

# CEPLJENJA, KI VARUJEJO PRED RAKOM

Veronika Učakar

**Povzetek.** Enajsti nasvet *Evropskega kodeksa proti raku* govori o cepljenjih, ki varujejo pred rakom. Med najpomembnejšimi okužbami, povezanimi z rakom, so humani papilomski virusi (HPV), ki lahko povzročijo večino rakov materničnega vratu in tudi nekatere druge rake, ter virus hepatitisa B (HBV), ki lahko povzroči jetrnega raka. Učinkovita in varna cepiva proti okužbi s HBV so na voljo že več desetletij in v večini držav je cepljenje proti HBV vključeno v nacionalne programe cepljenja otrok. Programi cepljenja proti okužbam s HPV so varni in se kažejo kot uspešni pri zniževanju prevalece okužb materničnega vratu, pojavnosti predrakavih sprememb materničnega vratu in zmanjšanju razširjenosti anogenitalnih bradavic. Precepljenost proti okužbi s HBV je med šolskimi otroki v Sloveniji okrog 90 %. Proti okužbam s HPV se pri nas cepi manj kot polovica deklic, ki jim je to cepljenje ponujeno v času šolanja. Nujna je promocija obeh cepljenj, ki varujeta tudi pred rakom, saj bomo le tako še dodatno zmanjšali zbolevnost in umrljivost za nekaterimi vrstami raka.

## UVOD

*Evropski kodeks proti raku* je nastal na pobudo Evropske komisije. Gre za nasvete, kako živeti, da bi kar najbolj zmanjšali individualno ogroženost v prebivalstvu, pa tudi ob podpori države zmanjšali zbolevnost in umrljivost za rakom. Četrto, dopolnjeno različico kodeksa so izdelali strokovnjaki, zbrani pod okriljem Mednarodne agencije za raziskovanje raka, specializirane agencije Svetovne zdravstvene organizacije in je bila objavljena v lanskem letu. Ta različica vsebuje dvanajst nasvetov proti raku, enajsti nasvet pa govori o cepljenjih, ki varujejo pred rakom: »Poskrbite, da bodo vaši otroci cepljeni proti: hepatitisu B (novorojenčki) in humanim papilomskim virusom (HPV) (deklice)!« [1, 2].

## OKUŽBE IN RAK

Le malo ljudi povezuje okužbe z rakom, vendar skoraj eno petino vseh rakov po svetu povzročijo okužbe z različnimi mikrobi, vključno z virusi in bakterijami. Med najpomembnejšimi okužbami, povezanimi z rakom, so humani papilomski virusi (HPV), ki lahko povzročijo večino rakov materničnega vratu in anusa, kot tudi del rakov ustnega dela žrela; virus hepatitisa B (HBV) in virus hepatitisa C (HCV), ki lahko povzročita jetrnega raka in *Helicobacter pylori*, bakterija, ki lahko povzroči želodčnega raka [3]. Poleg navedenih pa je Mednarodna agencija za raziskovanje raka med mikrobe, ki lahko povzročajo ali prispevajo k nastanku raka, razvrstila še nekatere manj pogoste okužbe z nekaterimi virusi (virus Epstein-Barr, humani herpes virus 8, humani T-celični limfotropni virus tip 1) in paraziti (*Schistosoma haematobium*, *Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis*) [4].

Človeški virus imunske pomanjkljivosti (HIV) ne povzroča raka neposredno, temveč imajo ljudje okuženi s HIV večje tveganje nekaterih vrst raka, ker je njihov imunski sistem zaradi okužbe oslavljen. Cepiva so najbolj učinkovit način za preprečevanje nekaterih od teh okužb. Zelo učinkovita cepiva proti okužbi s HBV so na voljo že več desetletij in v večini držav je cepljenje proti HBV vključeno v nacionalne programe cepljenja otrok. Cepljenje je tudi zelo učinkovito pri preprečevanju okužb z nekaterimi genotipi HPV, ki povzročajo večino primerov raka materničnega vratu [3].

