

De kracht van twee chloordioxideverbindingen om het humaan papillomavirus te vernietigen.

Craig Meyers¹  | Janice Milici¹  | Richard Robison² 

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

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

Correspondence

Craig Meyers, Department of Microbiology and Immunology, Pennsylvania State College of Medicine, Hershey, PA 17036.
Email: cmeyers@pennstatehealth.psu.edu

Funding information

Tristel Solutions Limited, UK

Abstract

Seksuele overdracht is de meest gebruikelijke route voor de verspreiding van het humaan papillomavirus (HPV). Maar iatrogene HPV-infecties komen ook voor. Verschillende desinfecterende middelen, waaronder glutaraaldehyde en o-ftalaldehyde, zijn niet werkzaam tegen HPV, hoewel ze door *de Food and Drug Administration* werden goedgekeurd en door de *World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology* worden aanbevolen. Andere methoden, zoals ultraviolet C en geconcentreerd waterstofperoxide, zijn zeer effectief gebleken tegen HPV. In deze studie is aangetoond dat twee chloordioxide-systemen ook zeer werkzaam zijn tegen HPV. Een belangrijk verschil in deze studies is dat we, in tegenstelling tot tests in suspensie of met behulp van een drager, het besmettelijke virus rechtstreeks op endocavitare ultrasone sondes en nasendoscopen hebben laten drogen. Zo konden we een realistischer systeem valideren om de werkzaamheid van desinfecterende middelen aan te tonen.

KERNWOORDEN

Antivirale middelen, verspreiding, humaan papillomavirus, immuunreacties, papillomavirus, pathogenese, herinfectie, virusclassificatie

1 | INLEIDING

Het humaan papillomavirus (HPV) is een klein, niet-omhuld DNA-virus met meer dan 200 geïdentificeerde typen. Deze typen zijn ingedeeld als typen met een hoog risico vanwege hun betrokkenheid bij kankers in gebieden zoals baarmoederhals, baarmoeder en hoofd- en hals, of typen met een laag risico, die goedaardige condylomen of wratten veroorzaken. Typen 16 en 18 zijn geclassificeerd als risicovol en beschreven als de meest voorkomende typen wereldwijd,¹ vanwege het grote aantal kankers van cervix, uterus, anus en hoofd- en hals dat ze veroorzaken.^{2,3} Seksuele overdracht via orale weg of via penetrerende middelen wordt algemeen beschreven in de wetenschappelijke literatuur. Zorginstellingen zoals de *National Health Service* en de *Centers*

for Disease Control and Prevention schuiven dit naar voren als een belangrijk gezondheidsrisico.^{4,5} Maar ook de mogelijke overdracht via fomieten in de gezondheidszorg door onaangepaste ontsmettingspraktijken is een bron van ongerustheid waarover druk wordt gedebatteerd. Klinische ruimten waarin onderzoeken of behandelingen worden uitgevoerd of diagnoses worden gesteld met behulp van instrumenten die in lichaamsholten worden ingevoerd waar HPV-16 en HPV-18 prevalent zijn, vormen een risico voor arts en patiënt. De afdelingen verloskunde, gynaecologie en spoedeisende geneeskunde zijn voorbeelden van gebieden waar voor het onderzoek van de cervix instrumenten zoals endocavitare transvaginale echografiesondes, colposcopen en speculums worden gebruikt, die vervolgens met HPV besmet kunnen raken.^{6–11} Ook apparaten zoals endoscopen, die binnen afdelingen voor otorinolaryngologie worden gebruikt, lopen het risico op contaminatie door HPV.

