

Die Fähigkeit von zwei Chlordioxid-Produkten, Humane Papillomaviren auf endokavitären Ultraschallsonden und Nasopharyngoskopen zu inaktivieren

Craig Meyers¹, Janice Miller¹, Richard Robinson²

¹ Department of Microbiology and Immunology, Pennsylvania State College of Medicine, Hershey, Pennsylvania

² Department of Microbiology and Molecular Biology, Brigham Young University, Provo, Utah

■ Zusammenfassung

Die sexuelle Übertragung ist die häufigste Form der Verbreitung des Humanen Papillomavirus (HPV). Es besteht jedoch auch eine reale Gefahr für iatrogene HPV-Infektionen. Obwohl sie von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassen und von der World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology (WFUMB) empfohlen wurden, haben verschiedene Desinfektionsmittel, darunter solche, die Glutaraldehyd und *o*-Phthalaldehyd enthalten, eine unzureichende Wirkung bei der Inaktivierung von HPV gezeigt. Andere Methoden wie UV-C-Strahlung und konzentriertes Wasserstoffperoxid haben sich als sehr wirksam bei der Inaktivierung von infektiösen HPV erwiesen.

Schlüsselwörter

- viruzide Desinfektionsmittel
- Verbreitung
- Humanes Papillomavirus
- Immunabwehr
- Papillomavirus
- Pathogenese
- Reinfektion
- Virusklassifikation

In dieser Studie wird gezeigt, dass auch zwei Chlordioxid-Verfahren sehr wirksam HPV inaktivieren können. Ein wichtiger Unterschied zu anderen Studien besteht darin, dass hier das infektiöse Virus im Gegensatz zum Suspensionstest oder unter Verwendung eines Keimträgers direkt auf endokavitären Ultraschallsonden und Nasopharyngoskopen getrocknet wurde und somit ein

realistischeres System zum Nachweis der Desinfektionswirkung validiert wurde.

■ Summary

The ability of two chlorine dioxide chemistries to inactivate human papillomavirus-contaminated endocavitary ultrasound probes and nasendoscopes

Sexual transmission is the most common pathway for the spread of Human papillomavirus (HPV). However, the potential for iatrogenic HPV infections is also real. Even though cleared by the Food and Drug Administration and recommended by the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology, several disinfectants including glutaraldehyde and *o*-phthalaldehyde have shown a lack of efficacy for inactivating HPV. Other methods such as ultra violet C and concentrated hydrogen peroxide have been shown highly effective at inactivating infectious HPV. In this study, two chlorine dioxide systems are also shown to be highly efficacious at inactivating HPV. An important difference in these present studies is that as opposed to testing in suspension or using a carrier, we dried the infectious virus directly onto endocavitary ultrasound probes and nasendoscopes, therefore, validating a more realistic system to demonstrate disinfectant efficacy.

Keywords: **antiviral agents · dissemination · human papillomavirus · immune responses · papillomavirus · pathogenesis · reinfection · virus classification**

Korrespondierender Autor:

Craig Meyers
Department of Microbiology
and Immunology
Pennsylvania State College of
Medicine
Hershey, PA 17036.

Email: cmeyers@
pennstatehealth.psu.edu

Interessenkonflikt:

Die Studie wurde gefördert von Tristel Solutions Limited, UK. Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) besteht.

Manuskriptdaten/Zitierweise:

Dieser Artikel ist eine deutsche Übersetzung der englischen Originalpublikation. Nachgedruckt aus: Meyers C, Milici J, Robison R. The ability of two chlorine dioxide chemistries to inactivate human papillomavirus-contaminated endocavitary ultrasound probes and nasendoscopes. *J Med Virol.* 2020;1-5. <https://doi.org/10.1002/jmv.25666>

Zitierweise der deutschen Übersetzung:

Die Fähigkeit von zwei Chlordioxid-Produkten, Humane Papillomaviren auf endokavitären Ultraschallsonden und Nasopharyngoskopen zu inaktivieren. *Hyg Med* 2020; 45(10): D129-D133

