



Is magnesium neuroprotectief voor de foetus bij zwangere vrouwen met risico van vroeggeboorte?

Referentie

Shepherd ES, Goldsmith S, Doyle LW, Middleton P, et al. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. Cochrane Database Syst Rev 2024, Issue 5. DOI: 10.1002/14651858.CD004661.pub4

Duiding

Inge Tency, vroedvrouw, deelneemster
Schrijversdag.
Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Wat is het neuroprotectief effect voor de foetus en de veiligheid van magnesiumsulfaat ten opzichte van placebo of geen behandeling bij zwangere vrouwen met risico van vroeggeboorte (<37 weken)?

Achtergrond

Cerebrale parese vormt een heterogene groep van aandoeningen die gekenmerkt worden door beperkingen in motoriek en houding. De aandoening wordt toegeschreven aan een niet-progressieve ontwikkelingsstoornis of beschadiging van de zich ontwikkelende hersenen en gaat vaak gepaard met stoornissen in sensitiviteit, perceptie, cognitie, communicatie en gedrag (1). Het is de meest voorkomende fysieke beperking in de kindertijd en treft ongeveer 1 op 600 baby's in hoge-inkomenslanden (2). Vroeggeboorte en een laag geboortegewicht zijn sterk geassocieerd met cerebrale parese (3). Zo werd meer dan 40% van de personen met cerebrale parese preterm geboren tegenover 8 tot 9% in de algemene populatie (4). Magnesiumsulfaat is een veelgebruikte behandeling in de perinatale zorg, in het bijzonder voor de preventie en behandeling van (pre-)eclampsie. In het afgelopen decennium werd magnesiumsulfaat ook aanbevolen bij dreigende vroeggeboorte als foetale neuroprotectie ter preventie van cerebrale parese. Voorafgaande reviews bevestigden reeds de neuroprotectieve rol van magnesiumsulfaat bij risico van vroeggeboorte (5-9). Omdat er ondertussen nieuwe RCT's en resultaten op lange termijn van bestaande RCT's gepubliceerd werden, was het nuttig om een update van de systematische review van de Cochrane Collaboration over magnesiumsulfaat als foetale neuroprotectie uit te voeren (10).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse.

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Pregnancy and Childbirth's Trial Register waarin studies van CENTRAL, Medline, Embase, CINAHL zijn opgenomen, naast een handmatige zoektocht in 30 tijdschriften en abstracts van grote congressen, alsook Journal Alerts van 44 tijdschriften (wekelijks) en van BioMed Central (maandelijks)
- ClinicalTrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry platform
- referentielijsten van geïncludeerde studies en Google Scholar
- tot 17 maart 2023
- geen restrictie op vlak van taal, publicatiejaar en -status.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: (cluster-) gerandomiseerde gecontroleerde studies waarbij zwangere vrouwen met een risico van vroeggeboorte (<37 weken) magnesiumsulfaat kregen voor foetale neuroprotectie in vergelijking met placebo of geen behandeling
- exclusiecriteria: behandeling met magnesiumsulfaat louter als weeënremming of ter preventie/behandeling van (pre-)eclampsie
- uiteindelijke inclusie van 6 RCT's; 4 RCT's waren reeds geïnccludeerd in de oorspronkelijke Cochrane Review (9) terwijl 2 nieuwe RCT's werden geïdentificeerd voor de update; 3 RCT's onderzochten een éénmalige oplaaddosis van magnesiumsulfaat, in 3 RCT's werd dit gevolgd door een onderhoudsdosis (1-2 gram/uur tot maximaal 12-24 uur); alle toedieningen gebeurden intraveneus met wisselende dosis (4-6 gram) en tijdsparre (20-30 minuten of bolus); alle studies gebruikten een zoutoplossing als placebo met hetzelfde toedieningsschema als magnesiumsulfaat in de interventiegroep.

