

## Expertenbrief No 66

**Kommission Qualitätssicherung**  
Präsident Prof. Dr. Daniel Surbek

### Magnesiumsulfat zur fetalen Neuroprotektion bei drohender Frühgeburt

**Autoren: T. Roos, I. Hösli, D. Bassler, M. Hodel, D. Surbek**

Unterstützt von der Schweizerischen Gesellschaft für Neonatologie (SGN) und der Akademie Feto-maternale Medizin (AFMM) der SGGG gynécologie suisse

#### Zusammenfassung

Dieser Expertenbrief soll Orientierung bieten für den Gebrauch von Magnesiumsulfat (MgSO<sub>4</sub>) zur fetalen Neuroprotektion bei Frühgeburten. Er gilt als Ergänzung zur Leitlinie DGGG-SGGG-OeGGG: Prävention und Therapie der Frühgeburt ([https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-025l\\_S2k\\_Praevention-Therapie\\_Fruehgeburt\\_2019-05.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-025l_S2k_Praevention-Therapie_Fruehgeburt_2019-05.pdf))

Antenatal kann MgSO<sub>4</sub> zur fetalen Neuroprotektion denjenigen Schwangeren gegeben werden, die zwischen 24+0 Schwangerschaftswochen (SSW) und 32+0 SSW Zeichen der akuten Frühgeburt zeigen: Wehentätigkeit mit einer Muttermundseröffnung, mit/ohne frühem vorzeitigem Blasensprung (PPROM), bei spontaner oder indizierter / geplanter Frühgeburt unabhängig von der Indikation und unabhängig von der Anzahl der Feten.

Die antenatale Gabe von Magnesiumsulfat unmittelbar vor einer frühen Frühgeburt, vermag wichtige pädiatrische Outcomes zu verbessern, insbesondere die Cerebralparese und grobmotorische Störungen. Zur antenatalen Gabe von Glucocorticoiden u.a. zur fetalen Neuroprotektion besteht ein separater Expertenbrief (No. 56). Anderweitige Substanzen zur fetalen Neuroprotektion (Epo, Stammzelltherapie) sind in klinischer Erprobung, aber stehen zurzeit für die Verwendung in der klinischen Routine noch nicht zur Verfügung. Grundlage dieses Expertenbriefes ist die publizierte Literatur sowie klinische Richtlinien anderer nationaler Fachgesellschaften.

#### Einleitung

Die Frühgeburt ist für die betroffenen Kinder eng mit einer frühen Mortalität assoziiert (1). Kurzfristige Folgen der Frühgeburt sind häufig Respiratory-Distress-Syndrom und seltener intraventrikuläre Blutungen, chronische Lungenerkrankung, Retinopathie und Nekrotisierende Enterocolitis (2). Langzeitfolgen der Frühgeburlichkeit betreffen in besonderem Masse die zerebrale Entwicklung. Überlebende Kinder haben gegenüber Termingeborenen ein erhöhtes Risiko für Hirnschäden die zu Cerebralparese (CP), Blindheit, Taubheit und kognitive Störungen führen können. Je geringer das erreichte Gestationsalter, um so grösser sind die Risiken für substantielle cerebral bedingte Folgeschäden (2, 3).

