GÖTEBORGS UNIVERSITET

VÄSTRA GÖTALANDSREGIONEN
SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

Neuroprofylax med $MgSO_4$: vetenskaplig uppdatering och nationella riktlinjer

HENRIK HAGBERG

Terapeutisk användning av $MgSO_4$ inom obstetrik/ perinatalmedicin

- Eklampsi-profylax
- Tokolys (?)
- Obstetrisk analgesi/ anestesi
- Neuroprotektion av nyfödda barnet vid hypoxisk-ischemisk encefalopati (?)
- Neuroprotektion av fostret vid hotande förtidsbörd

Antenatalt $MgSO_4$ och IVH /CP hos barnet

- IVH var lägre hos barn där föderskan erhållit Mg (4.4%) jämfört med 18.9% I kontroller (Kuban et al. J Child Neurol 7:70,1992).
- I en retrospektiv kohortstudie av barn med födelsevikter <1500 g var risken för medelsvår/svår CP signifikant lägre i gruppen där föderskan erhållit $MgSO_4$ antingen för tokolys eller eklampsi-profylax (OR 0.14; 0.05-0.51) !! (Nelson & Grether Pediatrics 95:263, 1995)

Assessing the neuroprotective benefits for babies of antenatal magnesium sulphate: An individual participant data meta-analysis

PLOS Medicine
2017;14:e1002398.

Caroline A. Crowther[1,2]*, Philippa F. Middleton[2,3], Merryn Voysey[4], Lisa Askie[5], Lelia Duley[6], Peter G. Pryde[7], Stéphane Marret[8,9], Lex W. Doyle[10,11,12], for the AMICABLE Group[¶]

Table 6. Cerebral palsy (as defined by trialists)* (all trials).

Trial	$MgSO_4$	Control	Relative risk	95% confidence interval
ACTOMgSO$_4$ [9]	36/533 (6.8%)	42/513 (8.2%)	0.83	0.54–1.28
PREMAG [10]	22/313 (7.0%)	30/293 (10.2%)	0.68	0.40–1.17
MAGNET [11]	3/60 (5.0%)	3/62 (4.8%)	1.03	0.22–4.94
MAGPIE [12]	2/236 (0.8%)	5/255 (2.0%)	0.43	0.08–2.21
BEAM [13]	43/1,133 (3.8%)	77/1,203 (6.4%)	0.59	0.41–0.86
Overall[†]	106/2,275 (4.7%)	157/2,326 (6.7%)	0.68	0.54–0.87

NNT 42 kvinnor måste behandlas för att förhindra att 1 barn får CP

Magnesium sulphate for fetal neuroprotection at imminent risk for preterm delivery: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis

HT Wolf,[a] LD Huusom,[a] TB Henriksen,[b,c] HK Hegaard,[d] J Brok,[e] A Pinborg[f]

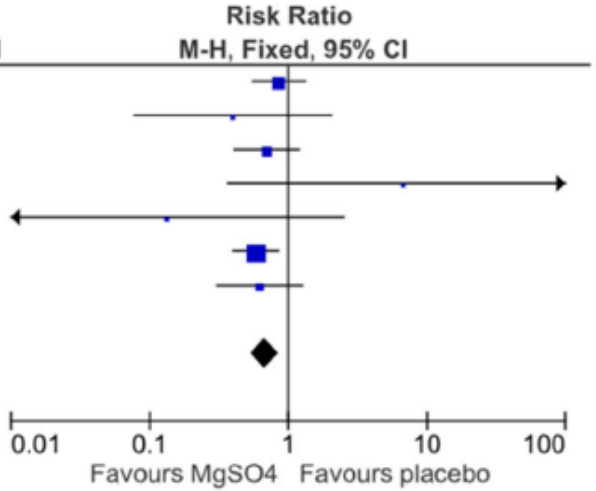
BJOG 2020; 127:1180–1188.

