

Magnesiumtoediening zonder pre-eclampsie

Foetale en neonatale neuroprotectie

prof. dr. Y. Jacquemyn *Gynaecologie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen*

dr. A. Zecic *Neonatalogie, Universitair Ziekenhuis Gent*

Het toedienen van intraveneus magnesiumsulfaat, enkele uren voor een preterm partus, leidt tot betekenisvol minder hersenletsel bij pasgeborenen

Ondanks de verbeterde overleving sinds de invoering van antenatale steroïden en het gebruik van surfactant postnataal, blijven vroeggeboren baby's at risk voor langetermijnmorbiditeit. Eén van de meest gevreesde complicaties van prematuriteit is cerebral palsy (CP, hersenverlamming). De prevalentie van CP bedraagt ongeveer 2 tot 2,5/1000 levend pasgeborenen. Het risico is omgekeerd evenredig met de zwangerschapsleeftijd. Een baby geboren op een zwangerschapsleeftijd van minder dan 28 weken heeft een 30 tot 80 maal hogere kans op het ontwikkelen van CP dan een neonaat geboren op à terme leeftijd.¹ In 1995 stelde Nelson en Grether in een populatie gebaseerde case-controlstudie vast dat minder CP optrad bij premature kinderen die antenataal aan magnesiumsulfaat waren blootgesteld.^{2,3} Sindsdien werd dit doelgericht in gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek bestudeerd. Duidelijk is ondertussen dat magnesium geen tocolyticum en geen antihypertensivum is.

Is er een biologisch mechanisme waardoor magnesium een beschermend effect tegen cerebral palsy kan hebben?

Het neuroprotectief effect van magnesiumsulfaat wordt verklaard vanuit verschillende hypothesen. Volgens één theorie heeft magnesiumsulfaat een anti-inflammatoir effect door de aanmaak van pro-inflammatoire cytokines en de productie van vrije radicalen te remmen. Dit leidt tot minder apoptose ondermeer in de foetale en neonatale hersenen. Een duidelijke relatie tussen deze pro-inflammatoire cytokines en CP is beschreven.⁴ Ook blijkt dat bij moeders die magnesiumsulfaat toegediend hebben gekregen de neonatale monocytten uit navelstrengbloed minder ontstekingsfactoren - met name TNF-alfa (Tumor Necrosis Factor α) en IL-6 (Interleukine-6) - produceren en dat deze productie quasi recht evenredig is met de gemeten magnesiumconcentratie in navelstrengbloed.⁴ Verder werd vastgesteld dat magnesium bij de moeder zelf intrapartum de cytokineproductie remt en dat deze remming eveneens recht

evenredig is met de hoeveelheid intracellulair magnesium die bereikt wordt.⁵

Een tweede mogelijk mechanisme is de *down* regulatie van de excitatoire prikkels van het centrale zenuwstelsel, met name een neerwaartse regeling van N-methyl-D-aspartaat (NMDA) receptoren in het centraal zenuwstelsel, wat resulteert in verminderde calciuminstroom in de cellen en dus minder afvuren van actiepotentialen. Bij cerebrale ischemie wordt een toegenomen calciuminstroom in de zenuwcellen vastgesteld met name via de voltage afhankelijke L-type- en M-type-calciumkanalen, de regeling hiervan gebeurt via de NMDA-receptor. Zowel deze voltage-afhankelijke calciumkanalen als de NMDA-glutamaatreceptor worden door magnesium geremd.⁶ Verder blijkt magnesiumsulfaat een hemodynamisch effect te hebben: remming via de voltage-afhankelijke calciumkanalen in de vaatwand leidt tot cerebrale vasodilatatie. Dit leidt tot een verhoogde cerebrale bloedstroom in het foetale en neonatale brein en kan eventueel de gevolgen van door hypoxie en ischemie veroorzaakte weefselschade verminderen. Het zijn uiteindelijk deze zelfde theoretische mechanismen die men aanhaalt om te verklaren waarom magnesiumsulfaat wordt gebruikt in de behandeling en preventie van pre-eclamptische insulden.^{7,8} Verdere effecten betreffen de doorbloeding van navelstreng en foetale hersenen, doch dit blijkt vooral bij een latere zwangerschapsduur op te treden.⁹ Magnesium heeft een remmende invloed op de bloedplaatjesaggregatie waardoor een betere reologie ontstaat en lijkt de vervormbaarheid van rode bloedcellen te verhogen.¹⁰

Magnesium werkt dus zowel op de ontstekingscellen, neuronnen, de vaatwand, rode bloedcellen en bloedplaatjes.

