

13. Stötter I, Schaaf I, Bockelbrink A. Comparative outcomes of radiofrequency endoluminal ablation, invagination stripping, and cryostripping in the treatment of great saphenous vein insufficiency. *Phlebology* 2006;21:60-4.
14. Hinchliffe RJ, Ubhi J, Beech A et al. A prospective randomised controlled trial of VNUS closure versus surgery for the treatment of recurrent long saphenous varicose veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31:212-18.
15. Subramonia S, Lees T. Randomized clinical trial of radiofrequency ablation or conventional high ligation and stripping for great saphenous varicose veins. *Br J Surg* 2010;97:328-36.
16. Subramonia S, Lees T. Radiofrequency ablation vs conventional surgery for varicose veins – a comparison of treatment costs in a randomised trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39:104-11.
17. Morrison N. Saphenous ablation: what are the choices, laser or RF energy. *Semin Vasc Surg* 2005;18:15-18.
18. Almeida Ji, Kaufman J, Gockeritz O et al. Radiofrequency endovenous Closure-FAST versus laser ablation for the treatment of great saphenous reflux: a multicenter, single-blinded, randomized study (RECOVERY study). *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:752-9.
19. Gale SS, Lee JN, Walsh ME et al. A randomized controlled trial of endovenous thermal ablation using the 810-nm wavelength laser and the ClosurePLUS radiofrequency ablation methods for superficial venous insufficiency of the great saphenous vein. *J Vasc Surg* 2010;52:645-50.
20. Shepherd AC, Gohel MS, Brown LC et al. Randomized clinical trial of VNUS ClosureFAST radiofrequency ablation versus laser for varicose veins. *Br J Surg* 2010;97:810-18.

## Der er evidens for profylaktisk magnesiumsulfat som neuroprotektion ved præmature fødsler

Hanne Trap Wolf<sup>1</sup>, Hanne Kristine Hegaard<sup>2</sup>, Lene Huusom<sup>3</sup>, Gorm Greisen<sup>4</sup> & Morten Hedegaard<sup>5</sup>

### STATUSARTIKEL

1) Medicinsk Afdeling, Nykøbing Falster Sygehus,

2) Juliane Marie Centret Forskning, Rigshospitalet,

3) Gynækologisk-obstetrisk Afdeling, Hvidovre Hospital,

4) Neonatalafdelingen, Rigshospitalet, og

5) Obstetrisk Klinik, Rigshospitalet

Præmatur fødsel øger risikoen for cerebral parese (CP) hos barnet. Denne risiko øges betydeligt med faldende gestationsalder [1]. CP har livslange konsekvenser for barnet, hvorfor tiltag, der kan afbøde følgevirkningerne ved at være præmatur, er vigtige.

Et sådant tiltag kunne være behandling med magnesiumsulfat (MgSO<sub>4</sub>) til kvinder i for tidlig fødsel, da resultater fra flere studier viser en mulig neuroprotektiv effekt af stoffet. Vi vil på baggrund af såvel observationelle som randomiserede studier beskrive sammenhængen mellem brugen af MgSO<sub>4</sub> ved præmature fødsler og risikoen for CP hos barnet. Vi vil desuden undersøge, om en reduceret hyppighed af CP blot skyldes, at børnene dør i stedet for at få CP. Det gør vi, fordi resultaterne fra et enkelt randomiseret studie viste en øget dødelighed blandt de børn, hvis mødre havde fået MgSO<sub>4</sub> [2]. De observationelle studier rummer flere fejlkilder og tilskrives en ringere evidensgrad, men omvendt bidrager disse studier med en betydelig statistisk styrke. Såfremt resultaterne fra de to studiedesign er overensstemmende, kan det yderligere bestyrke en beslutning om at anvende stoffet i Danmark.

### OBSERVATIONELLE STUDIER

Sammenhængen mellem prænatal behandling med MgSO<sub>4</sub> og risikoen for henholdsvis død og udvikling af CP hos barnet er undersøgt i såvel kohorte- som case-kontrol-studier. I studierne, der helt overvejende er amerikanske og fra 1990'erne, anvendte man MgSO<sub>4</sub> på indikationerne neuroprotektion, tokolyse eller eklampsiprofylakse. I to studier af henholdsvis Schendel et al [3] og Nelson og Grether [4] undersøgte man brugen af prænatal behandling med MgSO<sub>4</sub> som

neuroprotektion og eklampsiprofylakse blandt børn med en fødselsvægt på under 1.500 gram. Schendel et al undersøgte en kohorte på 1.097 børn med opfølgning i tre- til femårsalderen, mens Nelson og Grether i et case-kontrol-studie undersøgte 117 toårige børn. De konkluderede begge på baggrund af multivariate analyser, at MgSO<sub>4</sub> var associeret med en reduceret risiko for CP (Tabel 1).

