

Titel

Magnesium sulfat som neuroprotektion ved præterme fødsler

Forfattere

Noor Al-Saudi	Yngre	Øst
Lene Drasbek Huusom	Ældre (Tovholder)	Øst
Zenia Leegaard Funch Jensen	Yngre	Øst
Rikke Krabek	Yngre	Øst
Ulla Birgitte Christiansen	Ældre	Vest
Cecilie Lapirtis	Yngre	Vest
Mads Langager Larsen	Yngre	Øst
Annette Wind Olesen	Ældre	Vest
Berit Woetmann Pedersen	Ældre	Øst
Dorthe Thisted	Ældre	Øst
Hanne Trap Wolf	Yngre (Tovholder)	Øst

Nefrologien er repræsenteret ved overlæge Mette Brimnes Damholt (OUH)

Pædiatrien er repræsenteret ved professor Tine Brink Henriksen (AUH), afdelingslæge Frederikke Kasper (Aalborg Universitetshospital) og 1. reservelæge Anne-Cathrine Viuff (Aalborg Universitetshospital)

Korrespondance: Hanne Trap Wolf, hanne.wolf@regionh.dk

Status

Første udkast: 17.12.2019

Diskuteret og godkendt med småjusteringer på Sandbjerg: 17.01.2020

Korrigeret udkast: 28.02.2020

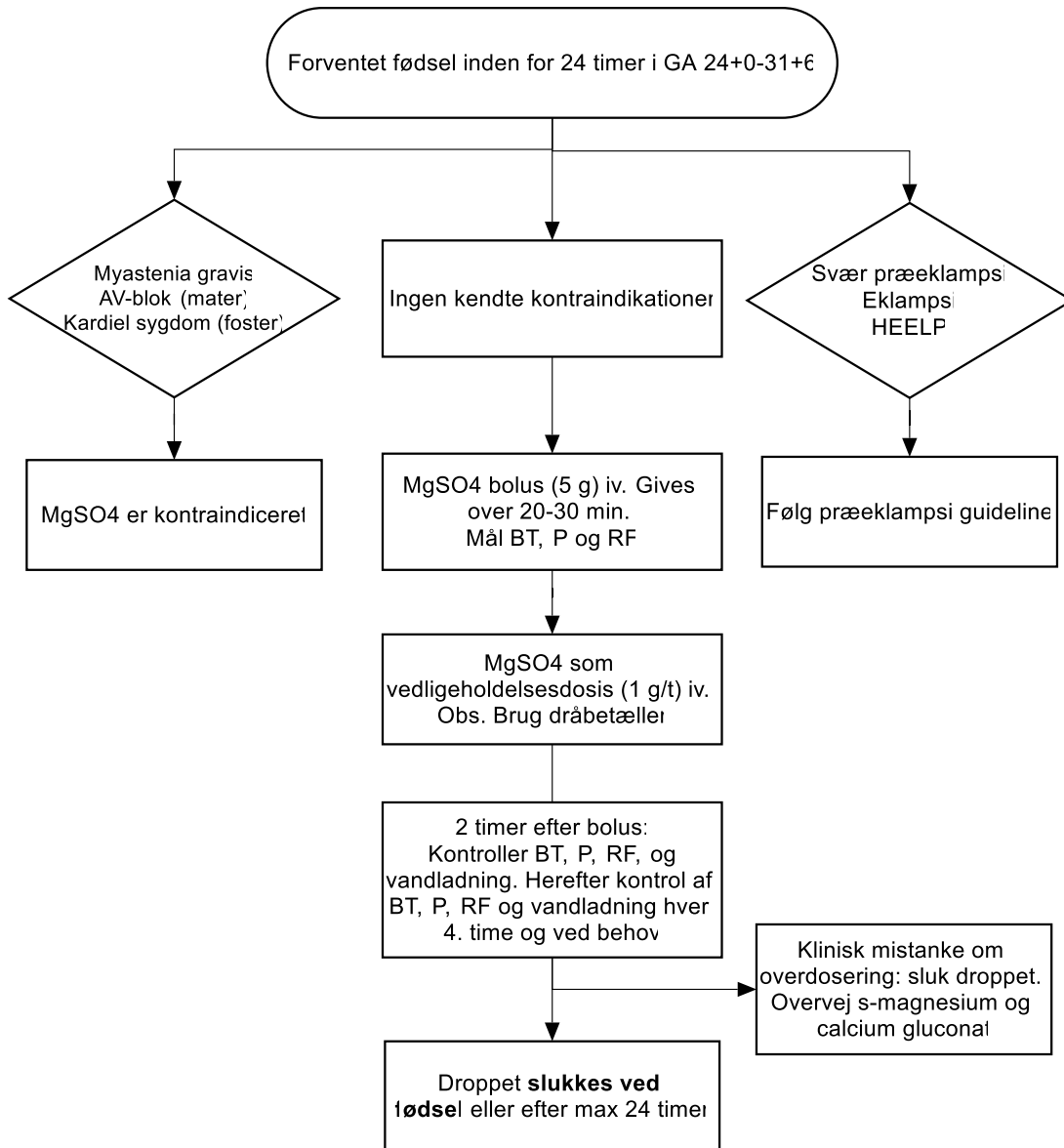
Endelig guideline: 21.04.2020

Guideline skal revideres senest:

Indholdsfortegnelse

Resumé af kliniske rekommandationer	side 3
Forkortelser	side 6
Indledning	side 7
Litteratursøgningsmetode	side 7
Evidensgradering	side 8
Anbefalingens styrke	side 8
Fysiologi	side 10
PICO spørgsmål 1-10	side 12
Magnesium sulfat som neuroprotektion (PICO 1)	side 12
Gestationsalder ved behandling (PICO 2)	side 24
Tidspunkt for behandling (PICO 3)	side 28
Dosering (PICO 4)	side 33
Rescue-behandling (PICO 5)	side 38
Maternelle bivirkninger (PICO 6)	side 42
Overvågning af mater (PICO 7)	side 46
Kontraindikationer (PICO 8)	side 49
Antidot (PICO 9)	side 52
Overvågning af foster (PICO 10)	side 55
Neonatal vinkel	side 59
Patientinformation	side 61
Appendiks (including English summary)	side 63

Resumé af kliniske rekommandationer



- ↑↑ MgSO₄ bør anvendes til kvinder i truende for tidlig fødsel, da det nedsætter risikoen for CP uden at øge risikoen for perinatal død hos det ufødte barn. (⊕⊕⊕⊕)
- ↑↑ MgSO₄ bør tilbydes til alle kvinder i truende for tidlig fødsel fra GA 24+0 til GA 31+6 (⊕⊕⊕⊖)
- √ Man kan overveje at tilbyde MgSO₄ til kvinder i GA 23+0 til GA 23+6 efter aftale med forældre samt neonatolog. (⊕⊖⊖⊖)
- ↑ Man bør påbegynde behandling med MgSO₄ ved PPRM med kontraktioner og forventet fødsel indenfor 24 timer, ved præterm kontraktioner og forventet fødsel indenfor 24 timer samt ved forventet præterm forløsning indenfor 24 timer af anden årsag (f.eks. IUGR). (⊕⊕⊕⊖)
- ↑ Initialt gives 5 gram MgSO₄ IV loading bolus over 20 min. Derefter påbegyndes vedligeholdelsesdosis 1 gram/time indtil fødsel eller i maksimalt 24 timer. (⊕⊕⊖⊖)
- ↓ Der er ikke overbevisende effekt af rescue-bolus MgSO₄, hvorfor det ikke rutinemæssigt anbefales som standardbehandling. (⊕⊕⊖⊖)
- ↑↑ De maternelle bivirkninger ved MgSO₄ er overvejende milde og bør ikke forhindre neuroprotektiv behandling ved truende for tidlig fødsel. (⊕⊕⊖⊖)
- √ Vanlige kontraindikationer for MgSO₄ bør følges: AV-blok, myastenia gravis, kendte kardielle overledningsforstyrrelser hos fostret. (⊕⊕⊖⊖)
- √ Ved GFR ≤30 ml/min gives kun MgSO₄ som bolus. Der gives ikke vedligeholdelsesdosis. (⊕⊖⊖⊖)
- √ MgSO₄ bør anvendes med skærpet opmærksomhed ved GFR mellem 30 og 90 ml/min. (⊕⊖⊖⊖)
- ↑ Raske kvinder i behandling med MgSO₄ som neuroprotektion skal monitoreres med BT, PULS, RF og vandladning:
- I forbindelse med bolusindgift
 - 2 timer efter bolusindgift

- Herefter hver 4. time. (⊕⊕⊖⊖)

- √ Det anbefales at give calcium gluconat som antidot ved svære symptomer på MgSO₄ overdosering (muskelparalyse, somnolens, apnø, koma, EKG-forandringer og hjertestop). (⊕⊖⊖⊖)
- √ Det anbefales at give calcium gluconat som antidot ved milde symptomer på MgSO₄ overdosering (maternel bradykardi, hypotension og respirationsdepression), hvis seponering af MgSO₄ ikke medfører umiddelbar bedring af symptomerne. (⊕⊖⊖⊖)
- √ Calcium gluconat dosering: 1000 mg svarende til 10 ml (2,26 mmol calcium). Bør gives langsomt i.v. over fem minutter. (⊕⊖⊖⊖)
- √ Anæsthesien bør orienteres, når calcium gluconat behandling overvejes. Der må tages stilling til om behandlingen skal gives på opvågningen eller intensiv. (⊕⊖⊖⊖)
- √ MgSO₄ er ikke selvselvstændig indikation for kontinuerlig fosterovervågning med CTG. (⊕⊖⊖⊖)

Forkortelser

CI: konfidensinterval

CP: Cerebral parese

GA: Gestationsalder

GRADE: The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

IPD: Individual Participant Data

IVH: intraventrikulær blødning

MgSO₄: Magnesium sulfat

NMDA: N-methyl-D-aspartate

OR: Odds ratio

PICO: Patient Intervention Comparator Outcome

PVL: PeriVentriculær Leukomalaci

RCT: Randomiseret, kontrolleret forsøg

RR: Relativ risiko

TSA: Trial Sequential Analysis

Indledning

Baggrund

Præterm fødsel øger risikoen for neurologiske skader, herunder cerebral parese (CP). Risikoen for CP er omvendt proportional med gestationsalder (GA) og fødselsvægt med en prævalens på 7-9% ved en fødselsvægt på under 1000 gram, men 0,1-0,2% ved en fødselsvægt på over 2500 gram. Tidligere studier og metaanalyser har foreslået en mulig neuroprotektiv effekt af magnesium sulfat ($MgSO_4$), når det gives til kvinder i truende for tidlig fødsel, og der foreligger nationale guidelines i Australien, New Zealand, USA og Canada. På trods af dette bruges $MgSO_4$ kun få steder i Europa. Mulige årsager til denne diskrepans kan være en begrænset forståelse af den biologiske virkningsmekanisme samt usikkerhed om optimal dosis og timing af behandlingen. Endelig har en trial sequential analysis (TSA), som tager højde for statistisk usikkerhed, sæt usikkerhed om de tidligere metaanalyser konklusioner.

Definitioner:

Neuroprotektion defineres som beskyttelse mod perinatal død, CP, IVH og PVL. Præterm fødsel defineres som fødsel før GA 37 uger.

Afgrænsning af emnet:

Guidelinen omhandler ikke brugen af $MgSO_4$ ved præeklampsi. Guidelinen har berøringsflade med "Hypertension og præeklampsi", "Truende for tidlig fødsel før gestationsalder 25+0" samt "Præterm fosterovervågning".

Opbygning af guideline:

Det er prioriteret, at man kan læse de enkelte PICO spørgsmål for sig selv. Hvert afsnit indeholder derfor søgestrategi og referencer, som er at finde umiddelbart efter besvarelsen af PICO spørgsmålet.

Litteratur søgningsmetode:

Litteratursøgning afsluttet dato: 1. oktober 2019.

For primær litteratur er søgt i følgende databaser: EMBASE, MEDLINE, The Cochrane Library. Der er desuden søgt efter nationale og internationale kliniske instrukser: WHO, NICE-guideline, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) clinical practice guideline, Australian National Clinical Practice Guidelines, The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice Society og UpToDate.

Der henvises i øvrigt til søgestrengen under de enkelte afsnit.

Evidensgradering

Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baserer sig på GRADE. Se desuden: <http://www.gradeworkinggroup.org>.

Høj (⊕⊕⊕⊕) Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt.

Moderat (⊕⊕⊕⊖) Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes.

Lav (⊕⊕⊖⊖) Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt

Meget lav (⊕⊖⊖⊖) Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

Anbefalingens styrke

Stærk anbefaling for ↑↑

Arbejdsgruppen giver en stærk anbefaling for, når de samlede fordele ved interventionen vurderes at være klart større end ulemperne.

Svag/betinget anbefaling for ↑

Arbejdsgruppen giver en svag/betinget anbefaling for interventionen, når vi vurderer, at fordelene ved interventionen er marginalt større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved en eksisterende praksis, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende.

Svag/betinget anbefaling imod ↓

Arbejdsgruppen anvender en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når vi vurderer, at ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Vi anvender også denne anbefaling, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre.

Stærk anbefaling imod ↓↓

Arbejdsgruppen giver en stærk anbefaling imod, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. Vi vil også anvende en stærk anbefaling imod, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nyttesløs.

God praksis ✓

God praksis, som bygger på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. Anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens.

Fysiologi

Fysiologien bag effekten af antenatal MgSO₄ som neuroprotektion hos præterme børn er endnu ikke helt klarlagt, men dyreforsøg peger på flere mulige mekanismer af MgSO₄:

- 1) Den hyppigste patologiske læsion ved cerebral parese hos præterme er periventrikulær skade i den hvide substans. Det formodes at skyldes skade på især umodne præoligodendrocytter, der er særligt vulnerable før en GA på 32 uger. Præoligodendrocytter er et forstadium til myeliniserede oligodendrocytter, som udgør en betydelig del af gliacellerne i den hvide substans.¹ Når præoligodendrocytterne, som ved hypoxi, udsættes for oxidativt stress og toksisk overexcitation, sker der en overstimulation af glutamat- og NMDA-receptorer, hvilket øger calciuminfluks og aktivering af cytokiner samt frie radikaler, resulterende i celledød. MgSO₄ er en svag NMDA-receptor antagonist og reducerer dermed calciuminfluks og medfølgende celledød.²⁻⁴
- 2) MgSO₄ reducerer DNA-fragmentering og mindsker oxidative skader.⁵
- 3) Endelig er MgSO₄ i præterme mus og rotter vist at virke ved at gøre cellerne modstandsdygtige i op til seks dage før et hypoxisk eller excitotoxisk event. Den beskyttende effekt af MgSO₄ er altså til stede trods normaliseret serum-MgSO₄. Den øgede modstandsdygtighed skyldes påvirkning af genekspressionen, så bl.a. succinatmetabolismen ændres. Herved opnås beskyttelse af mitokondriefunktionen, og mængden af frie radikaler og inflammatoriske cytokiner falder.^{6,7}

1. 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(2):129–40.
2. Antonov SM, Johnson JW. Permeant ion regulation of N-methyl-D-aspartate receptor channel block by Mg²⁺. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999 Dec;96(25):14571–6.
3. Escalona-Vargas DI, Thagard AS, McGrail K, Napolitano PG, Magann EF, Lowery CL, et al. Observations of fetal brain activity via non-invasive magnetoencephalography following administration of magnesium sulfate for neuroprotection in preterm labor. Vol. 36, *Prenatal Diagnosis*. John Wiley and Sons Ltd; 2016. p. 982–4.
4. Johnston M V, Nakajima W, Hagberg H. Mechanisms of hypoxic neurodegeneration in the developing brain. *Neuroscientist.* 2002 Jun;8(3):212–20.
5. Maulik D, Qayyum I, Powell SR, Karantza M, Prakash Mishra O, Delivoria-Papadopoulos M. Post-hypoxic magnesium decreases nuclear oxidative damage in the fetal guinea pig brain. *Brain Res.* 2001 Jan;890(1):130–6.