## **CEPIVA IN RAK**

Cepiva so zdravila, ki spodbujajo naravno sposobnost imunskega sistema, da zaščiti telo pred mikrobi, ki lahko povzročijo nalezljivo bolezen. Imunski sistem je zapleten sistem organov, tkiv in specializiranih celic, ki delujejo skupaj pri obrambi telesa. Ko mikrob vdre v telo, ga imunski sistem prepozna kot tujek in ga uniči. Hkrati pa pri številnih okužbah pride tudi do aktivacije »spomina« imunskega sistema, kar prepreči ponovno okužbo z enakim mikrobom. Cepiva pa temeljijo prav na tej lastnosti imunskega sistema. Tradicionalna cepiva običajno vsebujejo neškodljive različice mikrobov, gre za oslabiljene ali inaktivirane (mrtve) mikrobe, lahko pa le za delce mikrobov. Ti ne povzročajo bolezni, sposobni pa so spodbuditi odziv imunskega sistema, tudi imunski spomin. Ko cepljena oseba pride kasneje v stik s povzročiteljem nalezljive bolezni, ga imunski sistem hitro prepozna in lahko takoj proizvede protitelesa, ki so potrebna za obrambo. Tako da smo proti določeni nalezljivi bolezni zaščiteni in ne zbolimo [5].

Vloga imunskega sistema pri obrambi proti boleznim, ki jih povzročajo mikrobi, je že dolgo poznana. Poleg tega pa so raziskave pokazale, da lahko imunski sistem varuje telo tudi nevarnostmi, ki jih povzročijo nekatere poškodovane, bolne ali nenormalne celice, vključno z rakavimi celicami [6]. V skladu s temi spoznanji poznamo danes dve vrsti cepiv za raka. Preventivna ali profilaktična cepiva so namenjena preprečevanju nastanka raka pri zdravih ljudeh. Trenutno so po svetu in v Evropi registrirana za splošno uporabo samo profilaktična cepiva za preprečevanje okužb s HPV in HBV. Obstajajo tudi terapevtska cepiva, ki so namenjena za zdravljenje že obstoječega raka s krepitvijo naravne obrambe telesa (imunskega sistema), vendar njihov opis presega namen tega prispevka [6].

## **Cepljenje proti okužbi z virusom hepatitisa B**

HBV je navzoč po vsem svetu in je velik javnozdravstveni problem. Nahaja se v krvi, slini, spermi, vaginalnem izločku, urinu in mleku doječe matere. Do okužbe pride s spolnimi stiki, s krvjo in krvnimi pripravki (pomembno

ugotavljanje okužbe pri krvodajalcih), z okuženimi iglami in medicinskimi instrumenti, ter z matere na otroka v času nosečnosti in od porodu. Okužba s HBV poteka večinoma brez kliničnih znakov, le pri 25–30 % okuženih se pojavi značilna klinična slika akutnega hepatitisa. Prebolela bolezen zagotavlja trajno imunost. Pri nekaterih osebah pa se lahko razvije kronična okužba s HBV, ki ostane v telesu več let ali desetletij. Do kronične okužbe pride pri približno 1–10 % odraslih oseb, 20–50 % otrok in kar pri 90 % pred ali med porodom okuženih novorojenčkov. Ocenjuje se, da 15–25 % oseb s kronično okužbo umre prezgodaj zaradi jetrne ciroze ali jetrnega raka (hepatocelularnega karcinoma). Tako se ocenjuje, da naj bi bilo po svetu kar okrog 50 % vseh primerov jetrnega raka posledica kronične okužbe s HBV [7].