In de richtlijnen voor decontaminatie van transvaginale ultrasone transducers van *de World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology* worden de volgende ontsmettingsmiddelen aanbevolen: 2,4% tot 3,2% glutaaraldehyde (GTA), O-ftalaldehyde (OPA), 7,5 % waterstofperoxide, 0,5 % bleekmiddel, ultraviolette C (UVC) -straling bij 200 tot 280 nm en chloordioxide.¹² In onze eerdere studie, waarin we UVC-straling bij 253,7 nm, 0,525% en 0,87% bleekmiddel en 31,5% geïoniseerd waterstofperoxide hebben getest, is de werkzaamheid van deze behandelingen op de inactivatie van HPV-16 en HPV-18 aangetoond.^{13–15} Waar alleen HPV-16 werd getest, werd desinfectie niet bereikt met 0,55% OPA of 2,4% of 3,4% GTAWe vonden het daarom logisch om als volgende stap chloordioxide te beoordelen, dat in de bovengenoemde richtlijnen wordt aanbevolen. In de richtlijnen voor desinfectie van otorinolaryngologie, zoals ENT UK¹⁶ en van het publicatieblad van de Italiaanse Vereniging voor Otorinolaryngologie wordt naar deze chloordioxideproducten verwezen.¹⁷ Gepubliceerde studies vermelden het gebruik ervan in 18 landen wereldwijd, waaronder het VK, Australië, Nieuw-Zeeland en Singapore.^{18–21} In dit rapport beschrijven we de testen van twee chloordioxideproducten om te beoordelen of ze met HPV gecontamineerde apparaten naar behoren kunnen desinfecteren.

Om de twee chloordioxideoplossingen tegen HPV-16 en HPV-18 te testen, gebruikten we een andere methodiek in vergelijking met onze vorige studies, waar de werkzaamheid werd beoordeeld in suspensie of in op drager gebaseerde tests. In deze studie hebben we reële medische instrumenten, endocavitare echosondes en nasendoscopen besmet met het virus om desinfectie tijdens het gebruik zo goed mogelijk te simuleren..

2 | MATERIAAL EN METHODEN

2.1 | Celkweek en virusproductie

HaCaT-cellen werden in Dulbecco's gemodificeerd Eagle medium DMEM gekweekt, aangevuld met 10% foetaal runderserum (FBS), 0,025 mg/ml gentamicine en 0,11 mg/ml natriumpyruvaat. Primaire menselijke keratinocyten van neonatale besneden voorhuid werden geïsoleerd, zoals eerder beschreven.^{22,23} Het Human Subjects Protection Office van de commissie voor medische ethiek van het Penn State University College of Medicine heeft ons onderzoeksopzet gescreend voor vrijgestelde status volgens het institutionele beleid en de bepalingen van de toepasselijke federale regelgeving. Omdat er geen menselijke deelnemers bij deze studie betrokken zijn, hebben ze bepaald dat een formele IRB-beoordeling niet nodig was, zoals voorgeschreven door de federale regelgeving. Keratinocyten werden gekweekt in 154 media aangevuld met humane keratinocyten-groeisupplement (Human Keratinocyte Growth Supplement Kit, Cascade Biologics Inc, Portland, OR). Geïmmortaliseerde keratinocyten die HPV-

episomen stabiel hielden, werden in E-medium gekweekt met J2-3T3-voedingcellen en groeiden in vlotcultuur om een virus te produceren, zoals eerder beschreven.^{22,23} Rijpe virusdeeltjes werden na 20 dagen uit de weefsels geogst.^{24–26} Vlotten werden geogst en het virus werd geïsoleerd door homogenisatie in fosfaatbuffer (5 mM Na-fosfaat; pH 8; 2 mM MgCl₂), zoals eerder beschreven.^{22,23} Alle viruspreparaten voor concentratie- en infectiviteitstesten werden gedurende 1 uur bij 37 °C behandeld met benzonase (375 E) om alle niet-omhulde virale genomen te verwijderen. Stalen werden aangepast tot 1 M NaCl en 10 minuten gecentrifugeerd bij 4 °C met 10 500 rcf om celdebris te verwijderen.

