

# A vertikális passzív immunizáció mint új lehetőség az újszülött- és csecsemőkori RSV okozta megbetegedések megelőzésére



## Nemzetközi szakmai trendek beépítése a hazai gyakorlatba

Kulcsár Andrea dr.<sup>1</sup>, Németh Gábor dr.<sup>2</sup>, Várbíró Szabolcs dr.<sup>2</sup>, Krasznai Zoárd dr.<sup>3</sup>, Kovács Kálmán dr.<sup>4</sup>, Ács Nándor dr.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Dél-pesti Centrumkórház Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Budapest

<sup>2</sup>Szegedi Tudományegyetem, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Szeged

<sup>3</sup>Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Debrecen

<sup>4</sup>Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Pécs

<sup>5</sup>Semmelweis Egyetem, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

A jelenlegi evidenciák alapján elmondható, hogy az anyai immunizáció hatékony és biztonságos eszköz a védőoltással megelőzhető fertőzésekkel szemben a várandós, a magzat és a csecsemő védelmében. A várandósok és az újszülöttek a fertőzések szempontjából az átlagpopulációhoz képest veszélyeztetettebbek, mivel a várandósság olyan élettani, anatómiai, hormonális és immunológiai változásokkal jár, amelyek bizonyos fertőzések súlyosabb formában történő megjelenésére hajlamosítanak. A maternális immunizáció a világ számos országában több éves tapasztalattal működő gyakorlat, amelynek célja megvédeni az anyát, a magzatot és a védtelen újszülöttet a súlyos fertőzésekkel szemben. A hazai gyakorlatban eddig leginkább az influenza, a COVID-19 elleni védőoltások területén szerezhettünk tapasztalatokat. Legújabb lehetőség az RSV- (Respiratory Syncytial Virus) fertőzés elleni anyai védőoltás, amellyel a születés pillanatától a csecsemőkori súlyos RSV-megbetegedés kerülhető el.

*Kulcsszavak: maternális immunizáció, csecsemőkori RSV-fertőzés, transzplacentáris ellenanyagtranszport, védőoltással megelőzhető betegségek, vakcinák*

### Current trends in vertical immunization and new option of RSV prevention during pregnancy

Based on current evidence, maternal immunization is an effective and safe preventive platform against vaccine-preventable diseases to protect pregnant woman, foetus and newborn. Pregnant women and newborns are more vulnerable to infection than the general population, as pregnancy involves physiological, anatomical, hormonal, and immunological changes that predispose to certain infections or increase the risk of more serious outcomes. Immunization during pregnancy is a practice with many years of experience in many countries all over the the world, aimed at protecting the mother, foetus and defenseless newborn. In Hungarian practice, we have gained experience mainly in the field of influenza and COVID-19 vaccinations, which is already could be extended by the possibility of maternal immunization against RSV (Respiratory Syncytial Virus) to prevent severe RSV infection in infants from the first seconds of life.

*Keywords: maternal immunization, RSV infection in infants, transplacental antibody transport, vaccine preventable diseases, vaccines*

Érkezett: 2024. április 17. Közlésre elfogadva: 2024. május 2. Received: 17 April 2024. Accepted: 2 May 2024

Levelezési cím: Dr. Kulcsár Andrea, Dél-pesti Centrumkórház Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, 1097 Budapest, Nagyvárad tér 1. E-mail: andrea.kulcsar@dpckorhaz.hu