HBV je endemičen v številnih državah po svetu. Svetovna zdravstvena organizacija ocenjuje, da je bilo po svetu s HBV okuženih več kot 2 milijardi ljudi, od tega naj bi jih imelo 240 milijonov kronično okužbo. Vsako leto približno 600.000 ljudi umre za posledicami te okužbe [7]. Med letoma 2006 in 2013, so v Evropi poročali o več kot 137.000 novih primerih okužbe s HBV, kar pa podcenjuje dejansko breme te okužbe, saj pogosto okužba poteka brez simptomov, zato številni primeri niso diagnosticirani. Kot posledica cepljenja pa so v tem obdobju v Evropi zaznali zmanjšanje prijavnih stopnje primerov akutnega hepatitisa B (iz 1,3/100.000 prebivalcev v letu 2006 na 0,7/100.000 prebivalcev v letu 2013) [8]. Podatki za Slovenijo so primerljivi z evropskimi; letna prijavna stopnja akutnega hepatitisa B je v obdobju 2006–2013 gibala med 0,3 in 1,3/100.000 prebivalcev. Pri nas se ti primeri pojavljajo pretežno v starejših starostnih skupinah in ne v predšolskem obdobju [9].

Varno in učinkovito cepivo proti HBV poznamo že od leta 1982. Uporablja se kakovostno cepivo, pridobljeno z DNA rekombinantno tehnologijo, in ne vsebuje živih delcev. Učinkovitost cepiva proti okužbi s HBV je bila ugotovljena v številnih raziskavah po svetu. Serokonverzija (odstotni delež cepljenih, ki po cepljenju pridobijo protitelesa) variira pri zdravih odraslih med 80 in 100 %, medtem ko je pri otrocih po popolnem cepljenju (po prejemu treh odmerkov) odziv 95–100-odstoten. Zaščita pred boleznijo ali razvojem kroničnega nosilstva traja še dolgo po tem, ko protitelesa v serumu z uveljavljenimi laboratorijskimi preiskavami niso več zaznavna. Izkušnje po več desetletni uporabi cepiva v svetu potrjujejo, da je zaščita zelo dobra in dolgotrajna. Cepiva proti hepatitisu B so zelo varna, večina neželenih učinkov je blagih in kratkotrajnih (npr. bolečina na mestu cepljenja, blaga vročina). Resni neželeni učinki se pojavijo zelo redko (od 1/1000 do 1/1 milijon cepljenj), bistveno redkeje kot hudi zapleti bolezni, proti kateri cepimo [10].

Leta 1992 je Svetovna zdravstvena organizacija državam članicam priporočila, naj najpozneje do leta 1997 vključijo cepljenje proti HBV v nacionalni program cepljenja [10]. Leta 1998 je bilo v Sloveniji uvedeno obvezno cepljenje proti HBV za vstopnike v osnovno šolo. Otroci prejmejo tri odmerke cepiva proti HBV. Prva dva odmerka dobijo pred vstopom v šolo, tretji odmerek pa ob sistematskem pregledu v 1. razredu [11]. V tej skupini beležimo od šolskega leta 2010/11 naprej okrog 90-odstotno precepljenost s tremi odmerki cepiva [12]. Poleg vstopnikov v osnovno šolo je cepljenje proti HBV obvezno tudi za novorojenčke HBsAg-pozitivnih mater, dijake in študente, ki so pri praktičnem pouku izpostavljeni možnosti okužbe z virusom hepatitisa B, zdravstvene in druge delavce, ki so pri opravljanju svojega dela izpostavljeni možnosti okužbe z HBV, za osebe, ki nimajo niti antigena niti zaščitnih protiteles in živijo v tesnem stiku z osebami, ki so nosilci antigena HBV, varovance zavodov za duševno in telesno zaostale, uživalce drog z injiciranjem, hemofilike, bolnike s spolno prenesenimi boleznimi ter osebe, ki so bile izpostavljene okužbi s HBV, in sicer skozi kožo ali sluznico [11].

