

# Proč vakcinovat chlapce proti papilomavirům?

RNDr. Ruth Tachezy, Ph.D.<sup>1,2</sup>, RNDr. Jana Šmahelová<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Katedra genetiky a mikrobiologie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Praha

<sup>2</sup>Národní referenční laboratoř pro papilomaviry a polyomaviry, Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Lidské papilomaviry (HPV) vyvolávají ve většině případů bezpříznakové infekce, ale také řadu benigních onemocnění s vysokou morbiditou a řadu dalších premaligních onemocnění a karcinomů žen i mužů. K promoření populace dochází ihned po zahájení pohlavního života, ale důsledky perzistující infekce se mohou projevit až po dlouhé době. Proti infekci typu HPV, které vyvolávají 90 % benigních lézí a nádorových onemocnění, máme v rukou nástroj primární prevence, velmi účinné vakcíny. Řada studií ukázala účelnost těchto vakcín v prevenci snižování HPV-asociovaných onemocnění nejen u vakcinovaných jedinců, ale v dostatečně proočkováných kohortách, i u jedinců věkově odpovídajících skupin. Jednoznačně nejvyšší účelnost vakcín je při jejich pohlavně neutrální plošné aplikaci. V klinické zkoušce bylo prokázáno, že 70% pohlavně neutrální vakcinace vede k eradikaci vakcinálních typů HPV, včetně nejvíce prevalentního typu HPV 16, který má nejvyšší reprodukční číslo. V České republice je situace z tohoto pohledu nadějná, ale zamezení snižování proočkovánosti dívek a další navyšování proočkovánosti chlapců jsou důležité a může k tomu přispět objasňování důležitosti vakcinace v dětském věku a zdůrazňování bezpečnosti těchto vakcín.

**Klíčová slova:** lidský papilomavirus, HPV 16, profylaktická vakcína, vakcinace chlapců, vakcinální typy HPV, nízké rizikové, vysoce rizikové.

## Why to vaccinate boys against papillomaviruses?

Although causing mostly asymptomatic infections, human papillomaviruses (HPV) can also be responsible for a number of benign diseases with high morbidity and other premalignant diseases and carcinomas in both women and men. The population comes into contact with HPV soon after sexual debut, and persistent infection can have late sequelae. Highly effective HPV vaccines are available as a primary prevention tool against HPV types responsible for 90 % of benign lesions and cancers. A number of studies have shown these vaccines to be effective in reducing HPV-associated diseases not only in the vaccinated individuals but also in other age-matched individuals from cohorts with high vaccine coverage. The highest protection is achieved by mass, gender neutral HPV vaccination campaigns. A clinical trial has found that a 70% gender neutral HPV vaccine coverage results in eradication of vaccine HPV types including the most prevalent HPV 16, which has the highest reproduction number. In the Czech Republic, the situation is promising from this perspective; however, it is vital to prevent vaccine coverage reduction in girls and to further increase the vaccine coverage in boys. Underlining the importance of childhood vaccination and the safety of HPV vaccines can be helpful in this regard.

**Key words:** human papillomavirus, HPV 16, prophylactic vaccine, vaccination of boys, vaccinal HPV types, low risk, high risk.

Lidské papilomaviry (HPV, *Human papillomavirus*), společně s dalšími mikroorganismy, představují součást přirozené mikroflóry člověka a velmi rychle po porodu kolonizují kůži a sliznice novorozence (1). Představují velmi početnou skupinu virů, dosud bylo identifikováno přes 200 typů. K jejich přenosu dochází především přímým kontaktem či méně často

prostřednictvím kontaminovaných předmětů. Naprostá většina infekcí probíhá bez jakýchkoli klinických příznaků a je zcela pod kontrolou imunitního systému.