1. Cerebral palsy (any)

Study or Subgroup	Magnesium sulphate Events	Magnesium sulphate Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Crowther, 2003	36	629	42	626	24.3%	0.85 [0.55, 1.31]
Magpie, 2006	2	798	5	795	2.9%	0.40 [0.08, 2.05]
Marret, 2006	22	352	30	336	17.7%	0.70 [0.41, 1.19]
Mittendorf (a), 2002	3	30	0	29	0.3%	6.77 [0.37, 125.65]
Mittendorf (b), 2002	0	55	3	51	2.1%	0.13 [0.01, 2.51]
Rouse, 2008	41	1188	74	1256	41.6%	0.59 [0.40, 0.85]
Wolf, 2020	12	343	19	337	11.1%	0.62 [0.31, 1.26]
Total (95% CI)		**3395**		**3430**	**100.0%**	**0.68 [0.54, 0.85]**
Total events	116		173			

Heterogeneity: Chi² = 5.73, df = 6 (P = 0.45); I² = 0%

Test for overall effect: Z = 3.33 (P = 0.0009)



NNT 51 kvinnor måste behandlas <32 veckor för att förhindra att 1 barn får CP

GRADE – värdering av evidensstyrka

$MgSO_4$ compared to Placebo for prevention of cerebral palsy

Patient or population: neuroprotection

Setting: Multinational

Intervention: $MgSO_4$

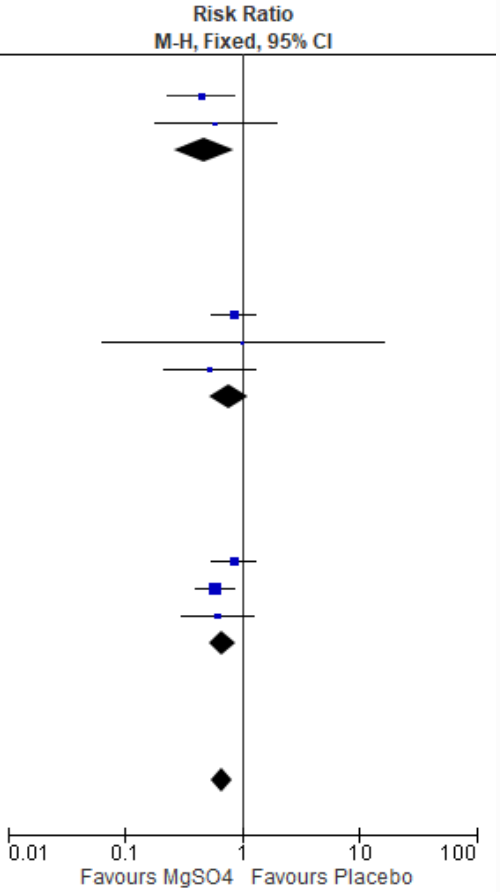
Comparison: Placebo (NaCl)

Wolf et al. BJOG 2020; 127:1180–1188

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	Comments
		Placebo	$MgSO_4$	Difference		
Cerebral palsy № of participants: 6825 (6 RCTs)	**RR 0.68** (0.54 to 0.85)	5.0%	**3.4%** (2.7 to 4.3)	**1.6% fewer** (2,3 fewer to 0,8 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	In addition, a trial sequential analysis confirmed the results of the meta-analysis.

Är skyddseffekten beroende av gestationsålder ?

Study or Subgroup	Magnesium sulphate Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
10.4.1 GA < 28 weeks at randomisation (moderate-severe CP)						
Rouse, 2008	12	442	30	496	12.6%	0.45 [0.23, 0.87]
Wolf, 2020	4	104	7	107	3.1%	0.59 [0.18, 1.95]
Subtotal (95% CI)		**546**		**603**	**15.7%**	**0.48 [0.27, 0.85]**
Total events	16		37			
Heterogeneity: Chi² = 0.15, df = 1 (P = 0.70); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 2.53 (P = 0.01)						
10.4.2 GA < 30 weeks at randomisation (any CP)						
Crowther, 2003	36	629	42	626	18.7%	0.85 [0.55, 1.31]
Magpie, 2006	1	140	1	142	0.4%	1.01 [0.06, 16.06]
Wolf, 2020	7	343	13	337	5.8%	0.53 [0.21, 1.31]
Subtotal (95% CI)		**1112**		**1105**	**25.0%**	**0.78 [0.53, 1.15]**
Total events	44		56			
Heterogeneity: Chi² = 0.90, df = 2 (P = 0.64); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.27 (P = 0.21)						
10.4.3 GA < 32 weeks at randomisation (any CP)						
Crowther, 2003	36	629	42	626	18.7%	0.85 [0.55, 1.31]
Rouse, 2008	41	1188	74	1256	32.0%	0.59 [0.40, 0.85]
Wolf, 2020	12	343	19	337	8.5%	0.62 [0.31, 1.26]
Subtotal (95% CI)		**2160**		**2219**	**59.3%**	**0.68 [0.52, 0.88]**
Total events	89		135			
Heterogeneity: Chi² = 1.74, df = 2 (P = 0.42); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 2.95 (P = 0.003)						
Total (95% CI)		**3818**		**3927**	**100.0%**	**0.67 [0.55, 0.82]**
Total events	149		228			
Heterogeneity: Chi² = 4.77, df = 7 (P = 0.69); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 3.89 (P = 0.0001)						
Test for subgroup differences: Chi² = 1.96, df = 2 (P = 0.38), I² = 0%						



