

Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V06200441

Magnesiumsulfat nedsætter risikoen for cerebral parese efter præterm fødsel

Hanne Trap Wolf¹, Tine Brink Henriksen², Mads Langager Larsen³, Anja Pinborg⁴, Hanne Kristine Hegaard⁵, Jesper Sune Brok³ & Lene Drasbek Huusom⁶

1) Gynækologisk-Obstetrisk Afdeling, Hvidovre Hospital, 2) Børn og Unge, Aarhus Universitetshospital, 3) BørneUngeKlinikken, Rigshospitalet, 4) Fertilitetsklinikken, Rigshospitalet, 5) Obstetrisk Klinik, Rigshospitalet, 6) Afdeling for Kvindesygdomme, Graviditet og Fødsler, Herlev Hospital

Ugeskr Læger 2020;182:V06200441

Præterm fødsel er den primære årsag til perinatal død i Danmark og andre vestlige lande [1]. Selvom risikoen for perinatal død i forbindelse med præterm fødsel er faldende [2], kan en præterm fødsel få livslange konsekvenser for barnet bl.a. i form af hjerneskade [3, 4]. Cerebral parese (CP) er en samlet betegnelse for forskellige motoriske handikap, som skyldes skader, der er opstået i en umoden hjerne [5]. Risikoen for CP stiger med faldende gestationsalder [6]. I Danmark er hyppigheden af CP således 6% for levendefødte børn født i gestationsuge 24-25 mod 0,9% for levendefødte børn født i gestationsuge 33-34 [7]. CP er en livslang kronisk tilstand med økonomiske konsekvenser for samfundet samt sociale udfordringer for de børn og familier, der rammes. Da CP ikke kan helbredes, er profylaktiske tiltag vigtige [5]. Tidligere forskning har vist, at magnesiumsulfat ($MgSO_4$) givet til kvinder, der er i truende for tidlig fødsel, nedsætter risikoen for CP hos barnet [8-10]. Alligevel har $MgSO_4$ -behandling ikke været brugt rutinemæssigt som neuroprotektion i Europa [11]. Dette skyldes formentlig, at der fortsat er usikkerhed om virkningsmekanismerne og den optimale timing af behandlingen. Desuden er der sået tvivl om resultaternes statistiske robusthed [12]. Efterfølgende er der imidlertid gennemført et nyt dansk randomiseret, kontrolleret forsøg [13] og en opdateret metaanalyse om $MgSO_4$ -behandling som neuroprotektion [14]. I denne artikel gennemgås $MgSO_4$'s formodede virkningsmekanisme og den eksisterende evidens for behandlingen.

HOVEDBUDSKABER

- Magnesiumsulfatbehandling nedsætter risikoen for cerebral parese hos børn, der er født prætermt.
- Magnesiumsulfat påvirker ikke risikoen for perinatal død.
- Magnesiumsulfatbehandling bør indføres på alle landets fødesteder.

VIRKNINGSMEKANISMER

De neuroprotektive mekanismer bag effekten af antenatal $MgSO_4$ -behandling er endnu ikke fuldstændig klarlagt, men dyreforsøg tyder på flere mulige.

Den hyppigste cerebrale læsion ved CP hos for tidligt fødte børn er periventrikulær skade i den hvide substans [15]. Det formodes at skyldes skade på præoligodendrocytter, der er særligt vulnerable før gestationsuge 32 [16].

Præoligodendrocytter er et forstadium til myeliniserende oligodendrocytter, der danner myelinskeder omkring aksonerne i den hvide substans [15]. Når præoligodendrocytterne efter hypoksi-iskæmi udsættes for oxidativ stress og toksisk overexcitation, sker der en overstimulering af umodne glutamat- og N-methyl-D-aspartat (NMDA)-receptorer. Dette øger kalciuminfluksen, hvilket aktiverer proinflammatoriske cytokiner og øger mængden af frie iltradikaler med programmeret celledød til følge. $MgSO_4$ er en NMDA-receptorantagonist og reducerer dermed kalciuminfluksen og den medfølgende celledød [15, 17].