### **Cepljenje proti okužbi s humanimi papilomavirusi**

Okužbe s HPV so najpogostejše spolno prenosljive okužbe in večina spolno aktivnih oseb se v svojem življenju okuži s HPV. HPV najdemo v koži ali sluznicah in običajno ne povzročajo nobenih težav. Pri večini žensk (90 %) okužba po 8 do 12 mesecih spontano mine, pri nekaterih ženskah (10 %) pa se lahko razvije trajna okužba s HPV. Pri teh je tveganje hujših predrakavih sprememb in raka materničnega vratu večje [13]. Trajna okužba z vsaj enim izmed dvanajstih hudo ogrožajočih (onkogenih) genotipov HPV je potreben, vendar ne zadosten vzrok za nastanek raka materničnega vratu [4]. Raka materničnega vratu najpogostejše povzroča HPV16, sledi mu HPV18. Skupaj povzročata več kot 70 % svetovnega bremena te bolezni [14]. Hudo ogrožajoči genotipi HPV povzročajo tudi 20–90 % raka anusa, vulve, vagine, penisa in ustnega dela žrela. Malo ogrožajoča genotipa HPV6 in HPV11 povzročata več kot 90 % anogenitalnih bradavic, katerih zdravljenje je zahtevno [13].

Okužbe materničnega vratu hudo ogrožajočimi HPV so pogoste. V 18 velikih raziskavah, izvedenih večinoma med ženskami, presejanimi za raka materničnega vratu, iz desetih zahodnoevropskih držav in Poljske je ocenjena prevalenca okužb materničnega vratu s hudo ogrožajočimi HPV znašala od 2,2 % v Španiji, do 22,8 % na Danskem [15]. V Sloveniji je v presečni raziskavi v 2010, v katero je bilo vključenih blizu 4500 žensk, presejanih za raka materničnega vratu, prevalenca okužb materničnega vratu s hudo ogrožajočimi genotipi HPV znašala 12,2 % in je bila največja med ženskami, starimi 20–24 let (25,0 %) [16]. Rak materničnega vratu je

četrti najpogostejši rak med ženskami na svetu, z več kot 500.000 novimi primeri letno. V Evropski zvezi za rakom na materničnem vratu letno zboli okoli 34.000 žensk, 13.000 jih umre [17]. V Sloveniji se je število primerov raka materničnega vratu v desetih letih delovanja Državnega programa zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu ZORA zmanjšalo skoraj za polovico, z 211 novih primerov leta 2003 na 122 novih primerov leta 2013. Prva tako se manjša umrljivost zaradi raka materničnega vratu. V zadnjih desetih letih se umrljivost povprečno zmanjša za okoli 2 % na leto. Še vedno pa v Sloveniji letno zaradi te bolezni umre okoli 40–50 žensk [18].

Razvoj cepiv, ki preprečujejo okužbe z najpogostejšimi genotipi HPV, se je začel pred več kot dvajsetimi leti [19]. Cepiva proti HPV proizvajajo s pomočjo rekombinantne tehnologije. Ne vsebujejo virusne DNA, zato ne morejo povzročiti okužbe in niso onkogeni [13, 20]. Dvovalentno cepivo vsebuje virusom podobne delce genotipov HPV16 in 18. Štirivalentno cepivo vsebuje virusom podobne delce genotipov HPV6, 11, 16 in 18 [13]. Pred nekaj meseci pa je Evropska agencija za zdravila podelila dovoljenje za uporabo tudi devetvalentnemu cepivu, ki vsebuje virusom podobne delce enakih genotipov kot štirivalentno cepivo in še petih dodatnih genotipov HPV31, 33, 45, 52 in 58 [20]. Učinkovitost cepiv je bila potrjena v številnih dobro načrtovanih raziskavah. V teh raziskavah se je pokazalo, da so cepiva zelo učinkovita pri ženskah, ki še niso bile okužene z genotipi, vsebovanimi v cepivu. Dvovalentno in štirivalentno cepivo nudita zaščito pred okužbami s hudo ogrožajočima genotipoma HPV 16, 18, ki povzročita vsaj 70 % vsega raka materničnega vratu po svetu, devetvalentno pa pred okužbami s sedmimi hudo ogrožajočimi genotipi HPV (16, 18, 31, 33, 45, 52, 58), ki skupaj povzročijo okrog 90 % raka materničnega vratu. Štirivalentno in devetvalentno cepivo pa nudita zaščito tudi pred malo ogrožajočima genotipoma HPV (6, 11), ki povzročita do 90 % anogenitalnih bradavic. Cepljenje ne zdravi že obstoječih okužb s HPV in njihovih zapletov [13, 20]. Doslej opravljene raziskave so pokazale, da zaščita s cepljenjem proti okužbi s HPV traja vsaj deset let, pričakuje pa se, da bo zaščita dolgotrajna. Poživitveni odmerki za enkrat niso predvideni [13]. Cepiva proti HPV so varna, kar dokazujejo rezultati številnih raziskav ter podatki iz programov cepljenja, ki potekajo v številnih državah po svetu. Kot po drugih cepivih se tudi po cepljenju proti HPV lahko pojavijo neželeni učinki, ki pa so največkrat blagi in prehodni. V eni od raziskav se je pokazalo zvečano tveganje za omedlevico (sinkopo) po cepljenju proti HPV, nobena pa za enkrat ni pokazala varnostnih zadržkov za cepljenje [13, 21, 22].