I andre case-kontrol-studier, i hvilke MgSO<sub>4</sub> blev brugt på indikationerne tokolyse og eklampsiprofylakse, havde præmature børn født af mødre, der havde fået prænatal behandling med MgSO<sub>4</sub>, enten en uændret [5] eller en nedsat risiko for CP som toårige, sammenlignet med præmature børn, hvis mødre ikke var blevet behandlet med MgSO<sub>4</sub> [6, 7]. Endelig fandt man i et enkelt studie, at behandlingen var associeret med en nedsat risiko for CP hos børn med en fødselsvægt på under 1.500 gram, men med en øget risiko hos børn med en fødselsvægt på over 1.500 gram [8]. Forskellen kan ikke forklares ved en forskellig forekomst af chorioamnionitis i henholdsvis





TABEL 1

Oversigt over de randomiserede studier hhv. de observationelle studier. Alle data er ujusterede.

Reference	n	Inklusionskriterier, gestationsalder og/eller fødselsvægt	Cerebral parese		Død	
			RR (95% KI)	OR (95% KI)	RR (95% KI)	OR (95% KI)
Randomiserede studier						
Mittendorf et al, 2002 [2]	149	25-33 uger	0,94 (0,20-4,53)		1,93 (0,19-20,2)	
Crowther et al, 2003 [13]	1.062	< 30 uger	0,85 (0,55-1,31)		0,81 (0,62-1,05)	
Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group, 2007 [14]	3.283	< 37 uger	0,40 (0,08-2,05)		1,11 (0,93-1,31)	
Marret et al, 2008 [15]	564	< 33 uger	0,70 (0,41-1,19)		0,85 (0,55-1,32)	
Rouse et al, 2008 [16]	2.241	24-32 uger	0,59 (0,40-0,85)		1,13 (0,87-1,48)	
Observationelle studier						
Nelson & Grether, 1995 [4]	117	< 1.500 g		0,14 (0,04-0,48)		0,62 (0,48-0,80)
Schendel et al, 1996 [3]	1.097	< 1.500 g	0,11 (0,02-0,81)			
Grether et al, 2000 [5]	458	< 1.500 g eller 1.500-1999 g og < 33 uger		0,24 (0,57-1,24)		
Hauth et al, 1995 [6]	389	500-1.000 g		0,52 (0,28-0,98)		
Matsuda et al, 2000 [7]	192	< 37 uger		0,23 (0,06-0,93)		
Boyle et al, 2000 [8]	207	< 1.750 g		0,79 (0,33-1,87)		
Farkouh et al, 2001 [10]	12.876	23-34 uger				1,20 (0,99-1,46)
Grether et al, 1998 [11]	128	< 1.500 g				0,11 (0,03-0,37)

KI = konfidensinterval; OR = oddsratio; RR = relativ risiko.

kontrolgruppen og den ikkebehandlede gruppe. Tilsvarende er der ved multivariat analyse foretaget kontrol for fødselsvægt og gestationsalder. Endelig har MgSO<sub>4</sub> ikke nogen klinisk effekt som tokolytisk behandling [9], hvorfor dette heller ikke kan forklare forskellen.

Sideløbende med undersøgelsen af en mulig association mellem MgSO<sub>4</sub> og CP undersøgte man, om der skete ændringer i hyppigheden af neonatal eller perinatal død. Det var vigtigt at klarlægge, om den nedsatte risiko for CP i virkeligheden blot var et udtryk for en stigende dødelighed blandt børn med CP. Dette var dog ikke tilfældet. I de fleste studier fandt man, at behandling med MgSO<sub>4</sub> hverken øgede eller nedsatte dødeligheden, og to amerikanske case-kontrol-studier fandt på baggrund af multivariate analyser endda, at behandling med MgSO<sub>4</sub> var associeret med en lavere dødelighed (Tabel 1) [10, 11]. Alle studier havde inklusionskriterier, der svarede til dem, man anvendte i studier, hvor man undersøgte CP.