Kromě asymptomatických infekcí, jsou však určité typy HPV schopny vyvolat onemocnění s různě závažným klinickým průběhem. Nízce rizikové typy HPV (LR-HPV, *low risk HPV*), zejména

na typy HPV 6 a 11, jsou původci genitálních kondylomat u obou pohlaví, ale také úporného onemocnění, laryngeální rekurentní papilomatózy dětí a dospělých, jehož incidence je však nízká. Persistentní infekce tzv. vysoce rizikovými typy (HR-HPV, *high risk HPV*), iniciují vznik prekancerózních lézí, které pokud jsou neléčené, mají potenciál následně progredovat

do stadia invazivních karcinomů. Tyto karcinomy, asociované s HPV infekcí, jsou lokalizovány na sliznicích anogenitální oblasti a jedná se především o karcinom děložního hrdla (KDH), dále vulvy a vaginy, penisu a anu. Stejně typy HPV jsou zodpovědné i za vznik části nádorů hlavy a krku, zejména v oblasti orofaryngu, kam patří karcinomy tonsil, kořene jazyka a měkkého patra.

Celosvětově HPV představují nejčastěji sexuálně přenášené infekční agens a jsou etiologicky spojeny až s jednou třetinou malignit vyvolaných infekčními mikroorganismy, což představuje 690 tisíc případů ve světě ročně (2). V evropské populaci jsou každoročně infekce HPV příčinou 9,5 tisíce karcinomů u mužů a 43 tisíce u žen (3). Klinicky nejvýznamnější jsou typy HR HPV 16 a 18, které jsou zodpovědné za vznik 70 % KDH, ale také 70 % vulvárních a vaginálních prekanceróz, 90 % případů karcinomů anu.

I když nejpočetnější malignitou kauzálně spojenou s infekcí HR HPV je KDH, díky zavedení organizovaného screeningového programu v roce 2008, vidíme již významný pokles incidence tohoto onemocnění. Přesto však léčba a ošetření prekanceróz děložního hrdla u žen v produktivním věku s sebou nese i riziko obtížného otěhotnění, předčasných porodů či jiných problémů v těhotenství. Navíc některé typy karcinomů, např. adenokarcinomy spojené s HPV 18 a 16, se obtížněji diagnostikují, mohou rychleji progredovat a uniknout cytologickému screeningu (4). Epidemiologie HPV se v posledních dekádách také mění a vzrůstá počet infekcí a nádorových onemocnění spojených s HPV u mužů. Podle dostupných dat Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) je každoročně v České republice (ČR) nově diagnostikováno téměř 2 500 nových případů karcinomů vyvolaných HPV, z toho 900 u mužů, a lze pozorovat meziročně vzestupný trend v incidenci těchto onemocnění i u mladších osob. Jedná se především o nádory hlavy a krku, a mezi nimi zejména o nádory oblasti orofaryngu, které se jako jediné malignity spojené s HPV vyskytují u mužů častěji, než u žen. Také incidence análních karcinomů se zvyšuje.

Pro prevenci onemocnění spojených s infekcí HPV však máme bezpečný a vysoce účinný nástroj, a sice preventivní vakcínu.

**Tab. 1.** *Schválené profylaktické vakcíny proti HPV*

V roce 2006 byla v Evropě schválena jako první čtyřvalentní profylaktická vakcína proti HPV 6, 11, 16 a 18 Silgard®/Gardasil® (Sanofi Pasteur MSD), následovaná v roce 2007 certifikací vakcíny Cervarix (GlaxoSmithKline Biologicals) proti dvěma HR HPV typům 16 a 18. V roce 2015 tyto vakcíny doplnila vakcína druhé generace Gardasil®9 (Sanofi Pasteur MSD), která kromě výše uvedených čtyř genotypů rozšířila ochranu o dalších 5 HR HPV typů, jmenovitě HPV 31, 33, 45, 52 a 58.

V současné době jsou k dispozici tři rekombinantní vakcíny proti HPV, které byly vytvořeny moderními metodami molekulární biologie (Tab. 1). Jsou založeny na viru podobných částicích (VLP, *virus-like particles*), jež představují prázdné virové obálky složené z hlavního virového kapsidového proteinu L1 příslušného typu HPV. Společně s doprovodnými pomocnými látkami v očkovacích dávkách jsou schopny vyvolat dostatečně silnou imunitní odpověď na protilátkové i buněčné úrovni.