Wolf et al. BJOG 2020; 127:1180–1188

$MgSO_4$ minskar hjärnskadan i vit substans och IVH/PVH

ORIGINAL ARTICLES

www.jpeds.com • THE JOURNAL OF PEDIATRICS

Antenatal Magnesium and Cerebral Palsy in Preterm Infants

Deborah G. Hirtz, MD[1], Steven J. Weiner, MS[2], Dorothy Bulas, MD[3], Michael DiPietro, MD[4], Joanna Seibert, MD[5], Dwight J. Rouse, MD[6], Brian M. Mercer, MD[7], Michael W. Varner, MD[8], Uma M. Reddy, MD, MPH[9], Jay D. Iams, MD[10], Ronald J. Wapner, MD[11], Yoram Sorokin, MD[12], John M. Thorp, Jr., MD[13], Susan M. Ramin, MD[14], Fergal D. Malone, MD[15], Marshall W. Carpenter, MD[16], Mary J. O'Sullivan, MD[17], Alan M. Peaceman, MD[18], Gary D. V. Hankins, MD[19], Donald Dudley, MD[20], and Steve N. Caritis, MD[21], on behalf of the *Eunice Kennedy Shriver* National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network*

167(4)83
4-9, 2015

Children born before 32 wk: most severe findings in serial ultrasound

Outcome	$MgSO_4$ (n=777); N(%)	Placebo (n=836); N(%)	aOR (95% CI)
Echodensity	10(1.3%)	28(3.3%)	0.38 (0.19-0.79)
Echolucency	26(3.3%)	46(5.5%)	0.59 (0.36-0.97)
IVH III/IV	15 (1.9%)	27(3.2%)	0.57 (0.30-1.09)
IVH II/IV	27/343 (7.9%)	41/337(12.2%)	0.58 (0.33-1.02)

Wolf et al. 2020

$MgSO_4$ minskar blödningar i lillhjärnan

Antenatal Exposure to Magnesium Sulfate Is Associated with Reduced Cerebellar Hemorrhage in Preterm Newborns

Dawn Gano, MD, MAS[1,2], Mai-Lan Ho, MD[3], John Colin Partridge, MD, MPH[2], Hannah C. Glass, MD, MAS[1,2,4], Duan Xu, PhD[5], A. James Barkovich, MD[1,2,5], and Donna M. Ferriero, MD, MS[1,2]

Table III. Clinical predictors of cerebellar hemorrhage

	Unadjusted OR* (95% CI)	*P*-value	Adjusted OR† (95% CI)	*P*-value
Very low birth weight (<1000 g)	4.12 (1.5-11.32)	.006	3.57 (0.049-14.22)	.071
Postmenstrual age at MRI, wk	1.28 (0.97-1.66)	.080	1.43 (0.97-2.09)	.064
Magnesium sulfate	0.26 (0.092-0.72)	.010	0.18 (0.049-0.65)	.009
Intubation at birth	4.13 (1.51-11.35)	.006	3.43 (0.77-15.35)	.11
Hypotension	4.17 (1.42-12.23)	.009	1.16 (0.25-5.48)	.85
PDA	3.7 (1.26-10.86)	.017	2.60 (0.59-11.5)	.21
Ventilation ≥7 d	1.058 (1.00-1.12)	.060	0.79 (0.14-4.35)	.79

