderia cepacia* Pseudo-Outbreak Due to Contaminated "Savlon" in the Bronchoscopy Unit. *Qatar Medical Journal.* 2003;2003(1).
23. Gillespie TG, Hogg L, Budge E, Duncan A, Coia JE. *Mycobacterium chelonae* isolated from rinse water within an endoscope washer-disinfector. *J Hosp Infect.* 2000;45(4):332-4.
24. Guimarães T, Chimara E, do Prado GV, Ferrazoli L, Carvalho NG, Simeão FC, et al. Pseudo-outbreak of rapidly growing mycobacteria due to *Mycobacterium abscessus* subsp *bolletii* in a digestive and respiratory endoscopy unit caused by the same clone as that of a countrywide outbreak. *Am J Infect Control.* 2016;44(11):e221-e6.

25. Guy M, Vanhems P, Dananché C, Perraud M, Regard A, Hulin M, et al. Outbreak of pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia* infections related to contaminated bronchoscope suction valves, Lyon, France, 2014. *Euro Surveill.* 2016;21(28).
26. Kirschke DL, Jones TF, Craig AS, Chu PS, Mayernick GG, Patel JA, et al. *Pseudomonas aeruginosa* and *Serratia marcescens* contamination associated with a manufacturing defect in bronchoscopes. *N Engl J Med.* 2003;348(3):214-20.
27. Kumarage J, Khonyongwa K, Khan A, Desai N, Hoffman P, Taori SK. Transmission of multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* between two flexible ureteroscopes and an outbreak of urinary tract infection: the fragility of endoscope decontamination. *J Hosp Infect.* 2019;102(1):89-94.
28. Larson JL, Lambert L, Stricof RL, Driscoll J, McGarry MA, Ridzon R. Potential nosocomial exposure to *Mycobacterium tuberculosis* from a bronchoscope. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24(11):825-30.
29. Ramsey AH, Oemig TV, Davis JP, Massey JP, Torok TJ. An outbreak of bronchoscopy-related *Mycobacterium tuberculosis* infections due to lack of bronchoscope leak testing. *Chest.* 2002;121(3):976-81.
30. Rosengarten D, Block C, Hidalgo-Grass C, Temper V, Gross I, Budin-Mizrahi A, et al. Cluster of pseudoinfections with *Burkholderia cepacia* associated with a contaminated washer-disinfector in a bronchoscopy unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(7):769-71.
31. Seidelman JL, Wallace RJ, Iakhiaeva E, Vasireddy R, Brown-Elliott BA, McKnight C, et al. *Mycobacterium avium* pseudo-outbreak associated with an outpatient bronchoscopy clinic: Lessons for reprocessing. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2019;40(1):106-8.
32. Shimono N, Takuma T, Tsuchimochi N, Shiose A, Murata M, Kanamoto Y, et al. An outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections following thoracic surgeries occurring via the contamination of bronchoscopes and an automatic endoscope reprocessor. *J Infect Chemother.* 2008;14(6):418-23.
33. Wendelboe AM, Baumbach J, Blossom DB, Frank P, Srinivasan A, Sewell CM. Outbreak of cystoscopy related infections with *Pseudomonas aeruginosa*: New Mexico, 2007. *J Urol.* 2008;180(2):588-92; discussion 92.
34. Zhang Y, Zhou H, Jiang Q, Wang Q, Li S, Huang Y. Bronchoscope-related *Pseudomonas aeruginosa* pseudo-outbreak attributed to contaminated rinse water. *Am J Infect Control.* 2020;48(1):26-32.
35. Kenters N, Huijskens EG, Meier C, Voss A. Infectious diseases linked to cross-contamination of flexible endoscopes. *Endosc Int Open.* 2015;3(4):E259-65.
36. Kovaleva J, Meessen NE, Peters FT, Been MH, Arends JP, Borgers RP, et al. Is bacteriologic surveillance in endoscope reprocessing stringent enough? *Endoscopy.* 2009;41(10):913-6.

37. Institut SS. Nationale Infektionshygiejniske retningslinjer for genbehandling af steriliserbart medicinsk udstyr 2019.
38. Almatroudi A, Tahir S, Hu H, Chowdhury D, Gosbell IB, Jensen SO, et al. Staphylococcus aureus dry-surface biofilms are more resistant to heat treatment than traditional hydrated biofilms. *J Hosp Infect.* 2018;98(2):161-7.
39. Mouritsen JM, Ehlers L, Kovaleva J, Ahmad I, El-Boghdadly K. A systematic review and cost effectiveness analysis of reusable vs. single-use flexible bronchoscopes. *Anaesthesia.* 2020;75(4):529-40.
40. Robertson P, Smith A, Mead A, Smith I, Khanna N, Wright P, et al. Risk-assessment-based approach to patients exposed to endoscopes contaminated with *Pseudomonas* spp. *J Hosp Infect.* 2015;90(1):66-9.
41. Cochrane. Introduction to Cochrane and Cochrane Rehabilitation.



