

 Helse Bergen HF - Kvinneklivnikken - Fødeavdelingen	<b>Antenatal Magnesiumsulfat for neuroprotection ved prematur fødsel</b>	
	Kategori: Pasientbehandling - Fagprosedyrer - Annet - Annet 3	Gyldig fra/til: 28.06.2024/28.06.2026
	Organisatorisk plassering: Helse Bergen HF - Kvinneklivnikken - Fødeavdelingen	Versjon: 2.02
	Godkjenner: Kessler, Jørg	Prosedyre
Dok. ansvarlig: Macsali, Ferenc	Dok.id: D41580	

## Innholdsfortegnelse

1	Prosedyrens formål.....	1
2	Pasienter prosedyren gjelder for .....	1
3	Helsepersonell fagprosedyren gjelder for/ansvar .....	1
4	Fremgangsmåte.....	1
5	Bakgrunn .....	2
6	Referanser .....	4
7	Vedlegg.....	5
8	Endringer siden forrige versjon.....	5

### 1 Prosedyrens formål.

Redusere risikoen for CP hos premature

### 2 Pasienter prosedyren gjelder for

Alle gravide med gestasjonsalder 24 + 0 til 31 + 6 uker, og forventet fødsel innen 2–24 timer.

#### Kontraindikasjoner:

- Alvorlig føtal anomali / misdannelse (f.eks. kromosom feil, myelomeningocele, eller cerebral anomali som gir neurologiske handikap)
- MgSO<sub>4</sub> for annen årsak (forebygge eller behandle eklampsi)
- Maternell kontraindikasjon for MgSO<sub>4</sub> (spesielt allergi for innholdsstoffene, alvorlig lungesykdom, redusert nyrefunksjon med Kreatinin > 100 eller oligouri, myasthenia gravis, AV-blokk, iskemisk hjertesykdom, eller hypotensjon)

### 3 Helsepersonell fagprosedyren gjelder for/ansvar

Leger og jordmødre

### 4 Fremgangsmåte

Den gravide overflyttes til Føde A. Anestesilege informeres. 2 venefloner. Antidot på stuen.

Dosering: Som ved truende eklampsi

**Merk: Infusjonshastighet 20 min ved neuroprotection**

Bolusdose: 35 ml (ca. 4 g) MgSO<sub>4</sub> iv over 20 minutter (blandes som ved bolusdose for truende eklampsi). Deretter vedlikeholdsbehandling med iv infusjon av MgSO<sub>4</sub> 40 ml/t (1g pr time) inntil fødsel eller 24 timer har gått (blandes som ved vedlikeholdsdose for truende eklampsi)

For planlagt prematurt keisersnitt, bør MgSO<sub>4</sub> startes helst ca. 4 timer før fødselen inntil keisersnittstart.

### Sjekkliste for Magnesiumsulfat for 'neuroprotection'

#### Ny repeterende dose:

Det er utilstrekkelig med evidens for nytteeffekten av gjentatte doser med MgSO<sub>4</sub> dersom kvinnen ikke føder innen 24 timer etter oppstart av MgSO<sub>4</sub> infusjon. Individuell vurdering i hvert tilfelle.

Hvis en vurderer å gi en ny dose MgSO<sub>4</sub>, er doseringen følgende:

- hvis MgSO<sub>4</sub> infusjon har vært stoppet i minst 6 timer, ny bolus dose etterfølges av vedlikeholdsdose inntil fødsel eller 24 timer har gått.
- hvis MgSO<sub>4</sub> infusjon har vært stoppet i under 6 timer kan en restarter MgSO<sub>4</sub> vedlikeholdsdose inntil fødsel eller 24 timer har gått.

#### Monitorering under administrasjon av MgSO<sub>4</sub>

Samme protokoll som ved overvåkning under MgSO<sub>4</sub> behandling for truende eklampsi, men egen sjekkliste (se under).

Kvinnen:

- Overvåkning av BT og respirasjonsfrekvens i følge sjekkliste.
- Resuscitering og ventilasjonsstøtte bør være umiddelbart tilgjengelig.
- Ved tegn på overdosering gis antidot med Kalciumglubionat 10 ml langsomt iv over 10 minutter.

Foster:

- CTG ved oppstart dersom teknisk mulig, ellers på vanlig klinisk indikasjon.

Barnet etter fødsel:

- Siden MgSO<sub>4</sub> har potensial til å forårsake hypotoni eller apnoe hos den nyfødte, en bør ha en økt bevissthet om disse og ha lav terskel for å kontakte barnelege.

#### Mulig interaksjon med annen behandling

Tokolyse og Celeston gis etter avdelingens retningslinjer.