J Pediatr 2016;178:68-74

“Real life” uppföljningar

- Inkluderade fall som födde ≤ 32 gestationsveckor, Rouen’s Universitetssjukhus, 2007-2015 och fr.o.m. 2010 följde man riktlinjer (4g $MgSO_4$ + 1g/h i 24 h) med $MgSO_4$; 55 av 1621 utvecklade CP och man fann en signifikant lägre CP frekvens (aOR, 0.53; 95% CI, 0.29-0.98; P = .04) i gruppen som erhållit $MgSO_4$ profylax efter korrigering för steroidanvändning och födelsetidpunkt *(Chollat et al. J Pediatr 2021;In Press*).
- Endast kvinnor som födde <28 veckor inkluderades i staten Victoria under åren 1991-92, 1997, 2005, 2016-17. CP frekvensen var 6% (11/171) hos barn födda 2016-17 (majoriteten fick MgSO4) jämfört med 12% (62/499) i kohorterna födda före 2006 (som ej erhöll profylax) (OR 0.48, 95% CI 0.25–0.94; P = 0.032). I kohorten 2016-2017 var CP frekvensen 5/125 (4%) i gruppen som erhöll $MgSO_4$ profylax jämfört med 6/46 (13%) i den icke-exponerade gruppen (OR 0.28, 95% CI 0.08–0.96; P = 0.043*) (Doyle et al. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2021; 1–6).*

Internationella Riktlinjer – antenatal MgSO4 neuroprofylax

- <34 gestationsveckor: England o Canada
- <32 gestationsveckor: Belgien, USA, Frankrike, Irland, WHO
- <30 gestationsveckor: Australien

Men flera frågetecken kvarstår…..

- CP frekvensen var signifikant lägre i $MgSO_4$ gruppen i endast 1 av 6 RCT
- Oklart vilken dos som är optimal
- Frekvensen tarmperforationer, NEC och perinatal mortalitet har tenderat att vara högre i några kohortstudier
- Otillräckliga data rörande långtidsuppföljning (>2 år).
- NNT är 42-51 för att förhindra ett fall med CP
- Verkningsmekanismerna för $MgSO_4$ är fortfarande oklara

$MgSO_4$ dos regimerna varierar i RCT studierna……

PREMAG, Marret 2006: 4 g bolus dos

ACTOMgSO4, Crowther 2003: 4g bolus + 1g/h (median 7-8 g/fall)

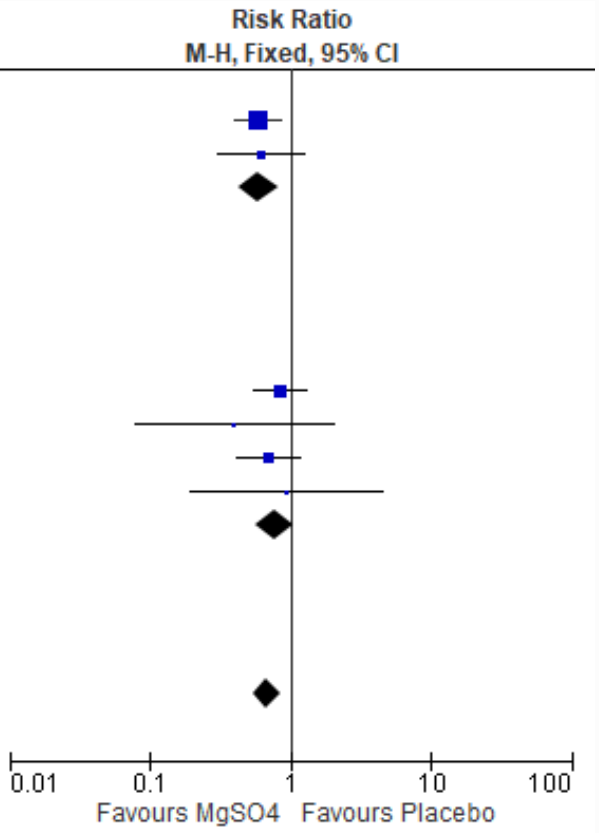
NICHD/BEAM, Rouse 2008: 6g bolus + 2g/h (median: 31.5 g/fall; vissa patienter erhöll >100g….)

Wolf et al. 2020: 5g bolus + 1g/h

Vilken bolusdos skall man ge ?