Hlavním přínosem těchto preventivních vakcín je možnost zabránit perzistentním infekcím rizikovými typy HPV a tím i vzniku HPV-asociovaných onemocnění. Největší přínos mají vakcíny při jejich aplikaci před zahájením pohlavního života. Z prevalenčních studií je totiž známo, že k velmi rychlému promoření infekcí HPV v naivní populaci dochází ihned po zahájení pohlavního života ve věkové kohortě do 25 let (5). K přenosu infekce může dojít ale i při nepenetrativních sexuálních praktikách, pouhým vzájemným kontaktem genitálií či kontaminovanými prsty. O tom svědčí i výsledky prevalenční studie HPV u dívek a žen, které v ČR podstoupily očkování, kdy byly již v nejmladší sledované věkové kohortě 15–17 let zjištěny protilátky proti LR HPV 6 a/nebo HPV 11 u 45,5 % dívek (6). Oproti tomu prevalence typů HPV 16 a/nebo HPV 18 vzrůstala s věkem s maximem ve věkové skupině 24–26 let (22,6 %) a prevalence odpovídajících typově specifických protilátek byla nejvyšší u žen starších 30 let (52,6 %).

Typy HPV 6/11, jak již bylo uvedeno, jsou příčinou anogenitálních kondylomat, snadno přenosného onemocnění s vysokou morbiditou, ekonomickou a psychosociální zátěží v populaci. Podle dotazníkového šetření mezi 32 974 osobami ve věku 17–55 let v populaci ČR byla zjištěna prevalence kondylomat u 5,8 % jedinců bez rozdílu mezi pohlavími (7). Nejvýznamnějším rizikovým faktorem byl výskyt externích genitálních lézí u sexuálního partnera a vyšší počet sexuálních partnerů během života. Doba pozorování klinických pří-

znaků od incidentní infekce je pro kondylomata poměrně krátká, a to v průměru 7,6 měsíců (8).

