

## Expertenbrief Nr. 66

(siehe auch: [http://sggg.ch/de/members\\_news/1005](http://sggg.ch/de/members_news/1005))Kommission Qualitätssicherung  
Präsident Prof. Dr. med. Daniel Surbek

**gynécologie** Société Suisse de Gynécologie et d'Obstétrique  
**suisse** Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Società Svizzera di Ginecologia e Ostetricia

## Magnesiumsulfat zur fetalen Neuroprotektion bei drohender Frühgeburt

Dieser Expertenbrief soll Orientierung für den Gebrauch von Magnesiumsulfat ( $MgSO_4$ ) zur fetalen Neuroprotektion bei Frühgeburten bieten. Er gilt als Ergänzung zur Leitlinie «DGGG-SGGG-OeGGG: Prävention und Therapie der Frühgeburt». ([https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-025I\\_S2k\\_Praevention-Therapie\\_Fruehgeburt\\_2019-05.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-025I_S2k_Praevention-Therapie_Fruehgeburt_2019-05.pdf))

T. Roos, I. Höfli, D. Bassler, M. Hodel, D. Surbek

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

Die Frühgeburt ist für die betroffenen Kinder eng mit früher Mortalität assoziiert (1). Kurzfristige Folgen der Frühgeburt sind häufig Respiratory-Distress-Syndrom und seltener intraventrikuläre Blutungen, chronische Lungenerkrankung, Retinopathie und nekrotisierende Enterokolitis (2). Langzeitfolgen der Frühgeburtlichkeit betreffen in besonderem Masse die zerebrale Entwicklung. Überlebende Kinder haben gegenüber Termingeborenen ein erhöhtes Risiko für Hirnschäden, die zu Zerebralparese, Blindheit, Taubheit und kognitiven Störungen führen können. Je geringer das erreichte Gestationsalter ist, um so grösser sind die Risiken für substanzielle zerebral bedingte Folgeschäden (2, 3).

### Zusammenfassung/Übersicht

Antenatal kann Magnesiumsulfat ( $MgSO_4$ ) zur fetalen Neuroprotektion denjenigen Schwangeren gegeben werden, die zwischen 24+0 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  $MgSO_4$  unmittelbar vor einer frühen Frühgeburt vermag wichtige pädiatrische Outcomes zu verbessern, insbesondere eine mögliche Zerebralparese und grobmotorische Störungen. Zur antenatalen Gabe von Glukokortikoiden u.a. zur fetalen Neuroprotektion besteht ein separater SGGG-Expertenbrief (Nr. 56). Anderweitige Substanzen zur fetalen Neuroprotektion (Epo, Stammzelltherapie) sind in klinischer Erprobung, stehen aber zurzeit für die Verwendung in der klinischen Routine noch nicht zur Verfügung. Grundlage dieses Expertenbriefes sind die publizierte Literatur sowie klinische Richtlinien anderer nationaler Fachgesellschaften.

### Studien zur antenatalen Magnesiumsulfatgabe an die Mutter

Observatorische Studien in den 1990er-Jahren deuteten erstmals auf die mögliche Verbindung zwischen antenataler  $MgSO_4$ -Gabe an die Mutter und einer möglichen Reduktion der kindlichen Zerebralparese hin (4–6). Es folgten mehrere randomisierte, kontrollierte Studien (RCT), bei denen das neurologische Outcome der Kinder das zu bestätigen schien, jedoch in nicht signifikantem Ausmass (7–11). Diese insgesamt 5 RCT zur antenatalen  $MgSO_4$ -Gabe mit kombiniert 5493 Frauen und 6131 Kindern – davon 4 in der Absicht der fetalen Neuroprotektion (7–9, 11) und 1 zur Behandlung der Präeklampsie (10) – wurden in Cochrane-Analysen erfasst. Im letzten Cochrane-Update von 2009 wurde erstmals eine relative Reduktion der Zerebralparenserate von 32% in derjenigen Gruppe der überlebenden Kinder identifiziert, deren Mütter antenatal  $MgSO_4$  erhalten hatten (12). Obwohl die absolute Risikoreduktion nur 1,7% beträgt, bedeutet das einen erheblichen Fortschritt zur Verminderung der 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 eine Reduzierung der kindlichen Mortalität oder der Zerebralparese, kein signifikanter Effekt erkennbar (relatives Risiko [RR]: 0,94; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,85–1,05) (13). Jedoch hat die Metaanalyse der 4 Studien, die in der Absicht der antenatalen Neuroprotektion initiiert wurden, gezeigt, dass bei einer Frühgeburt durch die antenatale  $MgSO_4$ -Gabe an die Mutter im Vergleich zu keiner Behandlung sowohl die Mortalität als auch die Rate der Zerebralparenen und der grobmotorischen Funktionsstörungen signifikant reduziert werden können (RR: 0,86; 95%-KI: 0,75–0,99; 4448 Kinder). Die Number-Needed-to-Treat (NNT) betrug 41, um Tod oder Zerebralparese 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  $MgSO_4$ -Gabe einen starken protektiven Effekt bezüglich Zerebralparese (13). Das galt sowohl für die Analyse aller 5 Studien (RR: 0,68; 95%-KI: 0,54–0,87; 4601 Kinder, Basis:

5 Studien, NNT für Benefit 46) als auch für die 4 Untersuchungen mit neuroprotektiver Absicht (RR: 0,68; 95%-KI: 0,53–0,87; 3988 Kinder, Basis: 4 Studien, NNT für Benefit 42). Bei Frühgeburten unter 33 Schwangerschaftswochen (SSW) variierte der Behandlungseffekt der Neuroprotektion wenig im Hinblick auf die Ursache der Frühgeburt oder das Gestationsalter, bei dem MgSO<sub>4</sub> in neuroprotektiver Intention gegeben wurde. Sowohl die Gesamtmenge an MgSO<sub>4</sub> als auch die Erhaltungsdosis (zumeist in Form einer Dauerinfusion) ergaben keine statistisch signifikanten Ergebnisse für das primäre Outcome, die Reduktion der kindlichen Mortalität oder der Zerebralparese (13). Dementsprechend sollte die MgSO<sub>4</sub>-Gabe zur fetalen Neuroprotektion mit der niedrigsten effektiven Dosis, dem einmaligen Bolus von 4 g MgSO<sub>4</sub>, erfolgen (13).

Eine statistisch signifikante Differenz wurde für keine der sekundären neonatalen Outcomes beobachtet (13). Eingeschlossen waren unter anderem ein APGAR-Score mit 5 Minuten < 7, aktive Reanimation bei Geburt, kindliche Beatmung nach der Geburt, intraventrikuläre Blutungen, neonatale Konvulsionen, neonatale Enzephalopathie, systemische Infektionen, nekrotisierende Enterokolitis. Allein ein geringfügig geringeres Geburtsgewicht anhand des Z-Scores wurde für die MgSO<sub>4</sub>-Gruppe beobachtet (mittlere Differenz –0,05; 95%-KI: –0,10–0,00; p = 0,04).

Schwerwiegende Komplikationen bei den Frauen in Zusammenhang mit der MgSO<sub>4</sub>-Gabe wurden in 2 randomisierten Studien als primäres Outcome erfasst. Bei insgesamt 1635 Frauen wurden keine ernsthaften unerwünschten Ereignisse unter Einschluss von Tod, Herz- oder Atemstillstand registriert (7, 8).

Der genaue Mechanismus der Neuroprotektion durch MgSO<sub>4</sub> ist unklar. MgSO<sub>4</sub> kann zerebrale Glutamatrezeptoren blockieren und damit den Kalziumeinstrom in die Zellen reduzieren. Das vermag möglicherweise die posthypoxische Hirnschädigung in der Neugeborenenperiode zu verhindern (12).

### **Indikation zur antenatalen Magnesiumsulfatgabe**

Neben den randomisierten Studien und Metaanalysen stützt sich dieser Expertenbrief auf die bereits in mehreren Ländern bestehenden Empfehlungen (14–19). Die Anwendung von MgSO<sub>4</sub> zur fetalen Neuroprotektion wird in der gemeinsamen Leitlinie der DGGG, der OEGG und der SGGG befürwortet (20). Die antenatale MgSO<sub>4</sub>-Gabe zur Neuroprotektion sollte auf den Zeitraum unterhalb von 32+0 SSW beschränkt sein. Die Rate der frühgeburtlichen Hirnschädigung und damit der Zerebralparesen 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, 21–23). Als untere Grenze der MgSO<sub>4</sub>-Gabe sollten 24+0 SSW gelten. Unterhalb von 24+0 SSW wurden (bei MgSO<sub>4</sub>-Gabe zur Neuroprotektion) Fälle mit spontaner fetaler Darmruptur beschrieben (24).

Dementsprechend kann die antenatale MgSO<sub>4</sub>-Gabe bei unmittelbar drohender Frühgeburt im Zeitraum zwischen 24+0 SSW und 32+0 SSW erfolgen. Die Neuroprotektion mittels MgSO<sub>4</sub> kann bei spontaner oder geplanter Frühgeburt, unab-

hängig von fetaler oder maternaler Indikation, unabhängig vom Geburtsmodus und sowohl bei Einlings- als auch bei Mehrlingsgraviditäten erfolgen. Zeichen der akuten Frühgeburt sind bekanntlich Wehentätigkeit mit Muttermundseröffnung, mit/ ohne frühem vorzeitigem Blasensprung (PPROM).

