



# Nationale Referenzzentrale für Diphtherie-Labor

*Jahresbericht 2017*

## IMPRESSUM

**Medieninhaber und Herausgeber:** Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz, Stubenring 1, 1010 Wien ▪ **Verlags- und Herstellungsort:** Wien ▪

**Titelbild:** © fotolia.com/goodluz ▪ **Stand:** Februar 2018

**Alle Rechte vorbehalten:** Jede Verwertung (auch auszugsweise) ist ohne schriftliche Zustimmung des Medieninhabers unzulässig. Dies gilt insbesondere für jede Art der Vervielfältigung, der Übersetzung, der Mikroverfilmung, der Wiedergabe in Fernsehen und Hörfunk, sowie für die Verbreitung und Einspeicherung in elektronische Medien wie z. B. Internet oder CD-Rom.

## **INHALTSVERZEICHNIS**

<b>Impressum.....</b>	<b>2</b>
<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>4</b>
<b>Summary .....</b>	<b>4</b>
<b>Einleitung .....</b>	<b>4</b>
<b>Resultate .....</b>	<b>5</b>
<b>Diskussion .....</b>	<b>7</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>10</b>
<b>Referenzen .....</b>	<b>10</b>

## ZUSAMMENFASSUNG

Im Jahr 2017 wurden an der Nationalen Referenzzentrale für Diphtherie-Labor sechs humane Proben untersucht. In vier Proben konnte *Corynebacterium diphtheriae* nachgewiesen werden. Es wurden keine toxigenen Korynebakterien nachgewiesen.

## SUMMARY

In 2016, six human samples were tested at the National Reference Centre for Diphtheria-Laboratory. Four samples were positive for *Corynebacterium diphtheriae*. Toxigenic corynebacteria were not detected.

## EINLEITUNG

Korynebakterien sind grampositive, fakultativ anaerobe, nicht sporenbildende Stäbchenbakterien. Die meisten Vertreter dieser Gruppe sind opportunistische Keime (d. h. nur unter speziellen Bedingungen „krankmachend“). Die größte klinische Bedeutung haben toxinbildende Stämme von *Corynebacterium (C.) diphtheriae*, die klassischen Erreger der Diphtherie. Auch toxigene Stämme von *Corynebacterium ulcerans* (die manchmal den Nasen-/Rachenraum von Mensch und Tier besiedeln) oder von *Corynebacterium pseudotuberculosis* können Diphtherie verursachen. Der Mensch ist das einzige Reservoir von *C. diphtheriae*. Die Übertragung erfolgt hauptsächlich aerogen in Form von Tröpfchen, oder durch direkten Kontakt mit respiratorischen Sekreten oder Wundexsudaten. Auch Erbrochenes oder kontaminierte Lebensmittel (z. B. Milch) und Gegenstände haben in der Vergangenheit eine Rolle bei der Übertragung gespielt. Die klassische Diphtherie ist eine schwere Infektionskrankheit, die ohne adäquate Therapie letal enden kann. In den entwickelten Ländern ist die Inzidenz der Erkrankung sehr niedrig. Die Diphtherie ist aber in vielen Regionen der Welt, wie etwa Fernost und Naher Osten, Südamerika und Afrika, endemisch. Die diagnostische Methode der Wahl ist die Anzucht des Erregers aus klinischem Untersuchungsmaterial: Abstriche von entzündeten Stellen (Nase, Rachen, Gaumenmandeln, Wunden) oder abgetragenen Membranmaterial. Darüber hinaus können je nach klinischem Verdacht auch andere Materialien (z. B. Blut) nach Absprache mit dem Labor eingesandt werden. Nach Anzucht von Korynebakterien ist der Nachweis von Toxinproduktion für die Diagnosesicherung erforderlich. Die Therapie soll so früh wie möglich (bereits bei vorläufiger klinischer Diagnose) eingeleitet werden und erfolgt simultan mit Antibiotika und – sofern verfügbar – mit Diphtherieantitoxin (Diphtherieserum). Die Prävention beginnt im Kindesalter und besteht in einer aktiven Immunisierung mit einem Toxoid-Impfstoff, einem inaktivierten Diphtherietoxin. Die Immunisierung sollte alle zehn Jahre aufgefrischt werden (in Kombination mit Tetanus, Pertussis und Polio), ab dem vollendeten 60. Lebensjahr alle 5