2.2 | Virustiters

Om de virale genomen vrij te geven, werd 10 ml van een viruspreparaat geresuspendeerd in 200 ml HIRT DNA-extractiebuffer (400 mM NaCl/10 mM Tris-HCl, pH 7,4/10 mM EDTA, pH 8,0), met 2 ml 20 mg/ml proteïnase K en 10 ml 10% natriumdodecylsulfaat gedurende 2 uur bij 37°C. Het DNA werd gezuiverd door fenol-chloroformextractie, gevolgd door ethanolprecipitatie en resuspensie in 20 ml TE. De titers werden bepaald aan de hand van een op kwantitatieve polymerasekettingreactie (qPCR) gebaseerde DNA-inkapselingsanalyse met behulp van een Qiagen Quantitect SYBR Green PCR Kit.²³ Amplificatie van het beoogde virale genoom werd uitgevoerd met behulp van de eerder beschreven E2-primers tegen een standaardcurve van 10-voudige seriële verdunningen van 10⁸ tot 10⁴ kopieën per ml.²³ Voor de infectieanalyses werden de HaCaT-cellen 2 dagen voor infectie in multititerplaten met 24 wells gezaaid, met 50.000 cellen per well. De verbindingen werden gemengd met virus en media in een totaal volume van 500 µl voordat ze aan cellen werden toegevoegd. Er werd een multipliciteit van infectie (MOI) van 10 deeltjes per cel gebruikt, tenzij anders vermeld. Het virus werd 48 uur met de cellen bij 37°C geïncubeerd en messenger-RNA werd geogst met behulp van een Qiagen RNAeasy Kit.

2.3 | Voorbereiding van de instrumenten

De geteste instrumenten waren (a) nasendoscopen en (b) endocavitare ultrasone sondes. Een organische lading (voedingsbodem) van 5% FBS werd toegevoegd aan de virussuspensie en verspreid over de lengte van de inbrengschacht van elk apparaat, wat het deel van het instrument weergeeft dat aan de patiënt is blootgesteld. De geïnoculeerde instrumenten mochten 30 minuten of tot ze droog waren in een laminaire flowkast drogen.

2.4 | Desinfectiemiddelen

De twee desinfectieprocedures voor chloordioxide die gebruikt werden, waren van Tristel Solutions Limited: (a) het Tristel Trio Wipes system en (b) Tristel Duo. Het vermogen van elke procedure om HPV-16 en HPV-18 te inactiveren, werd afzonderlijk beoordeeld. Als positieve desinfectiecontrole werd natriumhypochloriet gebruikt in de door de fabrikant aanbevolen concentratie van 0,87 % (8.700 delen per miljoen) (Pure Bright Germicidal Ultra Bleach, KIK International). Het gebruik van deze controle was gebaseerd op de eerder aangetoonde werkzaamheid ervan tegen HPV-16 en HPV-18, zowel in suspensietesten als in dragertesten.^{14,15} Voor de controle op virusherstel na droging op de sonde werden sommige sondes niet behandeld met desinfectiemiddel en werd het virus verwijderd en getest op infectiviteit, zoals hieronder beschreven. Alle desinfecterende producten werden gebruikt volgens de gebruiksaanwijzing van de fabrikant.

2.5 | Desinfectieprocedure

De endocavitare ultrasone sonde en de nasendoscoop werden in 3 stappen gedesinfecteerd met behulp van een Tristel Trio Wipes system. Dit omvatte een voorreinigingsdoekje om de instrumenten schoon te maken, een sporendodend doekje om het instrument te desinfecteren met een contacttijd van 30 seconden en een spoeldoekje om eventuele chemische resten te verwijderen. Deze procedure volgt de standaardrichtlijnen voor decontaminatie voor semikritisch instrumentarium in 3 stappen: reinigen, desinfecteren en spoelen.

De tweede set endocavitare ultrasone sondes (Siemens) werd gedesinfecteerd door eerst een voorreinigingsdoekje te gebruiken om de verwijdering van echogel van een schacht te repliceren, die na een klinische procedure op een instrument zou kunnen achterblijven. Het instrument werd daarna gedesinfecteerd met twee aliquots van Tristel Duo, aangebracht met een pluisvrij Duo Wipe, met een contacttijd van 30 seconden.

Ook de nasendoscopen (Karl Storz Medical Supplies) werden getest en op dezelfde wijze behandeld met Tristel Duo en de Duo Wipe, alleen werd de initiële reinigingsprocedure niet uitgevoerd. De reinigingsstap werd weggelaten om een

worstcasescenario te simuleren, waarin de reinigingsstap mogelijk wordt vergeten of waar na de reiniging vuil achterblijft op het instrument.