Observatorische Studien in den 1990-er Jahren deuteten erstmals auf die mögliche Verbindung zwischen antenataler Magnesiumsulfatgabe an die Mutter und einer möglichen Reduktion der kindlichen Cerebralparese hin (4, 5, 6). Es folgten mehrere randomisierte kontrollierte Studien (RCT) bei denen das neurologische Outcome der Kinder dies zu bestätigen schien, jedoch in nicht signifikantem Ausmass (7, 8, 9, 10, 11). Diese insgesamt 5 RCTs zur antenatalen Magnesiumgabe mit kombiniert 5493 Frauen und 6131 Kindern, davon 4 in der Absicht der fetalen Neuroprotektion (7, 8, 9, 11) und eine zur Behandlung der Präeklampsie (10) wurden in Cochrane-Analysen erfasst. Im letzten Cochrane-Update von 2009 wurde erstmals eine relative Reduktion der Cerebralparenserate von 32% in derjenigen Gruppe der überlebenden Kinder identifiziert, deren Mütter antenatal Magnesiumsulfat erhalten hatten (12). Obwohl die absolute Risikoreduktion nur 1.7 % beträgt, so bedeutet dies dennoch einen erheblichen Fortschritt in der Verkleinerung einer klinischen Erkrankung, die sich als sehr resistent gegenüber Interventionen gezeigt hat. In der gemeinsamen Analyse dieser 5 Studien war für das primäre kindliche composite Outcome, nämlich einer Reduzierung der kindlichen Mortalität oder Cerebralparese, kein signifikanter Effekt erkennbar (relative risk [RR] 0.94, 95% Confidence Interval (CI) 0.85 bis 1.05) (13). Jedoch hat die Metaanalyse ausschliesslich der 4 Studien, die mit der Absicht der antenatalen Neuroprotektion initiiert wurden, gezeigt, dass bei einer Frühgeburt durch die antenatale Magnesiumgabe an die Mutter im Vergleich zu keiner Behandlung sowohl die Mortalität als auch die Rate der Cerebralparenen und grob-

Evidenz-  
level

la

la

motorischen Funktionsstörungen signifikant reduziert werden können (RR 0.86, 95% CI 0.75 bis 0.99, 4,448 Kinder). Die ‚Number-Needed-to-Treat‘ (NNT) betrug 41, um Tod oder Cerebralparese bei einem Frühgeborenen zu vermeiden (13).

Im weiteren Verlauf bestätigte eine Metaanalyse der 5 Studien auf Basis individueller Teilnehmerdaten bei den überlebenden Kindern für die Magnesiumsulfattherapie einen starken protektiven Effekt gegenüber der Cerebralparese (13). Das galt sowohl für die Analyse aller 5 Studien (RR 0.68, 95% CI 0.54 bis 0.87, 4,601 Kinder, 5 Studien, NNT für Benefit 46) als auch allein der 4 Untersuchungen mit neuroprotektiver Absicht (RR 0.68, 95% CI 0.53 bis 0.87, 3,988 Kinder, 4 Studien, NNT für Benefit 42). Bei Frühgeburten unter 33 Schwangerschaftswochen variierte der Behandlungseffekt der Neuroprotektion wenig im Hinblick auf die Ursache der Frühgeburt oder dem Gestationsalter, zu dem Magnesiumsulfat mit neuroprotektiver Intention gegeben wurde. Sowohl die Gesamtmenge an Magnesiumsulfat oder die Durchführung einer Erhaltungs-dosis zumeist in Form einer Dauerinfusion, waren statistisch nicht signifikant im Hinblick auf das primäre Outcome: Reduktion der kindlichen Mortalität oder der Cerebralparese (13). Dementsprechend sollte die Magnesiumsulfatgabe zur fetalen Neuroprotektion mit der niedrigsten effektiven Dosis als einmaliger Bolus von 4 g MgSO<sub>4</sub> durchgeführt werden (13). Eine statistisch signifikante Differenz wurde für keine der sekundären neonatalen Outcomes beobachtet (13). Eingeschlossen darin waren unter anderem ein APGAR-Score mit 5 Minuten <7; aktive Reanimation bei Geburt, kindliche Beatmung nach der Geburt, intraventrikuläre Blutungen, neonatale Konvulsionen, neonatale Encephalopathie, systemische Infektionen, nekrotisierende Enterokolitis. Allein ein geringfügig geringeres Geburtsgewicht anhand des Z-Score wurde für die MgSO<sub>4</sub>-Gruppe beobachtet (Mean Differenz -0.05, 95% CI -0.10 bis -0.00; p = 0.04).

Schwerwiegende Komplikationen bei den Frauen in Zusammenhang mit der Magnesiumgabe wurden in 2 randomisierten Studien als primäres Outcome erfasst. Bei insgesamt 1635 Frauen wurden keine ernsthaften ‚Adverse Events‘ unter Einschluss von Tod, Herz- oder Atemstillstand registriert (7, 8). Der genaue Mechanismus der Neuroprotektion durch Magnesiumsulfat ist unklar. Magnesiumsulfat kann cerebrale Glutamatrezeptoren blockieren und damit den Calcium-Einstrom in die Zellen reduzieren. Dies vermag möglicherweise die posthypoxische Hirnschädigung in der Neugeborenenperiode zu verhindern (12).