$MgSO_4$ givet til prætermte rotter er påvist at gøre cellerne modstandsdygtige i op til seks dage før et hypoksisk eller excitotoksisk event [18]. Den beskyttende effekt af $MgSO_4$ er altså til stede trods et normalt serum-magnesiumniveau. Den øgede modstandsdygtighed skyldes påvirkning af genskspressionen i mitokondrierne i den cerebrale cortex, så bl.a. succinatmetabolismen og mængden af inflammatoriske cytokiner nedreguleres, hvilket begrænser eventuel skade ved hypoksiiskæmi [18, 19]. Endelig reducerer $MgSO_4$ DNA-fragmentering og mindsker mulig celledød ved oxidativ skade [20].



Barn, der er født i gestationsuge 27, ses her få timer efter fødslen. Barnet er i dag fire år og har ingen men af at være født ekstremt præterm. (Billedet bringes med tilladelse fra forældrene).

EVIDENS

Der foreligger seks randomiserede kliniske forsøg, hvor $MgSO_4$ -behandling som neuroprotektion i forbindelse med truende præterm fødsel er blevet undersøgt (Tabel 1) [13, 21-25]. Forsøgene er alle udført i højindkomstlande fraset et enkelt verdensomspændende forsøg, der oprindeligt var designet til undersøgelse af $MgSO_4$ -behandling som eklampsiprofylakse [22]. In- og eksklusionskriterierne samt interventionen i de seks forsøg varierer (Tabel 1). Næsten alle forsøgene har høj metodisk kvalitet.

TABEL 1 / Randomiserede kontrollerede forsøg om magnesiumsulfat som neuroprotektion ved præterm fødsel.

Differentialdiagnose	MagNET [23]	ACTOMgSO4 [25]	Magpie [22]	PREMAG ^o [21]	BEAM [24]	Wolf et al [13]
Land, årstal	USA, 2002	Australia/ New Zealand, 2003	33 lande på 6 kontinenter, 2006	Frankrig, 2006	USA, 2008	Danmark, 2020
Kvinder, n	149	1.062	10.141 ^a	573	2.241	560
Gestationsalder, uger	25-33	< 30	Ingen begrænsning ^b	< 33	24-31	24-31
Bolus, g	4	4	4	4	6	5
Vedligeholdelsesdosis, g/t.	0 eller 2-3	2	1	0	2	1
Risiko ^c for cerebral parese	↔	↔	↔	↔	↓	↔
Risiko ^c for perinatal død	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Followup, korigeret alder, mdr.	18	24	18	24	≥ 24	18

ACTOMgSO4 = Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate; BEAM = Beneficial Effects of Antenatal Magnesium Sulphate; MagNET = Magnesium Trial in Children; Magpie = Magnesium Sulphate for Prevention of Eclampsia.

a) MgSO₄-behandling før meget præterm fødsel.

b) 1.544 kvinder (1.593 fostre) fødte før gestationsuge 37, 19% af børn af de børn, der blev fulgt op, var født før gestationsuge 33.

c) Stigende-uændret-faldende.

MagNET

Mittendorf et al publicerede i 2002 MagNET-forsøget, der var det første af de seks randomiserede forsøg [23]. Det var et lille, amerikansk forsøg med 149 kvinder, der var i truende for tidlig fødsel før gestationsuge 34 og var randomiseret til MgSO₄-behandling som neuroprotektion eller tokolyse, med tilhørende placebo grupper, der fik henholdsvis saltvand og anden tokolyse end MgSO₄ [23]. Studiet viste en uændret risiko for CP, men overraskende en signifikant højere dødelighed blandt børn født af kvinder, der havde fået MgSO₄-behandling, end blandt børn, hvis mødre havde fået placebo eller »anden tokolyse« (risikodifferens = 10,7%, two-sided Fishers eksakte test, p = 0,02). Studiet er efterfølgende blevet kritiseret for forsøgsdesignet, der medførte, at børn med to dårlige outcomes, som f.eks. intraventrikulær blødning og CP, talte dobbelt.

ACTOMgSO4

I 2003 blev der publiceret et randomiseret, kontrolleret forsøg, der udgik fra Australien og New Zealand, hvor 1.062 kvinder, der var i truende fødsel før gestationsuge 30, blev inkluderet og randomiseret til enten MgSO₄-behandling eller placebo. Studiet viste ingen statistisk signifikant effekt af MgSO₄-behandling på børnedødeligheden indtil to år efter fødslen (relativ risiko (RR) = 0,83; 95% konfidens-interval (KI): 0,64-1,09), CP (RR: 0,83; 95% KI: 0,54-1,27) eller det kombinerede outcome død og/eller CP (RR = 0,83; 95% KI: 0,66-1,03).