## Oltási gyakorlat szempontjai várandósság előtt, alatt és szoptatási időszakban

A preventív szemlélet és a preventíven gondolkozó kollégák szerepe óriási jelentőséggel bír a várandósgondozás során. Családtervezéskor, várandósság alatt, illetve szülést követően az immunizáció mind a várandós nő, mind a magzat és az újszülött védelme szempontjából lényeges preventív lehetőség. Az anyai immunizációval célunk a morbiditás és mortalitás csökkentése, és emellett az újszülött védelmének biztosítása a vertikális ellenanyagtranszport által [1]. Az anyai szekretoros IgA passzív transzportja a szoptatás során további védelmet adhat [2]. A várandósok átoltottságának növelése világszerte nagy kihívást jelent, még azokban az országokban is, ahol érvényes nemzeti immunizációs program zajlik [3]. Az evidenciák alapuló szemléletváltás nem könnyű feladat, különösen a várandósgondozás területén, ahol több szakmának kell összehangoltan működni. A primer prevenció gyakorlat kialakításában fontos szerepet kapnak a szülész-nőgyógyász szakorvosok, családorvosok, védőnők, hiszen a páciens edukációja, tájékoztatása, és a védőoltás beadása csak összehangolt és egymást kiegészítő csapatmunkában valósítható meg.

## Milyen alapszabályokat érdemes figyelembe venni várandós oltásakor

A fogamzóképes nőknél mindig fontos tisztázni a várandósság lehetőségét vagy tervezését. A védőoltásoknak alapvetően két nagy csoportjuk van, az élő kórokozót nem tartalmazó és az élő, gyengített kórokozót tartalmazó védőoltások, amelyek alkalmazása különböző elbírálás alá kerülhetnek a várandósság szempontjából. Az élő kórokozót nem tartalmazó oltóanyagok, amennyiben egyéb ellenjavallat nem állapítható meg, biztonságosan alkalmazhatók a várandósság előtt, alatt és a szoptatási időszakban. Várandósság előtt intervallum tartása nélkül beadhatók. Élő, gyengített kórokozót tartalmazó védőoltásokkal, a várandósság alatt tervezetten nem javasolt immunizálni, és családtervezéskor minimum 4 hét kivárási idő szükséges oltás után a várandósság előtt, vagy a szülést követően alkalmazhatók a szoptatási időszakban. Élő, gyengített kórokozót tartalmazó oltóanyaggal terhesség alatt történő véletlenszerű immunizáció esetén a páciens felvilágosításán kívül egyéb teendő nincs. Mivel a magzatkárosító hatás, és az élővírus-transzmisszió teoretikus, a várandósság terminálása nem ajánlott. Az elkerülendő fertőzés következménye egyértelműen felülírja az oltóanyag-vírus-átvitel teoretikus kockázatát. A fészekimmunizálással, a várandós nő környezetének oltásával indirekt védelmet biztosíthatunk. Ez esetben élő, gyengített kórokozót tartalmazó védőoltások is alkalmazhatók az inaktivált vakcinák mellett [4].

## Az anyai immunizáció immunológiai háttere és hatása az újszülöttre

Az anyai vér és a magzati szövetek közötti kapcsolatot a chorionbolyhokat borító epithelialis sejtek, a syncytiotrophoblastok biztosítják. Ezek a sejtek bonyolítják le

az anyai immunglobulinok szelektív és aktív, pH-függő transzplacentáris transzfermechanizmusát is a neonatális Fc-receptorok segítségével. Az immunglobulin molekula a syncytiotrophoblastok apikális felszínén endocitózissal kerül felvételre, majd a lizoszóma savas pH-jú környezetében a neonatális Fc-receptorokhoz kötődve eljut a bazális felszínhez, ahol a semleges pH-jú környezetben leválik a receptorról és bejut a magzati keringésbe. Ez a természetes mechanizmus biztosítja egy újszülött számára, hogy a születésétől kezdve az anyai specifikus ellenanyagok segítségével védekezni tudjon a kórokozókkal szemben, hiszen kezdetben az újszülöttek immunrendszerük éretlensége miatt rendkívül sérülékenyek, a védekezésben nagymértékben támaszkodnak az anyai ellenanyagokra [5–8].