**Indikation**

Neben den randomisierten Studien und Metaanalysen ist dieser Expertenbrief gestützt auf die bereits in mehreren Ländern bestehenden Empfehlungen (14, 15, 16, 17, 18, 19). Die Anwendung von Magnesiumsulfat zur fetalen Neuroprotektion wird in der gemeinsamen Leitlinie der DGGG, OEGG und SGGG befürwortet (20).

Die antenatale Magnesiumsulfatgabe zur Neuroprotektion sollte beschränkt sein auf den Zeitraum unterhalb von 32+0 SSW. Die Rate der frühgeburtlichen Hirnschädigung und damit der Cerebralparenese steigt bei Frühgeburten unterhalb 32+0 SSW deutlich an (2, 3). Daten aus Langzeitbeobachtungen haben im Schulkindalter bisher keinen Nachteil und auch keinen Benefit der antenatalen MgSO<sub>4</sub>-Gabe erkennen lassen, jedoch sind die Daten begrenzt (7, 21, 22, 23). Als untere Grenze der MgSO<sub>4</sub>-gabe sollten 24+0 SSW gelten. Unterhalb von 24+0 Schwangerschaftswochen wurden bei Gabe von Magnesiumsulfat zur Neuroprotektion Fälle mit spontaner fetaler Darmruptur beschrieben (24).

Dementsprechend kann die antenatale Gabe von Magnesiumsulfat (MgSO<sub>4</sub>) erfolgen bei unmittelbar drohender Frühgeburt im Zeitraum zwischen 24+0 SSW und 32+0 SSW.

Die Neuroprotektion mittels Magnesiumsulfat kann durchgeführt werden bei spontaner oder geplanter Frühgeburt, unabhängig von fetaler oder maternaler Indikation, unabhängig vom Geburtsmodus und sowohl bei Einlings- als auch bei Mehrlingsgraviditäten. Zeichen der akuten Frühgeburt: Wehentätigkeit mit einer Muttermundseröffnung, mit/ohne frühem vorzeitigem Blasensprung (PPROM).

Zeitpunkt der MgSO<sub>4</sub>-Gabe: Gemäss Einsatz in Studien und im Einklang mit den Empfehlungen nationaler Gesellschaften in Australien, USA, GB sollte die MgSO<sub>4</sub>-Gabe idealerweise einen zeitlichen Abstand von mindestens 4 oder mehr Stunden zur Geburt haben (14, 15, 16, 17, 18). Bei fortschreitender Wehentätigkeit trotz Tokolyse (‘Tokolyse-Durchbruch’) ist bei Absetzen der wehenhemmenden Medikation die antenatale MgSO<sub>4</sub>-Gabe zur Neuroprotektion sinnvoll.