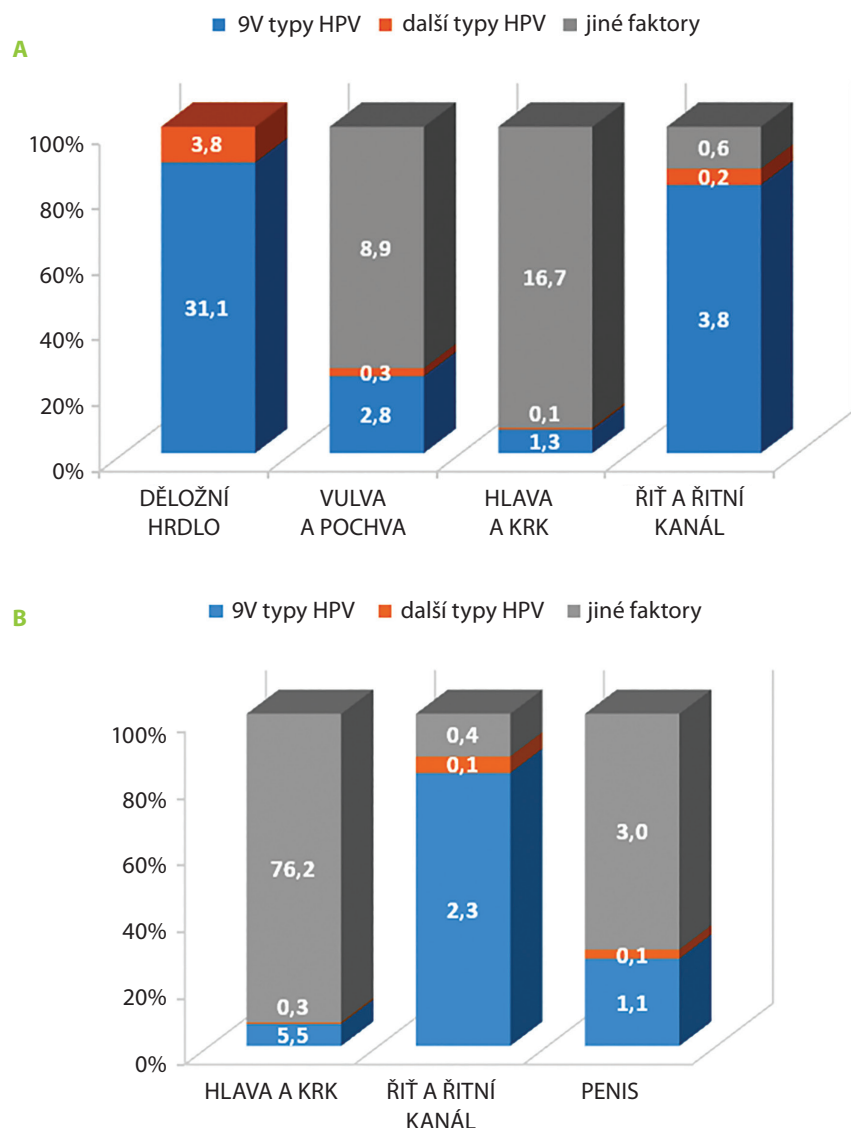
Účinnost vakcín proti HPV prokázaly již studie ze zemí, kde k plošné vakcinaci přistoupili nejdříve a proočkovali velké procento dívek a žen. Prvním ukazatelem úspěšnosti těchto vakcín byl pokles prevalence typů HPV 6/11 a s ním spojený i rychlý pokles incidence genitálních kondylomat v mladé populaci. Příkladem je Austrálie, kde již v roce 2007 zahájili plošný Národní vakcinační program proti HPV cílený na všechny 12–13leté dívky a doplněný vakcinací dívek starších. Již ve 4letém odstupu byl u sledovaných vakcinovaných dívek ve věku 18–24 let pozorován významný pokles prevalence vakcinálních typů HPV; v kohortě očkovanych dívek a žen na 2,3 % v porovnání s kohoutou dívek před zahájením plošné vakcinace (28,7 %). Dále byl prokázán komunitní efekt ochrany, protože z 90 % poklesu výskytu genitálních kondylomat u vakcinovaných dívek a žen profitovali i stejně staří chlapci a muži, a dokonce i nevakcinované dívky v odpovídající věkové kohortě. Po 5–8 letech od zavedení plošné vakcinace dívek byl pozorován celkový pokles výskytu anogenitálních bradavic o 48 % u stejně starých chlapců a o 32 % u mužů ve věkové skupině 20–24 let (9). Tento trend byl ještě patrnější po rozšíření plošné vakcinace na chlapce (10, 11).

Typy HPV 6/11 jsou také zodpovědné za vznik laryngeální respirační papilomatózy charakteristické častými rekurencemi a nutností opakovaných chirurgických odstranění papilomů z dýchacích cest. Austrálie je opět dokladem úspěšnosti zavedení plošného vakcinačního programu, kde byl již v roce 2016 dokumentován statisticky významný pokles incidence tohoto onemocnění u dětí, a to z 0,16/100 tisíc obyvatel na 0,02/100 tisíc (12) a tento trend lze očekávat i v jiných zemích.

Význam plošné vakcinace a zacílení na více věkových kohort v populaci pro rychlejší a rozsáhlejší redukci infekcí HPV i klinických projevů prokázala i data z metaanalýzy, hodnotící výsledky zavedení vakcinačních progra-

**INZERCE**

**Obr. 1.** Poměrný podíl karcinomů, které jsou vyvolány typy HPV obsaženými v nonavalentní (9V) vakcíně (modré), dalšími typy HPV (oranžové) či jinými faktory (šedé), z celkového počtu ročně nově diagnostikovaných případů karcinomů vybraných lokalizací u A) žen a B) mužů v Evropě (vytvořeno podle (3)). Čísla udávající průměrné absolutní počty nově diagnostikovaných karcinomů v tisících/rok



