Ein Update

# Tetanus im Jahr 2016

**Maja Weisser**

Swiss Tropical and Public Health Institute, Basel, Switzerland
Chronic Disease Clinic of Ifakara, Ifakara Health Institute, Ifakara, Tanzania
Infektiologie & Spitalhygiene, Universitätsspital Basel, Basel, Switzerland

Bereits im alten Ägypten war ein Krankheitsbild mit schwersten Muskelspasmen nach Verletzungen bekannt. Die Krankheit wurde später «Tetanos» benannt, was im Altgriechischen «Krampf» heisst. Das verursachende Bakterium, *Clostridium tetani,* wurde 1884 entdeckt und 1889 erstmals kultiviert. Trotz eines dramatischen Rückgangs nach der Entwicklung des Impfstoffes 1940 bleibt Tetanus heute in Entwicklungsländern eine relevante Todesursache. In der Schweiz ist es wichtig, bei ungeimpften Personen und entsprechender Klinik daran zu denken sowie den Impfschutz in der Prävention sicherzustellen.

## Vorkommen und Epidemiologie

Das grampositive Stäbchen *Clostridium tetani* kommt weltweit in der Erde vor, gehäuft in feucht-heissem Klima, und ist dank der Fähigkeit zur Sporenbildung resistent gegen viele Umgebungseinflüsse. Die durch das Toxin verursachte Erkrankung war früher in allen Breitengraden prävalent, nach Einführung der Impfung 1940 ist es weltweit zu einem stetigen Rückgang gekommen. Die «Global Burden of Disease Study» zeigt zudem in den letzten Jahren einen weiteren Abfall der Mortalität durch Tetanus um 60% (von 142 400 [108 800–163 100] Todesfällen 1990 auf 58 900 [39 800–77 300] Todesfälle 2013) [1]. In derselben Surveillance ist Tetanus im Ranking der wichtigsten Ursachen, die zu einem Verlust von Lebensjahren führen, von Platz 19 auf 69 gerückt, vor allem durch die Reduktion neonataler Tetanusfälle.

Tetanus ist in vielen Entwicklungsländern endemisch mit Spitzen nach Katastrophen wie zum Beispiel Tsunamis oder Erdbeben [2]. In Nigeria ist Tetanus der zweithäufigste neurologische Grund für eine Hospitalisation [3]. In 24 Ländern sind der maternelle und neonatale Tetanus weiterhin nicht eliminiert [4].

In Europa ist die Inzidenz tief, in vielen Ländern 0–0,09 Fälle/100 000 Einwohner, am höchsten in Italien mit 0,09 Fällen/100 000 Einwohner 2012 (Abb. 1) [5]. In der Schweiz kommen sporadische Fälle vor [6], gemäss Bulletin des Bundesamtes für Gesundheit (BAG) wurde 2015 ein Fall gemeldet (Inzidenz 0,1/Million Einwohner, BAG Bulletin 52/15).

Besorgniserregend ist, dass in Seroprävalenzstudien die Durchimpfung nicht vollständig ist, so hat zum Beispiel eine Untersuchung aus den USA im Zeitraum 1988–1994 nur bei 72% einen nachweisbaren Titer >0,15 IU/ml gefunden [7].

Maja Weisser

## Pathogenese

Nach einer Verletzung mit Verunreinigung der Wunde können Sporen von *C. tetani* aus der Umgebung in die Wunde eindringen. Während *C. tetani* in gesundem Gewebe nicht wachsen kann, kommt es bei co-infizierten Wunden, Gewebsnekrosen, bei Vorliegen von Fremd-

körpern sowie Ischämien zu anaerobem Wachstum und Toxinbildung. Während des anaeroben Wachstums wird das Tetanus-Toxin, auch Tetanospasmin genannt, gebildet. Dieses inaktive Polypeptid ist eine Metalloprotease, die von der bakteriellen Zelle bei deren Absterben freigesetzt wird und durch eine bakterielle oder Gewebsprotease aktiviert werden muss.
Gelangt Tetanospasmin via retrograden axonalen Transport ins Rückenmark und den Hirnstamm, kommt es zur Blockade der Neurotransmission im Bereich der Neuronen, die die exzitatorischen Impulse des motorischen Kortex modulieren, das heisst die Vorderhornzellen und autonomen Zellen, mit den bekannten Folgen eines erhöhten Muskeltonus, schmerzhafter Spasmen und autonomer Instabilität [8, 9]. Ein Heilungsprozess ist möglich, aber langwierig , da neue axonale Nevenendigungen nachwachsen müssen.