Jahre. Im Jahr 2014 waren in Österreich erstmals nach 20 diphtheriefreien Jahren zwei Fälle von Wunddiphtherie registriert worden [1,2,3,4,5].

## RESULTATE

Im Jahr 2017 wurden insgesamt sechs humane Proben zur Überprüfung eines Diphtherieverdachts an die Nationale Referenzzentrale für Diphtherie-Labor übermittelt (Tabelle 1). Es handelte sich um fünf Isolate aus Wundabstrichen (n=3), aus Abszessmaterial (n=1), aus einem Nasenabstrich (n=1) sowie um einen Rachenabstrich. Die sechs Einsendungen verteilten sich auf sechs Monate (Auswertung nach Eingangsdatum der Isolate in der nationalen Referenzzentrale für Diphtherie-Labor). Zwei Einsendungen stammten aus Salzburg, und jeweils eine Einsendung kam aus Vorarlberg, Kärnten, Wien und der Steiermark. Fünf Patienten waren männlich. Im arithmetischen Mittel waren die Patienten 39,3 Jahre alt, im Median 34 Jahre (Spannweite 18-77 Jahre). Epidemiologisch und klinisch relevante Daten sind in der Tabelle 1 zusammengestellt.

In zwei Einsendungen konnte kein *Corynebacterium diphtheriae* nachgewiesen werden. Vier Stämme konnten als *Corynebacterium diphtheriae* ssp. *mitis/belfanti* identifiziert werden. Keines der vier Isolate bildete Diphtherietoxin.

Alle vier *Corynebacterium diphtheriae*-Isolate wurden *in vitro* mittels Blättchendiffusionstest auf Empfindlichkeit gegenüber sechs Antibiotika getestet: Penicillin G, Clindamycin, Rifampicin, Vancomycin, Ciprofloxacin und Linezolid. In Ermangelung von Spezies-spezifischen Breakpoints des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) für *Corynebacterium diphtheriae* wurden die EUCAST-Breakpoints für *Corynebacterium* sp. für die Interpretation der *in vitro*-Empfindlichkeit herangezogen. Alle Isolate waren empfindlich gegenüber Linezolid, Vancomycin und Rifampicin. Ein Isolat war resistent gegenüber Clindamycin, ein weiteres Isolat war resistent gegenüber Ciprofloxacin. Drei der vier Isolate waren *in vitro* resistent gegenüber Penicillin G. Die Ergebnisse der *in vitro* Empfindlichkeitstestung sind in Abbildung 2 dargestellt.