Az IgG átvitele anyáról a magzatra már a terhesség 13. hetében minimálisan megkezdődik, de a legnagyobb mennyiségben a harmadik trimeszterben valósul meg [9]. Egy korábbi vizsgálatban kimutatták, hogy a magzati IgG-koncentráció a 17–22. héten az anyai szintnek csak 5–10%-a volt, de a 28–32. héten elérte az anyai koncentráció 50%-át. Az anyai eredetű IgG nagy részét a magzat a terhesség utolsó 4 hetében szerzi meg, és a magzati IgG-koncentrációk születéskor általában 20–30%-kal meghaladják az anyai koncentrációkat [9]. Mivel az anyai ellenanyagszintek a 30. gesztációs héttől emelkednek intenzívebben a magzatban, érthető, hogy ezelőtt világra jött koraszülöttek nem, vagy csak kismértékben részesülnek az anyai immunglobulinokból, így fogékonyabbak lesznek az infekciókra [10]. A transzplacentáris aktív transzport dinamikájának ismerete segíthet annak eldöntésében, hogy melyik gesztációs héten érdemes anyai védőoltást alkalmazni a magzat védelmében az adott várandósság során [11].

## Új lehetőség a maternális immunizáció terén – RSV-prevenció jelentősége újszülötteknél

Az RSV (Respiratory Syncytial Virus) hétköznapi nevén légúti óriássejtes vírus világszerte a gyermekkori alsólégúti megbetegedések egyik leggyakoribb oka, és a 6 hónaposnál fiatalabb csecsemők egyik vezető halál oka, különösen az alacsony és közepes jövedelmű országokban [12–15]. Az RSV-fertőzés súlyos alsó légúti megbetegedésekhez, tüdőgyulladás, bronchiolitishez vezethet. Csecsemőknél az RSV-fertőzés klinikai jelentőségét az adja, hogy az alveoláris nyálkahártya gyulladása jelentős légzési nehézséget eredményezhet és életveszélyes állapotot idézhet elő. Igen súlyos alsólégúti gyulladás esetében oxigénterápia, intravénás folyadékpótlás és gépi lélegeztetés alkalmazása válhat szükségessé, a kórképet bakteriális szuperinfekció tovább súlyosbíthatja. Szezonálisan a súlyos RSV-fertőzéssel összefüggő alsólégúti megbetegedés előfordulása leginkább az élet első 2–3 hónapjában jellemző, még a természetes átvételéből származó anyai antitestek jelenlétének ellenére is [16–19]. Egy nemrégiben készült európai tanulmányban az 1 évesnél fiatalabb gyermekeknél a légúti megbetegedések miatti kórházi kezelések körülbelül 50%-a RSV-vel

volt összefüggésben, és ezeknek a betegségeknek körülbelül 60%-a 3 hónaposnál fiatalabb csecsemőknél fordult elő [20]. A hospitalizációs adatokat tekintve az Egyesült Államokban évente körülbelül 58-80 ezer 5 év alatti gyermek kerül kórházba és 100-300 gyermek halálát okozza az RSV-fertőzés, míg az Egyesült Királyságban 33 500 kórházi kezelést igénylő esetért felelős, és becslések szerint 20-30 gyermek hal meg a fertőzés következtében. Fontos kiemelni, hogy a 2 év alatti kórházba került gyermekek közel 80%-a egészséges, egyéb társbetegségekkel nem rendelkezik. A kórházi kezelést igénylő fertőzés leginkább 6 hónapos kor előtt, azon belül is újszülöttkorban, jellemzően 1 hónapos kor körül fordul elő leggyakrabban [21–23]. Az epidemiológiai adatok mellett az a tény, hogy az RSV okozta megbetegedéseknek oki terápiaja nincsen, kizárólag szupportív kezelésekre van lehetőségünk, rámutatnak az RSV okozta infekciók egészségügyi jelentőségére és a prevenció fontosságára már a születés pillanatától.