6. Koning G, Leverin A-L, Nair S, Schwendimann L, Ek J, Carlsson Y, et al. Magnesium induces preconditioning of the neonatal brain via profound mitochondrial protection. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017 Jan 1;271678X17746132.
7. Koning G, Lyngfelt E, Svedin P, Leverin A-L, Jinnai M, Gressens P, et al. Magnesium sulphate induces preconditioning in preterm rodent models of cerebral hypoxia-ischemia. *Int J Dev Neurosci.* 2018 Nov;70:56–66.

PICO spørgsmål 1-10

PICO 1: Nedsætter MgSO₄ risikoen for CP ved præterm fødsel?

Population: Kvinder i truende for tidlig fødsel

Intervention: MgSO₄ som iv-behandling

Comparison: Placebo

Outcome: CP

Baggrund for valg af spørgsmål

Der er internationalt divergerende meninger om, hvorvidt MgSO₄ bør være standardbehandling til kvinder i truende for tidlig fødsel. Med et nyt dansk studie og en opdateret TSA er det relevant at undersøge, om der er evidens for at indføre MgSO₄ i Danmark.

Anbefaling

↑↑ MgSO₄ bør anvendes til kvinder i truende for tidlig fødsel, da det nedsætter risikoen for CP uden af øge risikoen for perinatal død hos det ufødte barn. (⊕⊕⊕⊕)

Gennemgang af evidens

Der foreligger seks randomiserede, kontrollerede forsøg (RCT) om antenatal behandling med MgSO₄ ved truende for tidlig fødsel.¹⁻⁶ Neuroprotektion var det primære effektmål i fire af studierne,¹⁻⁴ mens de resterende brugte MgSO₄ som henholdsvis eklampsiprofylakse⁵ og en kombination af tokolyse og neuroprotektion.⁶ Fælles for de seks RCTs er, at in- og eksklusionskriterier, behandlingsregime samt main outcome varierer.

MagNET, 2002⁶

Det første RCT var amerikansk og inkluderede 149 kvinder med GA mellem GA 25-33 uger. Eksklusionskriterier var symptomer på infektion og præeklampsi. Studiepopulationen bestod af 90%

sorte kvinder, singleton- eller gemelligravide, og ca. 25% fødte før GA 28 uger. Studiet var todelt: 1) Indikationen neuroprotektion: Ved orificium > 4 cm randomiseredes til MgSO₄-bolus på 4 g (N=29) eller placebo i form af saltvand (N=28). Denne del af studiet var dobbeltblindet. 2) Indikationen tokolyse: Ved orificium ≤4 cm randomiseredes til tokolyse med MgSO₄ på 4 g efterfulgt af 2-3 g/time (N=46) eller andet tokolyticum efter eget valg (N=46). Denne del af studiet var ikke blindet. Baseret på en optimistisk powerberegning, skulle studiet inkludere 140 kvinder, hvis frekvensen af IVH skulle nedsættes fra 18,9% til 4,5%.

Resultater:

- 1) Neuroprotektion: Kombination af alle dårlige outcomes (IVH, PVL, død og CP) viste, at 11/30 havde disse outcomes efter MgSO₄ og 6/29 efter placebo (ingen signifikant forskel).
- 2) Tokolyse: Kombination af alle dårlige outcomes (IVH, PVL, død og CP) viste, at 16/55 havde disse outcomes efter MgSO₄ og 9/51 efter placebo (ingen signifikant forskel).
- 3) Ved kombination af data for alle, der fik MgSO₄ (neuroprotektion + tokolyse) fandtes 27/85 dårlige outcomes vs. 15/80 efter placebo eller ”anden tokolyse”. Dette var tæt på at være signifikant (OR 2,0; 95% CI 0,99-4,1).

Studiet viste højere dødelighed blandt børn af kvinder, der havde fået MgSO₄ end blandt børn, hvis mødre havde fået placebo eller ”anden tokolyse” (risikoforskel 10,7%, two-sided Fisher’s exact test, P=0,02). Studiet er blevet kritiseret for sit design, bl.a. tæller et barn med to dårlige outcomes – fx IVH og CP – dobbelt. Desuden er det væsentligt at nævne, at syv af dødsfaldene i MgSO₄ gruppen skyldtes intrauterin fosterdød, svære medfødte misdannelser eller død efter udskrivelse (vuggedød, svær bronchopulmonær dysplasi).

ACTOMgSO₄, 2003³

I dette studie fra Australien og New Zealand, blev der inkluderet 1062 kvinder på 16 forskellige centre. I alt 535 kvinder (633 børn) fik MgSO₄, mens 527 kvinder (629 børn) fik placebo. Inklusionskriterier var GA under 30 uger uden nedre grænse. Der var ingen restriktioner i forhold til pluralitet. Kvinder, der tidligere i graviditeten havde fået MgSO₄, blev ekskluderet. Det gjorde også kvinder med kontraindikationer for MgSO₄ eller kvinder, der var langt i fødslen. Der blev foretaget blokrandomisering og stratificeret for inklusionssted og pluralitet. Interventionen var bolus på 4 gram MgSO₄ efterfulgt af vedligeholdelsesdosis på 1 gram/time eller tilsvarende mængde placebo

(saltvand) i 24 timer eller indtil fødsel. Primære outcome var 1) dødfødsel eller død inden for to års korrigeret alder, 2) CP ved korrigeret alder to år og 3) død eller CP ved toårs follow-up.

Resultater:

Ingen signifikant effekt af MgSO₄ på de primære outcomes. Død: 13,8% vs. 17,1% (RR 0,83; 95% CI 0,64-1,09). CP: 6,8% vs. 8,2% (RR 0,83; 95% CI 0,54-1,27). Kombineret outcome død og/eller CP: 19,8% vs. 24,0% (RR 0,83; 95%CI 0,66-1,03).

Blandt de sekundære outcome var ”substantial gross motor dysfunction”, som 52 af børnene havde. Af disse havde 39 CP. Studiet viste signifikant lavere risiko for ”substantial gross motor dysfunction” (RR 0,51; 95% CI 0,29-0,91) og for det kombinerede outcome ”substantial gross motor dysfunction og død” (RR 0,75; 95% CI 0,59-0,96). En del af undersøgelserne blev ikke foretaget af eksperter i at stille diagnosen CP.

Magpie, 2006⁵

Stort studie hvor i alt 10.141 kvinder blev rekrutteret på 175 hospitaler i 33 lande, såvel udviklingslande som industrialiserede lande. I alt 5071 kvinder blev randomiseret til MgSO₄ og 5070 kvinder til placebo. 24 % af kvinderne havde GA < 33 uger. Follow-up studie af børnene ved 18-månedersalderen. Inklusionskriterier var præeklampsi og klinisk uvished om, hvorvidt behandling med MgSO₄ ville være gavnlig. Kvinderne blev inkluderet inden fødsel og indtil 24 timer postpartum. Eksklusionskriterierne var maternel kontraindikation for MgSO₄. Der var ingen restriktioner på pluralitet. Interventionen var enten intervenøs infusion af bolus på 4 gram MgSO₄ efterfulgt af 1 gram/time i 24 timer eller alternativt et intramuskulært regime på 2 x 5 gram MgSO₄ som bolus efterfulgt af 5 gram MgSO₄ intramuskulært hver 4. time i 24 timer. Studiet var dobbeltblindet. Det primære outcome var eklampsi, og for kvinder inkluderet før fødsel fosterdød eller død af barn inden udskrivelse fra hospital.

Resultat:

For gruppen inkluderet før fødsel fandtes ingen forskel i fosterdød. Follow-up studiet (2895 af 4483 børn) viste ved 18-månedersalderen ingen signifikant forskel i dødeligheden, men en mindre forskel i forekomsten af neurosensorisk handicap (1,3% blandt børn af kvinder i MgSO₄ gruppen ift. 1,9% i placebo-gruppen), dog ikke statistisk signifikant.

Neurologiske sequelae hos børnene var sekundære outcomes i dette studie. Af logistiske årsager blev 2/3 af børnepopulationen udvalgt til follow-up efter 18 måneder. Af disse blev 73% af børnene fulgt op.

PREMAG, 2006⁴

Studie fra Frankrig med 573 kvinder rekrutteret fra 1997 til 2003 på 18 centre i Frankrig. Inklusionen blev stoppet præmaturt grundet lav rekrutteringsrate. To af centrene inkluderede slet ingen, og tre af centrene inkluderede mindre end fem kvinder, hvorfor deres data blev ekskluderet. Således blev 564 kvinder fra 13 centre analyseret, heraf fik 286 MgSO₄, mens 278 fik placebo. I studiet inkluderes kvinder med GA < 33 uger med forventet fødsel inden for 24 timer. Der var ikke restriktioner i forhold til pluralitet. Der var mange eksklusionskriterier. Således blev kvinder med hypotension, elektrolytforstyrrelser, kontraindikationer til MgSO₄, præeklamsi, koagulationsforstyrrelser, retroplacentært hæmatom, større føtale misdannelser/kromosomfejl og IUGR-børn ekskluderet. Interventionen var bolus 4 gram iv uden videre behandling. Studiet var single-blinded, idet obstetikerne ikke var blindede. Børnene (N=688) blev fulgt op efter to år af neonatologer, som var blindede i forhold til den givne behandling. Primære outcome var død før udskrivelse fra hospital eller svær læsion i den hvide substans i cerebrum hos barnet, diagnosticeret vha. ultralyd af hjernen eller kombinationen død og/eller svær læsion i den hvide substans.

Resultater:

Ingen forskel i perinatal mortalitet (9,4 % MgSO₄-gruppen vs. 10,4 % i placebogruppen), og der var ikke signifikant forskel i de to gruppers mål for svær læsion i den hvide substans i cerebrum. Ved follow-up efter to år fandtes færre børn i MgSO₄-gruppen med kombinationen af CP eller død end i placebogruppen (16,1 % vs. 20,2 %). Resultatet var ikke signifikant, men med en klar tendens: OR 0,65 (95% CI 0,42-1,03). Det kombinerede mål ”gross motor dysfunction” eller død var signifikant lavere i MgSO₄-gruppen (OR 0,62 (95% CI 0,41-0,93).

I den første af to publicerede artikler fra studiet, som er baseret på tilstanden hos børnene før udskrivelse fra hospitalet, findes ingen signifikante forskelle i forhold til det primære endemål mellem de to grupper. Derimod findes ved opfølgning to år efter tegn på at MgSO₄ beskytter mod CP og død.

BEAM, 2008²

Det største studie er amerikansk og inkluderede 2241 kvinder fra 20 centre. I alt 1096 kvinder fik MgSO₄ (1188 fostre), mens 1145 kvinder fik placebo (1256 fostre). I studiet inkluderes kvinder med GA 24-31 uger, singletons og gemelli, PPROM fra GA 22-31 uger *eller* præterme kontraktioner med orificium dilateret til 4-8 cm og intakte hinder *eller* forventet fødsel indenfor 2-24 timer af andre årsager, fx IUGR. Eksklusionskriterier var større føtale misdannelser eller føtal død, maternal hypertension eller præeklampsi, maternal kontraindikation til MgSO₄ eller MgSO₄ givet indenfor 12 timer til tokolyse. Interventionen var bolus 6 gram efterfulgt af vedligeholdelsesdosis 2 gram/time. Infusionen blev stoppet efter 12 timer, hvis fødsel ikke længere var nært forestående og genoptaget, hvis fødsel igen var forventet. Hvis der var gået mere end seks timer siden infusionen blev stoppet, blev der på ny givet bolus. Primære outcome var dødfødsel eller død inden etårsalderen eller moderat til svær CP i toårsalderen.

Resultater:

Ingen signifikant effekt i de to grupper (MgSO₄ vs. placebo) i forhold til det primære outcome (RR 0,97; 95% CI 0,77-1,23). Risikoen for moderat til svær CP var nedsat i MgSO₄-gruppen (RR 0,55; 95% CI 0,32-0,95) med størst effekt før GA 28 uger (RR 0,45 (95% CI 0,23-0,87)). Ved mortalitet alene fandtes ingen signifikant forskel mellem grupperne (RR 1,12; 95% CI 0,85-1,47).

I alt 87% af de inkluderede kvinder havde PPROM (ingen forskel i de to grupper), hvilket er væsentligt flere end i de øvrige RCTs. Det sammensatte primære outcome bestående af CP og død blev valgt, idet død er en konkurrerende risiko til CP. Man kan dog diskutere, om man kan skille det primære endemål for at finde signifikans på delmålene enkeltvis. Desuden kan man diskutere, om man ville have fundet en signifikant øget mortalitet i MgSO₄-gruppen ved et større materiale.

MASP, 2019¹

Et nyt dansk studie med inklusion af 560 kvinder (680 børn) fra 14 forskellige obstetriske afdelinger. Det var oprindeligt planlagt at inkludere 1240 kvinder fra hele Skandinavien for at have tilstrækkelig power, men grundet logistiske og økonomiske udfordringer, blev antallet af kvinder nedjusteret til 560 kvinder, hvilket var over minimumsgrænsen for at kunne vise effekt i en opdateret TSA. I studiet inkluderes dansksprogede kvinder med singletons eller gemelli med forventet fødsel indenfor 24 timer ved GA 24-31 uger. Eksklusionskriterier var større føtale misdannelser, maternal kontraindikation samt MgSO₄-behandling af andre årsager. Interventionen var 5 gram som bolus

efterfulgt af 1 gram/time indtil fødsel eller i 24 timer. Ved fornyede tegn på fødsel og hvis der var gået mere end seks timer siden infusionen blev stoppet, blev der på ny givet bolus. Primært outcome var moderat til svær CP i toårsalderen. Der var follow-up på alle børn.