**Tabelle 1: Einsendungen von humanen Proben an die Nationale Referenzzentrale für Diphtherie – Labor, Österreich 2017**

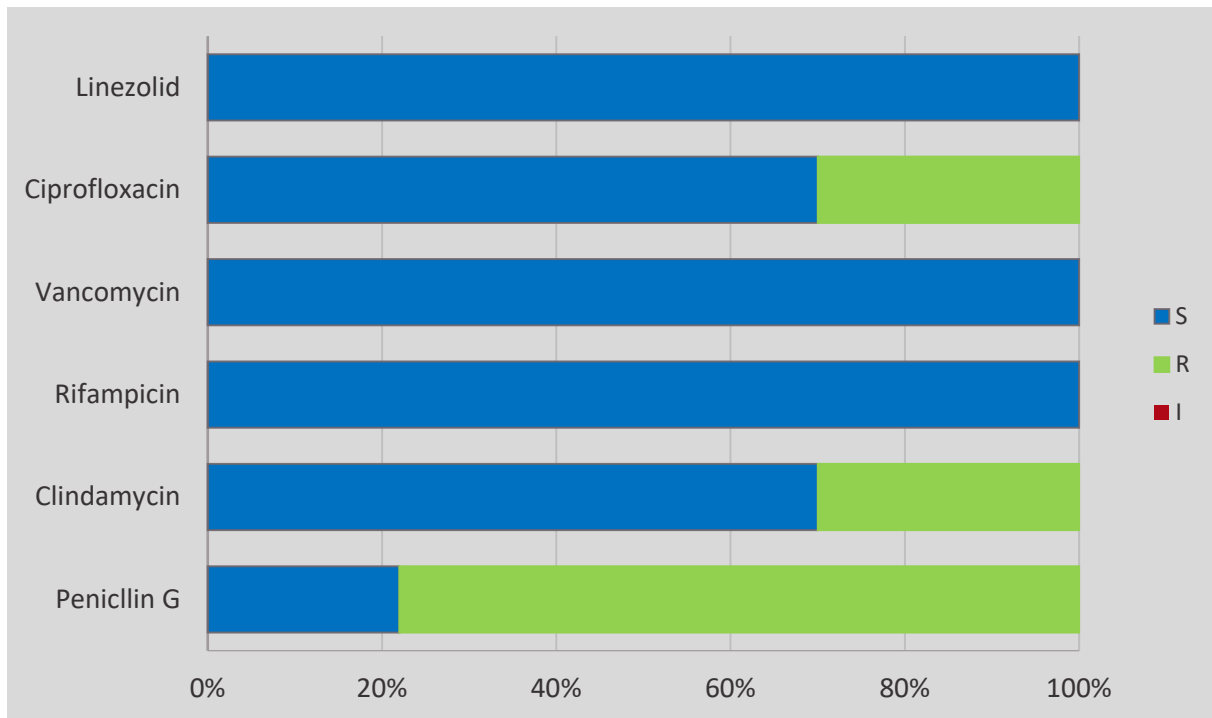
	Ein-gangs-datum	Patient (Alter)	Sex m/w	Einsender (Erreger isoliert in...)	Probenart	Symptome/ Erkrankung	Kultur-Ergebnis	PCR-Toxin Nachweis (Subunits A und B)e
1.	01.02.17	43	m	Krankenanstalt Rudolfstiftung Wien (Institut für Pathologie und Mikrobiologie)	Isolat aus Abszess material	Epiduralabszess nach Trauma	C. diphtheriae ssp. mitis/belfanti	A: negativ B: negativ
2.	21.07.17	18	m	Landeskrankenhaus Feldkirch (Institut für Pathologie)	Isolat aus Nasenabstrich	Rhinitis	C. diphtheriae ssp. mitis/belfanti	A: negativ B: negativ
3.	04.09.17	20	m	Salzburger Landeskrankenhaus (Med.-Chem. Zentrallaboratorium)	Isolat aus Wundabstrich	Ulkus Vorfuß	C. diphtheriae ssp. mitis/belfanti	A: negativ B: negativ
4.	19.10.17	54	m	Med. Universität Graz (Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin)	Isolat aus Wundabstrich	Exulzerierende multiple Basaliome	C. diphtheriae ssp. mitis/belfanti	A: negativ B: negativ

Quelle: Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES)

Abk.: C.: *Corynebacterium*; A: *Diphtherietoxin Subunit A*; B: *Diphtherietoxin Subunit B*; ssp.: *Subspecies*



**Abbildung 1: Ergebnisse der in vitro Empfindlichkeitstestung von vier Corynebacterium diphtheriae-Isolaten des Jahres 2017; Interpretation nach EUCAST-Empfehlungen für Corynebacterium sp. (R: resistent; I: intermediär; S: empfindlich).**



Quelle: Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES)