■ 1 Einleitung

Das Humane Papillomavirus (HPV) ist ein kleines, unbehülltes DNA-Virus von dem es mehr als 200 identifizierte Typen gibt. Diese Typen werden entweder als Hochrisikotypen aufgrund ihrer Mitwirkung an Krebserkrankungen in Bereichen wie Gebärmutterhals, Gebärmutter, Kopf und Hals oder als Niedrigrisikotypen, die benigne Kondylome oder Warzen verursachen, klassifiziert. Die Typen 16 und 18 werden als Hochrisikotypen eingestuft und sind nachweislich die weltweit häufigsten Typen [1], auf die eine große Zahl von Krebserkrankungen des Gebärmutterhalses, der Gebärmutter, des Afters sowie des Kopfes und Halses zurückzuführen sind [2, 3]. Die sexuelle Übertragung auf oralen oder penetrierenden Wegen ist in der wissenschaftlichen Literatur umfassend dokumentiert und Einrichtungen des Gesundheitswesens, wie der National Health Service (NHS) und die Centers for Disease Control and Prevention (CDC), weisen auf das entsprechende Risiko hin [4, 5]. Allerdings ist die potenzielle Übertragung durch Infektionsträger im Gesundheitswesen durch unzureichende Desinfektionsmethoden ein Anlass zur Besorgnis, Diskussion und Auseinandersetzung geworden. Klinische Bereiche, in denen Untersuchungen, Diagnosestellungen oder Behandlungen mithilfe von Instrumenten durchgeführt werden, die in Körperöffnungen eingeführt werden, in denen HPV 16 und 18 vorhanden sind, stellen gleichermaßen ein Risiko für Behandler und Patienten dar. Abteilungen für Geburtshilfe, Gynäkologie und Notfallmedizin sind Beispiele für Bereiche, in denen Geräte wie zum Beispiel endokavitäre transvaginale Ultraschallsonden, Kolposkope und Spektula zur Untersuchung des Gebärmutterhalses eingesetzt werden und somit mit HPV kontaminiert sein können [6–11]. Darüber hinaus besteht bei medizinischen Instrumenten wie Endoskopen, die in HNO-Abteilungen verwendet werden, ebenfalls ein Risiko für eine HPV-Kontamination.

Die Aufbereitungsleitlinien für transvaginale Ultraschallsonden der World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology (WFUMB) empfehlen Desinfektionsmittel, die unter anderem folgende Bestandteile enthalten: 2,4% bis 3,2% Glutaraldehyd

(GTA), *o*-Phtalaldehyd (OPA), 7,5% Wasserstoffperoxid, 0,5% Bleichmittel, UV-C-Strahlung (UVC) mit 200 bis 280 nm und Chlordioxid [12]. Eine frühere Arbeit der Autoren, bei der Tests mit UV-C-Strahlung von 253,7 nm, 0,525% und 0,87% Bleichmittel und 31,5% beschalltem Wasserstoffperoxid durchgeführt wurden, hat die Wirksamkeit dieser Desinfektionsmittel bei der Inaktivierung von HPV 16 und 18 nachgewiesen [13–15]. Sofern nur HPV 16 getestet wurde, wurde die Desinfektion mit 0,55% OPA oder 2,4% oder 3,4% GTA nicht erreicht [13–15]. Die Autoren waren daher der Ansicht, dass der nächste logische Untersuchungsschritt die Prüfung von Chlordioxid wäre, wie in den oben erwähnten Leitlinien empfohlen. Auf diese Chlordioxid-Produkte wird in den Desinfektionsleitlinien für die Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, wie etwa denen des ENT UK [16], und in der offiziellen Zeitschrift der italienischen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde [17] verwiesen. Veröffentlichte Studien zeigen den weltweiten Einsatz von Chlordioxid-Produkten in Ländern wie Großbritannien, Australien, Neuseeland und Singapur auf [18–21]. Diese Abhandlung befasst sich mit der wissenschaftlichen Untersuchung der adäquaten Desinfektion von Medizinprodukten, die mit HPV kontaminiert sind. Untersucht wurde dabei die Wirksamkeit zweier Chlordioxid-Produkte gegen HPV.

In diesem Fall wurde für den Test der beiden Chlordioxid-Lösungen gegen HPV 16 und HPV 18 ein anderer Ansatz verwendet als in früheren Studien, in denen die Wirksamkeit in Suspensions- oder Keimträgertests bewertet wurde. Im Rahmen dieser Studie wurden reale Medizinprodukte (endokavitäre Ultraschallsonden und Nasopharyngoskope) mit dem Virus kontaminiert, um die Desinfektion möglichst praxisnah durchzuführen.