Gegevens uit gerandomiseerd prospectief onderzoek

Er zijn vijf gerandomiseerde gecontroleerde studies gepubliceerd over de rol van magnesiumsulfaat en neonatale neuroprotectie.^{11,12,13,14,15} Een overzicht van de originele studies en hun resultaten wordt

gegeven in tabel 1. De oudste, de zogenaamde MAGPIE-trial uit 2002 had niet als primair einddoel foetale of neonatale neuroprotectie te bestuderen, maar wel preventie van een eclamptisch insult bij pre-eclampsie.^{16,17}

Merkwaardig genoeg werden van deze studies reeds vier meta-analysen gepubliceerd. Twee keer betrof het dezelfde auteurs die de identieke inhoud opnieuw publiceerden.^{18,19} Van de meta-analysen blijken twee, met name die door Conde-Agudo en de twee publicaties van Doyle dezelfde studies te includeren en tot ongeveer hetzelfde resultaat te komen.²¹ Momenteel wordt een *individual participant data*-analyse uitgevoerd op de data van de originele studies om andere factoren die de invloed van magnesiumsulfaat op de neonat kunnen beïnvloeden, zoals de reden van de preterm geboorte, individuele zwangerschapsduur, dosis en wijze van toediening van magnesiumsulfaat in kaart te brengen.²² De resultaten worden in 2014 verwacht.

De MAGPIE-trial is niet in tabel 1 opgenomen omdat neonatale neuroprotectie zoals reeds vermeld, geen primair einddoel was.¹⁴ Het primaire einddoel was de invloed van magnesiumsulfaat op convulsies bij vrouwen met pre-eclampsie. Vervolgonderzoek van 2895 van de kinderen uit deze trial op een leeftijd van achttien maanden toonde geen verschil in mortaliteit tussen magnesiumsulfaat en placebo en een niet-significante trend naar een lagere neurosensorische aantasting in de magnesiumgroep.

Algemeen komt uit de meta-analyses dat bij een in utero blootstelling aan magnesiumsulfaat bij een zwangerschapsduur van minder dan 32-34 weken het risico op dood of CP niet significant vermindert (relatief risico 0,92 - 95% betrouwbaarheidsinterval, 0,83 - 1,03).²¹ Daarentegen blijkt dat, wanneer men kijkt naar CP alleen de reductie wel significant is: relatief risico 0,28; 95% betrouwbaarheidsinterval 0,54 - 0,84. Het risico op sterfte op zich is niet toegevoegd (relatief risico 1,01; 95% betrouwbaarheidsinterval 0,89 - 1,14). Deze effecten zijn vooral duidelijk bij een zwangerschapsduur van < 30 weken.

Een meer recente meta-analyse trachtte het effect van magnesiumsulfaat op foetale neuroprotectie in kaart te brengen voor voldragen zwangerschappen. Het bleek dat geen enkel onderzoek gepubliceerd is dat naar de zwangerschapscijfer 'foetale neuroprotectie' of 'cerebral palsy' bij voldragen zwangerschappen heeft gekeken als primaire uitkomst.²³ Om dit bij een zwangerschapsduur boven 30 weken verder uit te zoeken wordt door de Australian Research Centre for Health of Women and babies (ARCH) de MAGENTA-trial die zich specifiek richt naar het neuroprotectief effect van magnesium tussen 30 en 34 weken georganiseerd, hiervan zijn de resultaten nog niet bekend.²⁴

De resultaten bij een zwangerschapsduur beneden 30 weken lijken duidelijk: het 'number needed to

treat' (NNT) om één geval van *cerebral palsy* bij de kinderen die overleven bij de leeftijd van 18 tot 24 maanden te voorkomen is 46 (95% betrouwbaarheidsinterval 26-187). Er zijn natuurlijk vele beïnvloedende factoren die het effect van magnesiumsulfaat op CP kunnen wijzigen. Een eerste relevante factor is de zwangerschapsduur waarop de medicatie wordt toegediend. Men heeft zeer sterk de indruk dat hoe vroeger in de zwangerschap des te groter het effect is. De verschillende studies hadden echter andere criteria voor deelname gaande van minder dan 32 weken tot minder dan 34 weken op het moment van de randomisatie. Hieruit distilleerde Cahill et al. een NNT om één geval van CP te voorkomen door het toedienen van magnesiumsulfaat.²⁵ Dit NNT bedroeg slechts 15 bij een zwangerschapsduur tussen 22 en 27 weken en nam toe tot 35 tussen 28 en 31 weken om tussen 32 en 36 weken tot 336 te stijgen. Zoals reeds eerder vermeld, zijn er onvoldoende gegevens om een uitspraak te doen over de resultaten bij à terme kinderen.²³