Resultater:

Studiet havde ikke styrke til at vise effekt på det primære outcome, men viste dog en klar beskyttende tendens (OR 0,61; 95% CI 0,23-1,65). I alt døde 22 børn (6,4%) i MgSO₄-gruppen vs. 24 børn (7,1%) i placebogruppen (OR 0,85; 95% CI 0,45-1,60). Det kombinerede outcome moderat til svær CP eller død forekom hos 9,9% i MgSO₄-gruppen og hos 12,7% i placebogruppen (OR 0,77; 95% CI 0,45-1,32).

Tabel 1: Resume af RCT'er omhandlende MgSO₄ som neuroprotektion ved præterm fødsel.

	Mittendorf	Crowther	Duley/Magpie	Marret	Rouse	Wolf
År	2002	2003	2006	2006	2008	2019
Land	USA	Australien, NZ	33 lande på 6 kontingenter	Frankrig	USA	Danmark
N	149	1.062	10.141*	573	2.241	560
GA (uger)	25-33	<30	Ingen grænse*	<33	24-31	24-31
Eksklusionskriterier	Infektion, PE	Maternel kontraindikation, forventet snarlig fødsel, MgSO ₄ -beh. i graviditeten	Maternel kontraindikation	Større føtale misdannelser, truet foster, maternel kontraindikation, graviditets-associeret karsygdom	PE, større føtale misdannelser, orificium>8cm, hypertension, PPRM <GA 22 uger	MgSO ₄ af anden årsag, større føtale misdannelser, maternel kontraindikation
Bolus dosis (g)	4	4	4	4	6	5
Vedligeholdelsesdosis (g/t)	0 eller 2-3	2	1	0	2	1
Rescue-bolus	-	-	-	-	+	+
Primære outcomes	Mortalitet, IVH	Mortalitet, CP, mortalitet+CP	Mortalitet eller neurologisk handicap	Mortalitet, skade på den hvide substans, mortalitet+skade	Mortalitet+CP	Moderat-svær CP

				på den hvide substans		
Risiko for CP	▶	▶	▶	▶	▼	▶
Risiko for død	▲	▶	▶	▶	▶	▶
Risiko for andre primære outcomes	▲	▶	▶	▶	▶	-
Intenderet timing af CP follow-up (korrigeret alder)	18 måneder	24 måneder	18 måneder	24 måneder	≥24 måneder	24 måneder

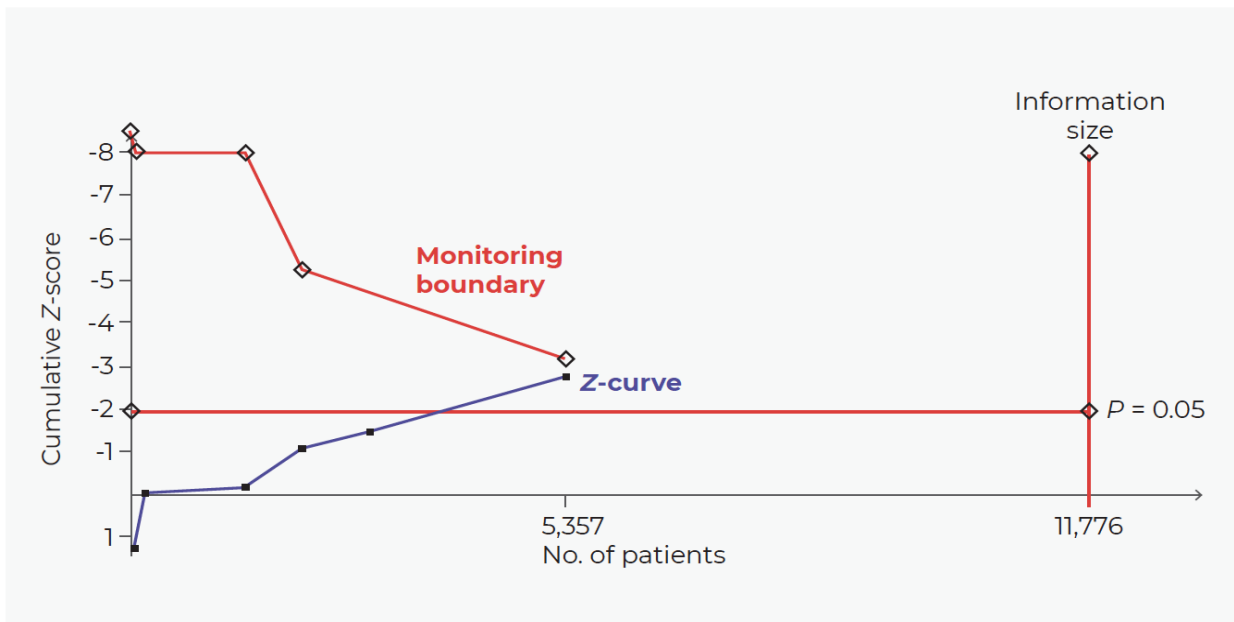
	Crowther	Magpie	Marret	Mittendorf	Rouse	Wolf
Passende sekvensgenerering?	+	+	+	?	+	+
Skjult allokering?	+	+	+	?	+	+
Blinding?	+	+	?	?	+	+
Beskrivelse af manglende outcome data?	+	?	?	?	+	+
Ingen selektiv rapportering?	+	+	+	?	+	+

Figur 1: Risiko for bias i de eksisterende seks RCTs. *Frit efter "Figure 2, Doyle et al. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21;(1):CD004661"*

Udover de seks RCTs foreligger der flere metaanalyser, der alle viser beskyttende effekt af MgSO₄ på CP.⁷⁻⁹ En individual participant data (IPD) metaanalyse fra 2017 inkluderede fulde datasæt fra de fem først publicerede RCTs.¹⁰ Forfatterne konkluderede, at antenatal MgSO₄-behandling reducerede risikoen for CP (NNT=46). Også risikoen for det kombinerede outcome CP eller død var lavere, når man inkluderede de studier, der havde neuroprotektivt fokus (NNT=41). Denne effekt var uafhængig af årsagen til den for tidlige fødsel og med samme effekt uafhængig af dosis.

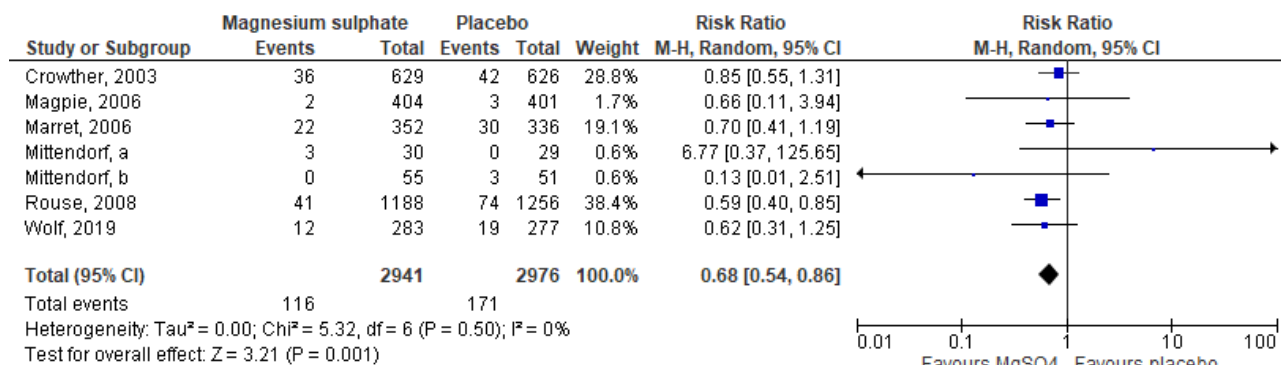
I 2019 blev det sjette studie publiceret.¹ Baggrunden for dette forsøg var, at en TSA fra 2011 appliceret på en Cochrane metaanalyse baseret på de fem først publicerede RCTs såede tvivl om, hvorvidt der var tilstrækkelig power af metaanalysen (Figur 3).¹¹ Denne TSA fandt, at der var behov

for randomisering af minimum 400 yderligere kvinder, før man kunne konkludere, at MgSO₄ skulle indføres som neuroprotektion ved præterme fødsler.



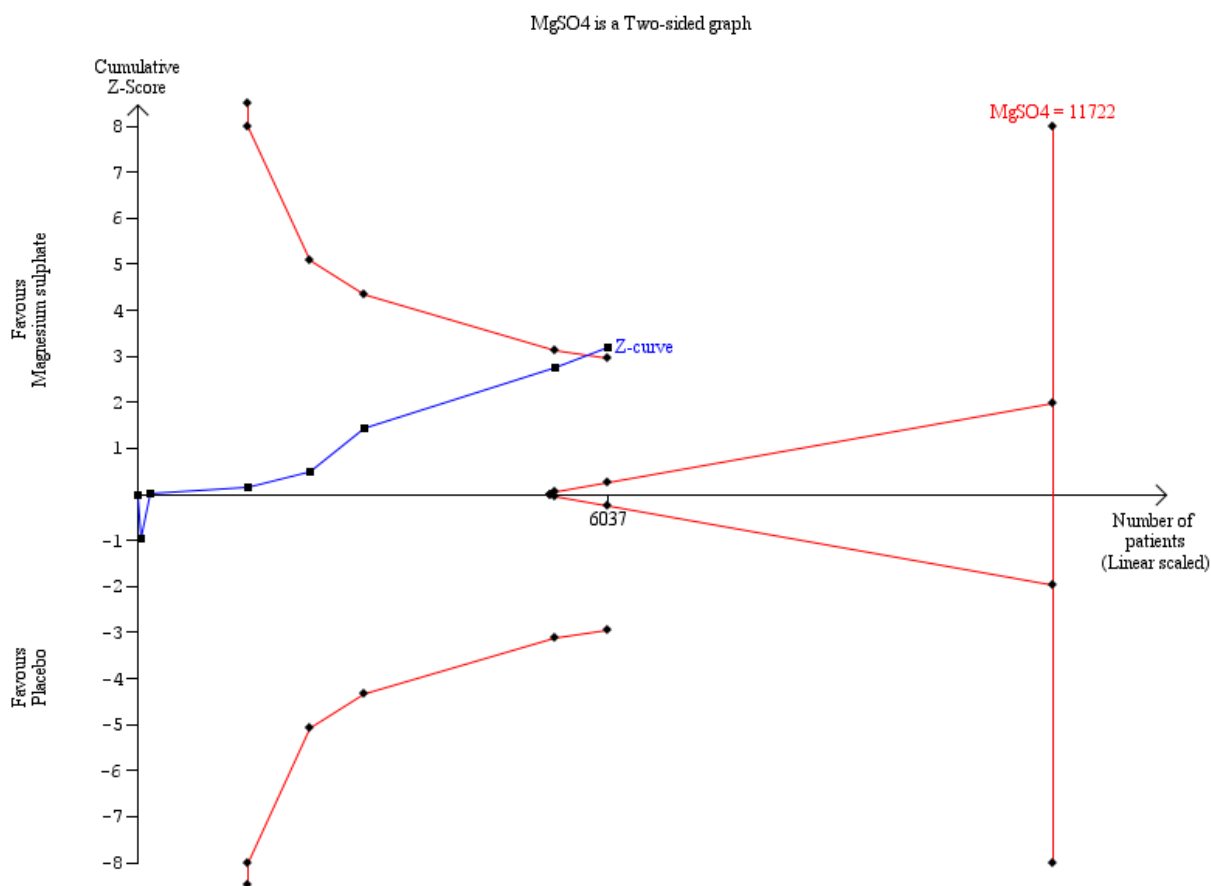
Figur 2: Tidligere trial sequential analyse. De sorte kvadranter repræsenterer de tidligere RCTs. Den kumulative, blå z-krue krydser ikke monitoreringsgrænsen, hvilket betyder, at der ikke er evidens for behandlingen med magnesium sulfat som neuroprotektion. *Frit efter "Figure 2, Huusom et al. Antenatal 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 2011;118:1-5.*

I en opdateret metaanalyse, der inkluderede alle seks RCTs, fandt man en RR på 0,68 (95% CI 0,54-0,86) (Figur 3).¹² Der var ingen statistisk heterogenitet mellem studierne.



Figur 3: RCTs der undersøger effekten af antenatal MgSO₄ vs. placebo på outcomet CP før GA 34 uger. Mittendorf-studiet er betragtet som to studier, idet der var henholdsvis en tokolytisk vinkel og en neuroprotektiv vinkel. Kilde: Wolf et al., in review, 2020

De seks RCTs er nu inkluderet i en opdateret TSA.¹² Som det ses på Figur 4, krydser z-kurven nu monitoreringsgrænsen til fordel for MgSO₄-behandling. Information size er beregnet til 11.722 baseret på en relativ risikoreduktion på 25%, 5% CP i kontrolgruppen, type 1 fejl 5% og type 2 fejl 10%. Den opnåede Z-score efter seks RCTs = -3,22; p-værdi 0,001.



Figur 4: Opdateret TSA for MgSO₄ vs. placebo for kvinder i truende for tidlig fødsel med outcome CP. Type 1 fejl = 5% og type 2 fejl = 10%. De sorte kvadrater på z-kurven (blå) markerer de publicerede RCTs, og det fremgår, at i alt 6037 børn er inkluderet i analysen. Det ses, at z-kurven krydser monitoreringsgrænsen, hvilket indikerer signifikant effekt af MgSO₄-behandling på CP. Kilde: Wolf et al

Arbejdsgruppens overvejelser

Der var i alle RCTs fraset det mindste og metodisk svageste RCT en tendens til neuroprotektiv effekt om end ikke altid signifikant. Studierne var generelt metodologisk solide. Eftersom den opdaterede metaanalyse samt TSA viser en signifikant lavere forekomst af CP ved antenatal behandling med MgSO₄, og da risikoen for død ikke samtidig stiger, bør behandlingen indføres som standardbehandling til kvinder i truende tidlig fødsel i Danmark. Det er betryggende, at de danske data viser samme tendens som de øvrige RCTs. Den gravide population forventes at være positivt indstillet over for interventionen, da barnets outcome med stor sandsynlighed bedres. Ved korrekt dosering af MgSO₄ er der ingen alvorlige maternelle bivirkninger (se PICO 6).

Søgestrategi

Database	Søgestrategi	Dato	Hits
MEDLINE	(((magnesium sulfate) OR MgSO ₄) OR magnesium sulphate) OR "Magnesium Sulfate"[Mesh]) AND (((((((preterm delivery OR premature deliveries)) OR (preterm labor OR premature labour)) OR (preterm birth OR premature births)) OR (preterm delivery OR preterm deliveries)) OR preterm labour) OR preterm labor) OR preterm births) OR preterm birth) OR "Premature Birth"[Mesh])	1. september, 2019	889
Cochrane	(((Mesh descriptor: [magnesium sulfate] explode all trees) OR magnesium sulfate OR magnesium sulphate OR MgSO ₄) AND ((Mesh descriptor: [premature birth] explode all trees) OR premature delivery OR premature deliveries OR premature labor OR premature labour OR premature birth OR premature births OR preterm delivery OR preterm deliveries OR preterm labour OR preterm labor OR preterm birth OR preterm births)) Limitation: trials	1. september, 2019	282

Søgestrengen, der er vist for MEDLINE, er også brugt i EMBASE. Relevante artikler er efterfølgende udvalgt først på "abstraktniveau" og dernæst på "full-text-niveau".