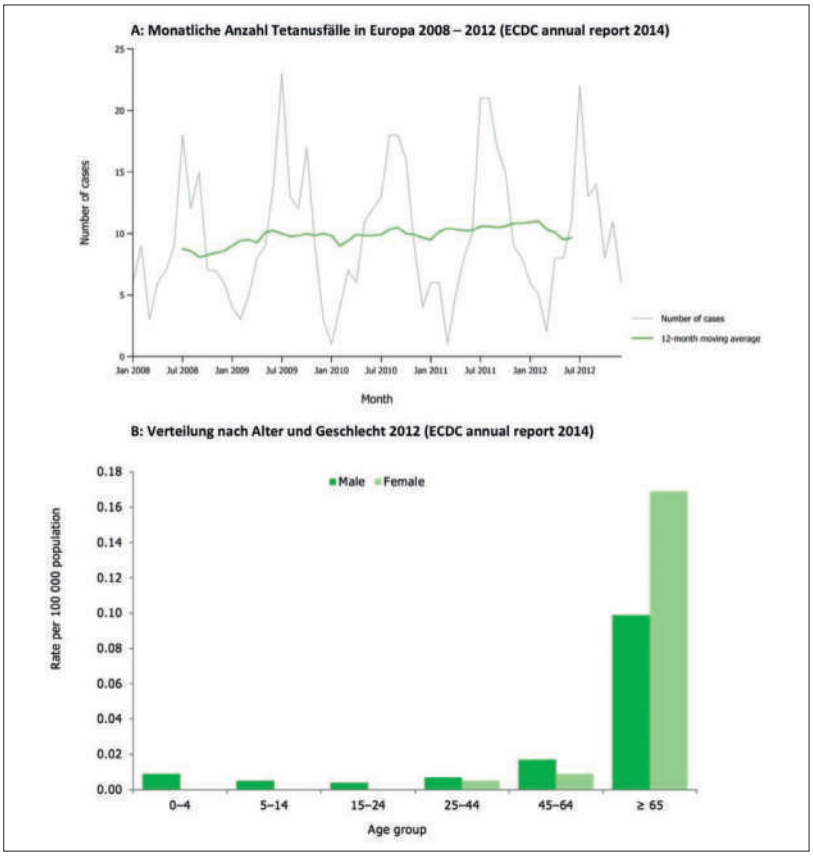


**Abbildung 1:** Anzahl und Verteilung von Tetanus in Europa.
**A:** Saisonale Schwankungen und Trend 2008–2012 (Länderberichte von Bulgarien, Zypern, Tschechien, Dänemark, Estland, Frankreich, Griechenland, Ungarn, Island, Irland, Italien, Lettland, Luxemburg, Malta, Niederlande, Norwegen, Polen, Portugal, Slowakei, Slowenien, Spanien, Schweden und England).
**B:** Alters- und Geschlechtsverteilung 2008–2012 (Länderberichte von Belgien, Zypern, Tschechien, Dänemark, Estland, Frankreich, Griechenland, Ungarn, Island, Irland, Italien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, Niederlande, Norwegen, Polen, Portugal, Rumänien, Slowakei, Slowenien, Spanien, Schweden und England).
Nachdruck mit freundlicher Genehmigung des European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2014 – vaccine-preventable diseases. Stockholm: ECDC; 2014.

## Klinik

Nach einer sehr variablen Inkubationszeit von durchschnittlich 7–10 Tagen (minimal 2, maximal 38 Tage) beginnen die ersten muskulären Beschwerden. Bei neonatalen Infektionen sowie nach Verletzungen im Bereich des Nackens oder Kopfes ist die Inkubationszeit in der Regel kürzer als bei älteren Personen oder Verletzung der distalen Extremitäten [4].
Differenziert werden vier Krankheitsbilder, nämlich generalisierter, lokalisierter, zephaler und neonataler Tetanus, wobei die lokalisierte sowie die zephale Form in eine generalisierte Infektion übergehen können.