Verder werd getracht naar analogie met het toedienen van corticosteroiden ter voorbereiding van vroeggeboorte de invloed van het interval tussen toediening en geboorte te bestuderen. Dit was in de verschillende studies zeer verschillend omschreven, gaande van wanneer de geboorte gepland is of verwacht wordt binnen de 24 uur tot mogelijk ook meer gevorderde gevallen van preterm arbeid met ontsluiting tussen vier en acht centimeter of niet gespecificeerd. Magnesium blijkt één uur na toedienen aan de moeder reeds in foetaal serum aan te tonen. In zoverre men uit de studies kan destilleren blijkt een minimale toedieningsduur van vier uur voor de bevalling tot het beste resultaat te leiden.²⁶ Vervolgens werden verschillende doseerschema's toegediend in de verschillende studies. Deze staan samengevat in tabel 1.

De beschikbare gegevens laten momenteel geen echte vergelijking tussen deze doseerschema's toe.²⁷ Het grootste effect wordt gezien in de grootste trial die de hoogste dosis magnesiumsulfaat met name 6 gram over 20 tot 30 minuten gevolgd door 2 gram/uur in een onderhoudsdosis heeft toegediend.¹⁵ De IRIS-trial (*different Infusion Rates of magnesium sulfate before preterm birth for neuroprotection trial*) tracht deze vraag te beantwoorden. Een deel van het antwoord zou ook uit de AMICABLE collaboration (*The Antenatal Magnesium Individual Patient Data International Collaboration: assessing the benefits for babies using the best level of evidence*) kunnen komen.²²

Wat betreft de invloed van het aantal foetussen was in geen van de trials een meerlingzwangerschap een exclusie criterium. Er blijkt geen verschil te zijn in het effect bij eenlingen versus het effect bij eenlingen in de meta-analyse.¹⁹

Van het toedienen van herhaalde dosissen zijn geen gegevens bekend. Of het kind vaginaal of per sectio-nem geboren wordt, blijkt in de uitkomstmaat geen verschil te maken.¹⁹

Door Brok et al. wordt de grootte van het effect van magnesiumsulfaat als neuroprotectie ter discussie gesteld op methodologische basis in verband met de gebruikte technieken van meta-analysen.²⁸ Als de veronderstelde *random error* die gebruikt wordt bij de huidige standaard statistische technieken niet correct blijkt en onderschat wordt, zullen niet alleen de effecten van magnesiumsulfaat op foetale neuroprotectie maar ook tal van andere, momenteel als *evidence based medicine* aanvaarde interventies opnieuw bekeken moeten worden. Daarom werd door Huusom et al. een aanvullend gerandomiseerd en placebogecontroleerd onderzoek (*MASP: Magnesium Sulphate for Preterm Birth*) voorgesteld naar het gebruik van magnesium bij dreigende vroeggeboorte, gebaseerd op een nieuwe meta-analytische methode om de grootte van het te onderzoeken aantal te bepalen, de zogenaamde '*trial sequential analysis*' (TSA).²⁹ Bij TSA wordt meer rekening gehouden met toevallige fouten (*random error*) die het resultaat van een RCT kunnen verstoren, met name de zogenaamde multipliciteit bij herhaald testen voor significantie. Wanneer een meta-analyse herhaaldelijk wordt bijgewerkt is de waarschijnlijkheid dat men tot een valspositief statistisch betekenisvol resultaat (*t* (zogenaamde type I fout) komt evenredig met het aantal voorafgaande bijwerkingen (updates). Met andere woorden: metaanalyses die slechts één keer zijn geupdated zullen minder kans hebben tot een valspositief statistisch significant resultaat te leiden dan analyses die bijvoorbeeld vier keer werden bijgewerkt. Om dit soort fouten te vermijden zou men, net zoals bij een RCT, à priori het aantal proefpersonen (*sample size*) moeten berekenen. Brok et al. (Brok 2013) hebben het voorbeeld van magnesium bij vroeggeboorte gebruikt om TSA toe te passen. Zij besluiten dat de uitkomst voor het effect van magnesium op hersenverlamming mogelijk valspositief is door deze *random error* (dit hangt natuurlijk af op welke waarden men de type 1 en 2 fouten wenst in te stellen) en berekenden dat om een volgende meta-analyse een *power* van 80% te geven 1240 extra personen moeten gerandomiseerd worden, het doelaantal van de MASP-trial.²⁸

Zijn er risico's verbonden aan deze behandeling?