Blandt de sekundære outcomes var substantial gross motor dysfunction, som 52 af børnene havde, og af dem havde 39 CP. Studiet viste signifikant lavere risiko for substantial gross motor dysfunction (RR = 0,51; 95% KI: 0,29-0,91) og for det kombinerede outcome substantial gross motor dysfunction og/eller død, hvis kvinden havde fået MgSO₄-behandling (RR = 0,75; 95% KI: 0,59-0,96).

Magpie

I 2006 blev der publiceret data om risikoen for CP og perinatal død i forbindelse med MgSO₄-behandling givet som eklampsi profylakse. Der blev inkluderet 10.141 kvinder fra 33 lande. I alt 24% af kvinderne fødte før gestationsuge 33. Risikoen for perinatal død og neurosensorisk handicap blandt børn, hvis mødre var behandlet med MgSO₄, var den samme som risikoen blandt børn af mødre, som ikke havde fået MgSO₄-behandling.

PREMAG

Ligeledes i 2006 kom det første europæiske studie, hvor 573 kvinder, der var i truende for tidlig fødsel før uge 33,

blev randomiseret til enten MgSO₄-behandling eller placebo. Inklusionen blev stoppet før tid pga. lav rekrutteringshastighed. Studiet kan kritiseres for en mangelfuld blinding, idet patienten, men ikke den behandlende obstetrikere, var blindet for behandlingen. Børnene (n = 688) blev set efter to år af neonatologer eller radiologer, som ligesom patienten var blindede for den givne behandling. De primære outcomes var perinatal død, ultralydverificeret svær læsion i den hvide substans i cerebrum hos barnet samt kombinationen perinatal død og svær læsion i den hvide substans. Man fandt ingen forskel i perinatal død og svær læsion i den hvide substans i cerebrum hos børnene, hvad enten mødrene modtog behandling eller placebo. Ved followup efter to år fandt man en statistisk insignifikant nedsat risiko for CP eller perinatal død i MgSO₄-gruppen (oddsratio (OR) = 0,65; 95% KI: 0,42-1,03).

BEAM

I 2008 kom det hidtil største forsøg med MgSO₄-behandling som neuroprotektion i forbindelse med præterm fødsel. I alt 2.241 kvinder fra 20 centre i USA blev randomiseret til MgSO₄-behandling eller placebo. Man fandt en nedsat risiko for moderat til svær CP i MgSO₄-gruppen (RR = 0,55; 95% KI: 0,32-0,95) med størst effekt ved behandling før gestationsuge 28 (RR = 0,45; 95% KI: 0,23-0,87). Ved analyse af død alene fandt man ingen signifikant forskel mellem grupperne (RR = 1,12; 95% KI: 0,85-1,47). Det kombinerede outcome død og/eller moderat til svær CP var ikke forskelligt i de to grupper.

MASP

I april 2020 blev det seneste randomiserede og dobbeltblindede kliniske forsøg publiceret. Forud var gået seks års inklusion af i alt 560 kvinder (680 børn) på 14 forskellige fødesteder i Danmark. Kvinderne, der var i truende for tidlig fødsel før gestationsuge 32, var blevet randomiseret til behandling med MgSO₄ eller placebo i form af saltvand. Forsøget var oprindeligt planlagt til at inkludere 1.240 kvinder fra hele Skandinavien for at have tilstrækkelig styrke, men pga. logistiske og økonomiske udfordringer blev antallet af kvinder nedjusteret til 560, hvilket var over minimumsantallet for at kunne vise effekt i en opdateret metaanalyse med trial sequential analysis [12]. Studiet var derfor ikke planlagt til selvstændigt at have styrke til at vise effekt på det primære effektmål, som var moderat til svær CP, men viste dog isoleret en beskyttende tendens (OR = 0,61; 95% KI: 0,23-1,65). Der var ikke en statistisk signifikant forskel på forekomsten af død i de to grupper (OR = 0,85; 95% KI: 0,45-1,60). Der var ligeledes ingen forskel på risikoen for det kombinerede effektmål moderat til svær CP eller død (OR = 0,77; 95% KI: 0,45-1,32).