Cepljenje proti okužbi s HPV je v Sloveniji na voljo od leta 2007. Prostovoljno in brezplačno cepljenje deklic šestih razredov osnovne šole s štirivalentnim cepivom je v Sloveniji vključeno v rutinski program cepljenja od jeseni leta

2009. Precepljenost (s tremi odmerki cepiva) je znašala 48,7 % v šolskem letu 2009/10, 55,2 % v šolskem letu 2010/11, 54,9 % v šolskem letu 2011/12, 48,9 % v šolskem letu 2012/13 in 45,5 % v šolskem letu 2013/14, z velikimi razlikami med posameznimi zdravstvenimi regijami [12]. V petih letih izvajanja tega programa se v Sloveniji cepi manj kot polovica deklic, ki jim je to cepljenje ponujeno v času šolanja. Programi cepljenja proti okužbam s HPV po svetu, kjer imajo visoko precepljenost, se že kažejo kot uspešni tudi na ravni populacije. Iz raznih držav po svetu, ki so uvedle cepljenje, tako poročajo o manjšanju prevalece okužb materničnega vratu z genotipi, vsebovanimi v cepivu, zmanjševanju pojavnosti predrakavih sprememb materničnega vratu, oboje pri mladih ženskah in zmanjševanju števila primerov anogenitalnih bradavic pri mladih [23–26].

## ZAKLJUČEK

Trenutno so po svetu in v Evropi registrirana za splošno uporabo samo profilaktična cepiva za preprečevanje okužb s HPV in HBV. Programi cepljenja s temi cepivi že vrsto let potekajo v številnih državah po svetu. Cepiva za preprečevanje okužb s HPV in HBV so se doslej izkazala za zelo učinkovita in varna. Precepljenost proti okužbi s HBV je med šolskimi otroki v Sloveniji okrog 90-odstotna. Precepljenost proti okužbi s HPV pa še vedno ni zadovoljiva, saj znaša manj kot 50 %. Zato je nujna promocija obeh cepljenj, ki varujeta tudi pred rakom in je smiselno vlagati napore v ozaveščanje in izobraževanje, saj bomo le tako še dodatno zmanjšali zbolevnost in umrljivost za nekaterimi vrstami raka.

## LITERATURA

1. International agency for research on cancer. European code against cancer. Dostopno 27.7.2015 na: <http://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/en/ecac-12-ways>
2. Zveza slovenskih društev za boj proti raku. Dvanajst nasvetov proti raku. Evropski kodeks proti raku. Dostopno 27.7.2015 na: [http://www.protiraku.si/Portals/0/Publikacije/PDF/12\\_Nasvetov\\_Proti\\_Raku\\_Evropski\\_Kodeks\\_2014\\_ZGIBANKA.pdf](http://www.protiraku.si/Portals/0/Publikacije/PDF/12_Nasvetov_Proti_Raku_Evropski_Kodeks_2014_ZGIBANKA.pdf)
3. International agency for research on cancer. European code against cancer. Vaccinations and Infections. Dostopno 27.7.2015 na: <http://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/en/ecac-12-ways/vaccination-recommendation>
4. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens – Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009; 10: 321–2.
5. Kraigher A, Ihan A, Avčini T. Cepljenje in cepiva, dobre prakse varnega cepljenja. Ljubljana; Sekcija za preventivno medicino SZD, Sekcija za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe SZD, Inštitut za varovanje zdravja RS 2011.
6. Pazdur MP, Jones JL. Vaccines: an innovative approach to treating cancer. *J Infus Nurs* 2007; 30 :173–8.