De gecombineerde data van de vijf grote gerandomiseerde trials tonen geen toename in foetale neonatale of pediatrie mortaliteit na antenataal magnesiumsulfaat. Recent ontstond ongerustheid over de combinatie van magnesiumsulfaat en nifedipine. Beide werken door de blokkade van een calciumkanaal, weliswaar een ander kanaal. Bij studies over

pre-eclampsie werd aangetoond dat de combinatie van nifedipine met magnesiumsulfaat geen toename van de myocarddepressie geeft maar in tegenstelling leidt tot een verbeterde hartfunctie.^{30,31,32} Uit de behandeling van pre-eclampsie is goed bekend dat maternele magnesiumtoxiciteit gepaard gaat met moederlijke ademhalingsonderdrukking en tot maternele dood kan leiden. Bij pre-eclampsie dient men continu magnesiumsulfaat toe, daar waar twee van de vijf in de meta-analyse betrokken studies met een eenmalige dosis van vier gram, wat bij pre-eclampsie slechts de oplaaddosis is, werkten.

Neonaten met hypermagnesemie hebben een theoretisch risico van ademhalingsonderdrukking, hypotonie, afwezige of verminderde perifere reflexen, en in ernstige gevallen stupor of coma. Deze symptomen zijn beschreven bij pasgeborenen na intra-uteriene blootstelling aan hoge doses magnesiumsulfaat ter preventie van eclampsie. Enige onrust ontstond uit een studie gepubliceerd in 2013 door Kim et al.³³ Hierbij bleek bij extreem preterme kinderen met een extreem laag geboortegewicht de mortaliteit omgekeerd evenredig te zijn met het serum magnesiumgehalte van het kind, boven 1,6 mg magnesium/dl trad een significante stijging van de neonatale mortaliteit op. Verder bleek de neurologische ontwikkelingscore op 9 maanden zowel op de MDI (Mental Development Index van Bailey) als de PDI (Psychomotor Development Index volgens Bailey) lineair te dalen met de toename van het serum magnesium bij de geboorte. Voor alle duidelijkheid dit betreft kinderen die geen magnesium antenataal hebben toegediend gekregen. Waarschijnlijk is serum magnesium niet de juiste maat en dient men intracellulair magnesium als reflectie van het toedieningssucces te gebruiken en is serum magnesium meer waarschijnlijk een maat van een dysfunctionele magnesium opname of lekkage van intracellulaire magnesium naar extracellulair. Verder kan men zich afvragen of intracellulair magnesium in erythrocyten representatief kan zijn voor de situatie ter hoogte van de neuronen.

In 2006 stelde Mittendorf et al. vast dat bij een hoge dosis magnesium gebruikt voor langdurige tocolyse of bij een langdurige behandeling van pre-eclampsie een hogere mortaliteit bij de kinderen optrad met meer intraventriculaire bloedingen en met name meer lenticulostriale vasculopathie.³⁴ Dit laatste is een vrij specifiek letsel t.h.v. de basale ganglia dat geassocieerd gaat met streepvormige metaalhoudende afzettingen. Dit alles is echter enkel beschreven als aan de moeder in totaal meer dan 50 gram magnesium is toegediend. Waarschijnlijk betreft het hier dus een chronisch oplaadeffect dat nooit beschreven is bij lagere dosissen. Bij een oplaaddosis van 4 gram en een onderhoudsdosis van 1 gram per uur dient men dus na 46 - 48 uur te stoppen om deze grens niet te overschrijden.

Foetale hypotonie is eveneens enkel beschreven

na zeer hoge dosissen, bv de schema's waarin men zes gram oplaaddosis en dan twee tot drie gram/uur gedurende vele uren tot dagen toedient. In dit geval is de foetale hypotonie recht evenredig met de maternele serum magnesiumspiegel.³⁵ In mei 2013 adviseerde de FDA in de Verenigde Staten tegen het verlengd gebruik van magnesiumsulfaat als tocolyticum omwille van botwijzigingen.³⁶ Het betreft een toediening gedurende meer dan vijf tot zeven dagen. Zoals eerder vermeld, werkt magnesiumsulfaat in het geheel niet tocolytisch. Het is merkwaardig dat magnesium als tocolyticum in de Verenigde Staten gebruikt blijft worden; bij ons weten wordt dit in Europa nooit gebruikt. Deze langdurige toediening leidt tot een laag calciumgehalte en botproblemen, met name osteopenie en fracturen. Het rapport van de FDA is gebaseerd op achttien gevallen van foetale/neonatale demineralisatie van de lange botten. Dit echter na een gemiddelde toedieningsduur van 9,6 weken intraveneus magnesium en een gemiddelde dosis die opliep tot 3,7 kg magnesium per patiënte. Het is duidelijk dat dit niet de dosis noch de behandelduur is waar we het over hebben bij foetale neuroprotectie. In september 2013 stuurde de ACOG een *committee opinion* uit, waarbij geadviseerd wordt bij pre-eclampsie, eclampsie en dreigende vroeggeboorte voor 32 weken, met name voor foetale neuroprotectie, magnesiumsulfaat gedurende maximum 48 uur te blijven gebruiken.^{37,38}