### Generalisiert

Diese häufigste Manifestation einer Tetanusinfektion äussert sich in 50% der Fälle durch den typischen Trismus (Kiefersperre), schmerzhafte Muskelspasmen und Symptome der autonomen Überreagibilität. In der frühen Phase sind dies Reizbarkeit, Unruhe, vermehrtes Schwitzen und Tachykardie, in der späten Phase starkes Schwitzen, Herzrhythmusstörungen, Blutdruckschwankungen und Fieber. Die Muskelkontraktionen können durch sensorische Stimuli wie Licht, Berührung und Geräusche ausgelöst werden und sich manifestieren als Nackensteifigkeit, Opisthotonus, Risus sardonicus, Bauchdeckensteifigkeit, Apnoe-Episoden, Obstruktion der oberen Atemwege sowie Schluckstörungen, verursacht durch Krämpfe der glottischen und pharyngealen Muskulatur. Patienten sind zu jedem Zeitpunkt bewusstseinsklar und leiden an den äusserst schmerzhaften Muskelkontraktionen.

### Lokalisiert

Selten manifestiert sich der Tetanus als Spasmus einer einzelnen Muskelgruppe. Allerdings geht dies oftmals in eine generalisierte Form über.
Lokalisiert ist die Diagnose schwierig zu stellen, zum Beispiel wenn der Tetanus mit isolierten Spasmen der Bauchdeckenmuskulatur auftritt und klinisch als akutes Abdomen imponiert.

### Zephal

Nach Verletzung im Nacken-/Kopfbereich kann es zu Hirnnervenausfällen kommen – am häufigsten des Nervus facialis, aber auch Kombinationen mit anderen Hirnnerven sind beschrieben. Nicht selten kommt es zur Fehldiagnose eines Hirnschlags [10, 11]. Auch hier ist eine sekundäre Generalisation häufig.

### Neonatal

Der neonatale Tetanus ist Folge der ungenügenden Antisepsis des Nabelschnurstumpfes bei nicht oder nur

partiell geimpften Müttern. Auch die Verwendung von Naturheilmethoden (z.B. Ghee, Butter, Säfte oder Kuhdung), um die Nabelschnur zu behandeln, wurden als Risikofaktor beschrieben [12]. In der Regel kommt es 5–7 Tage (minimal 3 bis maximal 24 Tage) nach Geburt zu ersten Symptomen, meist Nahrungsverweigerung aufgrund der Schwierigkeit, den Mund zu öffnen, Muskelzuckungen, Rigidität und Opisthotonus [4]. Die Mortalität ist bei Neugeborenen hoch.

In den ersten zwei Wochen nach Diagnose kann die Symptomatik sich verschlechtern, wobei der Schweregrad mit der Inkubationszeit korreliert: je länger die Inkubationszeit, desto milder der Verlauf. Auch vorbestehende – wenn auch nicht protektive – Antikörpertiter können den Schweregrad der Erkrankung positiv beeinflussen [13].

## Diagnose

Die Diagnose wird aufgrund des typischen klinischen Bildes vermutet. Differentialdiagnostisch müssen medikamentös getriggerte muskuläre Dystonien (z.B. durch Phenothiazin), Trismus infolge dentaler Infektionen (in der Regel klare Anamnese, vorliegender Abszess), eine Strychnin-Vergiftung (Rattengift), ein malignes neuroleptisches Syndrom und das Stiff-Person-Syndrom (SPS) ausgeschlossen werden. Eine Bestätigung im Labor wird und kann meist nicht durchgeführt werden. Das *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)* unterscheidet bewiesene Fälle von wahrscheinlichen Fällen. Für den Beweis wird ein mikrobiologischer Nachweis gefordert: Dies bedeutet die Isolation von *C. tetani* aus dem infizierten Gewebe oder einen Toxinnachweis im Gewebe. Für die klinische Diagnose müssen mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- schmerzhafte Muskelkontraktionen vor allem des Musculus masseter sowie der Nackenmuskulatur, die zu Gesichtsspasmen (Trismus, Risus sardonicus) führen;
- schmerzhafte Kontraktionen der Stammmuskulatur;
- generalisierte Spasmen, Opisthotonus.

## Management/Therapie

Da *C. tetani* in der Umwelt nicht eliminiert werden kann, sind die wichtigsten Präventionsmassnahmen die Impfung sowie ein gutes Wundmanagement.