### Csecsemőkori RSV által okozott alsólégúti betegségek prevenciósi lehetőségei

A közelmúltban mind a monoklonális antitest-profilaxis, mind a maternális immunizáció révén új lehetőségek váltak elérhetővé az RSV által okozott súlyos alsólégúti infekciók megelőzésére csecsemőknél, amelyeket a nemzetközi immunizációs programok szakmai értékelésével foglalkozó bizottságok megvizsgáltak és mind járványügyi, betegségmegelőzési, költséghatékonysági, mind egészségügyi kockázat/előny szempontokból pozitívan értékelték. (Advisory Committee on Immunization Practices – United States 2023 [ACIP]; Joint Committee on Vaccination and Immunisation – UK [JCVI]) [22, 23]. Az ACIP véleménye alapján az Amerikai Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) beemelte az RSV-prevenciót a maternális immunizációs ajánlásai közé [24].

A csecsemőkori RSV-profilaxisban egy szűk betegpopuláció számára évtizedek óta hazánkban is alkalmazható passzív immunizáció monoklonális antitesttel. Palivizumab koraszülötteknél (<35 gestációs hét), és olyan hat hónaposnál fiatalabb csecsemőknél, illetve kétévesnél fiatalabb gyermekeknek alkalmazható, akik bronchopulmonális diszplázia miatt kezelést igényeltek, vagy súlyos, nem korrigált veleszületett szívbetegségben szenvednek. Az immunizációt az RSV-szezon kezdete előtt kell indítani, majd a szezon végéig havonta kell ismételni. Az új nemzetközi ajánlásokban megjelent hosszú hatású monoklonális antitest, a nirsevimab. Szintén passzív immunprofilaxisként alkalmazható szezonális egyszeri oltás, de jelenleg hazánkban még nem érhető el [25].

Egy másik új lehetőség, az RSV-profilaxisra a vertikális passzív immunizáció. Anyai védőoltás alkalmazása várandósság alatt, amellyel a transzplacentárisan átjutott specifikus ellenanyagok révén érhetjük el a csecsemők védettségét. A maternális immunizáció előnye, hogy a megszületés pillanatától védi a fogékony csecsemőt az első legsérülékenyebb 6 hónapban az RSV okozta súlyos bronchiolitisszal

és tüdőgyulladással szemben, anélkül, hogy az újszülött számára ez beavatkozást jelentene. A hazánkban is már elérhető, adjuvánst nem tartalmazó, bivalens (RSV-A és RSV-B) PreF-proteint tartalmazó védőoltás hatásosságát és biztonságosságát több ezer várandós nő és megszületett csecsemők bevonásával értékelték. Nem merültek fel biztonságossági aggályok a harmadik trimeszterben történő alkalmazás esetén [12]. Alkalmazása a klinikai vizsgálatok és az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) jóváhagyása alapján, a 24. gestációs hét első napjától lehetséges a 36. hét utolsó napjáig bezárólag [12, 26]. Ebben a több hetes időablakban szabadon dönthetünk a beadásról. Mivel a transzplacentáris aktív transzport a 30-32. gestációs héttől válik intenzívebbé, ezért érdemes a védőoltás időzítésénél ezt figyelembe venni, hogy minél magasabb specifikus ellenanyagszintet érjünk el a születendő csecsemőnél. Fontos szem előtt tartani a nemzetközi szakértői bizottságok által jóváhagyott immunológiai tényezőt, hogy a beadástól számítva legalább 14 napra van szükség a csecsemő védelméhez szükséges anyai antitestek termelődéséhez és azok placentán történő átjutásához. Koraszülés esetén az anyai immunizációtól függetlenül, RSV-szezonban az újszülött passzív immunprofilaxisa céljából monoklonális antitest adása javasolt [22–24].