Summary of findings:

Should MgSO₄ be administered to women in threatening preterm birth?

Patient or population: Women in threatening preterm birth

Intervention: MgSO₄ iv.

Comparison: Placebo (NaCl) iv.

Outcome	No of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality of evidence	Comments
			Placebo	MgSO ₄	Difference		
Cerebral palsy (any)	6825 (6 studies)	RR 0.68 (0.54-0.85)	5.0%	3.4% (2.7- 4.3)	1.6% fewer (2.3 fewer to 0.8 fewer)	⊕⊕⊕⊕	5/7 RCTs had neuroprotective intent.* 1 RCT had tocolytic intent and 1 had eclampsia prophylactic intent

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

* There are six published RCTs. However, the study by Mittendorf et al. divide their study in 1) neuroprotective intention and 2) tocolytic intention.

Referencer

1. Wolf HT, Brok J, Henriksen TB, Greisen G, Salvig JD, Pryds O, 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 Apr 1; E-pub ahead of print.
2. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med*. 2008 Aug 28;359(9):895–905.
3. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR. Effect of Magnesium Sulfate Given for Neuroprotection Before Preterm Birth: A Randomized Controlled Trial. *Jama*. 2003;290(20):2669–76.
4. Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V, Eurin D, Lévêque C, Hellot M-F, et al. Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled PREMAG trial*. *BJOG*. 2007 Mar;114(3):310–8.
5. Duley, L TMTFSC group. The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium

sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for women at 2 years. *BJOG*. 2007;114(3):300–9.

6. Mittendorf R, Dambrosia J, Pryde PG, Lee K-S, Gianopoulos JG, Besinger RE, et al. Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Jun;186(6):1111–8.
7. Costantine MM, Weiner SJ, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2009;114(2 Pt 1):354–64.
8. Zeng X, Xue Y, Tian Q, Sun R, An R. Effects and Safety of Magnesium Sulfate on Neuroprotection: A Meta-analysis Based on PRISMA Guidelines. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jan;95(1):e2451.
9. 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 Jun;200(6):595–609.
10. Crowther CA, Middleton PF, Voysey M, Askie L, Duley L, Pryde PG, et al. Assessing the neuroprotective benefits for babies of antenatal magnesium sulphate: An individual participant data meta-analysis. *PLoS Med*. 2017 Oct;14(10):e1002398.
11. Huusom LD, Secher NJ, 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*. 2011;118(1):1–5.
12. Wolf, HT, Huusom, L, Hegaard, H, Brok, J, Pinborg A. Magnesium sulphate for foetal neuroprotection at imminent risk for preterm delivery: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BJOG*. 2020 Mar 31; E-pub ahead of print.

PICO 2: Skal MgSO₄ tilbydes ved gestationsalder 24-31 uger?

Population: Kvinder i truende for tidlig fødsel

Intervention: MgSO₄ som iv-behandling

Comparison: Placebo

Outcome: CP, mortalitet, IVH

Baggrund for valg af spørgsmål

Det har været debatteret ved hvilken GA MgSO₄ skal gives og opfattelsen har været, at MgSO₄ havde størst neuroprotektiv effekt ved lav GA, hvor risikoen for CP er højest.¹

Anbefaling

↑↑ MgSO₄ bør tilbydes til alle kvinder i truende for tidlig fødsel fra GA 24+0 til GA 31+6.
(⊕⊕⊕⊖)

↑ Man kan overveje at tilbyde MgSO₄ til kvinder i GA 23+0 til 23+6 efter aftale med forældre samt neonatolog. (⊕⊖⊖⊖)

Gennemgang af evidens

Der findes seks RCT, der undersøger MgSO₄'s neuroprotektive effekt hos kvinder med risiko for præterm fødsel GA < 37 uger.

Studierne har inkluderet kvinder ved GA ≤ 33 uger, ≤ 32 uger, ≤ 31 uger (to studier), ≤ 29 uger og et enkelt op til GA 36 uger (Tabel 1, PICO 1). Tre studier har undersøgt effekten i hht. gestationsalder i subgruppeanalyser.²⁻⁴ I BEAM studiet fandt man blandt 2241 kvinder, en signifikant reduktion af moderat og svær CP hos børn, hvis MgSO₄ var givet ved GA <28 (RR 0,45; 95%CI 0,23–0,87), men ikke ved GA 28-31.² Dette mønster kunne ikke genfindes i Magpie studiet blandt 10,141 kvinder eller i MASP studiet blandt 560 kvinder.^{3,4} Ingen af studierne havde statistisk styrke til at vise effekt i disse subgruppeanalyser. I en metaanalyse fra 2009 af de første fem RCT fandt man en signifikant reduktion af CP ved GA <34 uger (RR 0,69; 95%CI 0,54-0,88; 5357 børn).⁵ Denne metaanalyse blev kritiseret for at inkludere alle gestationsaldre i samme analyse. I 2017 blev der lavet en IPD

metaanalyse på baggrund af de samme fem RCT og her fandtes ingen statistisk signifikant heterogenitet mellem subgrupper stratificeret efter GA og ingen trend mod at lav GA havde større effekt af behandlingen.⁶ Det bør anføres, at det ene RCT, som indgik i denne IPD metaanalyse af Crowther et al. ikke havde en nedre grænse for GA ved inklusion.⁷

Der er ikke enighed internationalt om fortolkningen af den foreliggende evidens. Således anbefaler man i Australien og New Zealand behandling ved fødsel før GA 30, mens man i guidelines fra Belgien, Irland, Frankrig og WHO anbefaler behandling ved fødsel før GA 32.⁸ Endelig anbefaler man i Canada og i Storbritannien behandling før GA 34 (Appendiks, Tabel S1).⁸

Arbejdsgruppens overvejelser

Et stort RCT har vist, at MgSO₄ kun reducerer CP signifikant ved GA <28, hvorimod en metaanalyse på baggrund af fem RCT ikke kunne genfinde dette, men fandt effekt af MgSO₄ uafhængigt af GA. Man bør dog inkludere den varierende risiko for CP afhængigt af GA. Således er prævalensen af CP ved GA <28 11,2% og 4,3% i GA 28-31. Ved GA 32-36 uger er prævalensen 0,7%.⁹ Hermed stiger NNT fra 46 (95% CI 26–187) ved GA <30 til 56 (95% CI 34–164) i GA 32-34.⁹ På baggrund heraf anbefales i samarbejde med Dansk Pædiatrisk Selskab, at MgSO₄ skal tilbydes til kvinder i truende for tidlig fødsel i GA 24+0 uger til GA 31+6 uger. Man kan overveje at tilbyde MgSO₄ til kvinder i GA 23+0 til 23+6 efter samtale med neonatolog og forældre. Det er muligt, at der også er effekt af behandlingen ved højere GA, men dette mangler at blive bedre belyst. Der er et pågående RCT fra Australien med inklusion af kvinder i truende for tidlig fødsel i uge 30-34 med forventede resultater i 2020.¹¹

Søgestrategi

Database	Søgestrategi	Dato	Hits
MEDLINE	((((magnesium sulfate) OR MgSO4) OR magnesium sulphate) OR "Magnesium Sulfate"[Mesh]) AND (((((((preterm delivery OR premature deliveries)) OR (premature labor OR premature labour)) OR (premature birth OR premature births)) OR (preterm delivery OR preterm deliveries)) OR preterm labour) OR preterm labor) OR preterm births) OR preterm birth) OR "Premature Birth"[Mesh])	1. september, 2019	889
Cochrane	(((Mesh descriptor: [magnesium sulfate] explode all trees) OR magnesium sulfate OR magnesium sulphate OR MgSO4) AND ((Mesh descriptor: [premature birth] explode all trees) OR premature delivery OR premature deliveries OR premature labor OR premature	1. september, 2019	282

	labour OR premature birth OR premature births OR preterm delivery OR preterm deliveries OR preterm labour OR preterm labor OR preterm birth OR preterm births))		
	Limitation: trials		

Søgestrengen, der er vist for MEDLINE, er også brugt i EMBASE. Relevante artikler er efterfølgende udvalgt først på ”abstraktniveau” og dernæst på ”full-text-niveau”.

Summary of findings:

MgSO₄ compared to Placebo for neuroprotection

Patient or population: neuroprotection

Intervention: MgSO₄

Comparison: Placebo

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality of evidence	Comments
		Placebo	MgSO ₄	Difference		
Cerebral palsy (GA <28) № of participants: 1713 (4 RCTs)	RR 0.69 (0.52 to 0.93)	11.2%	7.7% (5.8 to 10.4)	3.5% fewer (5,4 fewer to 0,8 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	The data are from subgroup analyses of studies that were not powered to assess this outcome.
Cerebral palsy (GA 28-31) № of participants: 2304 (5 RCTs)	RR 0.69 (0.45 to 1.05)	4.7%	3.2% (2.1 to 4.9)	1.5% fewer (2,6 fewer to 0,2 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	The data are from subgroup analyses of studies that were not powered to assess this outcome.
CP (GA 32-36) № of participants: 517 (2 RCTs)	RR 0.42 (0.08 to 2.14)	1.9%	0.8% (0.2 to 4.1)	1.1% fewer (1,7 fewer to 2,2 more)	⊕⊕○○ LOW ^b	The data are from subgroup analyses of studies that were not powered to assess this outcome.

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

a. The studies were not designed to investigate the optimal GA of treatment. Data are based on a subgroup analysis.

b. The studies were not designed to investigate the optimal GA of treatment. Data are based on a subgroup analysis. The event rate was very low (2 vs. 5 events)

Referencer

1. Knight DB, Gardener GJ. What gestation cut-off should be used for magnesium sulfate treatment of women threatening to deliver preterm? *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Mar;202(3):e9; author reply e9-10.
2. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med*. 2008 Aug 28;359(9):895–905.
3. Duley, L TMTFSC group. The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for women at 2 years. *BJOG*. 2007;114(3):300–9.
4. Wolf HT, Brok J, Henriksen TB, Greisen G, Salvig JD, Pryds O, 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 Apr 1; E-pub ahead of print.
5. 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 Jan 21;(1):CD004661.
6. Crowther CA, Middleton PF, Voysey M, Askie L, Duley L, Pryde PG, et al. Assessing the neuroprotective benefits for babies of antenatal magnesium sulphate: An individual participant data meta-analysis. *PLoS Med*. 2017 Oct;14(10):e1002398.
7. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR. Effect of Magnesium Sulfate Given for Neuroprotection Before Preterm Birth: A Randomized Controlled Trial. *Jama*. 2003;290(20):2669–76.
8. Jayaram PM, Mohan MK, Farid I, Lindow S. Antenatal magnesium sulfate for fetal neuroprotection: a critical appraisal and systematic review of clinical practice guidelines. *J Perinat Med*. 2019 Apr 24;47(3):262–9.
9. Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, Jetté N, Pringsheim T. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2013 Jun;55(6):509–19.
10. Costantine MM, Weiner SJ, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2009;114(2 Pt 1):354–64.
11. Crowther CA, Middleton PF, Wilkinson D, Ashwood P, Haslam R, MAGENTA Study Group. Magnesium sulphate at 30 to 34 weeks' gestational age: neuroprotection trial

(MAGENTA)--study protocol. BMC Pregnancy Childbirth. 2013 Apr 9;13:91.

PICO 3: Skal MgSO₄ gives fra 24 timer før forventet fødsel?

Population: Kvinder i truende for tidlig fødsel, der tilbydes behandling med MgSO₄ som neuroprotektion

Intervention: MgSO₄ som iv-behandling fra 24 timer før forventet fødsel og indtil fødsel

Comparison: Placebo i samme tidsrum

Outcome: CP, mortalitet, IVH

Baggrund for valg af spørgsmål

Der er i de eksisterende RCTs brugt mange forskellige behandlingsregimer, og der er usikkerhed om, hvornår MgSO₄ bør gives.

Anbefaling

↑ Behandling med MgSO₄ bør påbegyndes ved PPRM med kontraktioner og forventet fødsel indenfor 24 timer, ved præterme kontraktioner og forventet fødsel indenfor 24 timer samt ved forventet præterm forløsning indenfor 24 timer af anden årsag (f.eks. IUGR). (⊕⊕⊕⊕)

Gennemgang af evidens

En IPD-metaanalyse på baggrund af de fem først publicerede RCTs har set på de forskellige behandlingsregimer af tid fra loading bolus MgSO₄ til fødsel samt på, hvorvidt der blev givet vedligeholdelsesdosis MgSO₄ efter loading bolus.(1) Konklusionen af denne IPD metaanalyse var, at behandlingsregimet i form af forskellig tid fra bolus til fødsel ikke påvirkede risikoen for CP eller mortalitet eller kombination heraf.

I en sekundær analyse af det største RCT, fandt man den største effekt ved bolus efterfulgt af vedligeholdelsesdosis på >18 timer (8,8%), sammenlignet med 12-18 timer (10,3%) og <12 timer (11,7%).(2) De observerede forskelle i forekomst af mortalitet og CP var dog ikke signifikante (< 12 timer som reference) (OR 1,03; 95%CI 0,60–1,77) for 12–18 timer; OR 1,08, 95%CI 0,57–2,03 for > 18 timer), men studiet havde ikke power til denne sammenligning.

En prospektiv konstrueret farmakokinetisk model på samme RCT har vist, at man ved et terapeutisk interval af maternal serum magnesiumsulfat på 3,7-4,4 mg/dL ved forløsning optimerer den føtale neuroprotektive effekt.(3)

Samme gruppe har i en tidligere farmakokinetisk model fundet at serum magnesiumsulfat på 4,1 mg/dL opnås 5,5 timer efter administration af 4 gram bolus, efterfulgt af vedligeholdelsesdosis på 2 gram/time hos en normalvægtig kvinde.(4)

I den eksperimentelle dyremodel indtrådte den maksimale beskyttelse i form af såvel en anti-inflammatorisk som "mitokondrie-beskyttende" virkning af MgSO₄, ved administration 24 timer før event.(5) Hos voksne med cerebrale insulter synes MgSO₄ givet to timer efter ikke at have beskyttende effekt.(6)

Arbejdsgruppens overvejelser

IPD-metaanalysen fandt, at forekomsten af de primære outcomes var uafhængig af tid fra bolus MgSO₄ til fødsel og hvorvidt der blev givet vedligeholdelsesdosis MgSO₄ eller ej. De RCT, som IPD-metaanalysen bygger på var generelt metodologisk solide, om end en begrænsning ved metaanalysen har været, at ikke alle RCT havde samlet de relevante data til subgruppeanalyserne. Post hoc analysen fandt insignifikante forskelle i forekomst af mortalitet og CP stratificeret på tid fra bolus MgSO₄ til fødsel, men studiet havde ikke power til denne sammenligning.