lb

la

<p><b>Dosierung</b> Die antenatale Magnesiumsulfatgabe zur fetalen Neuroprotektion ist sinnvoll in der niedrigsten effektiven Dosis als einmaliger Bolus von 4 g (13). Die MgSO<sub>4</sub>-Bolusgabe sollte als Kurzinfusion über 15 Minuten erfolgen. Eine optionale Erhaltungsdosis von 1 g MgSO<sub>4</sub>/Stunde kann als Dauerinfusion gegeben werden, wird aber nicht grundsätzlich empfohlen (13). Diese Infusion kann bis zur Geburt, aber maximal über einen Zeitraum von 24 Stunden fortgeführt werden – je nachdem was zuerst erreicht wird.</p>	<p>la</p>
<p><b>Wiederholung</b> Bei erneut drohender akuter Frühgeburt im weiteren Schwangerschaftsverlauf kann die MgSO<sub>4</sub>-Gabe zur fetalen Neuroprotektion einmalig wiederholt werden (14, 18).</p>	<p>IV</p>
<p><b>Klinische und Laborkontrollen</b> Kontrollen des Magnesiumspiegels sind regulär nicht erforderlich. Die in diesem Expertenbrief empfohlene und in randomisierten Studien zur Neuroprotektion erprobte Dosierung des MgSO<sub>4</sub> als Bolusgabe zeigte keine schweren maternalen Nebenwirkungen und keine kurz- oder mittelfristigen Nebenwirkungen bei den Neugeborenen (13). Moderate maternale Nebenwirkungen (Flush, Tachykardie) werden durch eine längere Infusionsdauer des Bolus über 60 Minuten nicht eliminiert (19). Allenfalls könnte die neuroprotektive Wirksamkeit des Bolus reduziert sein.</p>	<p>la</p>
<p>Die potentielle Interaktion zwischen Calcium-Kanal-Blockern, wie Nifedipin und MgSO<sub>4</sub> kann prinzipiell zu Hypotension und neuromuskulärer Blockade führen. Eine kontrollierte Studie hat aber kein erhöhtes Risiko für diese Kombination gezeigt und dementsprechend besteht gemäss den kanadischen Empfehlungen keine Kontraindikation zur Neuroprotektion, wenn Nifedipin als Antihypertensivum oder Tokolytikum eingesetzt wird (16, 25). Andere nationale Guidelines geben keinen Hinweis auf eine besondere Observation in diesen kombinierten Situationen (18).</p>	<p>III</p>
<p>Für die Frühgeborenen ist bei antenataler MgSO<sub>4</sub>-Gabe an die Mutter zur fetalen Neuroprotektion und bei Einsatz der hier angegebenen Bolus-Dosierung für die Frühgeborenen kein zusätzlicher negativer Effekt zu befürchten (13). Insbesondere ist entsprechend RCTs und Metaanalysen nicht mit einer zusätzlichen negativen Beeinträchtigung der Atmung zu rechnen (7, 8, 12). Jedoch ist es sinnvoll, die Pädiater über den Einsatz einer MgSO<sub>4</sub>-Neuroprotektion zu informieren.</p>	<p>la IIb IV</p>
<p>Bei gleichzeitig bestehender Präeklampsie kann der Magnesiumbolus zur Neuroprotektion in das Schema der jeweiligen abteilungsspezifischen Präeklampsie-therapie respektive Eklampsieprophylaxe einbezogen werden. Zu beachten ist, dass der Bolus zur Neuroprotektion innerhalb von 15 Minuten als Kurzinfusion appliziert wird.</p>	<p>IV la</p>
<p>Eine MgSO<sub>4</sub>-Dauerinfusion zur Neuroprotektion wird nicht grundsätzlich empfohlen (13). Sollte dennoch eine MgSO<sub>4</sub>-Dauerinfusion eingesetzt werden, dann müssen grundsätzlich und auch entsprechend Empfehlung des RCOG, mindestens alle 4 Stunden Kontrollen des Blutdruckes, Pulses, der Atemfrequenz und des Patellarsehnenreflexes durchgeführt werden (18). Bei Niereninsuffizienz, Oligurie oder Zeichen eines Nierenversagens müssen diese Kontrollen häufiger durchgeführt und die MgSO<sub>4</sub>-Infusionsdosis reduziert werden. In diesen Fällen sind neben klinischen Kontrollen auch Magnesium-Serumspiegelkontrollen indiziert. Bei Überdosierung muss die Infusion gestoppt werden. Antidot: CaCl<sub>2</sub> 10%, 5-10 mL i.v. Kontraindikationen für die Magnesiumtherapie: Myasthenia gravis, schwere Lungenerkrankung, kardiale Reizleitungsstörungen.</p>	<p>la</p>
<p>Antenatales MgSO<sub>4</sub>, das kurz vor einer ausgeprägten Frühgeburt mit dem Zweck der fetalen Neuroprotektion gegeben wird, reduziert das Risiko einer Cerebralparese und das kombinierte Risiko der fetalen/neonatalen Mortalität und Cerebralparese. Der Benefit ist zu beobachten unabhängig von der Ursache der Frühgeburt, mit einem ähnlichen Effekt über einen weiten Gestationsalterzeitraum und unabhängig vom verwendeten Behandlungsschema (13). Eine weitverbreitete Anwendung dieser Prophylaxe hat das Potential, neurologische Langzeitschäden sehr frühgeborener Kinder zu reduzieren und damit wesentlich zu deren Gesundheit beizutragen.</p>	