7. Hepatitis B. In: Heymann DL ed: control of communicable diseases manual, 20th ed. Washington; American Public Health Association, 257–64.
8. European centre for disease control and prevention. Hepatitis B surveillance in Europe 2013. Surveillance report. Dostopno 30.7.2015 na: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/hepatitis-b-surveillance-in-europe-2013.pdf>
9. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji. Letna poročila 2006–2013. Dostopno 30.7.2015 na: <http://www.nijz.si/epidemiolosko-spremljanje-nalezljivih-bolezni-letna-porocila>
10. World health organization. Hepatitis B vaccines. WHO position paper. Weekly epidemiological record 2009; 40: 405–20.
11. Pravilnik o določitvi Programa cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2015. Uradni list RS, št. 40/15.
12. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Analiza izvajanja cepljenja v Sloveniji v 2012. Dostopno 30.7.2015 na: <http://www.nijz.si/spremljanje-precepljenosti-deleza-cepljenih>
13. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines. WHO position paper. Weekly epidemiological record 2014; 43: 456–92.
14. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al; Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1048–56.
15. De Vuyst H, Clifford G, Li N, Franceschi S. HPV infection in Europe. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2632–9.
16. Učakar V, Poljak M, Klavs I. Pre-vaccination prevalence and distribution of high-risk human papillomavirus (HPV) types in Slovenian women: a cervical cancer screening based study. *Vaccine* 2012; 30: 116–20.
17. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN Cancer fact sheet: Cervical cancer 2012. Dostopno 30.7.2015 na: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/cervix-new.asp>
18. Onkološki inštitut. Državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu (DP ZORA). Izjava za javnost ob evropskem tednu preprečevanja raka materničnega vratu 24.–30. januar 2016. Dostopno 30.7.2015 na: <http://zora.onko-i.si/novice/>
19. Uršič Vrščaj M, Poljak M, Matičič M et al. Novosti in pregled precepljenosti proti okužbam s humanimi papilomskimi virusi v Sloveniji in v svetu. In: Beovivæ B., Strle F, Tomažič J, eds: Infektološki simpozij 2012. Novosti v infektologiji. Preprečevanje okužb: imunoprofilaksa in kemoprofilaksa. Ljubljana; Sekcija za protimikrobno zdravljenje SZD 2012, 100–6.
20. European Medicines Agency. Gardasil 9 – Summary product characteristics. Dostopno 4.8.2015 na: [http://www.ema.europa.eu/docs/sl\\_SI/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003852/WC500189111.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003852/WC500189111.pdf)
21. World Health Organization. Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS). Global Advisory Committee on Vaccine Safety Statement on the continued safety of HPV vaccination – March 2014. dostopno 4.8.2015 na: [http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/hpv/GACVS\\_Statement\\_HP\\_V12\\_Mar\\_2014.pdf-ua=1](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/GACVS_Statement_HP_V12_Mar_2014.pdf-ua=1)
22. Stillo M, Carrillo Santistevé P, Lopalco PL. Safety of human papillomavirus vaccines: a review. *Expert Opin Drug Saf* 2015; 14 :697–712.
23. Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2014; 14 : 958–66.

24. Kavanagh K, Pollock KG, Potts A, et al. Introduction and sustained high coverage of the HPV bivalent vaccine leads to a reduction in prevalence of HPV 16/18 and closely related HPV types. *Br J Cancer* 2014; 110: 2804–11.
25. Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Junge J, et al. Incidence of cervical lesions in Danish women before and after implementation of a national HPV vaccination program. *Cancer Causes Control* 2014; 25: 915–22.
26. Ali H, Donovan B, Wand H, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ* 2013; 346: f2032.