På baggrund af IPD-metaanalysen anbefaler gruppen, at man bør påbegynde behandling med MgSO₄ ved forventet præterm fødsel/forløsning indenfor 24 timer. Formentlig er der effekt allerede efter bolus MgSO₄. Derfor bør behandlingen altid gives, når man forventer at kunne nå at give bolus MgSO₄ (administration tager 20-30 min). Betydningen af resultaterne fra de farmako-kinetiske modeller og den eksperimentelle dyremodel i relation til klinisk praksis og behandling med MgSO₄ som neuroprotektion er endnu uafklaret.

Søgestrategi

Database	Søgestrategi	Dato	Hits
MEDLINE	(((magnesium sulfate) OR MgSO4) OR magnesium sulphate) OR "Magnesium Sulfate"[Mesh]) AND	1. september, 2019	889

	((((((((((premature delivery OR premature deliveries)) OR (premature labor OR premature labour)) OR (premature birth OR premature births)) OR (preterm delivery OR preterm deliveries)) OR preterm labour) OR preterm labor) OR preterm births) OR preterm birth) OR "Premature Birth"[Mesh])		
Cochrane	(((Mesh descriptor: [magnesium sulfate] explode all trees) OR magnesium sulfate OR magnesium sulphate OR MgSO4) AND ((Mesh descriptor: [premature birth] explode all trees) OR premature delivery OR premature deliveries OR premature labor OR premature labour OR premature birth OR premature births OR preterm delivery OR preterm deliveries OR preterm labour OR preterm labor OR preterm birth OR preterm births)) Limitation: trials	1. september, 2019	282

Søgestrengen, der er vist for MEDLINE, er også brugt i EMBASE. Relevante artikler er efterfølgende udvalgt først på ”abstraktniveau” og dernæst på ”full-text-niveau”.

Summary of findings:

Optimal timing of treatment

Patient or population: neuroprotection

Intervention: MgSO₄

Comparison: Placebo

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality of evidence	Comments
				Difference		
Cerebral palsy (<4 hours of treatment) № of participants: 1109 (4 RCTs)	RR 0.75 (0.50 to 1.12)	9.6%	7.2% (4.8 to 10.8)	2.4% fewer (4,8 fewer to 1,2 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	The data are from subgroup analyses of studies that were not powered to assess this outcome.
Cerebral palsy (4 to <12 hours of treatment) № of participants: 348 (3 RCTs)	RR 0.71 (0.30 to 1.68)	6.2%	4.4% (1.9 to 10.4)	1.8% fewer (4,3 fewer to 4,2 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	The data are from subgroup analyses of studies that were not powered to assess this outcome.

Summary of findings:

Optimal timing of treatment

Patient or population: neuroprotection

Intervention: MgSO₄

Comparison: Placebo

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality of evidence	Comments
				Difference		
Cerebral palsy (+12 hours of treatment) № of participants: 602 (4 RCTs)	RR 1.13 (0.47 to 2.68)	3.9%	4.4% (1.8 to 10.5)	0.5% more (2,1 fewer to 6,6 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	The data are from subgroup analyses of studies that were not powered to assess this outcome.

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

a. The studies were not designed to investigate the optimal timing of treatment. Data are based on a subgroup analysis.

Referencer

1. Crowther CA, Middleton PF, Voysey M, Askie L, Duley L, Pryde PG, et al. Assessing the neuroprotective benefits for babies of antenatal magnesium sulphate: An individual participant data meta-analysis. PLoS Med. 2017 Oct;14(10):e1002398.
2. 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 Oct;124(4):749–55.
3. 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. J Clin Pharmacol. 2017 Nov;57(11):1419–24.
4. 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 Jun;214(6):737.e1-9.

5. Koning G, Leverin A-L, Nair S, Schwendimann L, Ek J, Carlsson Y, et al. Magnesium induces preconditioning of the neonatal brain via profound mitochondrial protection. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2019 Jun;39(6):1038–55.
6. Saver JL, Starkman S, Eckstein M, Stratton SJ, Pratt FD, Hamilton S, et al. Prehospital use of magnesium sulfate as neuroprotection in acute stroke. *N Engl J Med.* 2015 Feb 5;372(6):528–36.

PICO 4: Er den optimale dosis 5 g MgSO₄ som bolus efterfulgt af 1 g vedligeholdelsesdosis?

Population: Kvinder i truende for tidlig fødsel, der tilbydes behandling med MgSO₄ som neuroprotektion

Intervention: 5 g MgSO₄ som bolus og 1 g vedligeholdelsesdosis indtil fødsel eller indtil 24 timer

Comparison: Andre regimer

Outcome: CP, mortalitet, IVH

Baggrund for valg af spørgsmål

Der er usikkerhed om den optimale dosering af MgSO₄ som neuroprotektion. I andre internationale guidelines (Australien og Canada, Frankrig, Irland og Storbritannien) anbefales loading dosis på 4 g efterfulgt af 1 g vedligeholdelsesdosis i op til 24 timer.¹ I de tidligere RCTs bruges forskellige dosisregimer.

Anbefaling

↑ Initialt gives 5 g MgSO₄ IV loading bolus over 20 min. Derefter påbegyndes vedligeholdelsesdosis 1 g/time indtil fødsel eller i maksimalt 24 timer. (⊕⊕⊖⊖)

Gennemgang af evidens

Der blev i 2012 udarbejdet et Cochrane review, hvor forfatterne kort konkluderer: ”This review found that not enough research has been carried out to show what is the best dose of, and how best to provide, magnesium sulphate to mothers prior to very preterm birth to protect the baby’s brain”.²

Yderligere tilføjer en IPD-metaanalyse fra 2017, at der ud fra GA og årsag til truende for tidlig fødsel, ikke kan påvises nogen subgrupper af kvinder og fostre, der har bedre effekt af det ene dosisregime frem for det andet, uanset om der gives vedligeholdelsesdosis eller ej.³

I de seks RTC-studier, vi har inkluderet, bruges der følgende dosisregimer:

Studie	Bolus dosis IV	Vedligeholdelsesdosis IV	Rebolus
MagNET, 2002 ⁴	4g	Ingen	Nej
ACTOMgSO₄, 2003 ⁵	4g over 20 min	1g/t indtil fødsel eller i max 24t	Nej
PREMAG, 2006 ⁶	4g over 30min	Ingen	Nej
Magpie, 2006 ⁷	4g	1g/t indtil fødsel eller i max 24t	Nej

BEAM, 2008 ⁸	6g over 20-30min	2g/t indtil fødsel eller i max 12t	Ja
MASP, 2020 ⁹	5g over 20min	1g/t indtil fødsel eller i max 24t	Ja

I en sekundær analyse af studiet fra Rouse et al. fandt man, at kvinder med BMI <30 havde effekt af MgSO₄ behandling (RR 0,39; 95% CI 0,18-0,85), men ikke kvinder med BMI >30 (RR 0,90; 95%CI 0,36-2,26). Analysen var dog ikke powered til at vise signifikante resultater. Forfatterne konkluderer, at man bør overveje højere dosis MgSO₄ til overvægtige kvinder.¹⁰

Arbejdsgruppens overvejelser

Ud fra overstående studier ser det ud som om, at man opnår en neuroprotektiv effekt, selv hvis man kun når at give bolus. Det er vist, at de fostre, der får vedligeholdelsesdosis i >18 timer, har lidt bedre outcome end dem der får vedligeholdelsesdosis i <18t.¹¹ Wolf et al fandt ligeledes en tendens til additiv tokolytisk effekt sammen med standard tokolytika (tractocile) sammenlignet med de patienter, der fik placebo.⁹ Yderligere finder Brookfield et al., at den mest optimale serumkoncentration af MgSO₄ for føtal neuroprotektion opnås efter bolus + vedligeholdelsesdosis efter fem timer.¹² Samlet set er der ikke solid evidens for at vælge den ene dosis frem for den anden. I Danmark er der på alle fødeafdelinger præfabrikerede MgSO₄ pakker svarende til IV bolus MgSO₄ på 5 g, der skal gives over 20 minutter i henhold til behandling for præeklampsi. Ligeledes er vedligeholdelsesdosisregimer på 1g/t også allerede implementeret på afdelingerne. På denne baggrund anbefales det at implementere den eksisterende dosis ved eklampsi profylakse som dosis ved neuroprotektion, idet det vurderes at gøre implementering mere effektiv og sikker.

Der er ikke nok evidens til at ændre doseringen for overvægtige kvinder, men man bør have in mente, at svært overvægtige kvinder måske har dårligere effekt af MgSO₄ behandling.

Søgestrategi

Database	Søgestrategi	Dato	Hits
MEDLINE	((("magnesium sulfat"[MeSH Terms] OR "magnesium sulfate"[Text Word]) OR MgSO4[Text Word]) OR "magnesium sulphate"[Text Word]) AND ("obstetric labor, premature"[MeSH Terms] OR	1. september, 2019	132

	<pre>"premature labo*" [Text Word] OR "preterm labo*" [Text Word] OR "premature deliver*" [Text Word] OR "preterm deliver*" [Text Word] OR "premature birth*" [Text Word] OR "preterm birth*" [Text Word]) AND ("cerebral palsy" [MeSH Terms] OR "cerebral palsy" [Text Word]) AND English [lang]</pre>		
--	---	--	--

Summary of findings:

Optimal dose of MgSO₄ for neuroprotection

Patient or population: Kvinder der behandles med MgSO₄ som neuroprotektion

Intervention: MgSO₄

Comparison: Placebo

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality of evidence	Comments
				Difference		
Cerebral palsy (dose: 0 to <4g) № of participants: 243 (4 RCTs)	RR 1.71 (0.50 to 5.80)	3.2%	5.5% (1.6 to 18.7)	2.3% more (1,6 fewer to 15,5 more)	⊕⊕○○ LOW ^a	
Cerebral palsy (dose: 4 g) № of participants: 611 (3 RCTs)	RR 0.57 (0.33 to 0.98)	11.3%	6.4% (3.7 to 11.1)	4.9% fewer (7,6 fewer to 0,2 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^b	
Cerebral palsy (dose: 4 to <14g) № of participants: 325 (2 RCTs)	RR 0.82 (0.52 to 1.28)	10.2%	8.4% (5.3 to 13.1)	1.8% fewer (4,9 fewer to 2,9 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^b	
Cerebral palsy (dose: 14 to <28) № of participants: 325 (2 RCTs)	RR 0.50 (0.23 to 1.13)	10.2%	5.1% (2.4 to 11.6)	5.1% fewer (7,9 fewer to 1,3 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^b	
Cerebral palsy (dose: >28g) № of participants: 1811 (1 RCT)	RR 0.70 (0.46 to 1.07)	5.7%	4.0% (2.6 to 6.1)	1.7% fewer (3,1 fewer to 0,4 more)	⊕⊕○○ LOW ^{c,d}	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

a. The studies were not designed to investigate the optimal treatment dose. Data are based on a subgroup analysis. In addition, very wide confidence intervals

b. The studies were not designed to investigate the optimal treatment dose. Data are based on a subgroup analysis.

c. Only one RCT was available for the GRADE assessment.

d. The study was not designed to investigate the optimal treatment dose. Data are based on a subgroup analysis

Referencer

1. Jayaram PM, Mohan MK, Farid I, Lindow S. Antenatal magnesium sulfate for fetal neuroprotection: a critical appraisal and systematic review of clinical practice guidelines. *J Perinat Med.* 2019 Apr 24;47(3):262–9.
2. Bain E, Middleton P, Crowther CA. Different magnesium sulphate regimens for neuroprotection of the fetus for women at risk of preterm birth. *Cochrane database Syst Rev.* 2012 Feb 15;(2):CD009302.
3. Crowther CA, Middleton PF, Voysey M, Askie L, Duley L, Pryde PG, et al. Assessing the neuroprotective benefits for babies of antenatal magnesium sulphate: An individual participant data meta-analysis. *PLoS Med.* 2017 Oct;14(10):e1002398.
4. Mittendorf R, Dambrosia J, Pryde PG, Lee K-S, Gianopoulos JG, Besinger RE, et al. Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Jun;186(6):1111–8.
5. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR. Effect of Magnesium Sulfate Given for Neuroprotection Before Preterm Birth: A Randomized Controlled Trial. *Jama.* 2003;290(20):2669–76.
6. Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V, Eurin D, Lévêque C, Hellot M-F, et al. Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled PREMAG trial*. *BJOG.* 2007 Mar;114(3):310–8.
7. Duley, L TMTFSC group. The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for women at 2 years. *BJOG.* 2007;114(3):300–9.
8. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med.* 2008 Aug 28;359(9):895–905.
9. Wolf HT, Brok J, Henriksen TB, Greisen G, Salvig JD, Pryds O, 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 Apr 1; E-pub ahead of print.
10. Vilchez G, Dai J, Lagos M, Sokol RJ. Maternal side effects & fetal neuroprotection according to body mass index after magnesium sulfate in a multicenter randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 Jan;31(2):178–83.
11. 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 Oct;124(4):749–55.

12. 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 Jun;214(6):737.e1-9.

PICO 5: Skal der gives rescue-bolus ved fornyet risiko for præterm fødsel?

Population: Kvinder i truende for tidlig fødsel, der har fået bolus og vedligeholdesdosis, men endnu ikke har født

Intervention: Rescue-bolus ved fornyede tegn på for tidlig fødsel

Comparison: intet

Outcome: CP, mortalitet, IVH

Baggrund for valg af spørgsmål

Der er i de eksisterende RCTs brugt mange forskellige behandlingsregimer, og der er usikkerhed om, hvorvidt rescue-bolus MgSO₄ er gavnligt.

Anbefaling

↓ Der er ikke overbevisende effekt af rescue-bolus MgSO₄, hvorfor det ikke rutinemæssigt anbefales som standardbehandling. (⊕⊕⊖⊖)

Gennemgang af evidens

Evidensen er begrænset til resultaterne fra to RCTs.^{1,2} Rouse finder i BEAM-studiet, det største RCT med inklusion af 2241 kvinder, som det eneste studie en nedsat risiko for CP.¹ I dette studie får kvinderne 6 gram som bolus efterfulgt af 2 gram/time indtil fødsel eller i 12 timer. Rescue-bolus blev givet, hvis infusionen var afsluttet mere end seks timer tidligere, fødslen igen var nært forestående og GA < 34 uger. Ud af 1602 kvinder (71,5%), der burde haft rescue-bolus, fik kun 947 (59,1%) det. Hyppigste årsag til dette var fejl blandt personalet eller behov for akut sectio. MASP-studiet inkluderer 560 kvinder og finder en ikke signifikant reduceret risiko for moderat til svær CP og en uændret risiko for død.² I dette studie får kvinderne 5 gram som bolus efterfulgt af 1 gram/time i 24 timer eller indtil fødsel. Rescue-bolus blev givet, hvis infusionen var afsluttet mere end seks timer tidligere, og fødslen igen var nært forestående før GA < 32 uger. Ud af 149 kvinder, der burde have haft rescue-bolus, fik 78 (46,3%) det. Iblandt disse var der en overvægt af CP eller død blandt børnene

i MgSO₄-gruppen (19,2% vs. 11,6%). Da der samtidig sås en tilsvarende overvægt af tvillinger blandt disse børn (11,5% vs. 2,9%), er det svært at drage nogle konklusioner af dette.