Bestudeerde populatie

- in totaal werden 5 917 vrouwen (57 tot 2 241 per studie) uit hoge-inkomenslanden geïnccludeerd met preterm arbeid of een verwachte of geplande vroeggeboorte (24-34 weken); samen met 6 759 levende foetussen; de studies werden uitgevoerd in de Verenigde Staten (N=2), Australië/Nieuw-Zeeland (N=2), Denemarken (N=1) en Frankrijk (N=1).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - bij het kind: overlijden (foetaal, neonataal of later), cerebrale parese, ernstige neurologische ontwikkelingsstoornis of een combinatie van deze uitkomsten; zowel tot de gecorrigeerde leeftijd van 2 jaar als op vroege schoolleeftijd
 - bij de moeder: ernstige maternale uitkomsten gerelateerd aan de behandeling met magnesiumsulfaat (overlijden, ademhalingsstilstand of hartstilstand), ongewenste effecten die ernstig genoeg waren om de behandeling te stoppen
- secundaire neonatale en maternale uitkomstmaten: zeer uitgebreid en sterk verschillend tussen de studies
- subgroepanalyses werden uitgevoerd voor (1) zwangerschapsduur op het moment van de randomisatie (<26; 26 tot <28; 28 tot <30; 30 tot <32; 32 tot <34), (2) oplaaddosis (4 g; >4 g), (3) onderhoudsdosis (geen; 1 g/u; >1 g/u) en (4) herhaling van de behandeling (ja of nee).

Resultaten

- primaire uitkomstmaten bij het kind:
 - tot de gecorrigeerde leeftijd van 2 jaar zag men met magnesiumsulfaat ten opzichte van placebo een statistisch significante daling van cerebrale parese (RR 0,71 met 95% BI van 0,57 tot 0,89; 41 versus 58 op 1000; NNT 60 met 95% BI van 41 tot 158; N=6, n=6107 kinderen) en van de gecombineerde uitkomst van overlijden of cerebrale parese (RR 0,87 met 95% BI van 0,77 tot 0,98; 120 versus 138 per 1000; NNT 56 met 95% BI van 32 tot 363, N=6, n=6481 kinderen) (hoge zekerheid van bewijs), zonder statistisch significant verschil in overlijden, ernstige neurologische ontwikkelingsstoornissen of gecombineerde uitkomst van overlijden of ernstige neurologische ontwikkelingsstoornissen (matige zekerheid van bewijs)
 - op vroege schoolleeftijd zag men geen statistisch significant verschil in de primaire uitkomstmaten (N=2, n=1758; lage tot zeer lage zekerheid van bewijs)
- primaire uitkomstmaten bij de moeder:
 - geen statistisch significant verschil in ernstige maternale uitkomsten gerelateerd aan de behandeling met magnesiumsulfaat (lage zekerheid van bewijs), maar statistisch significant meer ongewenste effecten waarvoor stopzetting van de behandeling vereist

was met magnesiumsulfaat versus placebo (RR 3,21 met 95% BI van 1,88 tot 5,48; 61 versus 19 op 1000; N=3, n=4736; matige zekerheid van bewijs)

- subgroepanalyses toonden geen verschil in behandelingseffect naargelang de zwangerschapsduur op het moment van randomisatie, de oplaaddosis, de onderhoudsdosis en herhaling van behandeling.

Besluit van de auteurs

Het momenteel beschikbare bewijs toont aan dat het gebruik van magnesiumsulfaat voor neuroprotectie van de foetus bij vrouwen met een risico van vroeggeboorte in vergelijking met placebo, zowel cerebrale parese als de gemengde uitkomstmaat van overlijden en cerebrale parese reduceert bij kinderen tot de gecorrigeerde leeftijd van twee jaar, en waarschijnlijk ook ernstige intraventriculaire bloedingen bij pasgeborenen. Magnesiumsulfaat geeft waarschijnlijk weinig tot geen verschil in uitkomsten op schoolleeftijd. Magnesiumsulfaat geeft waarschijnlijk weinig tot geen verschil in ernstige maternale uitkomsten (overlijden, hartstilstand, ademhalingsstilstand). Maar het aantal maternale ongewenste effecten die ernstig genoeg zijn om de behandeling stop te zetten zijn waarschijnlijk wel verhoogd. Verder onderzoek is nodig naar de voordelen en schadelijke effecten op langere termijn bij kinderen in de adolescentie en op volwassen leeftijd. Aanvullende studies om variatie in effecten volgens de kenmerken van de behandelde vrouwen en de gebruikte behandelingsschema's met magnesiumsulfaat te bepalen, alsook naar de generaliseerbaarheid van de bevindingen in lage- en middeninkomenslanden, zouden moeten overwogen worden.