### Management bei Wunden und ungenügendem Impfschutz

Das Débridement einer Wunde mit Entfernung von Nekrosen und Fremdkörpern sowie die Wundreinigung reduzieren die Wahrscheinlichkeit, dass *C. tetani* wachsen und Toxin produzieren kann. Bei ungenügendem oder unbekanntem Impfstatus ist ein Tetanus-Toxoid-Impfstoff empfohlen, wobei gemäss den Richtlinien des BAG und der Eidgenössischen Kommission für Impffragen (EKIF) je nach Alter der Maximalabstand zur letzten Impfung unterschiedlich definiert ist (Tab. 1). Falls die Wunde sehr gross oder stark verschmutzt ist, sollten zusätzlich tetanusspezifische Immunglobuline verabreicht werden. Die Impfung sollte möglichst früh nach Verletzung erfolgen, es besteht aber keine Zeitgrenze, da die Inkubationszeit sehr lange sein kann. Die Wahl des Impfstoffes ist im Schweizerischen Impfplan des BAG festgelegt [14].

### Therapie von Erkrankten

*Symptomatische Therapie*

a) Zentral für das Überleben ist das intensivmedizinische Monitoring, da in vielen Fällen eine respiratorische Unterstützung mittels Intubation respektive Tracheostomie über längere Zeiträume notwendig ist.
b) Die schmerzhaften Muskelspasmen können reduziert/verhindert werden durch eine reizarme Umgebung, die Verabreichung von Benzodiazepinen oder Propofol. Eine neuromuskuläre Blockierung mittels Pancuronium oder Vecuronium, falls Benzodiazepine nicht ausreichen, ist möglich, erfordert aber engmaschige Überwachung aufgrund der Wirkung auf das autonome Nervensystem. In einer kleinen Studie war die intrathekale Verabreichung von Baclofen zur Stimulation postsynaptischer GABA-Rezeptoren günstig [15, 16].
c) Zur Behandlung einer vegetativen Dysautonomie wurde Magnesiumsulfat als präsynaptisch wirksamer Neuroblocker eingesetzt. In einer Studie konnte damit die kardiovaskuläre Stabilität, nicht aber die Atmung verbessert werden [17]. Falls ein Betablocker eingesetzt wird, sollte eine Substanz mit kombinierter Alpha- und Betawirkung gewählt werden wie zum Beispiel Labetalol [18]. Zusätzlich kann zur Sedation eine kontinuierliche Infusion mit Morphin verabreicht werden.

*Spezifische Therapie*

a) Die Toxinproduktion kann durch eine adäquate Wundreinigung, die das mechanische Entfernen von Sporen bewirkt, reduziert werden. Empfohlen wird zudem eine präemptive antibiotische Therapie zur Verhinderung von Koinfektionen, die das Wachstum von *C. tetani* unterhalten. Meist werden Metronidazol oder Penicillin eingesetzt [19, 20], alternativ wir-

**Tabelle 1:** Vorgehen bei möglicher Tetanusexposition und Tetanusverdachtsfällen (adaptiert nach den Richtlinien des Bundesamtes für Gesundheit [BAG] 2004, 2016[1]).