## Bilag 1. Vandprøver fra fleksible endoskopier – resultater SVS

Indikator for	Bakterie fund i vandprøver	
Patientrelaterede bakterier (fra svælg- og tarmsystem) *	Gram-positive kokker	Forskellige, ikke identificeret
	Gram-negative stave	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Enterobacter cloacae</i> Enterobakterier forskellige
	Gram-positive stave	<i>Corynebacterium</i> spp.
Bakterier fra håndtering af endoskop, proces og omgivelser*	Gram-negative stave	<i>Pseudomonas</i> spp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Agrobacterium radiobacter</i> <i>Chryseobacterium</i> spp. <i>Serratia marcescens</i> <i>Chromobacterium</i> spp. <i>Sphingobacterium multivorum</i>

\*kan være kontaminering fra personalets hænder

**Bilag 2: Kvalitetsvurdering - Opsummeringstabel**

Kriterie / Studie	Alipour et al. (2017)	Behnia et al. (2010)	Botana-Rial et al. (2016)	Corne et al. (2005)	DiazGranados et al.	El Shafie et al. (2003)	Galdys et al. (2019)	Gillespie et al. (2000)	Guimarães et al. (2016)	Guy et al. (2016)	Kirschke et al. (2003)	Kumarage et al. (2019)	Larson et al. (2003)	Ramsey et al. (2002)	Rosengarten (2010)	Seidelman et al. (2019)	Shimono et al. (2008)	Sorbets et al. (2019)	Wendelboe et al. (2008)	Zhang et al. (2020)	
<b>Title &amp; Abstract</b>	X	X	X	X	X	X		IR	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>Introduction</b>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Background																					
Type of paper	X	X	X	X	X	X	X	IR	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Dates	X	-	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Objectives	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>Methods / Design</b>	X	X	X	X	X	X	X	IR	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Participants	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Setting	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Interventions	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Culturing & Typing	X	-	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Infection-related outcomes	X	IR	IR	X	X	IR	X	IR	IR	X	IR	X	X	X	IR	IR	X	X	X	X	IR
Economic outcomes	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Potential Threats to internal validity	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	IR	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	-	(X)	(X)	(X)	X	-	-
Sample size	IR	IR	IR	IR	IR	IR	IR	IR	IR	IR	IR	IR	IR	IR	IR	IR	IR	IR	IR	IR	IR
Statistical methods	IR	IR	IR	IR	X	IR	IR	IR	IR	IR	IR	IR	IR	IR	IR	IR	IR	IR	IR	IR	IR
<b>Results</b>	X	-	-	X	X	-	X	X	X	X	X	X	X	X	IR	X	X	X	X	IR	-
-Recruitment																					
-Outcomes & estimation	IR	IR	IR	IR	X	IR	IR	IR	X	X	IR	IR	IR	X	IR	IR	IR	X	X	X	IR
-Ancillary analyses	IR	IR	IR	IR	IR	IR	IR	IR	IR	IR	IR	IR	IR	IR	IR	IR	IR	IR	IR	IR	IR
-Adverse events	X	-	X	-	X	X	X	-	-	IR	IR	IR	IR	IR	IR	-	IR	IR	IR	IR	IR
<b>Discussion</b>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
- Interpretation																					
-Generalisability	X	X	X	X	X	X	X	X	-	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	(X)
-Overall evidence	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>Gradering *</b>	++	+	++	++	++	+	++	+	+	++	++	++	++	++	++	+	++	++	++	++	+

X: kriterie opfyldt; - : kriterie ikke opfyldt; IR: ikke relevant; (X) ingen justering af confounders

\* Gradering inspireret fra Center for Kliniske Retningslinjer:

- ++ **Alle eller de fleste** kriterier er opfyldt. Kriterier, der ikke er opfyldt, vil meget sjældent ændre undersøgelsens konklusioner
- + **Nogle** kriterier er opfyldt. De kriterier, der ikke er opfyldt eller grundigt beskrevet, vil sjældent ændre studiets konklusioner
- ÷ **Få eller ingen** kriterier er opfyldt. Undersøgelsens konklusioner kan meget vel ændres.