I en sekundær analyse af BEAM-studiet fandt man, at risikoen for CP var nedsat, hvis intervallet fra sidste MgSO₄ behandling til fødsel var under 12 timer (RR 0,41; 95% CI 0,18-0,91).³ Der var ingen forskel, når man så på moderat til svær CP eller den kombinerede outcome moderat til svær CP eller død. Forfatterne anbefaler på denne baggrund rescue-bolus.

Arbejdsgruppens overvejelser

Der er diskrepans i litteraturen. Resultaterne fra MASP-studiet tyder ikke på positiv effekt af rescue-bolus om end baseret på et lille antal. Inden publicering af resultaterne fra MASP-studiet, anbefalede WHO rescue-bolus med den begrundelse, at BEAM-studiet som det eneste studie viste effekt på CP. Dette bakkes op i den sekundære analyse af studiet, der tager højde for timingen af behandlingen. Man kan dog argumentere for, at grunden til den viste effekt i stedet var en kombination af studiets størrelse og dermed power, samt den høje initiale bolusinfusion på 6 gram og efterfølgende høje vedligeholdelsesdosis på 2 gram/time. Evidensen svækkes yderligere af, at kun henholdsvis 59,1% og 43,3% af kvinderne i de to studier, der burde have haft rescue-bolus, fik det. Ydermere viser dyreforsøg, at MgSO₄ formentlig virker neuroprotektivt lang tid efter endt behandling.

Søgestrategi

Database	Søgestrategi	Dato	Hits
MEDLINE	(((magnesium sulfate) OR MgSO4) OR magnesium sulphate) OR "Magnesium Sulfate"[Mesh]) AND (((((((preterm delivery OR premature deliveries)) OR (preterm labor OR premature labour)) OR (preterm birth OR premature births)) OR (preterm delivery OR preterm deliveries)) OR preterm labour) OR preterm labor) OR preterm births) OR preterm birth) OR "Premature Birth"[Mesh])	1. september, 2019	889
Cochrane	(((Mesh descriptor: [magnesium sulfate] explode all trees) OR magnesium sulfate OR magnesium sulphate OR MgSO4) AND ((Mesh descriptor: [premature birth] explode all trees) OR premature delivery OR premature deliveries OR premature labor OR premature labour OR premature birth OR premature births OR preterm delivery OR preterm deliveries OR preterm labour OR preterm labor OR preterm birth OR preterm births)) Limitation: trials	1. september, 2019	282

Søgestrengen, der er vist for MEDLINE, er også brugt i EMBASE. Relevante artikler er efterfølgende udvalgt først på ”abstraktniveau” og dernæst på ”full-text-niveau”.

Summary of findings:

Rescue bolus with MgSO₄ for neuroprotection

Patient or population: neuroprotection

Intervention: MgSO₄

Comparison: Placebo

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality of evidence	Comments
				Difference		
Moderate-severe cerebral palsy (re-treatment) № of participants: 3124 (2 RCTs)	RR 0.59 (0.43 to 0.82)	5.8%	3.4% (2.5 to 4.8)	2.4% fewer (3,3 fewer to 1,1 fewer)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

a. In both trials, only approximately 50% of the women received rescue-bolus as assigned.

b. The studies were not designed to investigate this association. Data are based on a subgroup analysis.

Referencer

1. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med.* 2008 Aug 28;359(9):895–905.
2. Wolf HT, Brok J, Henriksen TB, Greisen G, Salvig JD, Pryds O, 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 Apr 1; E-pub ahead of print.

3. Turitz AL, Too GT, Gyamfi-Bannerman C. Proximity of magnesium exposure to delivery and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Oct;215(4):508.e1-6.

PICO 6: Er der maternelle bivirkninger ved behandling med MgSO₄?

Population: Kvinder i behandling med MgSO₄ som neuroprotection

Intervention: MgSO₄-behandling iv

Comparison: Placebo

Outcome: Bivirkninger hos mor

Baggrund for valg af spørgsmål

Det er vigtigt at kortlægge bivirkningsprofilen inden indførsel af ny behandling. Den maternelle bivirkningsprofil er velkendt for kvinder med svær præeklamsi.

Anbefaling

↑↑ De maternelle bivirkninger ved MgSO₄ er overvejende milde og bør ikke forhindre neuroprotektiv behandling ved truende for tidlig fødsel. (⊕⊕⊖⊖)

Gennemgang af evidens

I en metaanalyse af Zeng et al. fra 2016 gennemgås 10 artikler (med 11 studier).¹ Tre af studierne omhandler maternelle komplikationer. Disse tre studier er inkluderet i vores analyse og GRADE profil.²⁻⁴ Metaanalysen konkluderer, at evt. signifikante maternelle bivirkninger er milde og reversible.¹ Brug af MgSO₄ som neuroprotektion konkluderes at være sikker for moderen. I den nationale guideline fra Storbritannien (NICE) fra 2015 "Preterm labor and birth" inkluderes samme tre studier i afsnittet vedrørende MgSO₄ som neuroprotektion.⁵ Konklusionen fra NICE er ligeledes at MgSO₄ som neuroprotektion er sikker for moderen, men at der er en signifikant øget risiko for maternel hypotension (>15 mmHg fald i diastolisk blodtryk). NICE anbefaler monitorering af vitale parametre hos mater (Se PICO7). Dette genfindes i et retrospektivt single-center fransk studie fra 2015 som beskriver implementering af MgSO₄ som neuroprotektion ved præterm fødsel.⁶

Et Canadisk multicenterstudie fra 2018 omhandler MgSO₄ som neuroprotektion implementeret som en national guideline.⁷ Her gennemgås blandt andet maternelle outcomes før og efter MgSO₄ blev implementeret som neuroprotektion ved præterm fødsel. Studiet inkluderer 4.745 kvinder (år 2005-2011), hvor MgSO₄ ikke blev givet, og 3.143 kvinder (år 2011-2015), hvor MgSO₄ blev givet som

neuroprotektion. Mht. alvorlige bivirkninger og milde bivirkninger angives kun data for events hos de kvinder, som fik MgSO₄ som neuroprotektion. Der redegøres altså ikke for events i ”kontrolgruppen”. Derfor medtages kun data vedrørende kritiske bivirkninger (maternel død) fra dette studie i vores GRADE-profil.

Arbejdsgruppens overvejelser

Der er lav til moderat kvalitet af den foreliggende evidens. Da der ikke findes evidens for kritiske bivirkninger hos mater, resulterer dette i en stærk anbefaling af behandlingen. Trods statistisk signifikant øget forekomst af milde maternelle bivirkninger (kvalme, svimmelhed, maternel takykardi, flushing, mundtørhed, træthed) findes fordelene for fosteret at opveje dette. Anbefalingen og analysen er baseret på tre RCT og to observationelle studier. Det ene observationelle studie redegør ikke for forekomsten af milde og alvorlige bivirkninger i ”kontrolgruppen”.

Søgestrategi

Kilde	Søgestreng/søgestrategi	Dato
Pubmed	1) ”magnesium sulfate on neuroprotection” AND ”preterm labour” AND ”maternal outcomes”. 2) ”Antenatal magnesium sulfate” AND ”fetal neuroprotection” AND ”preterm infants”. 3) ”Fetal neuroprotection” AND ”Magnesium sulphate” AND ”Preterm birth” AND ”Implementation guideline”. Afgrænset til: ”human” samt publikationer inden for seneste 10 år.	1. Oktober 2019
UpToDate	”Management of preeclampsia”	1. Oktober 2019
Andre	Der er foretaget direkte søgning på DSOGs nyeste <i>Præeklampsi og Hypertension- guideline, Sandbjerg 2018</i> , samt nyeste NICE guideline, <i>Preterm Labour and Birth, Full Guideline. 2015</i> . Yderligere er der søgt direkte på referencer som benyttes i NICE-guideline 2015: <i>Crowther 2003, Marret2007, Rouse 2008</i> .	

Summary of findings: Hvilke bivirkninger er der ved behandling med MgSO₄?

Patient or population: Kvinder som kandiderer til behandling med MgSO₄ som neuroprotektion ved præterm fødsel

Setting:

Intervention: MgSO₄ iv

Comparison: Placebo

Outcomes	Anticipated absolute effects (95% CI)	Relative effect	Nº of participants (studies)	Certainty of the	Comments
----------	---------------------------------------	-----------------	------------------------------	------------------	----------

	Risiko ved [MgSO4 behandling]	Risiko uden [behandling]	(95% CI)	evidence (GRADE)	
Maternel mortalitet (2–4,6,7)	0/5141	3/6733 (0.04%)	NA	11874 (4 studies: 3 RCT og 2 observationelt studie)	⊕⊕⊕⊕ Very low 3 materielle dødsfald blandt 6733 kvinder som ikke fik MgSO4. Et dødsfald pga. PPH formegentlig pga. placenta accreta, 2 dødsfald af ukendt årsag. Ingen materielle dødsfald blandt 5141 kvinder som fik MgSO4.
Hjertestop og/eller respirationsstop (2–4,6)	0/1998	0/1988	NA	3986 (4 studies: 3 RCT og 1 observationelt studie)	⊕⊕⊕⊕ Moderate
Bivirkninger som medfører stop af behandling: Afbrydes behandling grundet forløsning henregnes dette ikke som alvorlig bivirkning. (2,4)	123/1622 (7.6%)	44/1652 (2.7%)	RR 2.81 (2.01 – 3.93)	3274 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Moderate Over 15% af de inkluderede kvinder var flerfaldsgravide
Hypotension: Fald i dBT på mere end 15 mmHg (2,3,6)	89/902 (9.9%)	53/843 (6.3%)	1.52 (1.09 – 2.11)	1745 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ low I de 2 største studier var over 15% af de inkluderede kvinder flerfaldsgravide
PPH > 1 L (2,3)	28/821 (3.4%)	25/805 (3.1%)	1.09 (0.6 – 1.86)	1626 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ very low* Over 15% af de inkluderede kvinder var flerfaldsgravide
Milde bivirkninger: Kvalme, svimmelhed, takycardi (maternel), flushing, mundtørhed, træthed. (2–4)	1241/1980 (62.7%)	301/1968 (15.3%)	2.9 (2.59 – 3.25)	3948 (4 studies: 3 RCT og 1 observationelt studie)	⊕⊕⊕⊕ ow I 2 studier var over 15% af de inkluderede kvinder flerfaldsgravide.

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

- *Evidens nedgraderet med 2 pga. konfidensinterval

Referencer

1. Zeng X, Xue Y, Tian Q, Sun R, An R. Effects and Safety of Magnesium Sulfate on Neuroprotection: A Meta-analysis Based on PRISMA Guidelines. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jan;95(1):e2451.
2. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med*. 2008 Aug 28;359(9):895–905.
3. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR. Effect of Magnesium Sulfate Given for Neuroprotection Before Preterm Birth: A Randomized Controlled Trial. *Jama*. 2003;290(20):2669–76.

4. Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V, Eurin D, Lévêque C, Hellot M-F, et al. Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled PREMAG trial*. *BJOG*. 2007 Mar;114(3):310–8.
5. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Preterm labour and birth [Internet]. [cited 2018 Oct 3]. p. 27–8. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25/resources/preterm-labour-and-birth-pdf-1837333576645>
6. Bouet P, Brun S, Madar H, Baisson A, Courtay V, Gascoin-lachambre G, et al. Implementation of an antenatal magnesium sulfate protocol for fetal neuroprotection in preterm infants. *Nat Publ Gr*. 2015;(August):1–8.
7. De Silva DA, Synnes AR, von Dadelszen P, Lee T, Bone JN, MAG-CP C and C collaborative groups, et al. MAGnesium sulphate for fetal neuroprotection to prevent Cerebral Palsy (MAG-CP)-implementation of a national guideline in Canada. *Implement Sci*. 2018;13(1):8.

PICO 7: Skal den fødende overvåges?

Population: Kvinder i behandling med MgSO₄ som neuroprotection

Intervention: BT, reflekser, diurese og RF

Comparison: Intet

Outcome: respirationspåvirkning, hypotension, hjertestop

Baggrund for valg af spørgsmål

Anbefaling

Raske kvinder i behandling med MgSO₄ som neuroprotektion skal monitoreres med BT, P, RF og vandladning:

- I forbindelse med bolusindgift
- 2 timer efter bolusindgift
- Herefter hver 4. time.

(⊕⊕⊖⊖)

Gennemgang af evidens

Som gennemgået i PICO 6 er det sjældent, at behandling med MgSO₄ medfører kritiske bivirkninger i form af hjerte- og/eller respirationsstop. Dog er stoffet potent og kan medføre en række alvorlige og milde bivirkninger. Den fødende monitoreres, så infusionshastigheden kan reduceres eller seponeres ved tegn på overdosering. Kvinder med alvorlig komorbiditet, f.eks. nyre- eller hjertesyg, skal konfereres med den relevante vagthavende med henblik på optimal monitorering.

Arbejdsgruppens overvejelser

I et retrospektivt single-center fransk studie fra 2015 som beskriver implementering af MgSO₄ som neuroprotektion ved præterm fødsel blev patienterne overvåget ved start af MgSO₄ behandling.¹ BT, P, RF, SAT samt patellarreflekser blev monitoreret. Dette blev gentaget efter fire timer, hvis kvinderne ikke havde født og fortsat fik MgSO₄-infusion (55 % af kvinderne havde født inden for fire

timer). Det bemærkes, at ikke alle patienter blev overvåget i henhold til studiets protokol, og at overvågningen således var suboptimal. I NICE guideline 2015 anbefales monitorering af vitale parametre (BT, P, RF og reflekser (f.eks. patellarrefleks)) hver fjerde time.² Ved udvikling af oliguri (timediurese < 25 ml/t) skal disse patienter monitoreres oftere og evt. reduceres i dosis. Samme guideline anbefaler, at der benyttes samme materielle overvågningsprotokol ved benyttelse af MgSO₄ for neuroprotektion som ved præeklamsi. UpToDate anbefaler monitorering af den fødende hver 1.-2. time.³ Ved mindste tegn på nedsat nyrefunktion anbefales det, at monitorering af vitale parametre suppleres med måling af serum-magnesium. I DSOG guideline vedr. *Præeklamsi- og hypertension* 2018 anbefales monitorering af senereflekser, diurese og RF hver 2. time.⁴ Der henvises i øvrigt til GRADE profil fra PICO 6.