Financiering van de studie

Twee auteurs werden gesubsidieerd door de 'Australian National Health and Medical Research Council'.

Belangenconflicten van de auteurs

Er werden geen belangenconflicten vermeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze update van de Cochrane systematische review van 2009 is opgezet volgens de criteria van de Cochrane Collaboration, wat een degelijke methodologische kwaliteit verzekert (9). Men includeerde alleen gerandomiseerde gecontroleerde studies op basis van duidelijke in- en exclusiecriteria. Twee onafhankelijke reviewers stonden in voor de inclusie van studies, de extractie van gegevens en de inschatting van het risico van bias met behulp van de Cochrane Risk of Bias (ROB)-tool. Het globale risico van bias van de geïnccludeerde studies werd als laag ingeschat. Voor één studie was het risico van allocation bias onduidelijk wegens ontbreken van informatie over de methode van toewijzing. De studie-uitval was onvoldoende gerapporteerd in een andere studie, waardoor attrition bias mogelijk aanwezig was. Ook was de studie-uitval groter in de twee studies met uitkomsten op schoolleeftijd. Studieprotocollen/registraties ontbraken voor twee studies, waardoor rapporteringsbias niet uitgesloten kon worden. Ten slotte waren er voor één studie onvoldoende methodologische details beschikbaar. Sensitiviteitsanalyses die studies met een onduidelijk risico van bias uitsloten, bevestigden de primaire bevindingen.

Beoordeling van de resultaten

Deze studie toont aan dat magnesiumsulfaat ter bescherming van de foetale hersenen toegediend aan vrouwen met risico van vroeggeboorte in vergelijking met placebo het risico van cerebrale parese en een gecombineerde uitkomst van overlijden en cerebrale parese vermindert tot de leeftijd van twee jaar. Vermits men op vlak van overlijden geen statistisch significant effect kon aantonen, lijkt het erop dat de gecombineerde uitkomstmaat vooral het verschil op vlak van cerebrale parese reflecteert. Het gebruik van magnesiumsulfaat ging bij de moeders echter ook gepaard met een verhoogd risico

van ongewenste effecten die aanleiding gaven tot het stopzetten van de behandeling. De balans in de praktijk tussen een NNT van ongeveer 60 ter preventie van cerebrale parese tot de leeftijd van twee jaar en een verhoogd risico van ongewenste effecten bij de moeder is dus nog onduidelijk. Deze onzekerheid wordt versterkt door het feit dat er nog geen bewijs van een effect op schoolleeftijd bestaat. Slechts twee studies rapporteerden echter gegevens over de vroege schoolleeftijd, wat het moeilijk maakt om betrouwbare conclusies te trekken.

Verder valt een grote variatie op in de kenmerken van de geïncludeerde vrouwen en het toedieningsschema van magnesiumsulfaat. Ook gebruikten de RCT's verschillende definities en criteria voor de diagnose van cerebrale parese. Zo adviseren huidige internationale richtlijnen een zo vroeg mogelijke diagnose (vanaf zes maanden) op basis van klinische anamnese, neurologische beeldvorming en gestandaardiseerde neurologische en motorische testen, terwijl oudere studies zich enkel baseerden op klinisch onderzoek of interviews met ouders. Deze heterogeniteit in kenmerken van de geïncludeerde vrouwen, gebruikte toedieningsschema's van magnesiumsulfaat en diagnostische criteria voor cerebrale parese bemoeilijkt de interpretatie van de resultaten. De onderzoekers voerden wel enkele interessante subgroepanalyses uit die suggereren dat zwangerschapsduur op het moment van randomisatie, de oplaaddosis, de onderhoudsdosis en herhaalde behandelingen geen invloed hebben op het behandel-effect.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Het *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) beveelt magnesiumsulfaat aan tussen 24 tot 29-35 weken bij dreigende vroeggeboorte of geplande vroeggeboorte binnen de 24 uur, en eventueel te overwegen tot 33-39 weken (11). De vooropgestelde dosering is 4 gram intraveneuze bolus in 15 minuten, gevolgd door infusie van 1g/uur tot de geboorte of maximaal tot 24 uur. Daarbij is maternale monitoring om de vier uur op tekenen van toxiciteit (pols, bloeddruk, ademhaling en reflexen) van belang. De richtlijn van de Federatie Medische Specialisten over dreigende vroeggeboorte (op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie) adviseert een behandeling met magnesiumsulfaat bij vrouwen met een dreigende vroeggeboorte vóór 32 weken aan dezelfde dosering als NICE (12). Ook in België wordt aanbevolen om bij vrouwen met onstuitbare arbeid en/of onvoldoende effect van weeënremmers magnesiumsulfaat toe te dienen ter neuroprotectie van de neonat tot een zwangerschapsduur van 32 weken en dit met een intraveneuze toediening gedurende maximaal 24 uur (sterke aanbeveling; hoog niveau van bewijskracht) (13).