<p><b>Empfehlung</b>  <b>Die antenatale Gabe von Magnesiumsulfat (MgSO<sub>4</sub>) an die Mutter zur fetalen Neuroprotektion kann erfolgen bei unmittelbar drohender Frühgeburt im Zeitraum zwischen 24+0 SSW und 32+0 SSW. Die Neuroprotektion kann durchgeführt werden bei spontaner oder geplanter Frühgeburt, unabhängig von fetaler oder maternaler Indikation, unabhängig vom Geburtsmodus und sowohl bei Einlings- als auch bei Mehrlingsgraviditäten.</b>  <b>Die antenatale Magnesiumsulfatgabe zur fetalen Neuroprotektion ist sinnvoll in der niedrigsten effektiven Dosis als einmaliger Bolus von 4 g (13). Die MgSO<sub>4</sub>-Bolusgabe sollte als Kurzinfusion über 15 Minuten erfolgen. Die MgSO<sub>4</sub>-Gabe sollte idealerweise einen zeitlichen Abstand von mindestens 4 oder mehr Stunden zur Geburt haben (14, 15, 16, 17, 18).</b>  <b>Bei erneut drohender akuter Frühgeburt im weiteren Schwangerschaftsverlauf kann die MgSO<sub>4</sub>-Gabe zur fetalen Neuroprotektion einmalig wiederholt werden (14, 18).</b></p>	<p>la la la IV</p>
--	--------------------------------

Datum: 16.12.2019

### Deklaration von Interessenkonflikten

Die Autoren deklarieren, dass sie keine Interessenskonflikte bezüglich des Inhaltes dieses Expertenbriefes haben

### Literatur

Literaturliste bei den Autoren.

Evidenzlevel	Empfehlungsgrad
<b>Ia</b> Evidenz durch die Meta-Analyse von randomisierten, kontrollierten Untersuchungen	<b>A</b> Es ist in der Literatur, die gesamthaft von guter Qualität und Konsistenz sein muss, mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung vorhanden, die sich auf die konkrete Empfehlung bezieht (Evidenzlevel Ia, Ib)
<b>Ib</b> Evidenz durch mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung	<b>B</b> Es sind zum Thema der Empfehlung gut kontrollierte, klinische Studien vorhanden, aber keine randomisierten klinischen Untersuchungen (Evidenzlevel IIa, IIb, III)
<b>IIa</b> Evidenz durch mindestens eine gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung	<b>C</b> Es ist Evidenz vorhanden, die auf Berichten oder Meinungen von Expertenkreisen basiert und / oder auf der klinischen Erfahrung von anerkannten Fachleuten. Es sind keine qualitativ guten, klinischen Studien vorhanden, die direkt anwendbar sind (Evidenzlevel IV)
<b>IIb</b> Evidenz durch mindestens eine gut angelegte andere, quasi-experimentelle Studie	<b>Good Practice Punkt</b> Empfohlene Best Practice, die auf der klinischen Erfahrung der Expertengruppe beruht, die den Expertenbrief / Guideline herausgibt
<b>III</b> Evidenz durch gut angelegte, beschreibende Studien, die nicht experimentell sind, wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fallstudien	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>IV</b> Evidenz durch Expertenberichte oder Meinungen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Fachleute	

Übersetzt aus dem Englischen (Quelle: RCOG Guidelines Nr. 44, 2006)

*Die Kommission Qualitätssicherung der gynécologie suisse / SGGG erarbeitet Guidelines und Expertenbriefe mit der größtmöglichen Sorgfalt - dennoch kann die Kommission Qualitätssicherung der gynécologie suisse / SGGG für die Richtigkeit und Vollständigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. Die Angaben der Hersteller sind stets zu beachten, dies gilt insbesondere bei Dosierungsangaben. Aus Sicht der Kommission entsprechen Guidelines und Expertenbriefe dem aktuellen Stand der Wissenschaft zur Zeit der Redaktion. Zwischenzeitliche Änderungen sind von den Anwendern zu berücksichtigen.*