■ 2 Materialien und Verfahren

2.1 Zellkultur und Virusproduktion

HaCaT-Zellen wurden in Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) kultiviert, das mit 10% fötalem Rindereserum (FBS), 0,025 mg/ml Gentamicin und 0,11 mg/ml Natriumpyruvat supplementiert wurde. Wie in früheren Veröffentlichungen beschrieben, wurden primäre humane Keratinozyten aus

Vorhautbeschneidungen bei Neugeborenen isoliert [22, 23]. Das Human Subjects Protection Office (HSPO) des Institutional Review Board (IRB) des Penn State University College of Medicine überprüfte, ob gemäß den institutionellen Richtlinien und den Bestimmungen der geltenden Bundesverordnungen eine Überprüfung des Studiendesigns vonnöten ist. Man entschied, dass für diese Studie keine formelle Überprüfung durch das IRB erforderlich sei, da keine menschlichen Teilnehmer im Sinne der Bundesvorschriften beteiligt sind. Die Keratinozyten wurden im Kulturmedium 154 kultiviert, das mit einem Supplement für humanes Keratinozytenwachstum (HKGS) (Cascade Biologics Inc, Portland, OR) ergänzt wurde. Wie zuvor dargelegt, wurden immortalisierte Keratinozyten, die durchgehend HPV-Episome aufweisen, in Medium E mit 3T3-J2-Fütter-Zellen kultiviert und in RAFT-Zellkultursystemen gezüchtet, um ein Virus zu produzieren [22, 23]. Ausgereifte Viruspartikel wurden nach 20 Tagen aus dem Gewebe geerntet [24–26]. Die RAFT-Zellkultursysteme wurden abgeerntet und das Virus wurde, wie bereits erwähnt, mittels Homogenisierung in Phosphatpuffer (5 mM Na-Phosphat; pH 8; 2 mM MgCl₂) isoliert [22, 23]. Alle Viruspräparate für Konzentrations- und Infektiositätsassays wurden 1 Stunde lang bei 37 °C mit Benzonase (375 U) behandelt, um eventuell vorhandene nicht-enkapsidierte virale Genome zu entfernen. Die Proben wurden auf 1M NaCl angepasst und bei 4 °C für 10 Minuten bei 10.500 RCF zentrifugiert, um Zellrückstände zu entfernen.

2.2 Virus-Titer

Um das Virusgenom freizusetzen, wurden 10 ml eines Viruspräparats in 200 ml HIRT-DNA-Extraktionspuffer (400 mM NaCl/10 mM Tris-HCl, pH 7,4/10 mM EDTA, pH 8,0) mit 2 ml 20 mg/ml Proteinase K und 10 ml 10%igem Natriumdodecylsulfat für 2 Stunden bei 37 °C resuspendiert. Die DNA wurde mittels Phenol-Chloroform-Extraktion gefolgt von einer Ethanol-fällung und Resuspension in 20 ml TE-Puffer aufgereinigt. Die Titer wurden mittels eines auf der quantitativen Polymerasekettenreaktion (qPCR)-basierenden DNA-Enkapsidierungsbestimmung unter Verwendung eines Qiagen

Quantitect SYBR Green PCR-Kits ermittelt [23]. Die Amplifikation des viralen Genom-Targets wurde unter Verwendung der zuvor beschriebenen E2-Primers gegenüber einer Standardkurve mit 10-facher serieller Verdünnung von 10^8 bis 10^4 Kopien pro ml durchgeführt [23]. Für Infektionsassays wurden HaCaT-Zellen in 24-Well-Platten mit 50.000 Zellen pro Well zwei Tage vor der Infektion ausgesät. Die Verbindungen wurden vor dem Hinzufügen zu den Zellen mit Virus und Medium von insgesamt 500 μ l gemischt. Sofern nicht anders angegeben, wurde eine Multiplizität der Infektion (MOI) von 10 Partikeln pro Zelle verwendet.

Das Virus wurde mit den Zellen 48 Stunden lang bei 37 °C inkubiert, und die Messenger-RNA wurde mit einem Qiagen RNAeasy Kit geerntet.

2.3 Vorbereitung der Instrumente

Als Instrumente wurden (a) Nasopharyngoskope und (b) endokavitäre Ultraschallsonden getestet. Der Virussuspension wurde eine organische Belastung (Anschmutzung) von 5% FBS hinzugefügt und über die Länge des Einführteils jedes Geräts verteilt, was dem Abschnitt des Instruments entspricht, der mit dem Patienten in Kontakt kommt. Die inokulierten Instrumente wurden in einem Laminar-Flow-Schrank 30 Minuten lang bzw. so lange, bis sie trocken waren, getrocknet.

2.4 Desinfektionsmittel

Bei den beiden verwendeten Chlordioxid-Desinfektionsmitteln handelte es sich um folgende Produkte: (a) ein System aus drei Tüchern (Tristel Trio Wipes System) und (b) ein Chlordioxid-Produkt in einem Schäumer (Tristel Duo).

