

## Betænkning vedrørende brug af magnesium-sulfat som neuroprotektion ved præterm fødsel.

”Ved truende præterm fødsel før GA 32 uger er der ingen danske anbefalinger for brug af magnesium sulfat (MgSO<sub>4</sub>) som neuroprotektion for cerebral parese (CP). Man kan dog som læge vælge at diskutere muligheden med kvinden. Regimet kan være MgSO<sub>4</sub> bolus 5g over 15min efterfulgt af vedligeholdelsesdosis 1g per time.”

Baggrund. Der har i de sidste årtier været flere undersøgelser, der har vist en beskyttende effekt på barnets udvikling af cerebral parese (CP) af magnesium-sulfat givet til kvinden umiddelbart før en præterm fødsel;<sup>1</sup> der er dog delte meninger om kvaliteten af evidensen.<sup>2</sup> I Danmark valgte man at påbegynde en RCT med det formål at rykke den samlede p-værdi for TSA-analysen til under 0.05;<sup>3</sup> rekrutteringen er afsluttet i februar 2018 efter inkludering ca. 550 kvinder, men opfølgningen på børnene mangler.

Siden opstarten af RCT'en er der kommet yderligere data nyligt opsummeret i en IPD-metaanalyse, der viser en beskyttende effekt på RR 0.68,<sup>4</sup> samt dyreforsøg, der støtter mekanismen for neuroprotektionen på rotter, hvor MgSO<sub>4</sub> synes at nedsætte den hypoxiske skade med ca. 74%.<sup>5</sup> Der er endnu ikke dansk konsensus om anbefalinger vedr. brug af MgSO<sub>4</sub> til dette område.

”MgSO<sub>4</sub> vurderes at nedsætte risiko for død eller CP med ca. 14% og CP med 32%”.

IPD-metaanalysen viser for død/CP: RR 0.86 (0.75-0.99), 17,4% vs. 15,1%, NNT 41 samt for CP alene: RR 0.68 (0.54-0.87), 6,7% vs. 4,7%, NNT 46.<sup>4</sup> Der er ingen effektmodifikation på GA (p=0.85), men NNT må dog være lavere ved lavere GA.

Umiddelbare tilsvarende danske tal er ca. en reduktion i spastisk lammelse (CP) fra 10% til 7% ved GA < 28 uger og fra 1% til 0.7% omkring GA 32 uger (ingen referencer).

”Man bør tilstræbe at påbegynde behandlingen 5 timer og optimalt 18-24 timer før fødsel.”

I den experimentelle dyremodel var den optimale timing for MgSO<sub>4</sub> på ca. 24 timer før event.<sup>6</sup> Dette støttes af post hoc analyser i de humane RCT'er, hvor der sås højest effekt ved bolus efterfulgt af vedligeholdelse på >18 timer ift. <12 timer.<sup>7</sup> Hos voksne med cerebrale insulter synes MgSO<sub>4</sub> givet 2 timer efter ikke at have beskyttende effekt.<sup>8</sup>

”Regimet bør være parallelt til profylakse ved eklampsi: MgSO<sub>4</sub> bolus 5g over 15min efterfulgt af vedligeholdelsesdosis 1g per time”.

Der er dog modelberegninger, der synes at støtte en højere dosering på 6g bolus og 2g per time,<sup>7</sup> hvilket kan skyldes, at farmako-kinetikken er anderledes hos ikke-præeklampsiske kvinder.<sup>9</sup>

Det vurderes dog vigtigt at forsimpler brugen af MgSO<sub>4</sub>, således at der ikke er flere forskellige regimer til forebyggelse af eklampsi og CP.

### Referencer

1. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S. Antenatal magnesium sulfate and neurologic outcome in preterm infants: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009;113(6):1327–1333.
2. Magnesium sulfate for neuroprotection: now or not yet. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(4):296–7.
3. Huusom L, Secher N, Pryds O, Whitfield K, Gluud C, Brok J. Antenatal magnesium sulphate may prevent cerebral palsy in preterm infants-but are we convinced? Evaluation of an apparently conclusive meta-analysis with trial sequential analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2011;118(1):1–5.
4. Crowther CA, Middleton PF, Voysey M, et al. Assessing the neuroprotective benefits for babies of antenatal magnesium sulphate: An individual participant data meta-analysis. *PLOS Med* 2017;14(10):e1002398.
5. Koning G, Lyngfelt E, Svedin P, et al. Magnesium sulphate induces preconditioning in preterm rodent models of

cerebral hypoxia-ischemia. *Int J Dev Neurosci* [Internet] 2018 [cited 2018 Mar 23]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0736574817303246>

6. Koning G, Leverin A-L, Nair S, et al. Magnesium induces preconditioning of the neonatal brain via profound mitochondrial protection. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017;0271678X1774613.

7. Brookfield KF, Elkomy M, Su F, Drover DR, Carvalho B. Optimization of Maternal Magnesium Sulfate Administration for Fetal Neuroprotection: Application of a Prospectively Constructed Pharmacokinetic Model to the BEAM Cohort: *Journal of Clinical Pharmacology*. *J Clin Pharmacol* 2017;57(11):1419–24.

8. Saver JL, Starkman S, Eckstein M, et al. Prehospital Use of Magnesium Sulfate as Neuroprotection in Acute Stroke. *N Engl J Med* 2015;372(6):528–36.

9. Brookfield KF, Su F, Elkomy MH, Drover DR, Lyell DJ, Carvalho B. Pharmacokinetics and placental transfer of magnesium sulfate in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(6):737.e1-737.e9.

Forfattere: Jacob Alexander Lykke, Gorm Greisen, Kristina Renault, Inge-Marie Rasmussen & Berit Woetmann Pedersen. 31. marts 2018, Rigshospitalet.