Wat betreft de foetale risico's op langere termijn werden in de individuele trials geen significante verschillen vastgesteld in het voorkomen van andere belangrijke neonatale morbiditeit zoals bronchopulmonaire dysplasie, neonatale convulsies en necrotiserende enterocolitis. Yokoyama et al. vonden een lager serum calcium en een lager gemiddelde serum alkalische fosfatase bij pasgeborenen die antenataal magnesium sulfaat hadden gekregen versus controles.³⁹ In een enkele *case report* beschreven Wedig et al. ernstige botmineralisatie na een behandeling intraveneus met intraveneus magnesiumsulfaat gedurende 8 weken.⁴⁰ Een vaatverwijdende invloed werd zowel op de umbilicale arterie als in de arteria cerebri media beschreven maar alleen na 34 weken, tevens werd onderdrukking van de trombocytenuitstroom bij antenataal blootgestelde kinderen vastgesteld.^{9,10} Dit zijn de effecten waarnaar werd verwezen bij het bespreken van het mogelijke werkingsmechanisme van magnesium bij neuroprotectie.

Welke praktische besluiten kan men hierop baseren?

Antenataal magnesiumsulfaat kortdurend toegediend, vermindert betekenisvol het risico voor CP, en dit vooral voor 30-32 weken zwangerschapsduur. Ondertussen hebben meerdere organisaties adviezen geformuleerd rond het gebruik van intraveneus magnesiumsulfaat voor foetale neuroprotectie bij dreigende vroeggeboorte. De American College of Obstetrics and Gynaecology (ACOG) heeft samen met de Society for Maternal Fetal Medicine een '*clinical opinion*' opgesteld in maart 2010 waarin wordt gesteld dat de beschikbare studies suggereren dat magnesiumsulfaat het risico van *cerebral palsy* in overlevende kinderen significant doet dalen en geadviseerd wordt dit dan ook toe te dienen zonder een concreet advies over de te gebruiken dosis, maar men raadt aan de dosisschema's uit één van de studies te gebruiken.³⁷ In Australië werd eveneens in 2010 een nationale klinische richtlijn geïntroduceerd waarbij het intraveneus toedienen van magnesium als foetale/neonatale neuroprotectie zowel bij dreigende vroeggeboorte werd aanbevolen met name bij minder dan 30 weken.²⁶ Deze richtlijn adviseert pragmatisch een oplaaddosis van vier gram over 20 tot 30 minuten en dan één gram/uur tot aan de geboorte voor maximaal 24 uur. Indien een keizersnede is gepland, moet vier uur voor de ingreep gestart worden en de toediening van magnesium staat los van het aantal kinderen (tweeling, drieling, ...), de reden van preterm partus, pariteit, wijze van bevallen en het al of niet gekregen hebben van corticosteroiden. De Canadese Society of Obstetrics and Gynaecology introduceerde in mei 2011 een Clinical Practice Guideline.⁴¹ Zij stellen dat vrouwen met een dreigende vroeggeboorte beneden 32 weken antenataal magnesiumsulfaat toegediend moeten krijgen en dat de toediening afgebroken moet worden indien de vroeggeboorte niet meer imminent is of na maximum 24 uur. Zij stellen dat indien besloten wordt magnesiumsulfaat te starten, tocolyse gestopt moet worden. De Amerikaanse en Australische richtlijnen sluiten de combinatie tocolyse en magnesium niet uit. De in Canada voorgestelde dosissen zijn vier gram intraveneuze oplaaddosis over 30 minuten, gevolgd door één gram/uur tot aan de geboorte, identiek aan het Australische schema. Eveneens adviseren zij voor een geplande vroeggeboorte magnesiumsulfaat te starten, ongeveer vier uur voor de geboorte, met het identieke schema als reeds vermeld. Alle adviezen vermelden dat er onvoldoende bewijs is om een kuur al of niet te herhalen.