mů v různých zemích světa (13). V dalších dlouhodobých studiích bylo prokázáno, že vakcíny představují nejbezpečnější a nejefektivnější způsob, jak účinně kontrolovat a co nejvíce eliminovat výskyt prekanceróz a karcinomů spojených s infekcí HPV. Nonavalentní vakcína má potenciál zabránit vzniku 90–100 % persistentních infekcí a lézí, které jsou vyvolány typy HPV obsaženými ve vakcíně (13, 14) a má vliv na redukci rekurencí u žen i u mužů. Obdobně jako u KDH je dominantním detekovaným HR HPV typem etiologicky spojeným s nádory penisu, anu a análního kanálu HPV 16. I když není incidence těchto malignit v obecné populaci vysoká, riziko výskytu análního karcinomu je několikanásobně vyšší ve specifických kohortách jedinců. Jedná se zejména o osoby

infikované HIV a skupinu mužů mající sex s muži (MSM). Navzdory snahám o zavedení screeningových přístupů obdobných jako u KDH, ve vybraných rizikových skupinách mužů, výrazného úspěchu z objektivních důvodů nebylo dosaženo (vysoká prevalence HPV, nedostupnost expertní anoskopie s vysokým rozlišením, nízká ochota rizikových osob účastnit se screeningu). Jedině při zavedení pohlavně neutrální plošné vakcinace mohou také tyto skupiny profitovat z účinnosti profylaktických vakcín.

Podle odhadů epidemiologických studií z Evropy má nonavalentní vakcína potenciál celkově snížit až o 90 % výskyt karcinomů asociovaných s HPV bez ohledu na pohlaví (Obr. 1). V evropské mužské populaci to představuje

redukci nádorů hlavy a krku o 6,7 %, z toho ale v oblasti orofaryngu o 97,5 %, dále karcinomů anu o 82,2 % a penisu o 26,3 % z celkového odhadovaného počtu každoročně diagnostikovaných případů (3). Vakcinace také představuje jediný účinný přístup ve snížení výskytu análních intraepiteliálních neoplázií vyšších stupňů (AIN2/3) u mužů, a to podle odhadů až o 77,6 %. V roce 2020 rozšířily regulační autority indikaci vakcín o prevenci orofaryngeálních nádorů na základě prokázaného poklesu orální infekce HPV ve vakcinovaných kohortách.

Imunitní odpověď po přirozené infekci lidskými papilomaviry není ve většině případů dostatečná, aby zabránila reinfekci stejným, natož příbuzným typem viru. Vzhledem k velké prevalenci virů v populaci a vzhledem k vysokému počtu různých typů HPV, které mohou vyvolávat onemocnění, je riziko infekce HPV a vzniku s těmito viry asociovaných onemocnění vysoké. O tom, že imunitní odpověď po přirozené infekci HPV je u mužů slabší než u žen a liší se podle anatomického místa infekce, svědčí výsledky studie, která sledovala výskyt protilátek po prevalentní infekci, u kohorty 384 mužů. Nejčastěji byly typově specifické protilátky zjištěny po detekci genitální infekce, ale pouze u 18,9 % jedinců. Po prokázání infekce HPV v dutině ústní k sérokonverzi vůbec nedošlo (15). Muži tak mohou zůstat vnímaví k opakovaným infekcím a vakcíny představují jediný způsob získání účinné imunity. Vakcinace navozuje dlouhodobou imunitní odpověď (minimálně 10 let) ve všech sledovaných věkových kategoriích, dokonce i při přechodu na dvoudávkové schéma aplikace vakcíny (16). Do budoucna se uvažuje o možnosti vakcinace pouze v jedné dávce.

Současný stav proočkovanosti proti HPV se mezi státy liší, ale v převážné většině zemí nedosahuje úrovně, která by mohla vést ke splnění cílů Světové zdravotnické organizace, a sice aby se KDH zařadil mezi vzácné karcinomy s incidencí do 4 případů na 100 tisíc žen. Důvodem je jednak nízká proočkovanost dívek a též dosud neaplikovaná pohlavně neutrální plošná vakcinace ve většině zemí světa. To, že právě pohlavně neutrální vakcinace je cestou k eradikaci vakcinálních typů HPV z populace, a tedy i snížení incidence s nimi asociovaných onemocnění, ukázaly matematické modely (17, 18) ověřené v klinic-