Metaanalyse og trial sequential analysis

I en nyligt publiceret metaanalyse, hvor man har inkluderet data fra de seks ovennævnte randomiserede forsøg (5.917 kvinder og 6.037 børn), fandt man, at risikoen for CP var signifikant lavere i MgSO₄-gruppen end i placebogruppen (RR = 0,68; 95% KI: 0,54-0,85) [14]. Den absolutte risiko for CP faldt fra 5,0% til 3,4%. Forfatterne applicerede desuden en særlig restriktiv metaanalyse, en trial sequential analysis, der laves på baggrund af en a priori-sample size-beregning svarende til sample size-beregning i f.eks. randomiserede kliniske forsøg [26]. Ved denne metode reduceres risikoen for type I- og type II-fejl, og resultatet bliver mere validt [27]. Forfatterne fandt også ved denne analyse en signifikant nedsat risiko for CP (RR = 0,69; 95% KI: 0,48-0,97) [14].

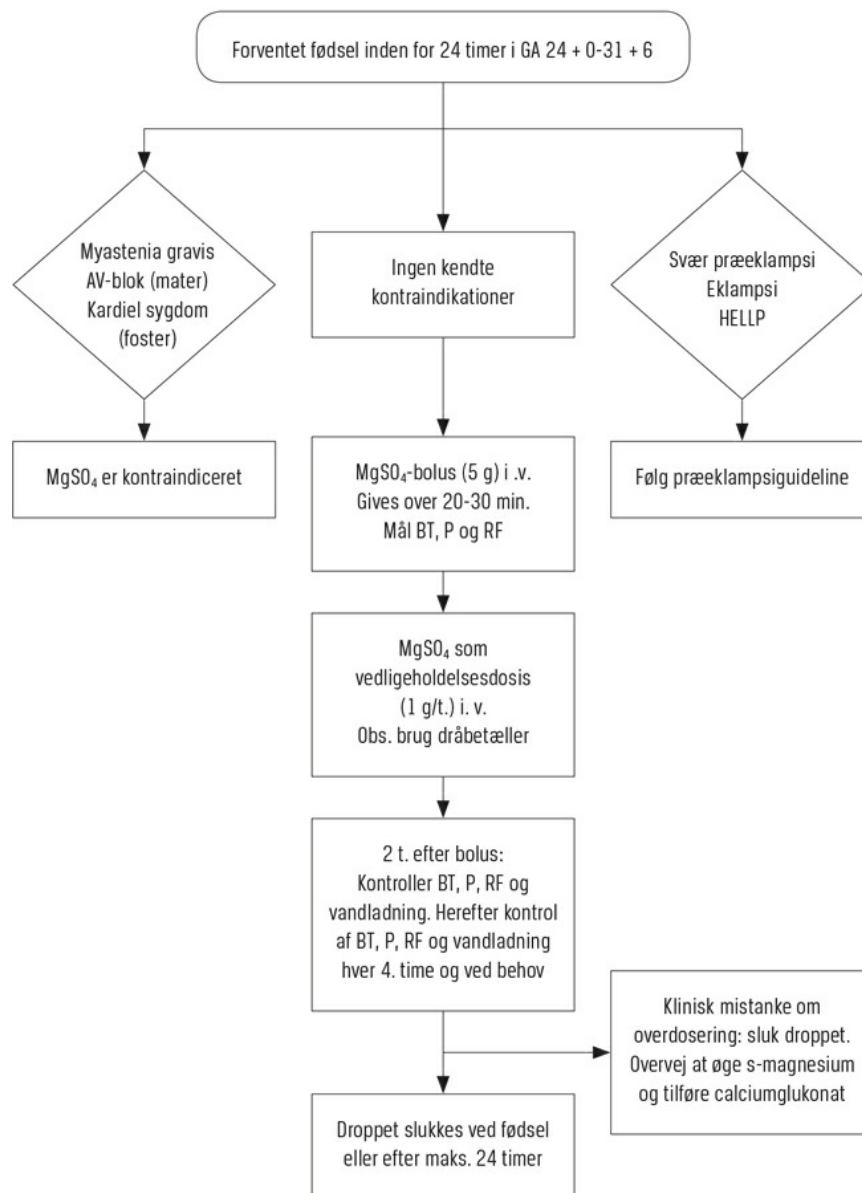
Risikoen for død var uændret ved followup ved barnets 18-24 måneder-korrigerede alder (RR = 1,04; 95% KI: 0,92-1,17). Dette gjaldt også for forekomsten af intrauterin fosterdød (RR = 0,97; 95% KI: 0,77-1,22). Risikoen for død eller CP var ikke forskellig i de to grupper.