De Royal College of Obstetricians and Gynaecologists publiceerde in augustus 2011 een '*scientific impact paper*' waarin gesteld wordt dat magnesiumsulfaat het risico op CP bij preterm geboren kinderen vermindert en dat deze kennis, alhoewel niet nieuw, blijkbaar moeilijk tot de klinische praktijk doordringt. Praktische adviezen omtrent dosering, timing en dergelijke geven zij echter niet.⁴² Het probleem van de beste doelgroep, het beste doseerschema, doseerduur en de follow-up van deze patiënten zal hopelijk door de IRIS, de AMICABLE en de MAGENTA-trial beantwoord worden. De MASP-trial zal helpen de precieze grootte van het effect van magnesium op neonataal hersenlijden in te schatten.

Besluit

Momenteel is het antenataal toedienen van intraveneus magnesiumsulfaat *evidence based practice* bij een vroeggeboorte beneden 32 weken zwangerschapsduur. Het effect neemt af met de zwangerschapsduur. Het optimale doseerschema is nog niet bekend.

Literatuur

1. Moster, D., R.T. Lie & T. Markestad, *Long-term medical and social consequences of preterm birth*. NEJM 2008;359:262-273
2. Nelson, K.B. & J.K. Grether, *Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants*. Pediatrics.1995;95:263-269
3. Jacquemyn, Y., *Use of tocolytics and birth outcome*. European Obstetrics and Gynaecology 2010;5:36-38
4. Suzuki-Kakisaka, H., J. Sugimoto, M. Tatarbe, A.M. Romani, M. Ramirez Kithcen Ch & HB. Bernstein, *Magnesium sulfate increases intracellular magnesium reducing inflammatory cytokine release in neonates*. AJRI 2013;doi:10.1111/aji.12118
5. Sugimoto, J., A.M. Romani, A.M. Valentin-Torres, A.A. Luciano, C.M. Ramirez Kitchen, N. Funderburg, S. Mesiano & H.B. Bernstein, *Magnesium decreases inflammatory cytokine production: a novel innate immunomodulatory mechanism*. J Immunom 2012;188:6338-6346
6. Cross, J.L., B.P. Meloni, A.J. Bakker, S. Lee & N.W. Knuckey, *Modes of neuronal calcium entry and homeostasis following cerebral ischemia*. Stroke research and Treatment 2010; doi: 10.4061/2010/316862
7. Alison, G., Cahill, Molly J, M. Stout, Aeron B & A. Caughey, *Intrapartum magnesium for prevention of cerebral palsy: continuing controversy?* Current Opinion in Obstetrics and Gynecology 2010;22:122-127.
8. Westermaier, T.H., C.H. Stetter, E. Kunze, N. Willner, F. Raslan, G.H. Vince & R.I. Ernestus, *Magnesium treatment for neuroprotection in ischemic diseases of the brain*. Experimental and Translational Stroke Medicine 2013;5:6
9. Dasgupta, S., D. Ghosh, S.L. Seal, G. Kamilya, M. Karmakar & D. Saha, *Randomized controlled study comparing effect of magnesium sulfate with placebo on fetal umbilical artery and middle cerebral artery blood flow in mild preeclampsia at >= 34 weeks gestational age*. J Obstet Gynaecol Res 2012;38(5):763-771
10. Rhee, E., T. Beiswenger, C.E. Oguejiofor & A.H. James, *The effects of magnesium sulfate on maternal and fetal platelet aggregation*. J Matern Fetal Neonatal Med 2012;25(5):478-483
11. Marret, S., L. Marpeau & C. Follet-Bouhamed, *Effect of magnesium sulphate on mortality and neurologic morbidity of the very-preterm newborn with two-year neurologic outcome : results of the prospective PREMAG trial*. Gynecol Obstet Fert 2008;36:278-88.
12. Marret S., L. Marpeau & V. Zupan-Simunek, *Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect the infant brain: the randomized controlled PREMAG trial*. BJOG 2007;114:310-8.
13. Mittendorf, R., J. Dambrosia & P.G. Pryde, *Association between the use of antenatal magnesium sulphate in preterm labor and adverse health outcomes in infants*. Am J Obstet Gynecol 2002;186:1111-8.