Die Fähigkeit jedes Mittels, authentische HPV 16 und 18 zu inaktivieren, wurde separat geprüft. Als Positivkontrolle wurde Natriumhypochlorit in der vom Hersteller empfohlenen Konzentration von 0,87% (8.700 ppm) verwendet (Pure Bright Germicidal Ultra Bleach, KIK International). Die Verwendung dieser Kontrolle basierte auf ihrer zuvor sowohl in Suspensions- als auch in Keimträgertests nachgewiesenen Wirksamkeit gegen HPV 16 und 18 [14, 15]. Zur Kontrolle der Virusausbeute

nach dem Antrocknen auf der Sonde wurden einige Sonden nicht mit Desinfektionsmittel behandelt, und das Virus wurde wie nachfolgend beschrieben abgetragen und auf seine Infektiosität getestet. Alle Desinfektionsmittel wurden gemäß der Gebrauchsanweisung des Herstellers verwendet.

2.5 Desinfektionsverfahren

Die endokavitäre Ultraschallsonde und das Nasopharyngoskop wurden mithilfe des dreistufigen Tuchsystems (Tristel Trio Wipes System) desinfiziert. Dieses umfasst ein Preclean Wipe zur Reinigung der Instrumente, ein Sporidical Wipe zur Desinfektion des Instruments mit einer Einwirkzeit von 30 Sekunden und ein Rinse Wipe, mit dem sämtliche chemischen Rückstände entfernt werden sollen. Dieses Verfahren entspricht den Standard-Leitlinien für die Wiederaufbereitung semikritischer Medizinprodukte, welche einen Reinigungs-, einen Desinfektions- und einen Spülschritt vorsehen.

Das zweite Set der endokavitären Ultraschallsonden (Siemens) wurde desinfiziert, indem sie zunächst mit einem Wischtuch vorgereinigt wurden, um die Entfernung von Ablagerungen des Ultraschallgels, welche nach einer klinischen Anwendung auf der Sonde vorhanden sein würden, nachzubilden. Das Instrument wurde danach mit zwei Hüben aus dem Schäumer (Tristel Duo) desinfiziert, die mit einem fusseelarmen Duo Wipe aufgetragen wurden, wobei für eine wirksame Desinfektion eine Einwirkzeit von 30 Sekunden angewendet wurde.

Für die Tests wurden außerdem Nasopharyngoskope (Karl Storz Medical Supplies) verwendet, die gleichermaßen mit dem Tristel Duo und dem Duo Wipe behandelt wurden, wobei jedoch keine vorausgehende Reinigung durchgeführt wurde. Durch das Weglassen des Reinigungsschrittes sollte ein Worst-Case-Szenario, bei dem der Reinigungsschritt möglicherweise versäumt wird, oder der Fall, dass nach der Reinigung Verunreinigungen auf dem Instrument verbleiben, simuliert werden.

Nach der Behandlung wurde ein basisches Neutralisationsmittel (7% Glycin) verwendet, um die mit Chlordioxid behandelten Instrumente zweimal abzuspülen und abzukratzen, wonach sie

zweimal mit Phosphat-gepufferter Salzlösung (PBS) gewaschen wurden, um verbleibende Chlordioxidreste zu verdünnen und weitere Reaktionen zu stoppen. Alle Proben wurden gefiltert und dreimal mit HaCaT-Zellmedium gewaschen sowie, wie zuvor beschrieben, auf ihre Infektiosität hin untersucht [15].

Alle Tests zur Desinfektionswirksamkeit wurden in dreifacher Ausführung mit separaten Chargen des Virus durchgeführt.

2.6 HPV-Infektiositätsassay

Die Infektion wurde mittels eines zuvor beschriebenen RT-qPCR-basierten Infektiositätsassays für E1^{E4} Transkriptionsstufen analysiert [23]. Das gespleißte E1^{E4}-Transkript wurde mit Primern amplifiziert, die spezifisch für das gespleißte Transkript sind. Die HPV 16 und 18 Infektiositätsassays wurden, wie in früheren Veröffentlichungen beschrieben, mithilfe von HaCaT-Zellen durchgeführt [22, 23]. Eine vollständige Virusinaktivierung galt als erreicht, wenn Infektiositätstests nach der Desinfektion gleichwertige oder höhere C_t -Werte als nicht-infizierte Kontrollen aufwiesen.

3 Ergebnisse

Die Chlordioxid-Lösungen waren unter Einbeziehung einer Anschmutzung (5% FBS) in der Lage, eine >99,99%ige Reduktion der Infektiosität von HPV 16 und 18 zu erreichen (Grafik 1). Die Reduktion ist vergleichbar mit der von 0,87% Natriumhypochlorit. Die Unterschiede in den \log_{10} -Reduktionswerten der einzelnen Tests mit dem gleichen Virustyp und bei verschiedenen Virustypen lassen sich auf unterschiedliche Ausgangstitere zurückführen.