ké zkoušce. V té byl srovnán vliv vakcinace dívek s vlivem pohlavně neutrální vakcinace na infekci HPV (19). Nejlepší účelnost vakcinace byla prokázána při pohlavně neutrální vakcinaci. Efektivita vakcinace závisí nejen na proočkovanosti populace, ale i na reprodukčním čísle daného viru a účinnosti vakcíny. Vliv vakcinace na prevalenci vakcinálních typů, jejichž reprodukční číslo ( $R_0$ ) se pohybuje kolem 1, byl prokázán po třech letech vakcinace a pokrytí 20 % chlapců a 45 % dívek. Při pouhé vakcinaci dívek a pokrytí 45 % se vliv na prevalenci HPV vakcinálních typů dostavil za výrazně delší dobu a jen u typu HPV 18. Dále při tomto pokrytí populace dívek vakcinací nebyl pozorován efekt komunitní imunity na snížení výskytu typu HPV 16, je-li reprodukční číslo se udává rovno 6 (20). Vliv komunitní imunity na pokles prevalence HPV 16 byl dokumentován zatím pouze ze Skotska, kde je vakcinováno > 90 % dívek (21). Prediktivní model naznačuje, že pohlavně neutrální vakcinace 70 % adolescentů by vedla k eradikaci i typu HPV 16 z populace

a umožnila by následně i eliminaci onemocnění spojených s tímto typem HPV (22).

V ČR jsou HPV preventivní vakcíny hrazeny ze zdravotního pojištění a jsou zařazeny do nepovinného očkovacího kalendáře pro dívky od 13–14 let, tedy ještě před zahájením pohlavního života. V roce 2016 došlo k rozšíření indikace a doporučení použití těchto vakcín k prevenci anogenitálních lézí u stejně starých chlapců. Česká republika byla v roce 2018 třetí zemí na světě, která vakcinaci chlapců hrazenou ze zdravotního pojištění zavedla. V ČR je podle posledních dostupných dat ÚZIS proočkovanost dívek nad 50 %, ale od roku 2012 do roku 2018 klesla z 75,7 % na 60,2 % (jedná se o dívky ve věku 13 let vakcinované 1 dávkou). Pozitivní je výrazný nárůst počtu očkovanych chlapců, který v roce 2018/19 byl 29,7 %. Tento nárůst lze jistě přičíst úhradě vakcinace ze zdravotního pojištění (Novela zákona č. 48/1997 Sb, změna schválena 30. 6. 2017, s účinností od 1. 1. 2018). Dle výše uvedených dat, je tedy ČR na dobré cestě k eliminaci HPV vakcinálních typů, s výjimkou

typu HPV 16, který vyvolává největší počet HPV-asociovaných onemocnění.

## Závěr

Je nanejvýš důležité podpořit dále zvyšování počtu vakcinovaných chlapců a zamezit poklesu očkovanych dívek. Z přehledové studie, která sledovala postoj rodičů při rozhodování o očkování jejich synů, vyplývá, že důležitým faktorem je vnímání rizika infekce HPV a jejich důsledků u chlapců a doporučení ze strany poskytovatelů zdravotní péče (23). Rodiče se dále rozhodují na základě povědomí o bezpečnosti vakcín a zvažují zejména riziko vedlejších účinků. Překážkou vakcinace může být i nejistota ohledně účinnosti vakcín u chlapců. Důležitým aspektem je tedy dostatečné informování rodičů a zejména mužské populace o všech benefitech a významu vakcinace. Bylo by znepokojivé, pokud máme k dispozici bezpečné a efektivní nástroje v podobě preventivních vakcín, které mohou zabránit vzniku a rozvoji maligních onemocnění, jejich potenciál nevyužít.