14. Crowther, C.A., J.E. Hiller, L.W. Doyle & R.R. Haslam, *Effect of magnesium sulphate given for neuroprotection before preterm birth : a randomized controlled trial*. JAMA 2003;290:2669-76.
15. Rouse, D.J., D.G. Hirtz & E. Thom, *A randomized, controlled trial of magnesium sulphate for the prevention of cerebral palsy*. N Engl J Med 2008;359:895-905.
16. Altman, D., G. Carroli & L. Dule, *Do women with pre-eclampsia and their babies benefit from magnesium sulphate?* The Magpie trial: a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2002;359:1877-90.
17. *Magpie Trial Follow-up Study Collaborative Group*. The Magpie trial : a randomized trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia; outcome for children at 18 months. BJOG 2007;114:289-99.
18. Doyle, L.W., C.A. Crowther, P. Middleton, S. Marret & D. Rouse, *Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus*. Cochrane Database Syst Rev 2009;1:CD004661.
19. Doyle, L.W., CA Crowther, P Middleton, S. Marre, *Antenatal magnesium sulphate and neurologic outcome in preterm infants : a systematic review*. Obstet Gynecol 2009;113:1327-1333.
20. Conde-Agudelo, A. & R. Romero, *Antenatal magnesium sulphate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks gestation : a systematic review and metaanalysis*. Am J Obstet Gynecol 2009;200:595-609.
21. Constantine, M.M. & S.J. Weiner, *Effects of antenatal exposure to magnesium sulphate on neuroprotection and mortality in preterm infants : a meta-analysis*. Obstet Gynecol 2009;114:354-64.
22. The AMICABLE Group. *Antenatal magnesium individual participant data international collaboration: assessing the benefits for babies using the best level of evidence (AMICABLE)*. Syst Rev 2012;21(1):21
23. Nguyen T.M., C.A. Crowther, D. Wilkinson & E. Bain, *Magnesium sulphate for women at term for neuroprotection of the fetus*. Cochrane Database Syst Rev 2013 Feb 28; 2: CD009395. Doi: 10.1002/14651858.CD009395.pub2.
24. Crowther, C.A., P.F. Middleton, D. Wilkinson, P. Ashwood, R. Haslam, *MAGENTA Study Group. Magnesium sulphate at 30 to 34 weeks' gestation: neuroprotection trial (MAGENTA) study protocol*. BMC Pregnancy Childbirth 2013; doi:10.1186/1471-2393-13-91
25. Cahil, A., M. Stout & A. Caughey, *Intrapartum magnesium for prevention of cerebral palsy. Continuing controversy?* Current Opin Obstet Gynecol 2010;22:122-127
26. The Antenatal Magnesium Sulphate for Neuroprotection Guideline Development panel. *Antenatal magnesium sulphate prior to preterm birth for neuroprotection of the fetus, infant and child: National clinical practice guideline*. Adelaide: The University of Adelaide, 2010
27. Bain E, P. Middleton & C.A. Crowther, *Different magnesium sulphate regimens for neuroprotection of the fetus for women at risk for preterm birth*. Cochrane Database Syst Rev 2012 Feb 15;2:CD009302
28. Brok, J., L.D. Huusom & K. Thorlund, *Conclusive meta-analyses on antenatal magnesium may be inconclusive! Are we underestimating the risk of random error?* Acta Obstet Gynecol Scand 2012; 91: 1247-1251
29. Huusom, L.D., J. Brok, H.K. Hegaard, O. Pryds & N.J. Secher, *Does antenatal magnesium sulphate prevent cerebral palsy in preterm infants? The final trial?* Acta Obstet Gynecol Scand. 2012;91:1346-1347
30. Ben Ami, M., Y. Giladi & E. Shalev, *The combination of magnesium sulphate and Nifedipine : a cause of neuromuscular blockade*. Br J Obstet Gynecol 1994;101:262-3.
31. Magee, L.A., S. Miremedi & J. Li, *Therapy with both magnesium sulphate and Nifedipine does not increase the risk of serious magnesium-related maternal side effects in women with preeclampsia*. Am J Obstet Gynecol 2005;193:153-63.