Søgestrategi

Kilde	Søgestreng/søgestrategi	Dato
Pubmed	1) "magnesium sulfate on neuroprotection" AND "preterm labour" AND "maternal outcomes". 2) "Antenatal magnesium sulfate" AND "fetal neuroprotection" AND "preterm infants". 3) "Fetal neuroprotection" AND "Magnesium sulphate" AND "Preterm birth" AND "Implementation guideline". Afgrænset til: "human" samt publikationer inden for seneste 10 år.	1. Oktober 2019
UpToDate	"Management of preeclampsia"	1. Oktober 2019
Andre	Der er foretaget direkte søgning på DSOGs nyeste <i>Præeklamsi og Hypertension- guideline, Sandbjerg 2018</i> , samt nyeste NICE guideline, <i>Preterm Labour and Birth, Full Guideline. 2015</i> . Yderligere er der søgt direkte på referencer som benyttes i NICE-guideline 2015: <i>Crowther 2003, Marret2007, Rouse 2008</i> .	

Referencer

1. Bouet P, Brun S, Madar H, Baisson A, Courtay V, Gascoin-lachambre G, et al. Implementation of an antenatal magnesium sulfate protocol for fetal neuroprotection in preterm infants. *Nat Publ Gr.* 2015;(August):1–8.
2. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Preterm labour and birth [Internet]. [cited 2018 Oct 3]. p. 27–8. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25/resources/preterm-labour-and-birth-pdf-1837333576645>

3. UpToDate. Preeclampsia: Management and prognosis [Internet]. [cited 2019 Dec 16]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-management-and-prognosis?search=preeclampsia&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
4. DSOG guideline. Hypertension og præeklamsi [Internet]. [cited 2019 Dec 16]. Available from: <https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/5bac84e7652dea0a1b5fb489/1538032877105/180924+PE-guideline-final+sandbjerg.pdf>

PICO 8: Er der kontraindikationer for indgift af MgSO₄-behandling?

Population: kvinder i truende præterm fødsel

Intervention: MgSO₄-behandling iv.

Comparison: Ingen behandling

Outcome: Maternelle og føtale adverse outcomes

Baggrund for valg af spørgsmål:

Det er relevant at overveje eventuelle bivirkninger hos den gravide, der behandles ”by proxy” med et potent stof som MgSO₄ for at give neuroprotektion af fostret.

Anbefaling:

√ Vanlige kontraindikationer for MgSO₄ bør følges: AV-blok, myastenia gravis, kendte kardielle overledningsforstyrrelser hos fostret. (⊕⊕⊖⊖)

√ Ved GFR ≤30 ml/min gives kun MgSO₄ som bolus. Der gives ikke vedligeholdelsesdosis. (⊕⊖⊖⊖)

√ MgSO₄ bør anvendes med skærpet opmærksomhed ved GFR mellem 30 og 90 ml/min. (⊕⊖⊖⊖)

Gennemgang af evidens:

MgSO₄ er en veletableret behandling til gravide med svær præeklamsi.¹ Der er ved litteraturgennemgang ikke fundet ny evidens, der indikerer behov for ændring i maternelle kontraindikationerne overfor MgSO₄ listet i DSOGs Guideline fra 2018 omhandlende præeklamsi.² Da behandlingen for neuroprotektion stræber mod bedring af fosterets outcome bør tilstande med kendte føtale ledningsforstyrrelser dog også betragtes som kontraindikation.

Både AV-blok og myastenia gravis indebærer risiko for svære komplikationer selv ved serum-magnesiumniveau indenfor det terapeutiske niveau (2 – 3,5 mmol/l).² Magnesium udskilles næsten udelukkende via nyrerne, hvorved normalområdet på 0,7-1,1mmol/l opretholdes. Nyreinsufficiens giver risiko for symptomgivende hypermagnesiæmi ved parenteralt tilført MgSO₄.

Svær kronisk nyreinsufficiens (GFR \leq 30 mL/min svarende til serum-kreatinin hos kvinder på ca. 200 mikromol/L) er ifølge promedicin kontraindikation for behandling med MgSO₄, mens der tilrådes forsigtig administration med tæt monitorering ved GFR mellem 30 og 90 mL/min (svarende til serum-kreatinin mellem 75 og 200 mikromol/L).³

Anbefalingerne ved let til moderat nyreinsufficiens varierer mellem de forskellige guidelines. Således anbefaler ACOG i deres guideline om præeklamsi, at vedligeholdelsesdosis ved mild nyreinsufficiens (serum-kreatinin 88-133 μ mol/l eller oliguri \leq 120 ml/4 timer) reduceres fra 2 g/t til 1g/t.⁴ UpToDate anbefaler ved nyreinsufficiens med serum-kreatinin over 88 mikromol/L (GFR < 75 mL/min), at der kun gives MgSO₄ som bolus, og at vedligeholdelsesdosis undlades.⁵

Arbejdsgruppens overvejelser

Det er vigtigt at gøre sig klart, at ønsket om at behandle fostret med mulighed for neuroprotektion, indebærer en samtidig behandling af den i mange tilfælde raske gravide med deraf følgende risiko for bivirkninger af varierende grad. Endnu vigtigere er det at undgå at nyresyge kvinders tilstand forværres i forsøget på at beskytte det ufødte barn. Vi har i samråd med repræsentant fra nefrologisk side valgt at tillade bolus selv ved svær nyreinsufficiens, da fordelingsvolumen er uændret og bestemmende for niveauet af s- Mg. For let til moderat nyreinsufficiens GFR 30-90 mL/min anbefales skærpet opmærksomhed med specielt fokus på diureser og evt. supplerings med p-Mg til vurdering af indikation for seponering/dosisreduktion.

Søgestreng

Database	Søgestrategi	Dato	Hits
MEDLINE	Contraindication* AND ("magnesium sulfat"[MeSH Terms] OR magnesium sulfat [Text Word] OR Magnesium Sulphate [Text Word])	1. oktober, 2019	42

Er der kontraindikationer for indgift af MgSO₄-behandling?

Patient or population: Kvinder I truende for tidlig fødsel, der er i behandling med MgSO₄ som neuroprotektion.

Intervention: MgSO₄ iv

Comparison: Ingen behandling

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)		Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
			Difference		
Maternelle og føtale adverse outcomes № of participants: (0 studies)		NA		⊕⊖⊖⊖ Very low	Der foreligger ingen studier, der besvarer spørgsmålet.

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Referencer

- Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* (London, England). 2002 Jun 1;359(9321):1877–90.
- DSOG guideline. Hypertension og præeklamsi [Internet]. [cited 2019 Dec 16]. Available from: <https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/5bac84e7652dea0a1b5fb489/1538032877105/180924+PE-guideline-final+sandbjerg.pdf>
- Promedicin. Magnesiumsulfat [Internet]. [cited 2019 Dec 16]. Available from: <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/3448>
- ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2019;133(1):e1–25.
- UpToDate. Neuroprotective effects of in utero exposure to magnesium sulfate [Internet]. [cited 2019 Dec 16]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/neuroprotective-effects-of-in-utero-exposure-to-magnesium-sulfate?search=magnesium sulfate for neuroprotection&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/neuroprotective-effects-of-in-utero-exposure-to-magnesium-sulfate?search=magnesium%20sulfate%20for%20neuroprotection&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

PICO 9: Hvornår skal antidoten calcium gluconat gives?

Population: kvinder i truende præterm fødsel, der behandles med i.v. MgSO₄

Intervention: Calcium gluconat ved symptomer på MgSO₄ overdosering

Comparison: Ingen behandling

Outcome: Bedring af forgiftningssymptomer hos mor

Baggrund for valg af spørgsmål

Det er vigtigt at kende til den korrekte behandling af forgiftning med MgSO₄, særligt når udbredelsen af MgSO₄ udbredes til en større patientskare end tidligere.

Anbefaling

√ Det anbefales at give calcium gluconat som antidot ved svære symptomer på MgSO₄ overdosering (muskelparalyse, somnolens, apnø, koma, EKG-forandringer og hjertestop). (⊕⊕⊕⊕)

√ Det anbefales at give calcium gluconat som antidot ved milde symptomer på MgSO₄ overdosering (maternel bradykardi, hypotension og respirationsdepression), hvis seponering af MgSO₄ ikke medfører umiddelbar bedring af symptomerne. (⊕⊕⊕⊕)

√ Calcium gluconat dosering: 1000 mg svarende til 10 ml (2,26 mmol calcium). Bør gives langsomt i.v. over fem minutter. (⊕⊕⊕⊕)

√ Anæsthesien bør orienteres, når calcium gluconat behandling overvejes. Der må tages stilling til om behandlingen skal gives på opvågningen eller intensiv (⊕⊕⊕⊕)

Gennemgang af evidens

Vi fandt ingen litteratur i Pubmed, som omhandler spørgsmålet, herunder heller ikke nationale kliniske guidelines (NICE, WHO) eller Cochrane reviews. Der tages ikke stilling til spørgsmålet i de RCTs, der undersøger en mulig neuroprotektiv effekt ved præterme fødsler. UpToDate gennemgår anvendelse af calcium gluconat som antidot ved hypermagnesæmi som følge af MgSO₄ overdosering ved behandling af præeklamsi.^{1,2}

Ved forgiftning med MgSO₄ og deraf følgende svær hypermagnesæmi er der risiko for alvorlige komplikationer for den gravide, og behandling med calcium gluconat kan være livreddende. Calcium gluconat gives når seponering af MgSO₄ og behandling med isotonisk NaCl og loop diuretika (furosemid) ikke har tilstrækkelig effekt på serum-magnesiumniveauet og i ventetiden på dialyse for svær hypermagnesæmi.² Calcium gluconat bør gives for at ophæve alvorlige neuromuskulære manifestationer (dvs. muskelparalyse, somnolens, respirationsdepression, apnø, koma) og kardiovaskulære manifestationer (dvs. bradykardi, overledningsforstyrrelser, hypotension og hjertestop).³

Calcium gluconat kan i sig selv medføre bivirkninger, især ved for hurtig indgift, herunder vasodilatation, bradykardi, arytmie, synkope og hjertestop. Desuden medfører subkutan spild vævsnekrose.⁴

Calcium gluconat anvendes som antidot ved MgSO₄ overdosering med følgende dosering: 1000 mg svarende til 10 mL, der gives langsomt over fem minutter.⁵

Arbejdsgruppens overvejelser

Der foreligger kun sparsom evidens. Ved svære symptomer på overdosering gives calcium gluconat så hurtigt som muligt. Milde symptomer vil ofte foretage sig hurtigt efter seponering af MgSO₄, hvorfor det er rimeligt at afvente med calcium gluconat. Ved indgift af calcium gluconat bør skop-monitorering, dialyse og mulighed for genoplivning overvejes.

Database	Søgestrategi	Dato	Hits
MEDLINE	Calcium gluconat AND ("magnesium sulfate"[MeSH Terms] OR magnesium sulfate [Text Word] OR Magnesium Sulphate [Text Word])	1. oktober, 2019	66

Relevante artikler blev efterfølgende udvalgt først på "abstraktniveau" og dernæst på "full-text-niveau". I alt en artikel er læst på full-text niveau.

Summary of findings:

Hvornår skal antidoten calcium gluconat gives?

Patient or population: Kvinder i truende for tidlig fødsel, der er i behandling med MgSO₄ som neuroprotektion.

Intervention: Calcium gluconat ved svære symptomer på MgSO₄ overdosering

Comparison: Calcium gluconat ved milde symptomer på MgSO₄ overdosering

Outcome No of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)		Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
			Difference		
Fetal surveillance during MgSO ₄ infusion No of participants: (0 studies)		NA		⊕⊕⊕⊕ Very low	Der foreligger ingen studier, der besvarer spørgsmålet.

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Referencer

1. UpToDate. Preeclampsia: Management and prognosis [Internet]. [cited 2019 Dec 16]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-management-and-prognosis?search=preeclampsia&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
2. UpToDate. Causes, symptoms, and treatment of hypermagnesemia [Internet]. [cited 2019 Dec 16]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/causes-symptoms-and-treatment-of-hypermagnesemia?search=hypermagnesemia&source=search_result&selectedTitle=1~116&usage_type=default&display_rank=1
3. Mordes JP, Wacker WE. Excess magnesium. *Pharmacol Rev.* 1977 Dec;29(4):273–300.
4. Pacheco Compañía FJ, Midón Míguez J, de Toro Santos FJ. Lesions Associated With Calcium Gluconate Extravasation: Presentation of 5 Clinical Cases and Analysis of Cases Published. *Ann Plast Surg.* 2017 Nov;79(5):444–9.
5. Promedicin. Calciumgluconat [Internet]. [cited 2019 Dec 16]. Available from: <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/5940>

PICO 10: Bedrer kontinuerlig CTG-overvågning under maters MgSO₄ infusion fosterets outcome?

Population: Fostre der bæres af kvinder i aktiv MgSO₄ behandling som neuroprotektion

Intervention: Kontinuerlig CTG

Comparison: Intermitterende CTG/auskultation eller ingen overvågning

Outcome: CP, mortalitet, IVH

Baggrund for valg af spørgsmål

Det er relevant at undersøge, om MgSO₄, som er et potent stof, der passerer placenta, giver anledning til ændringer i fosterets tilstand, og i sig selv indikerer overvågning.

Anbefaling

√ MgSO₄ administration giver ikke i sig selv grund til overvågning med CTG. (⊕⊕⊕⊕)

Gennemgang af evidens

Vi fandt sparsom litteratur omhandlende risikoen for fosteret ved MgSO₄ administration med indikationen neuroprotektion. Det er velkendt, at MgSO₄ passerer placenta, og den føtale serum-MgSO₄ værdi stiger samtidig med den materielle værdi.¹ Det er derfor klinisk relevant at vide, om MgSO₄ har betydning for fosterets hjertefrekvens og dermed påvirker CTG. Der foreligger en enkelt RCT fra 2010, hvor man randomiserede 38 kvinder i truende for tidlig fødsel i GA 24-31 til MgSO₄ eller placebo, 18 kvinder fik MgSO₄ og 20 fik placebo.² Formålet med MgSO₄ indgift var neuroprotektion. Populationen udgik fra studiet foretaget af Rouse,³ som er beskrevet under PICO 1. Man foretog Doppler flowmåling i arteria cerebri media samt måling af den føtale hjertefrekvens. Der var ingen signifikant forskel i flowet i arteria cerebri media i de to grupper, men hjertefrekvensen i MgSO₄ gruppen var signifikant lavere end i placebo-gruppen.

DSOG-guidelinen 'præterm fosterovervågning' fra 2019 beskriver hvilke CTG-forandringer, der generelt ses ved MgSO₄ administration.⁴ De fleste undersøgelser er meget små og af ældre dato, og årsagen til MgSO₄ behandling i studierne er hyppigst tokolyse, men også præeklampsi, krampeprofylakse og antihypertensiv behandling. Der foreligger to reviews om CTG efter MgSO₄ behandling, begge er beskrevet i guidelinen.^{5,6} Guidelinen konkluderer, at man kan se let nedsat

basislinje, let nedsat variabilitet samt færre accelerationer under MgSO₄ indgift. Ingen af forandringerne er fundet at påvirke barnets outcome.

Ingen af de seks RCT omhandlende MgSO₄ som neuroprotektion beskrev, om der var foretaget overvågning under MgSO₄ administration,^{3,7-11} og spørgsmålet om, hvorvidt man bør monitorere med CTG under MgSO₄ behandling besvares heller ikke i UpToDate eller i nationale, kliniske guidelines.