Na de procedures werd een basisneutralisator (7 % glycine) gebruikt om de met chloordioxide behandelde instrumenten 2 maal af te spoelen en af te schuren, waarna ze 2 maal met fosfaatgebufferde zoutoplossing (PBS) werden gespoeld om alle achtergebleven chloordioxide te verdunnen en de werking ervan te stoppen. Alle stalen werden 3 maal gefilterd en gespoeld met HaCat-celmedia en getest op infectiviteit zoals eerder beschreven. Alle testen op de werkzaamheid van de desinfectie werden in drievoud uitgevoerd met afzonderlijke virusbatches.

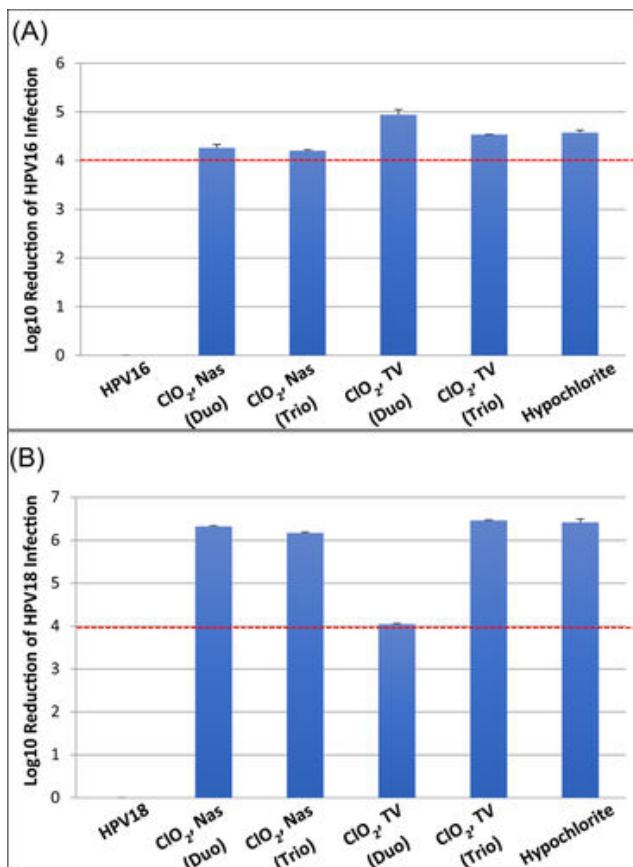
2.6 | HPV-besmettelijkheidstest

De infectie werd geanalyseerd met behulp van een eerder beschreven op RT-qPCR gebaseerde besmettelijkheidstest voor E1[^]E4-transcriptniveaus. Het E1[^]E4 gesplitste transcript werd geamplificeerd met primers die specifiek zijn voor het gesplitste transcript. HPV-16- en HPV-18-infectiviteitstesten werden uitgevoerd met HaCat-cellen, zoals eerder beschreven. Een volledige virale inactivatie werd als verkregen beschouwd wanneer besmettelijkheidstesten na desinfectie gelijkwaardige of hogere C_t-waarden toonden dan niet-geïnfecteerde controles.

3 | RESULTATEN

De chloordioxideoplossingen konden een daling van > 99,99% in de infectiviteit van HPV-16 en HPV-18 verkrijgen met voedingsbodemp (5% BSA) dat in de testen was opgenomen (Figuur 1). De daling is vergelijkbaar met de daling die werd waargenomen met 0,87% natriumhypochloriet. De verschillen in de log₁₀-reductiewaarden tussen de testen met hetzelfde virustype en tussen virustypen weerspiegelen verschillende starttiters.