Die Wirksamkeit von Chlordioxid gegen HPV 16 ähnelte der von Natriumhypochlorit in der von den Autoren früher durchgeführten Studie. Der Unterschied besteht darin, dass die früheren Tests anhand eines Suspensionstests durchgeführt wurden, bei dem das Virus mit dem Desinfektionsmittel in einer Lösung gemischt wurde und nicht, wie in der vorliegenden Studie, indem das Virus direkt auf die Instrumente aufgebracht wurde.

Jedoch ermöglichte dieses Vorgehen die Bestimmung der Unterschiede in der Wirksamkeit verschiedener chemischer Gruppen: Alkohole (Ethanol,

Isopropanol), Aldehyde (GTA, OPA), Phenol und Oxidationsmittel (mit Silber versetzte Peressigsäure, Natriumhypochlorit, Chlordioxid) [14].

■ 4 Diskussion

Diese Studie berichtet über die ersten Ergebnisse von zwei Verfahren, die die praxisübliche Desinfektion von mit nativen HPV 16 und HPV 18 kontaminierten Medizinprodukten simulieren. Diese Ergebnisse stärken die früheren Arbeiten der Autoren, die zeigen, dass oxidierende Chemikalien, darunter Wasserstoffperoxid, mit Silber versetzte Peressigsäure, Natriumhypochlorit [13, 15, 27] und jetzt Chlordioxid, sowohl HPV 16 als auch HPV 18 wirksam inaktivieren.

Diese Ergebnisse zeigen, dass ein manuelles Verfahren für die Desinfektion HPV-kontaminierter Instrumente verwendet werden kann, die einer Desinfektion mittels Eintauchens, Hitze oder Strahlung möglicherweise nicht standhalten würden. Die für die vorliegende Studie untersuchten endokavitären Ultraschallsonden (Siemens) und Nasopharyngoskope (Karl Storz Medical Supplies) sind repräsentativ für diese Art von Medizinprodukten, wobei jedes Instrument individuelle Kurven, Kanten und Vertiefungen aufweist, die Einfluss auf das geeignete Desinfektionsverfahren haben können.

Darüber hinaus, und dies ist noch wichtiger, bieten beide Chlordioxid-Desinfektionsmittel eine Lösung insbesondere für mobile/transportable Medizinprodukte, die im ambulanten Sektor verwendet werden. In diesen Bereichen wird dringend eine leicht mitzuführende, einfache Methode benötigt, die eine wirksame Desinfektion bei kurzer Einwirkzeit ermöglicht.

Medizinprodukte, die für Untersuchungen/Diagnostik bei hohem Patientendurchsatz eingesetzt und leicht transportiert werden können, setzen sich immer häufiger in der Gesundheitsversorgung durch, insbesondere in Entwicklungsländern. Ein gutes Beispiel dafür ist die mobile Kolposkopie, welche zur Untersuchung des Gebärmutterhalses und zur Erkennung eines etwaigen Vorhandenseins abnormaler Zellen oder präkanzeröser Läsionen verwendet wird. Dieselben Länder werden sich wahrscheinlich kein automatisiertes Desinfektionssystem leisten können, sodass ein leicht mitzuführendes, nicht maschinenbasiertes System zur Desinfektion hier von großem Nutzen wäre.

Bei HPV handelt es sich um ein unbekanntes Virus, das eine Resistenz gegen viele Desinfektionsmittel gezeigt hat, einschließlich solcher, die von der Food and Drug Administration (FDA) zur

High-Level-Desinfektion freigegeben wurden (GTA, OPA) [13–15]. Die aktuellen Leitlinien schreiben eine High-Level-Desinfektion von Ultraschallsonden vor, die bei semikritischen Anwendungen eingesetzt werden, z.B. bei Kontrakt mit Schleimhäuten oder verletzter Haut [28]. Gemäß Definition bezeichnet die High-Level-Desinfektion die vollständige Beseitigung aller Viren und Mikroorganismen, mit Ausnahme der bakteriellen Endosporen, von denen noch einige vorhanden sein dürfen [28].