I hovedparten af studierne var behandlingen med kortikosteroid overrepræsenteret i gruppen af kvinder, der blev behandlet med MgSO<sub>4</sub>. Der er en risiko for, at brugen af kortikosteroider har skævvredet resultaterne, idet behandling med kortikosteroider nedsætter den perinatale mortalitet med ca. 30% [12].

Manglende dosisangivelser vanskeliggjorde generaliserbarheden af de observationelle studier.

## RANDOMISEREDE STUDIER

I kølvandet på 1990'ernes observationelle studier blev det første randomiserede, kliniske studie publiceret i 2002. Mittendorf et al inkluderede 149 amerikanske kvinder i for tidlig fødsel (før gestationsuge 34) [2]. Fire *outcomes* – død, periventrikulær leukomalaci, intraventrikulær blødning og CP – blev kombineret til et samlet *outcome* – »adverse effects«. Ud af de 149 inkluderede kvinder blev 92 randomiseret til tokolyse (MgSO<sub>4</sub> kontra anden tokolyse) og 57 til neuroprotektion (MgSO<sub>4</sub> kontra placebo) afhængigt af cervikale forhold. Man fandt, at MgSO<sub>4</sub> både som tokolyse og neuroprotektion var associeret med et dårligere perinatalt *outcome*, hvorfor studiet blev afbrudt.

I 2003 publicerede Crowther et al et studie, i hvilket 1.062 australske og new zealandske kvinder med en gestationsalder på mindre end 30 uger blev randomiseret til at modtage enten neuroprotektiv MgSO<sub>4</sub> eller placebo [13]. Crowther et al fandt en uændret frekvens af de primære *outcomes* hos toårige børn (perinatal død og CP), men fandt en nedsat forekomst af betydelig *gross motor dysfunction* hos børn, der havde fået MgSO<sub>4</sub> (p-værdi 0,02). *Gross motor dysfunction* blev her defineret som en manglende evne til at gå uden hjælp.

I 2006 publiceredes et followupstudie af Magpiestudiet, der var et stort og verdensomspæn-



## FAKTABOKS

Præmatur fødsel medfører øget risiko for cerebral parese.

Resultater fra observationelle studier viser, at magnesiumsulfat givet til kvinder, der er i for tidlig fødsel, nedsætter dødeligheden og forekomsten af cerebral parese.

Randomiserede undersøgelser viser ligeledes et fald i forekomsten af cerebral parese.

Man er i Australien påbegyndt udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer vedrørende brugen af magnesiumsulfat til at forebygge cerebral parese. I Danmark er der overvejelser om at indføre behandlingen.

dende randomiseret studie, i hvilket man inkluderede kvinder med præeklamsi, der fik MgSO<sub>4</sub> som eklampsi profylakse [14]. Fokus var ikke specielt på præmature fødsler, og kun 24% af kvinderne var i fødsel før 33. graviditetsuge. I followupstudiet undersøgte man børnenes cerebrale udvikling 18 måneder efter fødslen, og man fandt, at behandling med MgSO<sub>4</sub> hverken påvirkede dødeligheden eller forekomsten af neurosensoriske handikap hos børnene.

I 2008 blev der publiceret et fransk henholdsvis et amerikansk randomiseret studie. I begge undersøgelser var indikationen for behandling med MgSO<sub>4</sub> udelukkende neuroprotektion. I det franske studie undersøgte *Marret et al* effekten af MgSO<sub>4</sub> givet til kvinder i fødsel før 33. graviditetsuge [15]. Man fandt, at hverken frekvensen af perinatal død eller af CP var lavere for børn, der havde fået MgSO<sub>4</sub> end for dem, der ikke havde. *Marret et al* fandt dog, at det kombinerede *outcome* af *gross motor dysfunction* og død var lavere i MgSO<sub>4</sub>-gruppen end i placebo-gruppen (p-værdi 0,02).

I det amerikanske studie undersøgte *Rouse et al* 2.241 kvinder i fødsel mellem uge 24 og 31 [16]. De primære *outcomes* var død og CP. Konklusionen blev, at MgSO<sub>4</sub> nedsatte frekvensen af moderat til svær CP hos de overlevende børn (relativ risiko (RR) 0,55; 95% konfidensinterval (KI) 0,32-0,95), men at risikoen for død var uændret.