### A szakmai együttműködés elengedhetetlen

Az anyai immunizációnak egyre nagyobb szerepe van a prevencióban. Sikeresen csak akkor valósítható meg a megfelelő tájékoztatás, betegedukáció és a védőoltások beadása, ha a várandósgondozásban résztvevő szakmai csoportok egybehangzó véleménnyel fordulnak a gyermeket várók felé. Különböző tanulmányok igazolják, hogy a szülész-nőgyógyász kollégák kritikus szerepet játszanak annak biztosításában, hogy a várandós nők megkapják az ajánlott védőoltásokat. A vizsgálatok következetesen azt mutatják, hogy 5-50-szer nagyobb az esélye annak, hogy egy gyermeket váró édesanya elfogadja és felvegye a védőoltást, ha azt a várandósság alatt közvetlenül a szülész-nőgyógyász szakorvosa ajánlja [22]. Ezért közös feladatunk és felelősségünk, hogy a munkatársainkkal és a várandósgondozásban résztvevő többi egészségügyi szakemberrel együttműködve kidolgozzunk egy olyan gyakorlatot, amely biztosítja, hogy a várandósok, a tájékoztatáshoz való jogukkal élve, megfelelő információhoz juthassanak a várandósság idején javasolt védőoltásokról. Az RSV-prevenció szempontjából is a szülész-nőgyógyász kollégák ajánlása segítheti a családorvosokkal való együttműködést és az immunizáció megvalósítását.

### Következtetések

A nemzetközi ajánlásokban megjelent újszülött- és csecsemőkori RSV által okozott súlyos légúti infekciók prevenciósi lehetőségei közül a maternális immunizáció ajánlása és alkalmazása hazánkban is javasolt, ennek kivitelezésében a várandósgondozásban részt vevő szülész-nőgyógyász szakorvosoknak, családorvosoknak és védőnőknek fontos szerepük

van. A bivalens (RSV-A és RSV-B) PreF-proteint tartalmazó védőoltás az év bármely szakában alkalmazható anyai védőoltásként az alkalmazási előírásban foglaltak szerint [26]. Az RSV elleni anyai immunizáció és a csecsemőknél alkalmazható monoklonális antitest egymást kiegészítő lehetőségek. Az anyai immunizáció előnye, hogy a születés pillanatától segít az újszülöttnak az RSV-fertőzéssel szembeni védekezésben. A hazai gyakorlatban várandósság alatti védőoltások segítségével az influenza és COVID-19-prevenció mellett az RSV által okozott súlyos légúti infekciók és kórházi kezelések megelőzéséért is aktívan tehetünk a megfelelő szakmai hozzáállással, összefogással és tájékoztatással.

## Nyilatkozat

*A szerzők kijelentik, hogy a közlemény megírásával kapcsolatosan nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb összeférhetetlenség, amely befolyásolhatja a bemutatott eredményeket, a levont következtetéseket vagy azok értelmezését.*