## DISKUSSION

In mikrobiologischen Laboratorien in Europa werden Rachen-/Nasenabstriche in der täglichen Routine im Regelfall nicht mehr mittels Selektiv- oder Indikatoragar-Platten (z. B. Hoyle's Agar) auf potentiell toxinogene Korynebakterien untersucht. Lediglich auf spezielle Anforderung hin wird gezielt nach toxinbildendem Corynebacterium diphtheriae gesucht. Die österreichische Referenzzentrale für Diphtherie-Labor hat erfolgreich an allen bisherigen externen Qualitätssicherungstests organisiert von European Laboratory Network for Diphtheria (EUDIPLab-Net) teilgenommen.

Eine retrospektive Analyse der zwischen 2000-2009 im europäischen Raum gemeldeten Daten ergab eine kontinuierliche Abnahme der Inzidenz der Erkrankungsfälle durch toxigenes Corynebacterium diphtheriae, während zunehmend toxinbildende Stämme von Corynebacterium ulcerans als Erreger identifiziert werden [6]. Von 2010 bis 2014 wurden in der EU/EWR 131 Fälle von Diphtherie gemeldet, 76 davon laborbestätigt. Die meisten Diphtherie-Fälle wurden in Lettland (38 laborbestätigte Fälle) und bei nicht-geimpften Personen, bzw. bei Personen mit unbekanntem Impfstatus registriert [7]. Im Jahr 2016 verlief in Belgien ein Fall von Rachendiphtherie bei einem 3-jährigen nicht geimpften Kind tödlich [8]. Im Jahr 2015 war ein tödlicher Fall von Rachendiphtherie bei einem 6-jährigen nicht

geimpften Kind in Spanien dokumentiert worden [9]. In Venezuela und Jemen wurde 2017 über epidemisches Auftreten von Diphtherie mit mehreren Hundert Fällen berichtet [10].

Während die klassische Diphtherie, verursacht durch toxigene Stämme von *C. diphtheriae* var. *gravis*, *intermedius*, *mitis* oder *belfanti*, ausschließlich von Mensch zu Mensch übertragen wird, ist bei *C. ulcerans* auch ein tierisches Reservoir möglich. Im Jahr 2011 ist das erste Mal eine molekularbiologische Bestätigung der erfolgten Übertragung von toxigenem *C. ulcerans* vom Haustier auf den Menschen gelungen [11]. Im Jahr 2014 wurde in Frankreich ein tödlicher Fall von Wunddiphtherie verursacht von *C. ulcerans* bei einer achtzigjährigen Patientin mit unklarem Impfstatus registriert. Auch in diesem Fall konnte die Übertragung vom Tier auf den Menschen nachgewiesen werden [12]. Die Mehrzahl (75%) der im Erwachsenenalter auftretenden Diphtherie-ähnlichen Infektionen mit *C. ulcerans* betreffend Personen nach einem kompletten oder inkompletten Diphtherie-Impfzyklus [13]. In Österreich wurde im Jahr 2013 aus dem Wundabstrich einer 84-jährigen Patientin ein toxinbildendes *C. ulcerans* angezüchtet. Im Jahr 2016 wurde, ebenfalls in Österreich, ein toxinbildendes *C. ulcerans* aus einem Wundabstrich eines 81-jährigen Patienten, ohne Diphtherie-Symptomatik nachgewiesen; der Diphtherie-Impfstatus des Patienten konnte nicht ermittelt werden [14]. Zudem wurde 2016 ein toxinbildendes *Corynebacterium diphtheriae* ssp. *mitis/belfanti* Isolat aus einem Wundabstrich eines 60-jährigen Patienten mit Panaritium nach einer Rückkehr aus einem einmonatigen Urlaub in der Demokratischen Sozialistischen Republik Sri Lanka angezüchtet [14].

Für Österreich konnte in den letzten fünf Jahren, im Vergleich mit den Jahren davor, eine Zunahme der an die Nationale Referenzzentrale für Diphtherie-Labor eingesandten Proben festgestellt werden [1-5,14].