Mens man kun i et af de randomiserede studier i sig selv fandt, at MgSO<sub>4</sub> nedsatte risikoen for CP, konkluderede man i en Cochranemetaanalyse i januar i 2009, der var baseret på de fem ovenstående studier tilsammen, at man ved at behandle en kvinde i fødsel før 37. graviditetsuge med MgSO<sub>4</sub> reducerer barnets risiko for at få CP med 32% (RR 0,68; 95% KI 0,54-0,87) [17]. Metaanalysen fandt derimod ingen signifikant association mellem antenatal behandling med MgSO<sub>4</sub> og perinatal død (RR 1,04; 95% KI 0,92-1,17). Man konkluderede desuden, at behandling

med MgSO<sub>4</sub> hyppigere medførte hypotension og takykardi hos de behandlede kvinder, men at frekvensen af livstruende bivirkninger som død, hjerte- eller respirationsstop ikke ændredes. *Number needed to treat* (NNT) for børn, der var født før og efter uge 28, var henholdsvis 29 og 265 [18].

De studier, der indgår i metaanalysen, anvender forskellige regimer for brugen af MgSO<sub>4</sub> (Tabel 2).

## MULIGE FORKLARINGER

Der er foreslået forskellige mekanismer til forklaring af den mulige beskyttende virkning af MgSO<sub>4</sub> på fosterets centralnervesystem. Hypoksi, som man antager, er en af årsagerne til CP, medfører beskadigelse af neuronerne, der således ikke længere kan opretholde glutamathomeostasen. Dette medfører via N-methyl-D-aspartat (NMDA)-ionkanalen et uhenigtsmæssigt stort calciuminfluks og aktivering af proinflammatoriske cytokiner og frie radikaler, hvilket resulterer i neurondød. Det er blevet foreslået, at MgSO<sub>4</sub> hindrer denne kaskade af skadelige begivenheder ved at blokere NMDA-ionkanalen [19]. MgSO<sub>4</sub> er imidlertid kun en svag NMDA-antagonist, og selv om andre NMDA-antagonister beskytter mod hjerne-skade i dyreforsøg, har de ikke fundet vej til klinisk medicin. En anden mekanisme, der er blevet foreslået, er, at MgSO<sub>4</sub> kan stabilisere blodtrykket hos den præmature i de første levedøgn og/eller evner at dilatere de cerebrale arterier [20]. På trods af flere forsøg er det ikke lykkedes at etablere en perinatal dyremodel, med hvilken flere forskergrupper har kunnet reproducere MgSO<sub>4</sub>'s neuroprotektive effekt.

## KONKLUSION

I både de observationelle og de randomiserede studier har man fundet, at præparatet signifikant mind-



TABEL 2

Doser brugt i de randomiserede forsøg.

Reference	Bolus, g	Vedligeholdelsesdosis, g/t.	Varighed af vedligeholdelsesdosis
<i>Mittendorf et al</i> , 2002 [2]	4	2-3	Ikke angivet
<i>Crowther et al</i> , 2003 [13]	4	1	Maks. 24 timer eller indtil fødsel
Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group, 2007 [14]	4	1	Maks. 24 timer eller indtil fødsel
<i>Marret et al</i> , 2008 [15]	4	0	–
<i>Rouse et al</i> , 2008 [16]	6	2	Ikke angivet

sker risikoen for CP hos præmature (Tabel 1). Ydermere fandt man i de observationelle studier, at  $MgSO_4$  mindsker risikoen for død, mens man i de randomiserede studier ingen forskel fandt. I Australien er man på denne baggrund påbegyndt udarbejdelsen af nationale kliniske retningslinjer for brugen af  $MgSO_4$ . Her i landet anvendes  $MgSO_4$  derimod stadig kun til at forebygge eklampsi. Den afventende holdning kan skyldes usikkerheden angående administrationstidspunkt og den optimale dosis jævnfør Tabel 2, manglende klarlægning af maternelle bivirkninger, manglende biologisk plausibilitet samt usikker generaliserbarhed til danske forhold.

Man kan overveje at udføre endnu et randomiseret studie med  $MgSO_4$  som neuroprofylakse til danske kvinder i præterm fødsel for at søge at underbygge de eksisterende resultater fra Cochranemetaanalysen. Omvendt kan det være et problem at påbegynde endnu en årelang undersøgelse, idet kvinder, som føder præterme børn, der udvikler CP, kan undre sig over, hvorfor de ikke fik  $MgSO_4$ .