| Alter[2] | 8–15 Jahre | 16–24 Jahre | 25–29 Jahre | 30–64 Jahre | >65 Jahre |
|---|---|---|---|---|---|
| **Niedriges Tetanusrisiko** (saubere oberflächliche Wunde) | | | | | |
| – Aktiv-Impfung | **$dTp_a$** falls I vor >(5)–10 J | **dT**[4] falls I vor ≥10 J | **$dTp_a$** falls I vor ≥10 J | **dT**[4,5] falls I vor ≥20 J | **dT**[4] falls I vor ≥10 J |
| – Passiv-Impfung | – | – | – | – | – |
| – Andere Massnahmen | Wundreinigung | Wundreinigung | Wundreinigung | Wundreinigung | Wundreinigung |
| **Hohes Tetanunsrisiko** (tiefe, verschmutzte Wunde[3]) | | | | | |
| Aktiv-Impfung | **$dTp_a$** falls I vor ≥5 J | **dT**[4] falls I vor ≥5 J | **$dTp_a$** falls I vor ≥5 J | **dT**[4,6] falls I vor ≥10 J | **dT**[4] falls I vor ≥5 J |
| Passiv-Impfung | **Anti-T-IgG** 250–500 IE i.m., falls I <3 Dosen/nb | **Anti-T-IgG** 250–500 IE i.m., falls I <3 Dosen/nb | **Anti-T-IgG** 250–500 IE i.m., falls I <3 Dosen/nb | **Anti-T-IgG** 250–500 IE i.m., falls I <3 Dosen/nb | **Anti-T-IgG** 250–500 IE i.m., falls I <3 Dosen/nb |
| Andere Massnahmen | Débridement, evtl. ABX präemptiv | Débridement, evtl. ABX präemptiv | Débridement, evtl. ABX präemptiv | Débridement, evtl. ABX präemptiv | Débridement, evtl. ABX präemptiv |
| **Klinischer Tetanusverdacht** | | | | | |
| Aktiv-Impfung | **$dTp_a$** 3× (min. 2 Wochen Abstand) | **dT**[4] 3× (min. 2 Wochen Abstand) | **$dTp_a$** 3× (min. 2 Wochen Abstand) | **dT**[4,6] 3× (min. 2 Wochen Abstand) | **dT**[4] 3× (min. 2 Wochen Abstand) |
| Passiv-Impfung | **Anti-T-IgG** 3000–6000 IE i.m. | **Anti-T-IgG** 3000–6000 IE i.m. | **Anti-T-IgG** 3000–6000 IE i.m. | **Anti-T-IgG** 3000–6000 IE i.m. | **Anti-T-IgG** 3000–6000 IE i.m. |
| Andere Massnahmen | Débridement<br>ABX präemptiv<br>ICU-Monitoring<br>Supportive Therapie | Débridement<br>ABX präemptiv<br>ICU-Monitoring<br>Supportive Therapie | Débridement<br>ABX präemptiv<br>ICU-Monitoring<br>Supportive Therapie | Débridement<br>ABX präemptiv<br>ICU-Monitoring<br>Supportive Therapie | Débridement<br>ABX präemptiv<br>ICU-Monitoring<br>Supportive Therapie |

Abkürzungen: I = Impfung, J = Jahre, nb = nicht bekannt, Anti-T-IgG = Anti-Tetanus-Immunglobuline, ABX = Antibiotika, ICU = Intensive Care Unit.
[1] Schweizerischer Impfplan 2016 (Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen [EKIF]) und Postexpositionelle passive Immunisierung. Richtlinien und Empfehlungen (ehemals Supplementum V; Bundesamt für Gesundheit [BAG], Schweizerische Kommission für Impffragen [SKIF]) 2004.
[2] Kinder <8 Jahren: Kombinationsimpfung mit $dTp_a$-IPV.
[3] Mit/ohne Fremdkörper, Schuss-, Stichverletzungen, schwere Verbrennungen, Nekrosen, septische Aborte.
[4] Bei regelmässigem Kontakt mit Säuglingen $dTp_a$.
[5] Bei Immundefizienz: Auffrischimpfung, falls Impfung ≥10 J zurückliegt.
[6] Bei Immundefizienz: Auffrischimpfung, falls Impfung ≥5 J zurückliegt.

ken auch Cephalosporine, Doxycyclin, Vancomycin oder Clindamycin auf die Begleitflora [2].

b) Die Passivimpfung mit spezifischen Immungobulinen antagonisiert ungebundenes Toxin, das zu etwa 10% im Serum und 4% im Liquor vorliegt, der Rest ist irreversibel gebunden. Empfohlen ist eine Verabreichung intramuskulär von 3000–6000 IU, wobei die notwendige Dosis nicht gut untersucht ist. Gewisse Autoren empfehlen eine subkutane Verabreichung von Immunglobulinen im Bereich der Wunde – der Nutzen ist allerdings nicht belegt. Eine Studie hat einen möglichen Benefit von zusätzlich intrathekalen Immunglobulinen gezeigt [21]. Wenn vorhanden, sollte humanes Immunglobulin verabreicht werden, andernfalls ist ein Pferde-Immunglobulin ehältlich, das eine Testdosis zum Ausschluss einer allergischen Reaktion erfodert.

Die aktive Impfung ist für alle Patienten mit Tetanus empfohlen, da es eine der wenigen bakteriellen Erkrankungen ist, die keine bleibende Immunität auslöst. Verwendet wird der kombinierte Diphtherie-Tetanus-Impfstoff in drei Dosen im Abstand von mindestens 14 Tagen. Die erste Dosis sollte sofort nach Diagnosestellung verabreicht werden.