## IRODALOM

1. The American College of Obstetricians and Gynecologists ACOG. Committee Opinion No. 741: Maternal Immunization. *Obstet Gynecol* 2018; 131(6): 214–217.
2. Rio-Aige Karla, et al. The Breast Milk Immunoglobulinome. *Nutrients* 2021; 13(6): 1810. <https://doi.org/10.3390/nu13061810>
3. Vojtek Ivo, et al. Maternal immunization: where are we now and how to move forward? *Annals of medicine* 2018; 50(3): 193–208. <https://doi.org/10.1080/07853890.2017.1421320>
4. Kulcsár A, Jekkel Cs, Onozó B. Javaslat immunizációra családtervezés, várandósság idején, szoptatás alatt Magyarországon. *Magy Nőorv L* 2021; 84: 307–313.
5. Palmeira Patricia, et al. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clinical & developmental immunology* 2012; 2012: 985646. <https://doi.org/10.1155/2012/985646>
6. Gans, Hayley A, Yvonne A Maldonado. Loss of passively acquired maternal antibodies in highly vaccinated populations: an emerging need to define the ontogeny of infant immune responses. *The Journal of infectious diseases* 2013; 208(1): 1–3. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit144>
7. Hisano, Michi, and Koushi Yamaguchi. Usefulness of influenza vaccination during pregnancy to mothers and young infants. *Expert review of vaccines* 2012; 11(8): 903–5. <https://doi.org/10.1586/erv.12.67>
8. Baldwin William M 3rd, et al. The neonatal Fc receptor: Key to homeostatic control of IgG and IgG-related biopharmaceuticals. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2019; 19(7): 1881–1887. <https://doi.org/10.1111/ajt.15366>
9. Saji F, et al. Dynamics of immunoglobulins at the fetomaternal interface. *Reviews of reproduction* 1999; 4(2): 81–9. <https://doi.org/10.1530/ror.0.0040081>
10. Malek A, Sager R, Kuhn P, Nicolaidis KH, Schneider H. Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology* 36(5): 248–2.
11. Wilcox Christopher R, et al. Factors Affecting the FcRn-Mediated Transplacental Transfer of Antibodies and Implications for Vaccination in Pregnancy. *Frontiers in immunology* 13 Oct 2017; 8: 1294. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01294>
12. Kampmann Beate, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *The New England journal of medicine* 2023; 388(16): 1451–1464. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2216480>
13. Hall Caroline B, et al. Clinical and epidemiologic features of respiratory syncytial virus. *Current topics in microbiology and immunology* 20133; 372: 39–57. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-38919-1\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-642-38919-1_2)
14. Matias Gonçalo, et al. Estimates of hospitalization attributable to influenza and RSV in the US during 1997–2009, by age and risk status. *BMC public health* 21 Mar 2017; 17(1): 271. <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4177-z>
15. Li You, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet London, England* 2022; 399(10340): 2047–2064. <https://doi.org/10.1016/S0140-673622.00478-0>
16. Noble Michael, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalisation in children aged ≤5 years: a scoping review of literature from 2009 to 2021. *ERJ open research* 30 May 2022; 8(2): 00593–2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00593-2021>
17. Parikh Rohan C, et al. Chronologic Age at Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Among Preterm and Term Infants in the United States. *Infectious diseases and therapy* 2017; 6(4): 477–486. <https://doi.org/10.1007/s40121-017-0167-9>
18. Glezen WP, et al. Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low-income families in relationship to age, sex, ethnic group, and maternal antibody level. *The Journal of pediatrics* 1981; 98(5): 708–15. <https://doi.org/10.1016/s0022-347681.80829-3>
19. Caballero Mauricio T, et al. Challenges of Assessing Community Mortality Due to Respiratory Viruses in Children Aged Less Than 5 Years. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2021; 73(Suppl 3): S248–S254. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab487>
20. Wildenbeest Joanne G, et al. The burden of respiratory syncytial virus in healthy term-born infants in Europe: a prospective birth cohort study. *The Lancet Respiratory medicine* 2023; 11(4): 341–353. <https://doi.org/10.1016/S2213-260022.00414-3>
21. Hall Caroline Breese, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics* 2013; 132(2): e341–8. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0303>
22. Fleming-Dutra, Katherine E, et al. Use of the Pfizer Respiratory Syncytial Virus Vaccine During Pregnancy for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus-Associated Lower Respiratory Tract Disease in Infants: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2023. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 13 Oct 2023; 72(41): 1115–1122. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7241e1>
23. Respiratory syncytial virus RSV. immunisation programme for infants and older adults: JCVI full statement, 11 September 2023. Updated 11 September 2023 Respiratory syncytial virus RSV. immunisation programme for infants and older adults: JCVI full statement, 11 September 2023 – GOV.UK [www.gov.uk](http://www.gov.uk)
24. The American College of Obstetricians and Gynecologists ACOG. Recommendation about Maternal Respiratory Syncytial Virus Vaccination, 2023, September Maternal Respiratory Syncytial Virus Vaccination/ACOG
25. A Nemzeti Népegészségügyi Központ módszertani levele a 2023. évi védőoltásokról [https://www.antsz.hu/data/cms109510/VML\\_NNK\\_2023\\_10\\_10.pdf](https://www.antsz.hu/data/cms109510/VML_NNK_2023_10_10.pdf)
26. Abrysvo alkalmazási előírás. Elérhető: [https://www.ema.europa.eu/hu/documents/product-information/abrysvo-epar-product-information\\_hu.pdf](https://www.ema.europa.eu/hu/documents/product-information/abrysvo-epar-product-information_hu.pdf)