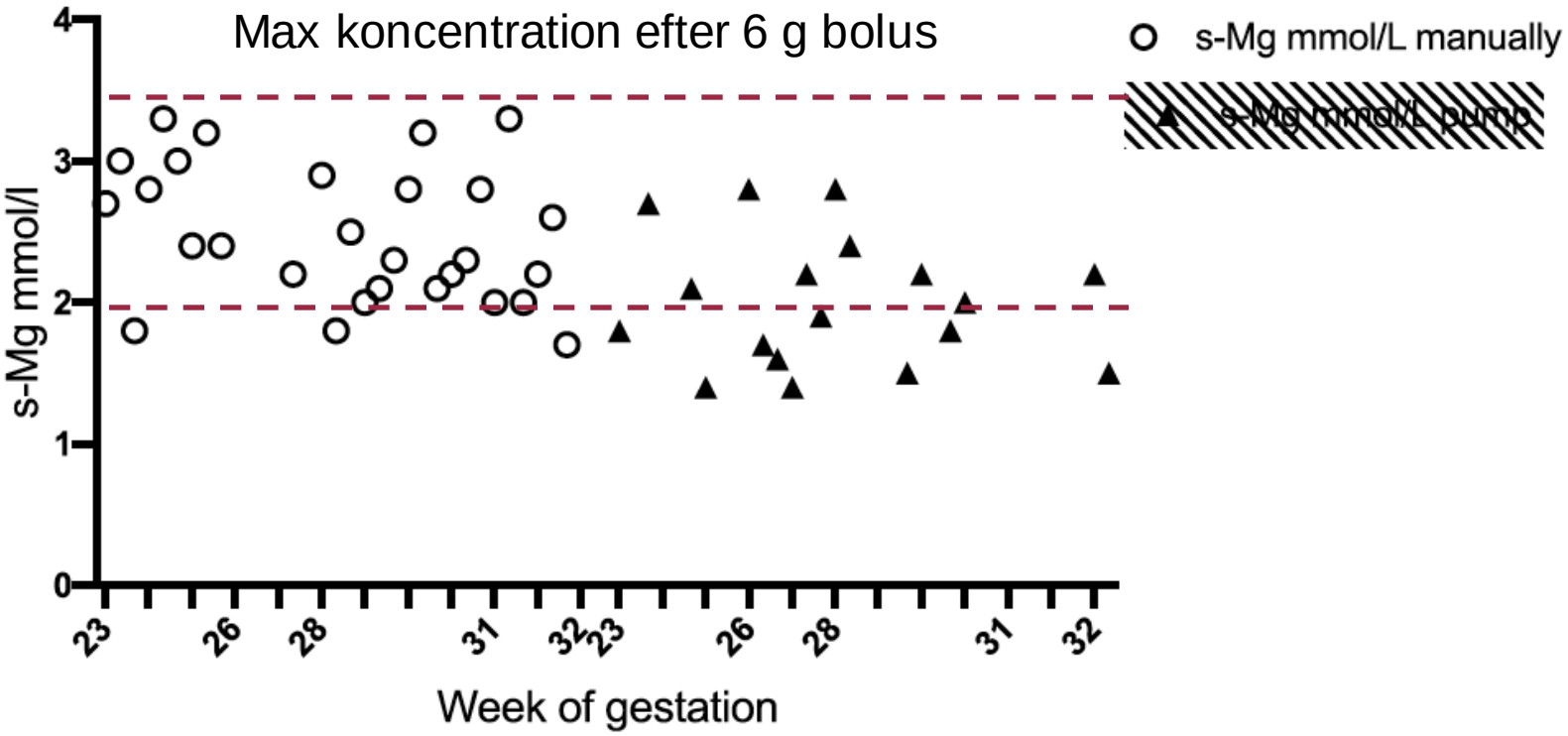
Wolf et al. BJOG 2020;127:1180–1188.

Study or Subgroup	MgSO4 Events	MgSO4 Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
9.1.1 Loading dose => 5 grams (any CP)						
Rouse, 2008	41	1188	74	1256	41.8%	0.59 [0.40, 0.85]
Wolf, 2020	12	343	19	337	11.1%	0.62 [0.31, 1.26]
Subtotal (95% CI)		**1531**		**1593**	**53.0%**	**0.59 [0.43, 0.82]**
Total events	53		93			
Heterogeneity: Chi² = 0.02, df = 1 (P = 0.89); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 3.10 (P = 0.002)						
9.1.2 Loading dose < 5 grams (any CP)						
Crowther, 2003	36	629	42	626	24.5%	0.85 [0.55, 1.31]
Magpie, 2006	2	798	5	795	2.9%	0.40 [0.08, 2.05]
Marret, 2006	22	352	30	336	17.8%	0.70 [0.41, 1.19]
Mittendorf, 2002	3	85	3	80	1.8%	0.94 [0.20, 4.53]
Subtotal (95% CI)		**1864**		**1837**	**47.0%**	**0.77 [0.56, 1.06]**
Total events	63		80			
Heterogeneity: Chi² = 1.03, df = 3 (P = 0.79); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.60 (P = 0.11)						
Total (95% CI)		**3395**		**3430**	**100.0%**	**0.68 [0.54, 0.85]**
Total events	116		173			
Heterogeneity: Chi² = 2.33, df = 5 (P = 0.80); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 3.34 (P = 0.0008)						
Test for subgroup differences: Chi² = 1.24, df = 1 (P = 0.26), I² = 19.5%						



Vilken bolusdos skall man ge ?