NYE NATIONALE RETNINGSLINJER

På baggrund af den samlede evidens blev det på sidste årsmøde i Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi besluttet at indføre MgSO₄ i Danmark som standardbehandling ved truende for tidlig fødsel før gestationsuge 32 og forventet fødsel inden for 24 timer [28]. Til grund for beslutningen var, at MgSO₄-behandling har neuroprotektiv effekt uden at øge risikoen for perinatal død. Baseret på danske tal stiger number needed to treat fra 95 kvinder i gestationsuge 31 til 195 kvinder i gestationsuge 32 [7], hvorfor behandlingen er målrettet de lavere gestationsaldrer.

Fordi MgSO₄-behandling gives på føtal indikation var det desuden essentielt, at der ikke var alvorlige maternelle bivirkninger ved behandlingen. MgSO₄-behandling har, hvis det bliver givet korrekt, ikke alvorlige bivirkninger hos raske kvinder. De hyppigste maternelle bivirkninger som kvalme, svimmelhed, takykardi, flushing, mundtørhed og træthed forsvinder alle umiddelbart efter seponering af medicinen [21, 24, 25]. MgSO₄ har i årevis været brugt i obstetrikken til behandling af svær præeklamsi med samme dosisregime som ved neuroprotektion, hvilket minimerer risikoen for medicineringsfejl. I tilfælde af overdosering er det ofte tilstrækkeligt blot at seponere medicinen. Om nødvendigt kan kalciumsalte bruges som antidot. MgSO₄ gives som bolus efterfulgt af vedligeholdelsesdosis (**Figur 1**), som det kendes fra præeklamsibehandlingen. Behandlingen er virksom allerede efter bolusindgift, der kan ske på 15-20 minutter. Behandlingen kan derfor ofte nå selv inden akut sectio, omend behandlingen ikke må forsinke forløsning i tilfælde af absolut og akut indikation.

FIGUR 1 / Algoritme for magnesiumsulfatbehandling ved truende præterm fødsel. (Fra Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologis nationale guideline om brugen af magnesiumsulfat ved truende præterm fødsel).



AV = atrioventrikulært; BT = blodtryk; GA = gestationsalder; HELLP = haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count; MgSO₄ = magnesiumsulfat; P = puls; RF = respirationsfrekvens.

Der er i litteraturen ikke tegn på øget risiko for neonatale bivirkninger herunder respirationspåvirkning. Tværtimod tyder det på, at risikoen for svær intraventrikulær blødning (grad 3-4) falder efter MgSO₄-behandling (RR = 0,77; 95% KI: 0,60-1,00) [14]. Det samme gælder risikoen for genoplivning på fødestuen og risikoen for intubation under indlæggelse på neonatalafdelingen [14].

KONKLUSION

Der foreligger nu tilstrækkelig evidens for, at MgSO₄-behandling rutinemæssigt bør tilbydes ved truende for tidlig fødsel før gestationsuge 32, da det nedsætter risikoen for CP uden at øge risikoen for perinatal død.

Behandlingen er enkel og formodes let at kunne implementeres på alle landets fødeafdelinger, da dosisregimet er kendt fra behandlingen af svær præeklampsi. Givet korrekt er der kun svage maternelle bivirkninger ved behandlingen, mens der ikke er kendte neonatale bivirkninger.

KORRESPONDANCE: *Hanne Trap Wolf*. E-mail: trapwolf@gmail.com

ANTAGET: 30. september 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 16. november 2020

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Magnesium sulphate treatment decreases the risk of cerebral palsy after preterm birth

Hanne Trap Wolf, Tine Brink Henriksen, Mads Langager Larsen, Anja Pinborg, Hanne Kristine Hegaard, Jesper Sune Brok & Lene Drasbek Huusom

Ugeskr Læger 2020;182:V06200441

Children born preterm have an increased risk of severe morbidity, e.g. cerebral palsy (CP), compared to children born at term. CP cannot be treated, which is why a prophylactic approach is essential, as argued in this review. Six randomised controlled trials (RCTs) have provided data on MgSO₄ treatment as CP neuroprotection in preterm birth, including a new RCT from Denmark. Recently, an updated meta-analysis with trial sequential analysis detected a significant neuroprotective effect of MgSO₄ treatment in preterm birth. There is now sufficient evidence, that MgSO₄ treatment should be used as neuroprotection in preterm birth.