## Prognose

Die Mortalität ist vor allem in Entwicklungsländern mit 8–50% hoch aufgrund der fehlenden supportiven Therapie [4, 22]. In Ländern mit guten intensivmedizinischen Therapiemöglichkeiten ist die Mortalität deutlich tiefer [23]. Während früher ein neonataler Tetanus fast immer tödlich verlief, liegt heute die Mortalität bei 3–88%. Assoziiert mit einer erhöhten Mortalität sind ein frühes Auftreten nach Geburt (<7 Tage), ein tiefes Geburtsgewicht, ungenügendes Monitoring unter Geburt sowie eine respiratorische Insuffizienz bei Diagnosestellung [4, 24, 25]. Neurologische Folgeschäden beim neonatalen Tetanus sind häufig und reichen von milden Intelligenzdefiziten bis zu schweren Zerebralparesen [26].

Korrespondenz:
PD Dr. med. Maja Weisser
University Hospital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
MWeisser[at]uhbs.ch

## Prophylaxe

Die Impfung gegen Tetanus ist einer der Meilensteine der Medizingeschichte – insbesondere für die Verhinderung neonataler und materneller Tetanusinfektionen. Eine wichtige Neuerung im Schweizerischen Impfplan ist, dass die Auffrischimpfungen nach unterschiedlichen Zeitintervallen empfohlen sind: Grundimmunisierung mit 2, 4, 6 und 15–24 Monaten und 4–7 Jahren, danach mit 11–15, 25, 45 und 65 Jahren, anschliessend alle 10 Jahre. Der Grund hierfür ist, dass Impftiter bei ausreichender Grundimmunisierung im Erwachsenenalter in der Regel 20 Jahre lang protektiv bleiben und im höheren Alter wieder abnehmen. Für im Erwachsenenalter stattfindende Verletzungen bedeutet dies unterschiedliche maximale Zeitabschnitte seit der letzten Impfung (siehe Tab. 1 respektive BAG-Impfplan 2016 [14]). Ebenfalls führen zunehmende Lieferengpässe der Kombinationsimpfstoffe in der Schweiz und in ganz Europa dazu, dass jeweils die aktuelle Verfügbarkeit der Impfstoffe überprüft und gegebenenfalls auf Alternativpräparate ausgewichen werden muss (http://www.infovac.ch/de/impfstoffe/verfuegbare-impfstoffe).

## Das Wichtigste für die Praxis

- An Tetanus muss gedacht werden bei unklaren generalisierten schmerzhaften Muskelspasmen.
- Meist ergibt sich anamnestisch mit einer Verletzung im Vorfeld die Verdachtsdiagnose.
- Der rasche Einsatz von aktiver und passiver Impfung sowie intensivmedizinische Unterstützung können das Überleben des Patienten sichern.
- In der Prävention ist bei jeder Verletzung die Indikation der Impfung zu diskutieren, auch sollten Gelegenheiten für die Auffrischimpfungen anlässlich medizinischer Kontrollen wahrgenommen werden.

## Ausblick

Da ein protektiver Impfstoff besteht, ist die wichtigste Massnahme die weltweite Implementierung desselben. Während in Entwicklungsländern das Erreichen von Menschen in abgelegenen Regionen sowie die Aufrechterhaltung der Versorgung im Rahmen von Katastrophen und Kriegen eine Herausforderung darstellen, sind es in Europa und der Schweiz mehr die Impfmüdigkeit, die mangelnde Kenntnis dieses bedrohlichen Krankheitsbildes und zunehmende Lieferengpässe, die anzugehen sind.

**Disclosure statement**
Die Autorin hat keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

**Titelbild**
© Michael Mitin | Dreamstime.com

**Literatur**
Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie als Anhang des Online-Artikels unter www.medicalforum.ch.