Jonsdotter A et al. Manuscript



Skall man ge underhållsbehandling med infusion efter bolus ?

RESEARCH ARTICLE

Assessing the neuroprotective benefits for babies of antenatal magnesium sulphate: An individual participant data meta-analysis

Caroline A. Crowther[1,2]*, Philippa F. Middleton[2,3], Merryn Voysey[4], Lisa Askie[5], Lelia Duley[6], Peter G. Pryde[7], Stéphane Marret[8,9], Lex W. Doyle[10,11,12], for the AMICABLE Group[¶]

PLOS Medicine
2017;14:e1002398.

”There were no clear differences in treatment effects among the subgroups considered by whether maintenance therapy had been received or not”

”Maternal side effects increasing with higher total dose and with concerns about maternal safety, at a clinical level it may be prudent to limit treatment to times close to birth and to minimise the dose of magnesium used to a bolus loading dose **with or without a maintenance dose”**

I svenska riktlinjerna rekommenderas att ge 6 g bolus utan efterföljande underhållsbehandling

- Bättre compliance (?)
- Mindre behov av maternell övervakning
- The IPD-MA by Crowther et al. 2017
- Mindre risk för biverkningar
- Experimentella studier

Men flera frågetecken kvarstår…..

- CP frekvensen var signifikant lägre i $MgSO_4$ gruppen i endast 1 av 6 RCT
- Oklart vilken dos som är optimal
- Frekvensen tarmperforationer, NEC och perinatal mortalitet har tenderat att vara högre i några kohortstudier
- Otillräckliga data rörande långtidsuppföljning (>2 år).
- NNT är 42-51 för att förhindra ett fall med CP
- Verkningsmekanismerna för $MgSO_4$ är fortfarande oklara

ORIGINAL ARTICLE

Antenatal magnesium sulfate and spontaneous intestinal perforation in infants less than 25 weeks gestation

BN Rattray[1], DM Kraus[2], LR Drinker[1], RN Goldberg[1], DT Tanaka[1] and CM Cotten[1]

J Perinatol. 2014; 34(11): 819–22.

Sambandet mellan spontana tarmperforationer/perinatal död och $MgSO_4$ exposition studerades I en kohort ELBW (<1000 g)barn före, under och efter deltagande I BEAM studien (=Mg pro)

GROUP	# patients	Mg exposure	Mg dose/infant	Spontaneous Intestinal perforations	Death
Before Mg pro	n=81	50.6%	23.4±34.9 g	12.4%	11.1%
During Mg pro	n=23	78.3%	51.9±45.7 g	30.4%*	30.4%*
After Mg pro	n=51	60.8%	28.1± 2.5 g	13.7%	13.7%

*p<0.05 under Mg Pro (n=23) vs. före och efter (n=132)

Kombinationen av låg gestationsålder och ökande gram $MgSO_4$ medförde en ökad risk för spontana tarmperforationer/perinatal död ($p < 0.01$)

…..men man finner inget signifikant samband mellan $MgSO_4$ och tarmperforationer, NEC eller perinatal död i uppföljande kohortstudier…

Downey et al. J Perinatol. 2017; 37(6): 641–4.

Shalabi et al. Am J Perinatol. 2017 34(12): 1227–33.

Mikhael et al. Neonatology 2019;115:371–378

Deep Garg et al. J Maternal-Fetal & Neonatal Medicine 2019; 32:2084–2090

Wolf et al. BJOG 2020;127:1217–1225

Shepherd et al. PLoS Med. 2019; 16(12):e1002988.

Hong et al. Scientific Reports 2020; 10:12826

Chandran et al. Journal of Tropical Pediatrics, 2021, In Press

Numoto et al. 2021; Pediatrics International, In Press

Men flera frågetecken kvarstår…..