Teoretisk er det en potensial interaksjon mellom MgSO<sub>4</sub> og Nifedipin (hypotensjon og nevro-muskulær blokade effekt), selv om dette er sjelden rapportert i klinisk praksis (42, 43). Vær OBS når de to medisiner brukes sammen!

## 5 Bakgrunn

Cerebral parese (CP) er den ledende årsak til varig alvorlig motorisk uførhet hos barn. Det gir stor konsekvens både for individ, familien og samfunnet. Forekomsten av CP er rundt 2 - 3 pr

1000 levendefødte (1-4). I følge Cerebral parese registeret i Norge (CPRN) ligger CP forekomst i Norge rundt 2,2 pr 1000 levendefødte. Det vil si at det er ca. 130 ny CP tilfeller årlig i Norge.

Etiologi til CP er multifaktoriell – mange faktorer kan forårsake skade på en hjerne i utvikling. Hoved obstetriske risikofaktorer for CP er prematur fødsel (spesielt <34 uker) og svært lav fødselsvekt (VLBW, <1500 g). Det er rapportert at opptil 45% av alle tilfeller av CP er forbundet med for tidlig fødsel (5), og risikoen for å utvikle CP øker kraftig med økende prematuritet. Sammenlignet med barn født til termin, CP risiko er omtrent 3 ganger høyere hos barn født ved 34–36 uker (6,7), 8 til 14 gang høyere hos barn født ved 30 – 33 uker (6,7), 46 ganger høyere hos barn født ved 28 – 30 uker (6), og så høyt som 30 til 80 ganger hos barn født <28 uker (6).

Forekomsten av prematur fødsel øker i mange land (8), med tilsvarende økning i antall barn med risiko for død eller uheldige neurologiske utfall. I de siste årene har overlevelsen av for tidlig fødte barn økt, også av de svært premature barna. Imidlertid har overlevelse fortsatt vært forbundet med betydelig risiko for uheldig medisinske og neurologiske sykdommer / utfall. Flere undersøkelser har vist en økning eller uendret forekomst av CP (9,10).

Pr i dag finnes det ingen kjent behandling for CP, noe som gjør effektive forebyggende tiltak viktige.

### **MgSO<sub>4</sub> for neuroprotection**

Dyrestudier har vist at MgSO<sub>4</sub> kan ha en nevrobeskyttende effekt (11-15). Mekanismen er fortsatt ukjent. En tror at MgSO<sub>4</sub> reduserer hypoksiske hjerneskadene ved å blokkere overskytende frigjøring av glutamat (NMDA reseptor) (16,17). I tillegg bidrar Magnesium til å redusere pro-inflammatoriske cytokiner og / eller frie radikaler (18,19). Magnesium har også vist seg å øke blodstrøm til hjerne ved å være en cerebrovasodilator (20,21).

Flere observasjonsstudier på 90-tall antydte at VLBW barn som var eksponert for MgSO<sub>4</sub> for tokolyse eller for å forebygge eklampsi hos mor hadde lavere forekomst av intraventrikulære blødninger (IVH), periventrikulær iskemi (PVI) eller CP (22-26).

Siden 2002 har det vært utført 5 RCT som har vurdert nytten av MgSO<sub>4</sub> for neuroprotection (27-34). Ingen av de enkelte studier vist signifikant reduksjon i kombinert utfall av død eller CP. Kun ved sekundær analyse av de 2 største studier (28,31) var det vist reduksjon av forekomsten av alvorlig grovmotorisk dysfunksjon eller moderat, alvorlig CP.

I 2009 ble det publiserte 3 metaanalyser, som alle har demonstrert at antenatal MgSO<sub>4</sub> signifikant reduserer risikoen for CP (35-37). Optimalt regime eller vindu for behandling er fortsatt uavklart, inkludert ved hvilke gestasjonsalder denne behandlingen bør tilbys.

### **Bivirkninger av MgSO<sub>4</sub>**

MgSO<sub>4</sub> har vært en av de meste brukt medikamentene i obstetrisk praksis i over 60 år. Det er god erfaring angående dens trygghetsprofil både for mor og foster. Likevel må man huske at toksiteten av MgSO<sub>4</sub> er ofte forbundet med iatrogen feilbruk. Bivirkninger hos den gravide er

nyttet til dosering og hastigheten på infusjonen (38), og overdose kan ha alvorlige konsekvenser både maternelt og føtalt (39)

Magnesium krysser placenta og tas raskt opp av fosteret. Konsentrasjonen i navlesnor når ca 70-100% av mors konsentrasjon etter noen timers infusjon. Symptomer på sentralnervesystem depresjon (hypotoni og døsighet) eller kardiorespiratorisk effekt (som variabilitet av fosterets hjerterefrekvens og redusert foster pustebevegelser) (40) kan sees. Hos nyfødte, kan hypermagnesemi føre til hyporefleksji, dårlig sugeevne, og i sjeldne tilfeller, respirasjonsdepresjon som trenger mekanisk ventilasjon (41).