Einige Instrumente dringen bei Patientenkontakt auch in Bereiche vor, in denen HPV weit verbreitet ist. Dadurch kommt es, wie Studien gezeigt haben, zur Kontamination mit HPV-DNA, z.B. an Kolposkopen oder auch an den vom Arzt berührten Handschuhspendern [8]. Obwohl der DNA-Nachweis nicht notwendigerweise bedeutet, dass lebensfähige und infektiöse Mikroorganismen vorhanden sind, zeigten die Arbeiten von M'Zali et al. [9], dass HP-Viruspartikel auf Ultraschallgeräten, die im Bereich der Frauenheilkunde verwendet werden, nach Anwendung von Standarddesinfektionsverfahren weiterhin vorhanden sind. Dies deutet darauf hin, dass die Standardverfahren nicht geeignet sind, um diese Instrumente angemessen zu desinfizieren, was sowohl Pa-

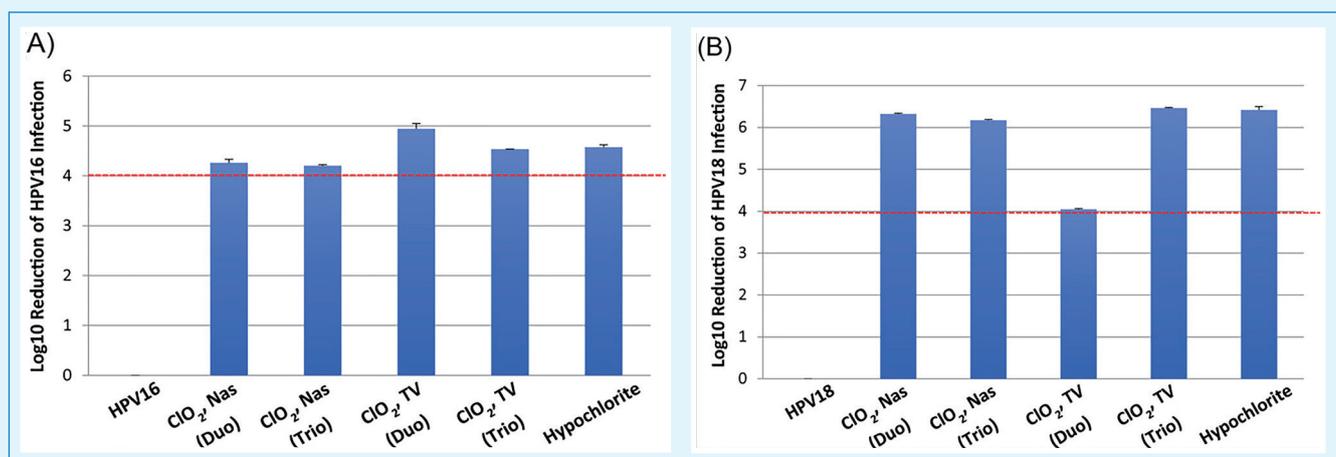


Abbildung 1: Empfindlichkeit von HP16- und HP18-Viruspartikeln gegenüber Chlordioxid-Desinfektionsmitteln. Insgesamt wurden 1×10^7 HPV16- (A) oder HPV18-Partikel (B) mit organischer Anschmutzung (5% FBS) vermischt und auf Nasopharyngoskopen (Nas) oder transvaginalen (TV) Ultraschallsonden getrocknet. Es wurden zwei verschiedene Chlordioxid-Desinfektionsverfahren getestet: Tristel Duo (Duo) und Tristel Trio Wipes (Trio). Als Kontrolle für die Rückgewinnung von infektiösem Virus wurden HPV 16 und HPV 18 mit Anschmutzung vermischt und auf Sonden getrocknet, jedoch ohne anschließende Desinfektion. Hypochlorit wurde als Positivkontrolle eines wirksamen Desinfektionsmittels aufgenommen. Graphen zeigen \log_{10} -Reduktionen der Infektiosität für jedes getestete Szenario. HaCaT-Zellen wurden für die Infektiositätstests verwendet. Die gepunktete Linie markiert die von der FDA geforderte 4 \log_{10} -Reduktion.

tienten als auch Ärzte dem Risiko einer HPV-Ansteckung aussetzt.

Neben den Instrumenten in der Frauenheilkunde unterliegen auch solche, die in die Schleimhautareale des Kopfes und des Halses eingebracht werden, dem Risiko einer HPV-Kontamination. Im Rahmen der Notfall- (z.B. ambulanten) und Point-of-Care-Versorgung kommen Instrumente, wie zum Beispiel solche, die zur Intubation von Patienten mit Atembeschwerden verwendet werden, mit Schleimhautsekreten in Kontakt. Um eine rasche Wiederaufbereitung der Instrumente zu gewährleisten, könnten manuelle Desinfektionsverfahren von entscheidender Bedeutung sein. Darüber hinaus könnten auf diese Art Einsparungen bei den Gesamtkosten im Gesundheitswesen erzielt werden, da die Methoden zur schnellen Desinfektion sowohl die Ausfallzeiten der jeweiligen Instrumente während der Aufbereitung reduzieren als auch die Anzahl der insgesamt benötigten Medizinprodukte verringern würden.