- CP frekvensen var signifikant lägre i $MgSO_4$ gruppen i endast 1 av 6 RCT
- Oklart vilken dos som är optimal
- Frekvensen tarmperforationer, NEC och perinatal mortalitet har tenderat att vara högre i några kohortstudier
- Otillräckliga data rörande långtidsuppföljning (>2 år).
- NNT är 42-51 för att förhindra ett fall med CP
- Verkningsmekanismerna för $MgSO_4$ är fortfarande oklara

Långtidsuppföljning (1)

PREMAG: (Chollat et al. J Pediatr 2014; 165: 398; BJOG. 2007 114:310-8).

- 7-14 åå; 27% föll bort o kunde ej följas upp - 431 utvärderades
- Förekomst av motorisk dysfunktion/död, beteende avvikelser, kognitiva problem och skolsvårigheter var alla lägre i $MgSO_4$ gruppen men skillnaderna ej stat signifikanta
- Prevalensen av barn med behov av extra hemundervisning var lägre $MgSO_4$ gruppen (3.4%) än I kontroller (8.7%) ($p = .07$).
- Resultaten talar för att de icke signifikanta positiva effecter av $MgSO_4$ observerade vid 2 åå kvarstod eller i alla fall inte reverserade av negativa långtidseffekter

Långtidsuppföljning (2)

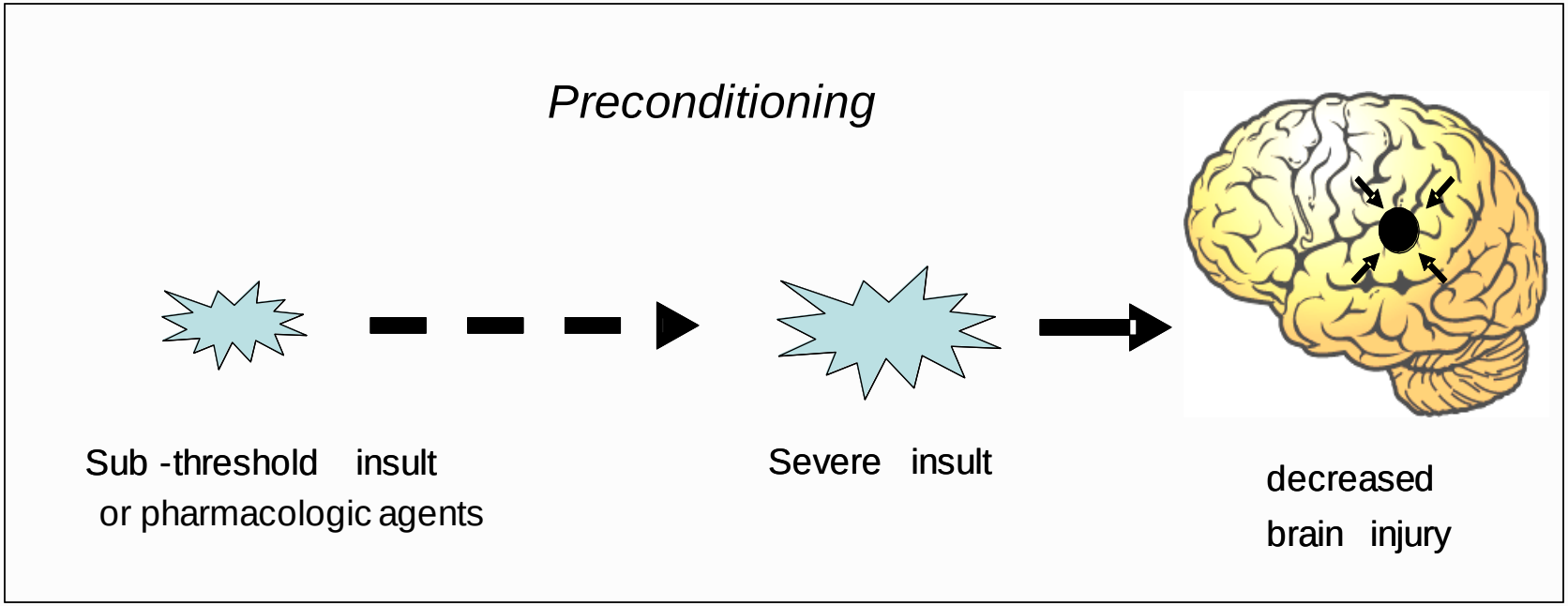
ACTOMgSO4: (Doyle et al. JAMA. 2014;312:1105; Crowther et al. JAMA 2003 290:2669).