**Literatur**


1 GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2015;385(9963):117–71.
2 Afshar M, Raju M, Ansell D, Bleck TP. Narrative review: tetanus-a health threat after natural disasters in developing countries. Ann Intern Med. 2011;154(5):329–35.
3 Talabi OA. A 3-year review of neurologic admissions in University College Hospital Ibadan, Nigeria. West Afr J Med.2003;22(2):150–1.
4 Thwaites CL, Beeching NJ, Newton CR. Maternal and neonatal tetanus. Lancet. 2015;385(9965):362–70.
5 Control ECfDPa. Annual epidemiological report 2014 – vaccine--preventable diseases. ECDC. 2014.
6 Mutter M GJ, Schnider A, Weibel L, Zollinger A. Eine seltene Ursache von Atemnot und Dysphagie. Schweiz Med Forum. 2004;4:423–5.
7 McQuillan GM, Kruszon-Moran D, Deforest A, Chu SY, Wharton M. Serologic immunity to diphtheria and tetanus in the United States. Ann Intern Med. 2002;136(9):660–6.
8 Farrar JJ, Yen LM, Cook T, Fairweather N, Binh N, Parry J, et al. Tetanus. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000;69(3):292–301.
9 Rummel A, Bade S, Alves J, Bigalke H, Binz T. Two carbohydrate binding sites in the H(CC)-domain of tetanus neurotoxin are required for toxicity. J Mol Biol. 2003;326(3):835–47.
10 Doshi A, Warrell C, Dahdaleh D, Kullmann D. Just a graze? Cephalic tetanus presenting as a stroke mimic. Pract Neurol. 2014;14(1):39–41.
11 Weinstein L. Tetanus. N Engl J Med. 1973;289(24):1293–6.
12 Idema CD, Harris BN, Ogunbanjo GA, Durrheim DN. Neonatal tetanus elimination in Mpumalanga Province, South Africa. Tropical medicine & international health: TM & IH. 2002;7(7):622–624.
13 Goulon M, Girard O, Grosbuis S, Desormeau JP, Capponi MF. [Antitetanus antibodies. Assay before anatoxinotherapy in 64 tetanus patients]. Nouv Presse Med. 1972;1(45):3049–50.
14 Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Schweizerischer Impfplan 2016. Richtlinien und Empfehlungen. Bern: Bundesamt für Gesundheit. 2016.
15 Engrand N, Guerot E, Rouamba A, Vilain G. The efficacy of intrathecal baclofen in severe tetanus. Anesthesiology. 1999;90(6):1773–6.
16 Santos ML, Mota-Miranda A, Alves-Pereira A, Gomes A, Correia J, Marcal N. Intrathecal baclofen for the treatment of tetanus. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2004;38(3):321–8.
17 Thwaites CL, Yen LM, Loan HT, et al. Magnesium sulphate for treatment of severe tetanus: a randomised controlled trial. Lancet. 2006;368(9545):1436–43.
18 Buchanan N, Smit L, Cane RD, De Andrade M. Sympathetic overactivity in tetanus: fatality associated with propranolol. Br Med J. 1978;2(6132):254–5.
19 Thwaites CL, Farrar JJ. Preventing and treating tetanus. BMJ. 2003;326(7381):117–8.
20 Campbell JI, Lam TM, Huynh TL, et al. Microbiologic characteri-zation and antimicrobial susceptibility of Clostridium tetani isolated from wounds of patients with clinically diagnosed tetanus. Am J Trop Med Hyg. 2009;80(5):827–31.
21 Miranda-Filho Dde B, Ximenes RA, Barone AA, Vaz VL, Vieira AG, Albuquerque VM. Randomised controlled trial of tetanus treatment with antitetanus immunoglobulin by the intrathecal or intramuscular route. BMJ. 2004;328(7440):615.
22 Roper MH, Vandelaer JH, Gasse FL. Maternal and neonatal tetanus. Lancet. 2007;370(9603):1947–59.
23 Trujillo MH, Castillo A, Espana J, Manzo A, Zerpa R. Impact of intensive care management on the prognosis of tetanus. Analysis of 641 cases. Chest. 1987;92(1):63–5.
24 Musooko M, Kakaire O, Nakimuli A, et al. Incidence and risk factors for early neonatal mortality in newborns with severe perinatal morbidity in Uganda. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2014;127(2):201–5.
25 Lambo JA, Anokye EA. Prognostic factors for mortality in neonatal tetanus: a systematic review and meta-analysis. International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases. 2013;17(12):e1100–10.
26 Barlow JL, Mung'Ala-Odera V, Gona J, Newton CR. Brain damage after neonatal tetanus in a rural Kenyan hospital. Tropical medicine & international health: TM & IH. 2001;6(4):305–8.