32. Snyder, S.W. & M.S. Cardwell, *Neuromuscular blockade with magnesium-sulphate and Nifedipine*. Am J Obstet Gynecol 1989;161:35-6.
33. Kim, S.Y., M. El-Dib, T. Ahmad & H. Aly, *Baseline serum magnesium concentrations and neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight premature infants*. Early Human Development 2013;89:239-242
34. Mittendorf, R., O. Dammann & K.S. Lee, *Brain lesions in newborns exposed to high-dose magnesium sulfate during preterm labor*. J Perinatol 20;2657-63
35. Abbassi-Ghanavati, M., J.M. Alexander, D.D. McIntire, R.C. Savani & K.J. Leveno, *Neonatal effects of magnesium sulfate given to the mother*. Am J Perinatol 2012;29:795-799
36. Food and Drug Administration. *FDA recommends against prolonged use of magnesium to stop pre-term labor due to bone changes in exposed babies*. FDA Drug Safety Communication. Silver Spring (MD); 2013. www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM353335.pdf
37. ACOG Committee on Obstetric Practice: Society for Maternal-Fetal Medicine. *Committee opinion No 455: Magnesium before anticipated preterm birth for neuroprotection*. Obstet Gynecol 2010;115:669-71.
38. ACOG Committee Opinion No 573 *Magnesium Sulfate Use in Obstetrics*. Obstet Gynecol 2013;122:727-728
39. Yokoyama, K., N. Takahashi & Y. Yada, *Prolonged maternal magnesium administration and bone metabolism in neonates*. Early Hum Dev 2010;86:187-91.
40. Wedig, K.E., J. Kogan & E.K. Schorry, *Skeletal demineralization and fractures caused by fetal magnesium toxicity*. J Perinatol, 2006;26:371-4.
41. SOGC Clinical Practice Guideline 258. *Magnesium sulphate for fetal neuroprotection*. May 2011.
42. RCOG Scientific Impact Paper No.29. *Magnesium Sulphate to prevent cerebral palsy following preterm birth*, August 2011

Samenvatting

Uit vier gerandomiseerde onderzoeken en evenveel hierop uitgevoerde meta-analysen blijkt een significante reductie van hersenverlamming (*cerebral palsy*) met 32% na het toedienen van magnesiumsulfaat voorafgaand aan een preterme partus. Het pathofysiologisch werkingsmechanisme is niet volledig ontrafeld; vermoed wordt een invloed op het inflammatoire proces, zowel bij de moeder als de foetus, en op de *down* regulatie van de neuronale prikkeling. Na langdurige toediening in hoge dosis bestaan ernstige maternale en neonatale nevenwerkingen, deze laatste op het gebied van spiertonus, osteoporose en specifieke cerebrale letsels. Bij toediening gedurende minder dan 48 uur aan een standaard dosis van één gram/uur en een oplaaddosis van vier gram wordt de toxische hoeveelheid niet bereikt. Amerikaanse, Canadese en Australische richtlijnen adviseren het gebruik van intraveneus magnesium bij elke dreigende partus beneden 32 weken. Het '*number needed to treat*' om één hersenverlamming te voorkomen, ligt tussen 15 en 35.

Openstaande vragen blijven het optimale doseschema, het al of niet gebruiken van herhaalde dosissen wanneer de partus succesvol is uitgesteld en een mogelijke vertekening van de resultaten door een te optimistische inschatting van de random error bij meta-analysen. Een RCT die meerdere toedienings-schemata vergelijkt en een *individual patiënt data* meta-analyse zullen deze vragen mogelijk beantwoorden.

Trefwoorden

Vroeggeboorte, hersenletsel, magnesium

Summary

Four randomized trials and four meta-analyses have shown a significant reduction of cerebral palsy with 32% when administering magnesium sulfate in case

of a preterm delivery. The pathophysiologic mechanism is not fully unraveled, modulation of the inflammatory process, both in the mother and the fetus, and down regulation of the neuronal stimulation seem to be involved. After long-term administration of magnesium in high doses there are severe maternal and neonatal side effects in the area of maternal and neonatal muscle tone and osteoporosis, specific fetal/neonatal cerebral lesions have also been described. In case of administration for less than 48 hours in a standard dose of 1g/hour and a loading dose of 4g, these toxic amounts are not achieved. American, Canadian and Australian guidelines recommend the use of intravenous magnesium in any threatening delivery at less than 32 weeks. The '*number needed to treat*' to avoid 1 cerebral palsy is between 15 and 35.

Open questions remain the optimal dosing schedule, whether or not repeating when delivery has been successful postponed and a new episode of preterm labour occurs. Some concern has been raised on a too optimistic value for random error which might have led to false conclusions in the classic meta-analysis. Randomized trials comparing different doses and individual patient data meta-analysis might resolve these issues.

Keywords

Preterm labor, cerebral palsy, magnesium

Contact

prof. dr. Yves Jacquemyn, UZA
Wilrijkstraat 10, 2650 Edegem, België
t 00 32 3 821 59 45
e yves.jacquemyn@uza.be

Belangenverstrengeling

De auteurs verklaren dat er geen sprake is van financiële of andere belangenverstrengeling.