## 6 Referanser

### Interne referanser

[12.3.4.3.18-04](#)

[Sjekkliste for Magnesiumsulfat for 'neuroprotection'](#)

[12.3.4.3.19-04](#)

[Eklampsi. Truende eklampsi](#)

### Eksterne referanser

1. Stanley FJ, Watson L. Trends in perinatal mortality and cerebral palsy in Western Australia, 1967 to 1985. *BMJ* 1992;304(6843):1658–63.
2. Hagberg B, Hagberg G, Olow I. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VI. Prevalence and origin during the birth year period 1983–1986. *Acta Paediatr* 1993;82:387–93.
3. Pharoah POD, Platt JM, Cooke T. The changing epidemiology of cerebral palsy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal ED* 1996;75:F169–F73.
4. Meberg A, Broch H. Et endret panorama av cerebral parese: en populasjonsbasert undersøkelse av barn født i 20-årsperioden 1970–89. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1996;116:3118–23.
5. AIHW. *Australia's mothers and babies 2007*. Sydney: AIHW National Perinatal Statistics, December 2009. (Australian Cerebral Palsy Register Report December 2009)
6. Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med* 2008;359:262–73.
7. Petrini JR, Dias T, McCormick MC, Massolo ML, Green NS, Escobar GJ. Increased risk of adverse neurological development for late preterm infants. *J Pediatr* 2009;154:169–76.
8. Langhoff-Roos J, Kesmodel U, Jacobsson B, Rasmussen S, Vogel I. Spontaneous preterm delivery in primiparous women at low risk in Denmark: population based study. *BMJ* 2006;332:937–9.
9. Drummond PM, Colver AF. Analysis by gestational age of cerebral palsy in singleton births in north-east England 1970–94. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2002;16:172–80.
10. Vincer MJ, Allen AC, Joseph KS, Stinson DA, Scott H, Wood E. Increasing prevalence of cerebral palsy among very preterm infants: a population-based study. *Pediatrics* 2006;118(6):e1621–e6.
11. McDonald JW, Silverstein FS, Johnston MV. Magnesium reduces N-methyl-D-aspartate (NMDA)-mediated brain injury in perinatal rats. *Neurosci Lett* 1990;109:234–8.
12. Hoffman DJ, Marro PJ, McGowan JE, Mishra OP, Delivoria-Papadopoulos M. [Protective effect of MgSO4 infusion on nmda receptor binding characteristics during cerebral cortical hypoxia in the newborn piglet](#). *Brain Res* 1994;644(1):144–9.
13. [Türkyilmaz C, Türkyilmaz Z, Atalay Y, Söylemezoglu F, Celasun B](#). Magnesium pre-treatment reduces neuronal apoptosis in newborn rats in hypoxia-ischemia. *Brain Res* 2002;955(1-2):133–7.
14. Mami AG, Ballesteros JR, Fritz KI, Kubin J, Mishra OP, Delivoria-Papadopoulos M. [Effects of magnesium sulfate administration during hypoxia on CaM kinase IV and protein tyrosine kinase activities in the cerebral cortex of newborn piglets](#). *Neurochem Res* 2006;31(1):57–62.
15. Burd I, Breen K, Friedman A, Chai J, Elovitz MA. Magnesium sulfate reduces inflammation-associated brain injury in fetal mice. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:292–9.
16. Espinoza MI, Parer JT. Mechanisms of asphyxial brain damage, and possible pharmacologic interventions, in the fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1582–91.
17. [Marret S, Doyle LW, Crowther CA, Middleton P](#). Antenatal magnesium sulphate neuroprotection in the preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12(4):311–7.
18. Shogi T, Miyamoto A, Ishiguro S, Nishio A. Enhanced release of IL-1beta and TNF-alpha following endotoxin challenge from rat alveolar macrophages cultured in low-Mg(2+) medium. *Magnes Res* 2003;16:111–9.
19. Maier JA, Malpuech-Brugere C, Zimowska W, Raysiguier Y, Mazur A. Low magnesium promotes endothelial cell dysfunction: implications for atherosclerosis, inflammation and thrombosis. *Biochim Biophys Acta* 2004;1689:13–21.
20. Seelig JM, Wei EP, Kontos HA, Choi SC, Becker DP. Effect of changes in magnesium ion concentration on cat cerebral arterioles. *Am J Physiol* 1983;43:H22–6.
21. Altura BM, Altura BT, Gebrewold A, Ising H, Gunther T. Magnesium-deficient diets and microcirculatory changes in situ. *Science* 1984;223:1315–7.
22. Kuban KCK, Leviton A, Pagano M, Fenton T, Strasfeld R, Wolff M. Maternal toxemia is associated with reduced incidence of germinal matrix hemorrhage in premature babies. *Journal of Child Neurology* 1992;7:70–6.

23. Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? Pediatrics 1995;95(2):263-9.
24. Schendel DE, Berg CJ, Yeargin-Allsopp M, Boyle CA, Decoufle P. 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(22):1805-10.
25. FineSmith RB, Roche K, Yellin PB, Walsh KK, Shen C, Zeglis M, Kahn A, Fish I. Effect of magnesium sulfate on the development of cystic periventricular leukomalacia in preterm infants. Am J Perinatol 1997;14(5):303-7.
26. Grether JK, Hoogstrate J, Selvin S, Nelson KB. Magnesium sulfate tocolysis and risk of neonatal death. Am J Obstet Gynecol 1998;178:1-6.
27. Mittendorf R, Dambrosia J, Pryde PG, Lee KS, Gianopoulos JG, Besinger RE, Tomich PG. Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. Am J Obstet Gynecol 2002;186(6):1111-8.
28. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR; Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMg SO4) Collaborative Group. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. JAMA 2003;290(20):2669-76.
29. Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group. The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for children at 18 months. BJOG 2007;114(3):289-99.
30. Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V, Eurin D, Lévêque C, Hellot MF, Bénichou J; PREMAG trial group. Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled PREMAG trial\*. BJOG 2007;114(3):310-8.
31. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, Iams JD, Wapner RJ, Sorokin Y, Alexander JM, Harper M, Thorp JM Jr, Ramin SM, Malone FD, Carpenter M, Miodovnik M, Moawad A, O'Sullivan MJ, Peaceman AM, Hankins GD, Langer O, Caritis SN, Roberts JM; Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. N Engl J Med 2008;359(9):895-905.
32. Chollat C, Enser M, Houivet E, Provost D, Bénichou J, Marpeau L, Marret S. School-age outcomes following a randomized controlled trial of magnesium sulfate for neuroprotection of preterm infants. J Pediatr 2014;165(2):398-400.
33. Johnson LH, Mapp DC, Rouse DJ, Spong CY, Mercer BM, Leveno KJ, Varner MW, Iams JD, Sorokin Y, Ramin SM, Miodovnik M, O'Sullivan MJ, Peaceman AM, Caritis SN; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Association of cord blood magnesium concentration and neonatal resuscitation. J Pediatr 2012;160(4):573-7.
34. McPherson JA, Rouse DJ, Grobman WA, Palatnik A, Stamilio DM. Association of duration of neuroprotective magnesium sulfate infusion with neonatal and maternal outcomes. Obstet Gynecol 2014;124(4):749-55.
35. Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate 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.
36. Costantine MM, Weiner SJ. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a metaanalysis. Obstet Gynecol 2009;114(2 Pt 1):354-64.
37. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. Cochrane Database Syst Rev 2009;(1):CD004661.
38. Lu JF, Nightingale CH. Magnesium sulfate in eclampsia and pre-eclampsia: pharmacokinetic principles. Clin Pharmacokinet 2000;38(4):305-14.
39. Nassar AH, Sakhel K, Maarouf H, Naassan GR, Usta IM. Adverse maternal and neonatal outcome of prolonged course of magnesium sulfate tocolysis. Acta Obstet Gynecol Scand 2006;85(9):1099-103.
40. Lin CC, Piolet BW, Poon E, Sun G. Effect of magnesium sulphate on fetal heart rate variability in pre eclamptic patients during labour. Am J Perinatol 1988;5:208-13.
41. Lipsitz PJ, English IC. Hypermagnesemia in the newborn infant. Pediatrics 1967;40:856-62.
42. Snyder SW, Cardwell MS. Neuromuscular blockade with magnesium sulfate and nifedipine. Am J Obstet Gynecol 1989;161(1):35-6.
43. Ben-Ami M, Giladi Y, Shalev E. The combination of magnesium sulphate and nifedipine: a cause of neuromuscular blockade. Br J Obstet Gynaecol 1994;101(3):262-3.

## 7 Vedlegg

## 8 Endringer siden forrige versjon

Forlenget gyldighet til 28.06.2026