Eine stetige Zunahme von Karzinomen des Kopfes und Halses wurde in vielen Ländern berichtet, darunter Neuseeland [29], Schweden [30, 31], Dänemark [32] und die USA [33]. Das Vorhandensein von HPV-DNA in Tumorzellen wurde mittels PCR-Amplifikation spezifischer Genabschnitte nachgewiesen, was auf eine aktive HPV-Infektion hinweist. Darüber hinaus zeigen die Daten, dass der Prozentsatz der männlichen Patienten, die in Karzinomen des Kopfes und Halses positiv auf HPV getestet werden, höher ist als der von Frauen. Es wird angenommen, dass die höhere Prävalenz bei Männern auf die höhere HPV-Viruslast in der Vagina und im Gebärmutterhals im Vergleich zum Penis zurückzuführen sein könnte [34]. Die Forschung von Hernandez et al [35] unterstützt diese Ergebnisse und zeigt, dass die Übertragung von HPV vom Gebärmutterhals auf den Penis höher ist als vom Penis auf die Vagina. Daher ist es möglich, dass die Übertragung von HPV beim Oralverkehr eines Mannes mit einer Frau wahrscheinlicher ist als beim Oralverkehr einer Frau mit einem Mann, was eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Prozentsätze liefert. Damit ist der Eindämmung potenziell hoher Kontaminationsraten auf Instrumenten,

die im Kopf- und Halsbereich eingesetzt werden, noch mehr Bedeutung beizumessen.

■ Literatur

1. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*. 2012;30(suppl 5):F12–F23. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.07.055>
2. Serrano B, de Sanjosé S, Tous S, et al. Human papillomavirus genotype attribution for HPVs 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions. *Eur J Cancer*. 2015;51(13):1732–1741. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.06.001>
3. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*. 2017;141(4):664–670. <https://doi.org/10.1002/ijc.30716>
4. National Health Service. A guide to throat cancer caused by oral HPV (human papilloma virus in the mouth/throat) infection. [Internet]. 2018. <https://www.hey.nhs.uk/patient-leaflet/guide-throat-cancer-caused-oral-hpv-human-papilloma-virus-mouth-throat-infection/>
5. Centers for Disease Control and Prevention. Human papillomavirus. [Internet]. 2019. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hpv.html>
6. Strauss S, Sastry P, Sonnex C, Edwards S, Gray J. Contamination of environmental surfaces by genital human papillomaviruses. *Sex Transm Infect*. 2002;78(2):135–138.
7. Ferenczy A, Bergeron C, Richart RM. Carbon dioxide laser energy disperses human papillomavirus deoxyribonucleic acid onto treatment fields. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163(4 Pt 1):1271–1274.
8. Gallay C, Miranda E, Schaefer S, et al. Human papillomavirus (HPV) contamination of gynaecological equipment. *Sex Transm Infect*. 2016; 92(1): 19–23. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2014-051977>
9. M'Zali F, Bounizra C, Leroy S, Mekki Y, Quentin-Noury C, Kann M. Persistence of microbial contamination on transvaginal ultrasound probes despite low-level disinfection procedure. *PLoS One*. 2014;9(4): e93368. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093368>
10. Ma ST, Yeung AC, Chan PK, Graham CA. Transvaginal ultrasound probe contamination by the human papillomavirus in the emergency department. *Emerg Med J*. 2013;30(6):472–475. <https://doi.org/10.1136/emermed-2012-201407>
11. Casalegno J, Le Bail Carval K, Eibach D, et al. High risk HPVcontamination of endocavity vaginal ultrasound probes: an underestimated route of nosocomial infection? *PLoS One*. 2012;7(10): e48137. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048137>
12. Abramowicz JS, Evans DH, Fowlkes JB, Maršal K, terHaar G. Guidelines for cleaning transvaginal ultrasound transducers between patients. *Ultrasound Med Biol*. 2017;43(5):1076–1079. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2017.01.002>
13. Meyers C, Milici J, Robison R. UVC radiation as an effective disinfectant method to inactivate human papillomaviruses. *PLoS One*. 2017;12(10):e0187377. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187377>
14. Ryndock E, Robison R, Meyers C. Susceptibility of HPV16 and 18 to highlevel disinfectants indicated for semi-critical ultrasound probes. *J Med Virol*. 2016;88(6):1076–1080. <https://doi.org/10.1002/jmv.24421>
15. Meyers J, Ryndock E, Conway MJ, Meyers C, Robison R. Susceptibility of high-risk human papillomavirus type 16 to clinical disinfectants. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(6):1546–1550. <https://doi.org/10.1093/jac/dku006>
16. ENT UK. Otorhinolaryngology disinfection guidelines. [Internet]. 2017. <https://www.entuk.org/>
17. Cavaliere M, Iemma M. Guidelines for reprocessing nonlumened heat-sensitive ear/nose/throat endoscopes. *Laryngoscope*. 2012; 122(8):1708–1718. <https://doi.org/10.1002/lary.23389>
18. Lomas J, Chandran D, Whitfield BCS. Surgical management of plunging ranulas: a 10-year case series in South East Queensland. *ANZ J Surg*. 2018;88(10):1043–1046. <https://doi.org/10.1111/ans.14356>
19. Hitchcock B, Moynan S, Frampton C, Reuther R, Gilling P, Rowe F. A randomised, single-blind comparison of high-level disinfectants for flexible nasendoscopes. *J Laryngol Otol*. 2016;130(11):983–989. <https://doi.org/10.1017/S0022215116008860>
20. Gan YJ, Mathews A, Chuquin P, Khoo I, Loke D. Flexible nasoendoscopy decontamination: a comparison between Rapicide and Tristel wipes, a prospective cohort study. *Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2018;4(1):18–23. <https://doi.org/10.18203/issn.2454-5929.ijohns20175607>
21. Tzanidakis D, Choudhury N, Bhat S, Weerasinghe A, Marais J. Evaluation of disinfection of flexible nasendoscopes using Tristel wipes: a prospective sin-