Nicht-toxigene Stämme von *Corynebacterium diphtheriae* werden seit den späten 1990-er Jahren in mehreren Ländern der Welt zunehmend als Ursache für schwere invasive Erkrankungen, wie Endokarditis, Fremdkörperinfektion, Gelenkinfektion und Bakteriämie, beschrieben [15,16]. Alkoholismus, Obdachlosigkeit, intravenöser Drogenkonsum oder Zahnkaries gelten als Risikofaktoren. Im Jahr 2014 waren in Österreich - erstmals nach über 20 diphtheriefreien Jahren - zwei Fälle von importierter Wunddiphtherie diagnostiziert worden. Beide Infektionen stammten aus Afrika und wurden durch *Corynebacterium diphtheriae* ssp. *mitis* verursacht.

Im März 2015 wurden vom WHO Reference Centre for Diphtheria and Streptococcal Infections at Public Health England (PHE), London, Colindale neue Richtlinien veröffentlicht [17]. Darin sind vom deutschen Konsiliarlabor evaluierte Nachweismethoden zum Toxin nachweis mittels real-time PCR angeführt [18] sowie Methoden zur Speziesdifferenzierung mittels Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight (MALDI-TOF) Massenspektrometrie [19]. Der Erregernachweis mittels MALDI-TOF-



Massenspektrometrie wurde an der Nationalen Referenzzentrale für Diphtherie-Labor in Wien im Jahr 2011 implementiert. Die Untersuchung von *Corynebacterium diphtheriae*-Isolaten auf Toxigenität erfolgt an der Referenzzentrale seit 2012 mittels PCR. Positive Toxin-PCR-Testergebnisse werden zur Bestätigung mittels Elek-Ouchterlony-Immundiffusionstest an das WHO Reference Centre for Diphtheria and Streptococcal Infections, PHE Colindale gesandt.

Das European Diphtheria Surveillance Network (ESDN) organisierte im Auftrag des ECDC bis 2012 regelmäßig Treffen von europäischen und nicht-europäischen Vertretern der nationalen Referenzzentren sowie von Vertretern des öffentlichen Gesundheitsdienstes. Seit 2012, als die finanziellen Ressourcen sowohl für die externen Qualitätssicherungstests (EQAs), als auch für Trainingsaktivitäten reduziert wurden, sind die diagnostischen Kapazitäten in vielen europäischen Ländern zurückgegangen.

Eine vom Europäischen Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC) im Jahr 2016 im Auftrag gegebene Analyse zeigte erhebliche Lücken innerhalb der EU/EWR betreffend die diagnostische Kapazität von Diphtherie. Nur sechs von 30 Mitgliedstaaten erfüllten die Mindestkriterien für die spezielle Labordiagnostik und verfügten über ausreichendes Fachwissen in Bezug auf die Überwachung der Diphtherie [20]. Diese Analyse unterstreicht die Notwendigkeit eines lückenlosen Gesundheitsmanagements in diesem Bereich. Auf diese Weise wird dem Umstand begegnet, dass europäische Referenzlaboratorien zwar sporadisch Einzelfälle von Diphtherieerkrankungen durch toxinogene Stämme von *Corynebacterium diphtheriae* oder *Corynebacterium ulcerans* identifizieren, andererseits aber aufgrund der Seltenheit von Fällen die praktische Erfahrung der Sanitätsbehörden im Risikomanagement auf nationaler Ebene sehr begrenzt ist.

Die zeitgleich durchgeführte Abschaffung des diagnostischen Tierversuches an der Nationalen Referenzzentrale für Diphtherie-Labor steht im Einklang mit der Verordnung des Bundesministers für Wissenschaft und Forschung zur Durchführung des Tierversuchsgesetzes 2012 (Tierversuchs-Verordnung 2012 – TVV 2012).