**KORRESPONDANCE:** Hanne Trap Wolf, Medicinsk Afdeling, Nykøbing Falster Sygehus, 4800 Nykøbing Falster. E-mail: trapwolf@hotmail.com

**ANTAGET:** 22. juli 2010

**FØRST PÅ NETTET:** 1. november 2010

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen

#### LITTERATUR

- Himpens E, Van den Broeck C, Oostra A et al. Prevalence, type, distribution, and severity of cerebral palsy in relation to gestational age: a meta-analytic review. *Dev Med Child Neurol* 2008;50:334-40.
- Mittendorf R, Dambrosia J, Pryde PG et al. Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1111-8.
- Schenkel DE, Berg CJ, Yeargin-Allsopp M et al. Prenatal magnesium sulfate exposure and the risk for cerebral palsy or mental retardation among very low-birth-weight children aged 3 to 5 years. *Jama* 1996;276:1805-10.
- Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics* 1995;95:263-9.
- Grether JK, Hoogstrate J, Walsh-Greene E et al. Magnesium sulfate for tocolysis and risk of spastic cerebral palsy in premature children born to women without preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:717-25.
- Hauth JC, Goldenberg RL, Nelson KB. Reduction of cerebral palsy with maternal  $MgSO_4$ , treatment in newborns weighing 500-1000 g. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:419.
- Matsuda Y, Kouno S, Hiroyama Y et al. Intrauterine infection, magnesium sulfate exposure and cerebral palsy in infants born between 26 and 30 weeks of gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;91:159-64.
- Boyle CA, Yeargin-Allsopp M, Schendel DE et al. Tocolytic magnesium sulfate exposure and risk of cerebral palsy among children with birth weights less than 1,750 grams. *Am J Epidemiol* 2000;152:120-4.
- Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD001060.
- Farkouh LJ, Thorp JA, Jones PG et al. Antenatal magnesium exposure and neonatal demise. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:869-72.
- Grether JK, Hoogstrate J, Selvin S et al. Magnesium sulfate tocolysis and risk of neonatal death. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1-6.
- Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD004454.
- Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW et al. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *Jama* 2003;290:2669-76.
- Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group. The Magpie Trial: a randomized trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. *BJOG* 2007;114:289-99.
- Marret S, Marpeau L, Follet-Bouhamed C et al. [Effect of magnesium sulphate on mortality and neurologic morbidity of the very-preterm newborn (of less than 33 weeks) with two-year neurological outcome: results of the prospective PREMAG trial]. *Gynecol Obstet Fertil* 2008;36:278-88.
- Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med* 2008;359:895-905.
- Doyle LW, Crowther CA, Middleton P et al. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD004661.
- Cahill AG, Caughey AB. Magnesium for neuroprophylaxis: fact or fiction? *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:590-4.
- Gathwala G. Neuronal protection with magnesium. *Indian J Pediatr* 2001;68:417-9.
- Tanaka S, Sameshima H, Ikenoue T et al. Magnesium sulfate exposure increases fetal blood flow redistribution to the brain during acute non-acidemic hypoxemia in goats. *Early Hum Dev* 2006;82:597-602.

## Den kliniske betydning af opioidinduceret hyperalgesi er uafklaret

Jakob Sørensen<sup>1</sup> & Per Sjøgren<sup>2</sup>

Opioidbehandling af cancerpatienter og patienter med langvarige kroniske smertetilstande er fremherskende, men på trods af behandlingens popularitet og effektivitet er bivirkninger et alvorligt og hyppigt problem. Blandt de hyppigste bivirkninger er sedation, obstipation, kvalme og opkastninger, mundtørhed og kognitive forstyrrelser [1].

Under opioidbehandling kan der forekomme en desensibilisering af nervesystemet, som kan føre til, at der skal anvendes stigende opioiddoser for at opnå samme effekt. Dette kaldes toleransudvikling.

Gennem de senere år er der akkumuleret data, som tyder på, at der i centralnervesystemet også kan opstå en sensibilisering som følge af opioideksposition. Denne sensibilisering medfører et øget smerte-respons på stimulus og kan føre til en tilstand af generaliseret hyperalgesi/allodyni [2].

Det vil sige, at dosis-respons-kurven vil forskydes mod højre ved toleransudvikling, hvorimod den vil forskydes nedad ved opioidinduceret hyperalgesi (OIH) (Figur 1).

Når en patient under opioidterapi får tiltagende

#### STATUSARTIKEL

- Palliativ Team Fyn, Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, og
- Enhed for Akut Smertebehandling og Palliation, Rigshospitalet