- gle blind study. *Ann R Coll Surg Engl*. 2012;94: 185-188. <https://doi.org/10.1308/003588412X13171221589937>
22. Conway MJ, Cruz L, Alam S, Christensen ND, Meyers C. Crossneutralization potential of native human papillomavirus N-terminal L2 epitopes. *PLoS One*. 2011;6(2):e16405. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016405>
 23. Biryukov J, Cruz L, Ryndock EJ, Meyers C. Native human papillomavirus production, quantification and infectivity analysis. *Methods Mol Biol* 2015; 1249:317–331. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2013-6_24
 24. Conway MJ, Alam S, Ryndock EJ, et al. Tissue-spanning redox gradient-dependent assembly of native human papillomavirus type 16 virions. *J Virol*. 2009;83(20):10515–10526. <https://doi.org/10.1128/JVI.00731-09>
 25. Conway MJ, Cruz L, Alam S, Christensen ND, Meyers C. Differentiation-dependent interpentameric disulfide bond stabilizes native human papillomavirus type 16. *PLoS One*. 2011;6(7):e22427. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022427>
 26. Israr M, Biryukov J, Ryndock EJ, Alam S, Meyers C. Comparison of human papillomavirus type 16 replication in tonsil and foreskin epithelia. *Virology*. 2016;499:82–90. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2016.09.004>
 27. Ryndock EJ, Conway MJ, Alam S, et al. Roles for human papillomavirus type 16 L1 cysteine residues 161, 229, and 379 in genome encapsidation and capsid stability. *PLoS One*. 2014;9(6):e99488. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099488>
 28. Rutala WA, Weber DJ Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities*. Atlanta, GA: Centers for Disease Control; 2008.
 29. Lucas-Roxburgh R, Benschop J, Lockett B, van den Heever U, Williams R, Howe L. The prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal cancer in a New Zealand population. *PLoS One*. 2017; 12(10):e0186424. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186424>
 30. Hammarstedt L, Lindquist D, Dahlstrand H, et al. Human papillomavirus as a risk factor for the increase in incidence of tonsillar cancer. *Int J Cancer*. 2006;119(11):2620–2623. <https://doi.org/10.1002/ijc.22177>
 31. Nasman A, Attner P, Hammarstedt L, et al. Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an epidemic of viral-induced carcinoma? *Int J Cancer*. 2009;125(2):362–366. <https://doi.org/10.1002/ijc.24339>
 32. Carlander ALF, Grønhoj Larsen C, Jensen DH, et al. Continuing rise in oropharyngeal cancer in a high HPV prevalence area: A Danish population-based study from 2011 to 2014. *Eur J Cancer*. 2017;70:75–82. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.10.015>
 33. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol*. 2011;29(32):4294–4301. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.4596>
 34. D'Souza G, Dempsey A. The role of HPV in head and neck cancer and review of the HPV vaccine. *Prev Med*. 2011;53(suppl 1):S5–S11. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2011.08.001>
 35. Hernandez BY, Wilkens LR, Zhu X, et al. Transmission of human papillomavirus in heterosexual couples. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(6): 888–894. <https://doi.org/10.3201/eid1406.070616>