Besluit van Minerva

Deze systematische review van een beperkt aantal heterogene studies toont met hoge zekerheid aan dat magnesiumsulfaat bij vrouwen met risico van vroeggeboorte het risico van cerebrale parese bij de foetus vermindert (tot een gecorrigeerde leeftijd van 2 jaar). Hierbij is geen bewijs van ernstige maternale complicaties, maar mogelijk wel van een verhoogd risico van ongewenste effecten bij de moeder die aanleiding gaven tot het staken van de behandeling. Verder onderzoek met langere follow-up, meer homogene of goed omschreven studiepopulaties, en het gebruik van uniforme, hedendaagse diagnostische criteria voor cerebrale parese zijn nodig om de resultaten te bevestigen.

Referenties

1. Bekteshi S, Monbaliu E, McIntyre S, et al. Towards functional improvement of motor disorders associated with cerebral palsy. *Lancet Neurol* 2023;22:229-43. DOI: 10.1016/S1474-4422(23)00004-2
2. McIntyre S, Goldsmith S, Webb A, et al. Global prevalence of cerebral palsy: a systematic analysis. *Dev Med Child Neurol* 2022;64:1494-506. DOI: 10.1111/dmcn.15346
3. Razaz N, Cnattingius S, Lisonkova S, et al. Pre-pregnancy and pregnancy disorders, pre-term birth and the risk of cerebral palsy: a population-based study. *Int J Epidemiol* 2023;52:1766-73. DOI: 10.1093/ije/dyad106

4. ACPR Group. Australian Cerebral Palsy Register Report 2023. Url: <https://cpregister.com/wp-content/uploads/2023/01/2023-ACPRReport.pdf> (accessed 18 October 2023).
5. Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:595-609. DOI: 10.1016/j.ajog.2009.04.005
6. Costantine MM, Weiner SJ. 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. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181ae98c2
7. Wolf HT, Huusom LD, Henriksen TB, et al Magnesium sulphate for fetal neuroprotection at imminent risk for preterm delivery: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BJOG* 2020;127:1180-8. DOI: 10.1111/1471-0528.16238
8. Zeng X, Xue Y, Tian Q, et al. Effects and safety of magnesium sulfate on neuroprotection: a meta-analysis based on PRISMA guidelines. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2451. DOI: 10.1097/MD.0000000000002451
9. 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, Issue 1: CD004661. DOI: 10.1002/14651858.CD004661.pub3
10. Shepherd ES, Goldsmith S, Doyle LW, Middleton P, et al. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2024, Issue 5. DOI: 10.1002/14651858.CD004661.pub4
11. National Institute for Health and Care Excellence. Preterm labour and birth. NICE guideline (NG25). Published: 20/11/2015. Last updated: 10/06/2022.
12. Federatie Medisch Specialisten. Dreigende vroeggeboorte. Publicatiedatum en beoordeeld op geldigheid: 27/02/2026. Geraadpleegd via https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/dreigende_vroeggeboorte/startpagina_-_dreigende_vroeggeboorte.html
13. Roelens K, Roberfroid D, Ahmadzai N, et al. Preventie bij verhoogd risico op vroeggeboorte. Evaluatie van een aantal courante interventies. Synthese. Good Clinical Practice. Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2014. KCE Report 228A. DOI: 10.57598/R228AS. (Document te downloaden via de website van het KCE.)

Dit artikel kwam tot stand tijdens de Schrijversdag van Minerva in september. Onder begeleiding van ervaren redactieleden werkten nieuwe auteurs, zowel artsen als paramedici, aan de duiding van een artikel dat door Minerva geselecteerd werd. Zoals altijd werd de duiding peer-reviewed door de redactie.