## LITERATURA

1. Antonsson A, Karanfilovska S, Lindqvist PG, et al. General acquisition of human papillomavirus infections of skin occurs in early infancy. *J Clin Microbiol.* 2003; 41(6): 2509–2514.
2. de Martel C, Georges D, Bray F, et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health.* 2020; 8(2): e180–e190.
3. Hartwig S, Lacau St Guily J, Dominiak-Felden G, et al. Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe. *Infect Agent Cancer.* 2017; 12: 19.
4. Castanon A, Landy R, Sasieni PD. Is cervical screening preventing adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix? *Int J Cancer.* 2016; 139(5): 1040–1045.
5. Tachezy R, Smahelova J, Kaspírková J, et al. Human papillomavirus type-specific prevalence in the cervical cancer screening population of Czech women. *PLoS One* 2013; 8(11): e79156.
6. Hamsikova E, Smahelova J, Ludvikova V, et al. The prevalence of HPV infections in HPV-vaccinated women from the general population. *APMIS.* 2017; 125(6): 585–595.
7. Petráš M, Adámková V. Rates and predictors of genital warts burden in the Czech population. *Int J Infect Dis.* 2015; 35: 29–33.
8. Sudenga SL, Ingles DJ, Campbell CMP, et al. Genital Human Papillomavirus Infection Progression to External Genital Lesions: The HIM Study. *Eur Urol.* 2016; 69(1): 166–173.
9. Drolet M, Benard E, Boily MC, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination

- programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2015; 15(5): 565–580.
10. Smith MA, Liu B, McIntyre P, et al. Fall in genital warts diagnoses in the general and indigenous Australian population following implementation of a national human papillomavirus vaccination program: analysis of routinely collected national hospital data. *J Infect Dis.* 2015; 211(1): 91–99.
11. Patel C, Brotherton JML, Pillsbury A, et al. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Euro Surveill.* 2018; 23(41): 30–40.
12. Novakovic D, Cheng ATL, Zuryski Y, et al. A Prospective Study of the Incidence of Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis After Implementation of a National HPV Vaccination Program. *J Infect Dis.* 2018; 217(2): 208–212.
13. Drolet M, Bénard É, Pérez N, et al. HPV Vaccination Impact Study Group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2019; 394(10197): 497–509.
14. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. Broad Spectrum HPV Vaccine Study. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med.* 2015; 372(8): 711–723.
15. Giuliano AR, Viscidi R, Nelson Torres B, et al. Seroconversion following anal and genital HPV infection in men: The HIM study. *Papillomavirus Res.* 2015; 1: 109–115.
16. Donken R, Dobson SRM, Marty KD, et al. Immunogenicity of 2 and 3 Doses of the Quadrivalent Human Papillo-

- mavirus Vaccine up to 120 Months Postvaccination: Follow-up of a Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(4): 1022–1029.
17. Barnabas R, Laukkanen P, Koskela P, et al. The epidemiology of HPV16 and cervical cancer in Finland and the potential of vaccination. *PLoS Med.* 2006; e138.
18. Vänskä P, Auranen K, Apter D, et al. Impact of vaccination on 14 high-risk HPV type infections: A mathematical modelling approach. *PLoS One* 2013; e72088.
19. Lehtinen M, Luostarinen T, Vanska S, et al. Gender-neutral vaccination provides improved control of human papillomavirus types 18/31/33/35 through herd immunity. Results of a community randomised (III). *Int J Cancer* 2018; 143: 2299–2310.
20. Baussano I, Lazzarato F, Ronco G, et al. Impacts of human papillomavirus vaccination of different populations. A modelling study. *Int J Cancer* 2018; 143(5): 1086–1092.
21. Cameron RL, Kavanagh K, Pan J, et al. Human papillomavirus prevalence and herd immunity after introduction of vaccination program, Scotland, 2009–2013. *Emerg Infect Dis.* 2016; 22: 56–64.
22. Lehtinen M, Baussano I, Paavonen J, et al. Eradication of human papillomavirus and elimination of HPV-related diseases - scientific basis for global public health policies. *Expert Rev Vaccines.* 2019; 18(2): 153–160.
23. Radisic G, Chapman J, Flight I, et al. Factors associated with parents' attitudes to the HPV vaccination of their adolescent sons: A systematic review. *Prev Med.* 2017; 95: 26–37.