Der Nachweis von toxinbildendem *C. diphtheriae* stellt in Österreich unverändert ein sehr seltenes Ereignis dar. Wir weisen darauf hin, dass Reisen in und aus Ländern, in denen Diphtherie endemisch ist, immer noch ein Risiko für das Wiederauftreten der Krankheit darstellen kann, was die Bedeutung einer geeigneten Diphtherieimpfung unterstreicht.

In Österreich war Diphtherieantitoxin (Diphtherieserum) 2011 bis 2015 nicht erhältlich. Seit 2016 ist die 4. Med. Abteilung mit Infektionen und Tropenmedizin (Abteilung Hr. Primarius Doz. Dr. Wenisch) des SMZ-Süd, Kundratstrasse 3, A-1100 Wien (Tel: 01601912401) die Auskunftsstelle bezüglich Verfügbarkeit von Diphtherieantitoxin in Österreich.

## DANKSAGUNG

Wir bedanken uns bei folgenden Einsenderinnen und Einsendern: Institut für Pathologie und Mikrobiologie Krankenhaus Rudolf Stiftung; Labor Dr. Mustafa/Dr. Richter Salzburg; Institut für Labordiagnostik und Mikrobiologie Klinikum Klagenfurt am Wörthersee; Institut für Pathologie Landeskrankenhaus Feldkirch; Medizinisch-chemisches Zentrallaboratorium Salzburger Landeskrankenhaus; Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin Medizinische Universität Graz;

## REFERENZEN

1. Huhulescu S. (2013) Diphtherie – Jahresbericht 2012 der Nationalen Referenzzentrale-Labor für das Jahr 2012 Mitteilungen für das österreichische Gesundheitswesen, Public Health Newsletter des BMG
2. Huhulescu S. (2014) Diphtherie – Jahresbericht 2013 der Nationalen Referenzzentrale-Labor für das Jahr 2013 Mitteilungen für das österreichische Gesundheitswesen, Public Health Newsletter des BMG  
[http://www.ages.at/fileadmin/AGES2015/Themen/Krankheitserreger\\_Dateien/Diphtherie/Diphtherie-Labor\\_Jahresbericht\\_2013.pdf](http://www.ages.at/fileadmin/AGES2015/Themen/Krankheitserreger_Dateien/Diphtherie/Diphtherie-Labor_Jahresbericht_2013.pdf)
3. Huhulescu S. (2015) Diphtherie – Jahresbericht 2014 der Nationalen Referenzzentrale-Labor für das Jahr 2014 Mitteilungen für das österreichische Gesundheitswesen, Public Health Newsletter des BMG  
[http://www.bmg.gv.at/cms/home/attachments/6/7/7/CH1470/CMS1426080556625/jb\\_diphtherie\\_2014\\_-\\_format\\_elbel\\_10032015.pdf](http://www.bmg.gv.at/cms/home/attachments/6/7/7/CH1470/CMS1426080556625/jb_diphtherie_2014_-_format_elbel_10032015.pdf)
4. Huhulescu S. (2016) Diphtherie – Jahresbericht 2015 der Nationalen Referenzzentrale-Labor für das Jahr 2015 Mitteilungen für das österreichische Gesundheitswesen  
[http://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/4/9/1/CH1184/CMS1459496240165/nl\\_1.\\_quartal\\_2016.pdf](http://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/4/9/1/CH1184/CMS1459496240165/nl_1._quartal_2016.pdf)
5. Huhulescu S, Hirk S, Zeinzinger V, Hasenberger P, Skvara H, Mullegger R, Allerberger F, Indra A. Letter to the Editor: Cutaneous diphtheria in a migrant from an endemic country in east Africa, Austria May 2014 Euro Surveill. 2014 Jul 3;19(26). pii: 20845.
6. Wagner KS, White JM, Lucenko I, Mercer D, Crowcroft NS, Neal S, et al. Diphtheria in the postepidemic period, Europe, 2000–2009. Emerg Infect Dis. 2012 Feb.  
<http://dx.doi.org/10.3201/eid1802.110987>
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016 – Diphtheria. Stockholm: ECDC; 2016 [2014 data]. Available from:  
<http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Diphtheria/Pages/Annual-epidemiological-report-2016.aspx> - See more at:  
<http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/diphtheria/pages/annual-epidemiological-report-2016.aspx#sthash.ywsNMYDc.dpuf>