De werkzaamheid van chloordioxide op HPV-16 was vergelijkbaar met die van natriumhypochloriet in ons vorige onderzoek. Het verschil is dat de vorige test werd uitgevoerd in suspensie, waarbij het virus werd gemengd met het desinfectiemiddel in oplossing en niet door het virus rechtstreeks aan te brengen op de instrumenten, zoals we in deze studie hebben gedaan. Maar het stelde ons wel in staat om de verschillen in werkzaamheid tussen de verschillende chemische groepen te bepalen: alcoholen (ethanol, isopropanol), aldehyden (GTA, OPA), fenol en oxidatiemiddelen (PAA-zilver, natriumhypochloriet, chloordioxide).¹⁴



FIGUUR 1 De gevoeligheid van HPV-16- en HPV-18-virionen voor desinfectiemiddelen met chloordioxide. In totaal werden 1 × 10⁷ HPV-16 (A) of HPV-18 (B) -deeltjes gemengd met organisch materiaal (5 % FBS) en gedroogd op de nasendoscop (Nas) of op transvaginale (TV) ultrasone sondes. Er werden twee verschillende desinfectieprocedures met chloordioxide getest; Tristel Duo (Duo) en Tristel Trio Wipes (Trio). Als controle voor infectieus virusherstel werden HPV-16 en HPV-18 gemengd met organisch materiaal en gedroogd op de sondes, maar zonder een desinfectieprocedure uit te voeren. Hypochloriet werd opgenomen als positieve controle voor de werkzaamheid van de desinfectie. Grafieken tonen log₁₀-reductie van infectiviteit voor elke geteste situatie. Voor de infectiviteitstesten werden HaCat-cellen gebruikt. De stippellijn geeft de door de FDA vereiste 4 log₁₀-reducties aan. FDA, Food and Drug Administration

4 | BESPREKING

In deze studie rapporteren we de eerste resultaten van twee procedures waarbij desinfectie met behulp van met HPV-16 en HPV-18 gecontamineerde instrumenten werd gesimuleerd. Deze bevindingen ondersteunen ons eerdere werk, waarin we aantonen dat oxiderende chemicaliën, waaronder waterstofperoxide, perazijnzuur vermengd met zilver, natriumhypochloriet,^{13,15,27} en nu ook chloordioxide werkzaam zijn tegen zowel HPV-16 als HPV-18.

Deze resultaten tonen aan dat een handmatige procedure kan worden gebruikt voor de desinfectie van met HPV besmette instrumenten die mogelijk niet bestand zijn tegen methoden die gebruikmaken van onderdompeling, hitte of straling. De endocavitare ultrasone sondes (Siemens) en nasendoscopen (Karl Storz Medical Supplies) die voor onze studie zijn gebruikt, zijn representatief voor deze instrumenten, die unieke rondingen, ribbels en holtes hebben die een correcte desinfectie kunnen beïnvloeden.

Nog belangrijker is dat het ook een oplossing biedt voor instrumenten die mobiel/transporteerbaar zijn, zoals apparatuur die in een gemeenschappelijke zorgsetting wordt gebruikt. In deze scenario's is er dringend nood aan een transporteerbare, eenvoudige methode die in een korte contacttijd een efficiënte desinfectie biedt.

Medische hulpmiddelen voor onderzoek en diagnose die voor een groot aantal patiënten kunnen worden gebruikt en gemakkelijk kunnen worden vervoerd, komen steeds vaker voor in de gezondheidszorg, vooral in ontwikkelingslanden. Een goed voorbeeld hiervan is mobiele colposcopie. Deze apparaten worden gebruikt om de baarmoederhals te onderzoeken en eventuele abnormale cellen of precancereuze letsels op te sporen. Dezelfde landen zullen zich minder snel een geautomatiseerd desinfectiesysteem kunnen veroorloven. Een gemakkelijk te vervoeren, niet-machinaal desinfectiesysteem biedt hier grote voordelen.