Arbejdsgruppens overvejelser:

Der foreligger ikke sufficient evidens til at besvare spørgsmålet.

Balancen mellem effekt og skadevirkninger: Kontinuerlig CTG under MgSO₄ administration kan muligvis give anledning til unødigt bekymring, idet CTG forandres, som beskrevet ovenfor, uden at det påvirker barnets outcome.

Værdier og præferencer: Der er formentlig ikke store variationer i kvindernes holdning til CTG under MgSO₄ indgift.

Andre overvejelser: Kvinder i truende for tidlig fødsel overvåges som regel i forvejen med CTG for at monitorere ve-aktivitet og fostrets tilstand. MgSO₄ i sig selv giver ikke grund til overvågning. Man kan med fordel vurdere CTG forud for MgSO₄ indgift, så de overfor beskrevne forandringer i CTG ved MgSO₄ administration kan tilskrives medicinen, og ikke fosterets reelle tilstand. Kortikosteroider kan give samme forandringer på CTG som MgSO₄, og det kan være svært at skelne disse fra tegn på et truet foster.

Søgestrategi

Database	Søgestrategi	Dato	Hits
MEDLINE	("magnesium sulfate"[MeSH Terms] OR magnesium sulfate[Text Word] OR Magnesium Sulphate[Text Word]) AND ("obstetric labor, premature"[MeSH Terms] OR premature labor[Text Word] OR "premature birth"[MeSH Terms] OR premature birth[Text Word] OR preterm [Text Word]) OR "preterm birth"[MeSH Terms] OR preterm birth[Text Word]) AND ("fetal monitoring"[MeSH Terms] OR "fetal monitoring"[Text Word]OR "fetal surveillance"[Text Word] OR "cardiotocography"[MeSH Terms] OR cardiotocography [Text Word] OR flow [Text Word]) Søgningen er begrænset til "humans"	1. oktober, 2019	307

Relevante artikler blev efterfølgende udvalgt først på ”abstraktniveau” og dernæst på ”full-text-niveau”. I alt tre artikler er læst på full-text niveau.

Summary of findings:

Bedrer kontinuerlig CTG overvågning under maters MgSO₄ infusion fosterets outcome?

Patient or population: Fostre under antenatal MgSO₄ behandling

Intervention: Kontinuerlig CTG

Comparison: Ingen overvågning

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)		Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
			Difference		
Fetal surveillance during MgSO ₄ infusion № of participants: (0 studies)		NA		⊕⊕⊕⊕ Very low	Der foreligger ingen studier, der besvarer spørgsmålet.

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Referencer

- Chesley LC. Parenteral magnesium sulfate and the distribution, plasma levels, and excretion of magnesium. Am J Obstet Gynecol. 1979 Jan 1;133(1):1–7.
- Twickler DM, McIntire DD, Alexander JM, Leveno KJ. Effects of magnesium sulfate on preterm fetal cerebral blood flow using Doppler analysis: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2010 Jan;115(1):21–5.
- Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. N Engl J Med. 2008 Aug 28;359(9):895–905.
- Fosterovervågning. Available from: <https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/5ca0ff418165f5e47dc8029a/1554055020841/Pr%25c3%25a6term%2520fosteroverv%25c3%25a5gning.endelig..docx.pdf>
- Verdurmen KMJ, Hulsenboom ADJ, van Laar JOEH, Oei SG. Effect of tocolytic drugs on fetal heart rate variability: a systematic review. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017 Oct;30(20):2387–94.

6. Nensi A, De Silva DA, von Dadelszen P, Sawchuck D, Synnes AR, Crane J, et al. Effect of magnesium sulphate on fetal heart rate parameters: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014 Dec;36(12):1055–64.
7. Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V, Eurin D, Lévêque C, Hellot M-F, et al. Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled PREMAG trial*. *BJOG.* 2007 Mar;114(3):310–8.
8. Duley, L TMTFSC group. The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for women at 2 years. *BJOG.* 2007;114(3):300–9.
9. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR. Effect of Magnesium Sulfate Given for Neuroprotection Before Preterm Birth: A Randomized Controlled Trial. *Jama.* 2003;290(20):2669–76.
10. Mittendorf R, Dambrosia J, Pryde PG, Lee K-S, Gianopoulos JG, Besinger RE, et al. Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Jun;186(6):1111–8.
11. Wolf HT, Brok J, Greisen G, Henriksen TB, Salvig JD, Pryds O, Hedegaard M, Weber T, Hegaard HK, Pinborg A, Huusom L, MASP research group X. Antenatal magnesium sulphate for prevention of cerebral palsy and death in infants born preterm: a double-blind, randomised, placebo-controlled, multi-centre trial. *Forthcomni.*

Neonatal vinkel

Vedrørende den neuroprotektive effekt ved truende for tidlig fødsel i forskellige gestationsaldrer (se øvrige afsnit) er særligt den beskyttende effekt overfor CP hos barnet belyst i klinisk kontrollerede undersøgelser. Hvorvidt der er en interaktion mellem behandling og GA er ikke helt klart og NNT afhænger af forekomsten af CP, som falder markant med stigende GA. Der er relativt få beskrivelser af de potentielle bivirkninger, som behandlingen kan medføre hos barnet. I et Cochrane review undersøges mulige overvejende umiddelbare bivirkninger ved antenatal MgSO₄-behandling, herunder hypermagnesæmi, hyporefleksi, dårlig sutteevne, behov for respiratorisk støtte, intraventrikulær hæmorragi, periventrikulær leucomalaci, lav Apgar score, behov for ventilation ved fødslen, kramper, hypotoni, kronisk lungesygdom, behov for steroidbehandling, vækstparametre i toårsalderen samt uddannelsesniveau.¹ Man fandt et mindre udtalt behov for ventilation ved fødslen hos de børn, hvis mødre var behandlet med MgSO₄ i forhold til placebo. Herudover var der ikke forskel på frekvensen af de ovennævnte mellem de to grupper. I to mindre observationelle undersøgelser, hvor man undersøgte sammenhænen mellem antenatal MgSO₄ og neonatale gastrointestinale komplikationer (nekrotiserende enterocolitis og spontan tarmperforation), sås en overhyppighed blandt børn af mødre behandlet med MgSO₄.^{2,3} Resultaterne tydede desuden på, at der bør være særlig opmærksomhed rettet mod børn født før uge 26. En enkelt undersøgelse har studeret sammenhængen mellem antenatal MgSO₄ og risikoen for hæmodynamisk betydende persisterende ductus arteriosus.⁴ Man fandt en mulig sammenhæng, dog ikke statistisk signifikant. I en randomiseret undersøgelse af 396 børn født før uge 28 fandt man desuden, at chorioamnionitis hos mater udligner den gavnlige effekt af MgSO₄.⁵

Samlet set er veldimensionerede undersøgelser af sammenhængen mellem brug af antenatal MgSO₄ ved truende præterm fødsel og mulige bivirkninger hos barnet sparsomme, specielt hvis barnet fødes før uge 26. Ved indførelse af antenatal MgSO₄ til kvinder i truende for tidlig fødsel før uge 32 bør man være særligt opmærksom på journalføringen og kodning så mulige sjældne og mere langsigtede bivirkninger hos barnet vil kunne undersøges. Det anbefales, at MgSO₄-behandlingen registreres med en behandlingskode i relevante nationale registre med tidsangivelse for behandlingen.

Referencer

1. 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 Jan 21;(1):CD004661.

2. Kamyar M, Clark EAS, Yoder BA, Varner MW, Manuck TA. Antenatal Magnesium Sulfate, Necrotizing Enterocolitis, and Death among Neonates < 28 Weeks Gestation. *AJP Rep.* 2016 Mar;6(1):e148-54.
3. Rattray BN, Kraus DM, Drinker LR, Goldberg RN, Tanaka DT, Cotten CM. Antenatal magnesium sulfate and spontaneous intestinal perforation in infants less than 25 weeks gestation. *J Perinatol.* 2014 Nov;34(11):819–22.
4. Qasim A, Jain SK, Aly AM. Antenatal Magnesium Sulfate Exposure and Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants. *AJP Rep.* 2019 Oct;9(4):e353–6.
5. Kamyar M, Manuck T, Stoddard G, Varner M, Clark E. Magnesium sulfate, chorioamnionitis, and neurodevelopment after preterm birth. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2015;n/a-n/a.

Patientinformation

Hvorfor skal jeg behandles med magnesium sulfat?

Magnesium sulfat indgår som en del af den standardbehandling, man tilbyder kvinder i truende for tidlig fødsel før uge 32. Når man bliver født for tidligt, er der større risiko for at udvikle en hjerneskade, end hvis man bliver født til terminen. Flere undersøgelser har vist, at magnesium sulfat kan nedsætte risikoen for udvikling af spasticitet som følge af en hjerneskade hos de for tidlig fødte børn.

Hvem bliver tilbudt behandling?

Kvinder i truende for tidlig fødsel før uge 32 tilbydes behandling med magnesium sulfat med mindre der er sygdomme hos kvinden, der umuliggør behandling.

Hvordan foregår behandlingen?

Behandlingen med magnesium sulfat gives i et drop i en blodåre i hånden eller armen. Behandlingen varer i 24 timer eller indtil du har født. Hvis du alligevel ikke føder inden for 24 timer, afbrydes behandlingen.

Hvordan virker magnesium sulfat?

Magnesium sulfat transporteres fra dit blod videre til moderkagen og derfra videre til dit ufødte barn gennem navlesnoen. Magnesium sulfat virker på det ufødte barns hjerne gennem påvirkning af hjernecellerne.

Er der bivirkninger ved behandlingen?

Der er risiko for, at du vil opleve bivirkninger i form af varmekøbsfølelse, kvalme og opkastning, svimmelhed, hjertebanken, mundtørhed, træthed samt kortvarige smerter i armen, når medicinen løber ind i droppet. Dette kan være meget generende, men det er ikke farligt og alle gener forsvinder, når behandlingen afsluttes. Der er en lille risiko for, at du kan få vejrtrækningsbesvær og for lavt

blodtryk. Du vil derfor få målt puls, blodtryk, respirationsfrekvens og få kontrolleret at du har tilstrækkelig vandladning.

Er det farligt for barnet?

Nej. Intet tyder på, at behandlingen er farlig for barnet. Tværtimod gives behandlingen for at sikre dit barn den bedste prognose.

Appendiks

Tabel S1: Oversigt over eksisterende guidelines om antenatal MgSO₄ som neuroprotektion. Committee Opinions fra USA er ikke medtaget, da der ikke er tale om egentlige guidelines. Frit efter: "Table 2: Guideline recommendations", Jayaram et al, *Antenatal magnesium sulfate for fetal neuroprotection: a critical appraisal and systematic review of clinical practice guidelines*, *J Perinat Med.* 2019 Apr 24;47(3):262-269

	Australien/NZ	Belgien	Canada	Frankrig	Irland	Storbritannien	WHO
Anbefaler MgSO ₄ ved præterm fødsel	+	+	+	+	+	+	+
Øverste grænse, GA (uger)	29+6	31+6	33+6	31+6	31+6	33+6	31+6
Præterm fødsel af alle årsager	+	-	+	+	-	-	-
Dosis (bolus + vedligeholdelsesdosis)	4 g + 1 g/t	-	4 g + evt. 1 g/t	4 g + 1 g/t	4 g + 1 g/t	4 g + 1 g/t	Evidens mangler
Varighed	24 timer el. indtil fødsel	Max 24 timer	24 timer el. indtil fødsel	12 timer el. indtil fødsel	24 timer el. indtil fødsel	24 timer el. indtil fødsel	-
Pluralitet	Alle	-	-	Alle	-	-	Alle
Rescue-bolus	+	-	Nej	-	+	-	-
Overvågning af mor	+	-	+	-	+	+	-

Magnesium sulfate as neuroprotection in preterm birth

The guideline was approved by DSOG (Danish Society of Obstetrics and Gynecology) in spring, 2020.

Members of the working group:

Noor Al-Saudi, Lene Drasbek Huusom, Zenia Leegaard Funch Jensen, Rikke Krabek, Ulla Birgitte Christiansen, Cecilie Lapirtis, Mads Langager Larsen, Annette Wind Olesen, Berit Woetmann Pedersen, Dorthe Thisted, Hanne Trap Wolf, Tine Brink Henriksen (pediatrician), Frederikke Kasper (pediatrician), Anne-Cathrine Viuff (pediatrician) and Mette Brimnes Damholt (nephrologist)

Correspondence: Hanne Trap Wolf, hanne.wolf@regionh.dk

Summary of clinical recommendations:

- ↑↑ MgSO₄ should be used as neuroprotection at imminent risk for preterm birth as it decreases the risk of cerebral palsy in the child. (⊕⊕⊕⊕)
- ↑↑ MgSO₄ should be offered women at imminent risk for preterm birth at gestational age 24+0 to gestational age 31+6. (⊕⊕⊕⊖)
- √ MgSO₄ can be offered women at imminent risk for preterm birth from gestational age 23+0 to GA 23+6 if consensus exist between the parents, obstetricians and neonatologists. (⊕⊖⊖⊖)
- ↑ Treatment with MgSO₄ should be considered in case of PPRM and contractions and expected delivery within 24 hours, in case of preterm contractions and expected delivery within 24 hours, and in case of expected delivery within 24 hours due to other causes, e.g. IUGR). (⊕⊕⊕⊖)
- ↑ MgSO₄ should be received as a loading dose infused over 20 minutes, followed by a maintenance dose of one gram/hour until delivery or for a maximum of 24 hours. (⊕⊕⊖⊖)

- ↓ If delivery does not occur within 24 hours, an extra bolus of MgSO₄ is not recommended as a standard treatment. (⊕⊕⊖⊖)
- ↑↑ Maternal side effects due to MgSO₄ are generally mild and should not prevent the women from receiving the treatment. (⊕⊕⊖⊖)
- √ Contraindications for MgSO₄ are atrioventricular block, myasthenia gravis, and known fetal conduction system abnormalities. (⊕⊕⊖⊖)
- √ If GFR ≤30 mL/min, MgSO₄ should only be infused as a loading dose. Treatment with maintenance dose is not recommended. (⊕⊖⊖⊖)
- √ If GFR = 30-90 mL/min, MgSO₄ should be infused with extra caution. (⊕⊖⊖⊖)
- ↑ Healthy women, who are treated with MgSO₄ as neuroprotection, should have their vitals (blood pressure, pulse, respiratory rate and urine output) monitored when the treatment is started, after two hours and thereafter every 4th hour. (⊕⊕⊖⊖)
- √ It is recommended to administer calcium gluconate (1000 mg ~ 10 mL (2,26 mmol calcium) in case of magnesium intoxication. (⊕⊖⊖⊖) This should be managed in close cooperation with the anesthesiologic department.
- √ MgSO₄ is not in itself an indication for continuous CTG monitoring. (⊕⊖⊖⊖)