LITTERATUR

1. Liu L, Johnson HL, Cousens S et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012;379:2151-61.
2. Zeitlin J, Mortensen L, Cuttini M et al. Declines in stillbirth and neonatal mortality rates in Europe between 2004 and 2010: results from the Euro-Peristat project. *J Epidemiol Community Health* 2016;70:609-15.
3. Priante E, Moschino L, Mardegan V et al. Respiratory outcome after preterm birth: a long and difficult journey. *Am J Perinatol* 2016;33:1040-2.
4. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA et al. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2005;352:9-19.
5. Colver A, Fairhurst C, Pharoah POD. Cerebral palsy. *Lancet* 2014;383:1240-9.
6. Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J et al. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2013;55:509-19.
7. Larsen ML, Krebs L, Rackauskaite G et al. Antenatal magnesium sulphate for the prevention of cerebral palsy in infants born preterm: a double-blind, randomised, placebo-controlled, multi-centre trial: at which gestational ages should magnesium sulphate be given to women at risk of preterm birth. *BJOG* 2020;127:1295-6.
8. Wolf HT, Hegaard HK, Greisen G et al. Treatment with magnesium sulphate in preterm birth: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Obstet Gynaecol* 2012;32:135-40.
9. 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.
10. 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:e1002398.

11. Wolf HT, Huusom L, Weber T et al. Use of magnesium sulfate before 32 weeks of gestation: a European population-based cohort study. *BMJ Open* 2017;7:e013952.
12. Huusom LD, Secher NJ, Pryds O et al. Antenatal magnesium sulphate may prevent cerebral palsy in preterm infants-but are we convinced? *BJOG* 2011;118:1-5.
13. Wolf HT, Brok J, Henriksen TB et al. Antenatal magnesium sulphate for the prevention of cerebral palsy in infants born preterm: a double-blind, randomised, placebo-controlled, multi-centre trial. *BJOG* 2020;127:1217-25.
14. Wolf HT, Huusom LD, Henriksen TB et al. Magnesium sulphate for foetal neuroprotection at imminent risk for preterm delivery: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BJOG* 2020;127:1180-8.
15. Back SA. Perinatal white matter injury: the changing spectrum of pathology and emerging insights into pathogenetic mechanisms. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2006;12:129-40.
16. Back SA, Han BH, Luo NL et al. Selective vulnerability of late oligodendrocyte progenitors to hypoxia-ischemia. *J Neurosci* 2002;22:455-63.
17. Johnston MV, Nakajima W, Hagberg H. Mechanisms of hypoxic neurodegeneration in the developing brain. *Neuroscientist* 2002;8:212-20.
18. Koning G, Leverin AL, Nair S et al. Magnesium induces preconditioning of the neonatal brain via profound mitochondrial protection. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017;39:1038-55.
19. Koning G, Lyngfelt E, Svedin P et al. Magnesium sulphate induces preconditioning in preterm rodent models of cerebral hypoxia-ischemia. *Int J Dev Neurosci* 2018;70:56-66.
20. Maulik D, Qayyum I, Powell SR et al. Post-hypoxic magnesium decreases nuclear oxidative damage in the fetal guinea pig brain. *Brain Res* 2001;890:130-6.
21. Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V et al. Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled PREMAG trial. *BJOG* 2007;114:310-8.
22. Duley L, Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group. The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. *BJOG* 2007;114:300-9.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Brok J, Thorlund K, Wetterslev J et al. Apparently conclusive meta-analyses may be inconclusive – trial sequential analysis adjustment of random error risk due to repetitive testing of accumulating data in apparently conclusive neonatal meta-analyses. *Int J Epidemiol* 2009;38:287-98.
27. Brok J, Thorlund K, Gluud C et al. Trial sequential analysis reveals insufficient information size and potentially false positive results in many meta-analyses. *J Clin Epidemiol* 2008;61:763-9.
28. Wolf HT, Huusom LD, Al-Saudi N et al. Magnesium sulfat som neuroprotektion ved præterme fødsler. 2020. <https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/5e1e2c8e1049417b0e90e6b2/1579035807449/191217+Magnesiumsulfat+som+neuroprotektion.pdf> (6. jun 2020).