HPV is een niet-omhuld virus dat resistent is tegen veel desinfectiemiddelen, waaronder middelen die door de Food and Drug Administration vergund zijn voor desinfectie op hoog niveau (GTA, OPA).¹³⁻¹⁵ De huidige richtlijnen schrijven desinfectie op hoog niveau voor van ultrasone sondes voor semi-kritische toepassingen, inclusief procedures waarbij contact met slijmvliezen of een beschadigde huid mogelijk is.²⁸ Desinfectie op hoog niveau verwijst per definitie naar de volledige eliminatie van alle virussen en micro-organismen, met uitzondering van bacteriële endosporen, waarvan sommige mogen blijven.²⁸

Sommige apparaten komen in contact met de patiënt in gebieden waar HPV prevalent is. In studies is aangetoond dat colposcopen besmet zijn met HPV-DNA, net als de handschoendozen die artsen gebruiken.⁸ Hoewel de detectie van DNA niet noodzakelijk de aanwezigheid van levensvatbare en infectieuze micro-organismen aangeeft, hebben M'Zali et al⁹ in hun onderzoek aangetoond dat na de standaard desinfectieprotocollen nog HPV-virionen aanwezig blijven op echografie-instrumenten die in de gezondheidszorg voor vrouwen worden gebruikt. Dit betekent dat de standaardprotocollen om deze apparaten op de juiste manier te desinfecteren niet voldoen, waardoor zowel patiënten als artsen gevaar lopen op HPV-transmissie.

Naast de instrumenten die in de gezondheidszorg van vrouwen worden gebruikt, worden instrumenten die in de slijmvliezholten van hoofd en hals worden ingebracht, ook blootgesteld aan het risico op besmetting met HPV. In noodgevallen (bv. ambulante) en ter plaatse verstrekte zorg worden instrumenten, zoals die gebruikt om patiënten met ademhalingsmoeilijkheden te intuberen, blootgesteld aan mucosale secreties. Om het apparaat snel opnieuw te kunnen gebruiken, zijn handmatige desinfectieprocedures van cruciaal belang. Dit vormt ook een besparing op de totale kosten voor de gezondheidszorg, aangezien snelle desinfectiemethoden de uitvaltijd voor de behandeling van de instrumenten en dus ook het aantal benodigde apparaten verminderen.

In veel landen, waaronder Nieuw-Zeeland, Zweden, Denemarken, en de Verenigde Staten, werd een gestage toename gemeld van carcinomen van hoofd en hals. De aanwezigheid van HPV-DNA in tumorstalen werd aangetoond met behulp van PCR-amplificatie van specifieke gensecties, wat op een actieve HPV-infectie wijst. Uit de gegevens blijkt bovendien dat het percentage mannelijke patiënten dat positief is voor HPV in de carcinomen van hoofd en hals, hoger is dan het percentage vrouwen. Er wordt verondersteld dat de hogere prevalentie bij mannen te wijten is aan de hogere virale lading van HPV in de vagina en de cervix dan op de penis.³⁴ Onderzoek van Hernandez et al³⁵ bevestigt deze bevindingen en onthult dat de overdracht van HPV hoger is van de cervix naar de penis dan van de penis naar de vagina. De overdracht van HPV tijdens orale seks van een man bij een vrouw is daardoor waarschijnlijker dan tijdens orale seks van een vrouw bij een man, wat een mogelijke verklaring biedt voor het waargenomen verschil in percentages.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2020 The Authors. *Journal of Medical Virology* published by Wiley Periodicals, Inc.

Dit vergroot nog eens het belang van het vermijden van hoge besmettingspercentages op instrumenten die in het hoofd-halsgebied worden gebruikt.

ORCID

Craig Meyers  <http://orcid.org/0000-0001-8773-3976>

Janice Milici  <http://orcid.org/0000-0001-9185-1457>

Richard Robison  <http://orcid.org/0000-0002-4324-5169>

BRONNEN

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 HPV types 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/guidie-throat-cancer-caused-oral-hpv-human-papilloma-virus-mouththroat-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/emered-2012-201407>
11. Casalegno J, Le Bail Carval K, Eibach D, et al. High risk HPV contamination 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 high level 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, Chuqin 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 single blind study. *Ann R Coll Surg Engl.* 2012;94: 185-188. <https://doi.org/10.1308/003588412X3171221589937>
22. Conway MJ, Cruz L, Alam S, Christensen ND, Meyers C. Cross-neutralization 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, Grønhøj 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>

How to cite this article: 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>