- 6-11 åå; 23% kunde ej följas upp. 669 utvärderades
- Det fanns inga skillnader vad gäller CP, motor funktion, IQ, akademisk prestation, uppmärksamhet och exekutiva funktioner, beteende och tillväxt mellan grupperna (vid 2 åå, uttalad motor dysfunktion: 3.4% I $MgSO_4$ gruppen vs 6.6% I kontroller ; RR, 0.51; 95% CI, 0.29-0.91)
- Mortalitet tenderade att vara lägre i $MgSO_4$ gruppen (14% *vs.* 18%) (p=0.08)
- Frånvaro av positiva långtidseffekter bör studeras vidare

men flera frågetecken kvarstår…..

- CP frekvensen var signifikant lägre i $MgSO_4$ gruppen i endast 1 av 6 RCT
- Oklart vilken dos som är optimal
- Frekvensen tarmperforationer, NEC och perinatal mortalitet har tenderat att vara högre i några kohortstudier
- Otillräckliga data rörande långtidsuppföljning (>2 år).
- NNT är 42-51 för att förhindra ett fall med CP
- Verkningsmekanismerna för $MgSO_4$ är fortfarande oklara

MgSO4 inducerar tolerans I hjärnan



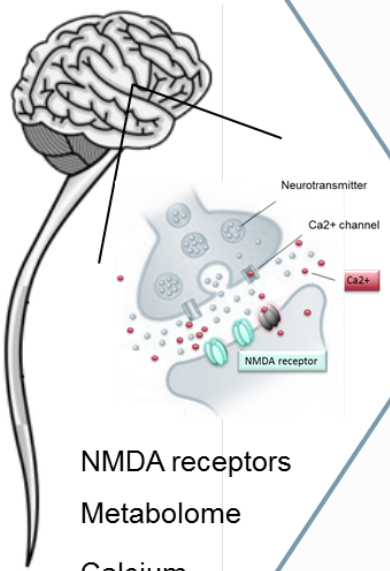
Gidday et al. *NSL* 168:221-4,1994; Hagberg H et al. *Nat Rev Neurol* 11:192-208,2015; Hagberg H et al. *Lancet Neurol* 2014 13:217-32;

$MgSO_4$: Hypotetisk neuroprotektiv modell

Regulates the metabolome, calcium and NMDA receptors in the CNS

Changes triggered in gene transcription and translation

$MgSO_4$ bolus



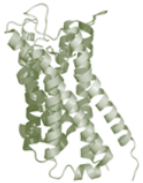
NMDA receptors

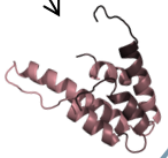
Metabolome

Calcium

Transcriptional changes

Translational changes





Decreased metabolic rate

Increased expression of neuroprotective genes

Attenuation of succinate increase + ROS + inflammation

Improved mitochondrial function

Nationellt införande av $MgSO_4$

- Start våren 2020
- Nationell styrgrupp –Ylva Carlsson, Henrik Hagberg, Andrea Jonsdotter, Magnus Domellöf, Andreas Herbst, Erik Normann, Karin Pettersson, Sissel Saltvedt, Ulrika Ådén, Johan Ågren
- Alla sjukhus som tar emot barn < 32+0
- Införandet av $MgSO_4$ riktlinjerna genomförs som en jämförande “real life” kohortstudie där resultaten (CP, mortalitet, biverkningar) under 3 år 2020-2022 efter införandet jämförs retrospektivt med kohorten 2017-2019; Dessutom jämförs de som erhållit $MgSO_4$ med de som inte erhållit behandling under perioden 2020-2022.
- Uppföljning: SNQ, graviditetsregister, svenska födelseregistret samt patientjournaler

Nationellt införande av $MgSO_4$

- 6 g $MgSO_4$ iv som bolusdos ges till kvinnan med hotande förtidsbörd, < 32+0, inom 24 timmar innan förväntad förlossning
- En ytterligare bolusdos kan ges om fortsatt hotande förtidsbörd efter 24 timmar
- Exklusionskriterier: allergi mot magnesium, myastenia gravis
- Kontaktperson på varje sjukhus – obstetriker och neonatolog
- Info till berörda sjukhus
- Nationellt PM

GÖTEBORGS UNIVERSITET

VÄSTRA GÖTALANDSREGIONEN
SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

TACK !