8. European Centre for Disease Prevention and Control. A fatal case of diphtheria in Belgium, 24 March 2016. Stockholm: ECDC, 2016.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. A case of diphtheria in Spain, 15 June 2015. Stockholm: ECDC, 2015.
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Diphtheria outbreaks in Yemen and Venezuela.  
<https://ecdc.europa.eu/en/news-events/diphtheria-outbreaks-yemen-and-venezuela>
11. Epidemiologisches Bulletin 27/2011. Diphtherie : Erkrankung durch toxigene *Corynebacterium ulcerans* nach Katzenkontakt – Fallbericht Epidemiologisches Bulletin 27/2011  
<http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2011/27/Tabelle.html>
12. S. Vandentorren, N. Guiso, E. Badell, P. Boisrenoult, M. Micaelo, G. Troché, *et al.* ***Toxigenic Corynebacterium ulcerans in a fatal human case and her feline contacts, France, March 2014***  
Euro Surveill, 19 (2014), p. 20910
13. ***Dias AA, Santos LS, Sabbadini PS*** et al.: *Corynebacterium ulcerans* diphtheria: an emerging zoonosis in Brazil and worldwide. ***Rev Saude Publica***. 2011 Dec;45(6):1176-91.
14. Huhulescu S. (2017) Diphtherie – Jahresbericht 2016 der Nationalen Referenzzentrale-Labor für das Jahr 2015 Mitteilungen für das österreichische Gesundheitswesen  
[www.bmg.cms.apa.at/cms/home/attachments/9/5/0/CH1632/CMS1488808503280/diphtherie\\_jahresbericht\\_2016.pdf](http://www.bmg.cms.apa.at/cms/home/attachments/9/5/0/CH1632/CMS1488808503280/diphtherie_jahresbericht_2016.pdf)
15. Lenger AU, Szell M, Asboth F, Parth E, Janata O. ***Case Report and Review of the Literature: Invasive Infection caused by non toxigenic Corynebacterium diphtheriae ssp. gravis – Spondylodiscitis***. Poster, 8. Österreichischer Infektionskongress 2-5 April 2014 Brandlhof/Saalfelden.
16. Zakikhany K, Neal S, Efstratiou A. Emergence and molecular characterisation of non-toxigenic tox gene-bearing *Corynebacterium diphtheriae* biovar mitis in the United Kingdom, 2003–2012. Euro Surveill. 2014;19(22):pii=20819. Available online:  
<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20819>
17. Public Health England (PHE). Diphtheria Guidelines Working Group. Public health control and management of diphtheria (in England and Wales). March 2015. London: PHE; 2015. Available from:  
[https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/416108/Diphtheria\\_Guidelines\\_Final.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/416108/Diphtheria_Guidelines_Final.pdf)
18. Schuegger R, Linder Mayer M, Kugler R et al.: Detection of toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* and *Corynebacterium ulcerans* strains by a novel real-time PCR. J Clin Microbiol 2008; 46: 2822-2823.
19. Konrad R, Berger A, Huber I et al.: Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight (MALDI-TOF) mass spectrometry as a tool for rapid diagnosis of potentially

toxigenic *Corynebacterium* species in the laboratory management of diphtheria-associated bacteria. *Euro Surveill* 2010; 15:pii=19699.

20. European Centre for Disease Prevention and Control. Gap analysis on securing diphtheria diagnostic capacity and diphtheria antitoxin availability in the EU/EEA. Stockholm: ECDC; 2017.