### **Zeitpunkt der MgSO<sub>4</sub>-Gabe**

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

### **Dosierung**

Die antenatale MgSO<sub>4</sub>-Gabe zur fetalen Neuroprotektion ist in der niedrigsten effektiven Dosis, dem einmaligen Bolus von 4 g, sinnvoll (13). Die 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.

### **Wiederholung**

Bei erneut drohender akuter Frühgeburt im weiteren Schwangerschaftsverlauf kann die MgSO<sub>4</sub>-Gabe zur fetalen Neuroprotektion einmalig wiederholt werden (14, 18).

### **Klinische und Laborkontrollen**

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 werden.

Die potenzielle Interaktion zwischen Kalziumkanalblockern, 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).

Für die Frühgeborenen ist bei antenataler MgSO<sub>4</sub>-Gabe an die Mutter zur fetalen Neuroprotektion und bei Einsatz der hier angegebenen Bolusdosierung kein zusätzlicher negativer Effekt zu befürchten (13). Insbesondere ist – entsprechend den rando-

IIb  
IV  
IV  
Ia  
Ia

misierten, klinischen Studien 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.

Bei gleichzeitig bestehender Präeklampsie kann der Magnesiumbolus zur Neuroprotektion in das Schema der jeweiligen abteilungsspezifischen Präeklamsietherapie respektive Eklampsieprophylaxe einbezogen werden. Zu beachten ist, dass der Bolus zur Neuroprotektion innerhalb von 15 Minuten als Kurzinfusion appliziert wird.

Eine MgSO<sub>4</sub>-Dauerinfusion zur Neuroprotektion wird nicht grundsätzlich empfohlen (13). Sollte dennoch eine MgSO<sub>4</sub>-Dauerinfusion eingesetzt werden, müssen grundsätzlich und auch entsprechend der Empfehlung des RCOG mindestens alle 4 Stunden Kontrollen des Blutdruckes und des 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 Magnesiumserumspiegelkontrollen 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.

**Resümee**

Antenatales MgSO<sub>4</sub>, das kurz vor einer ausgeprägten Frühgeburt zur fetalen Neuroprotektion gegeben wird, reduziert das Risiko einer Zerebralparese und das kombinierte Risiko der fetalen/neonatalen Mortalität und Zerebralparese. Der Benefit ist

unabhängig von der Ursache der Frühgeburt mit einem ähnlichen Effekt über einen weiten Gestationsalterzeitraum und unabhängig vom verwendeten Behandlungsschema zu beobachten (13). Eine weitverbreitete Anwendung dieser Prophylaxe hat das Potenzial, neurologische Langzeitschäden sehr früh geborener Kinder zu reduzieren und damit wesentlich zu deren Gesundheit beizutragen.

*Datum des Expertenbriefs: 16.12.2019*

*Die Autoren deklarieren, dass sie keine Interessenkonflikte bezüglich des Inhaltes dieses Expertenbriefes haben.*

*Literaturliste bei den Autoren.*

**Empfehlung**

Die antenatale Gabe von Magnesiumsulfat (MgSO<sub>4</sub>) an die Mutter zur fetalen Neuroprotektion kann bei unmittelbar drohender Frühgeburt im Zeitraum zwischen 24+0 SSW und 32+0 SSW erfolgen. Die Neuroprotektion kann bei spontaner oder geplanter Frühgeburt, unabhängig von fetaler oder maternaler Indikation, unabhängig vom Geburtsmodus und sowohl bei Einlings- als auch bei Mehrlingsgraviditäten durchgeführt werden.

Die antenatale MgSO<sub>4</sub>-Gabe ist in der niedrigsten effektiven Dosis als einmaliger Bolus von 4 g sinnvoll (13). Die MgSO<sub>4</sub>-Bolusgabe sollte als Kurzinfusion über 15 Minuten erfolgen und sollte idealerweise einen zeitlichen Abstand von mindestens 4 oder mehr Stunden zur Geburt haben (14-18).

Bei erneut drohender akuter Frühgeburt im weiteren Schwangerschaftsverlauf kann die MgSO<sub>4</sub>-Gabe zur fetalen Neuroprotektion einmalig wiederholt werden (14, 18).

Ia  
Ia  
Ia  
IV

**\* Evidenzlevel und Empfehlungsgrade der Therapieangaben**

**Evidenzlevel**

- Ia** Evidenz durch die Metaanalyse von randomisierten, kontrollierten Untersuchungen
- Ib** Evidenz durch mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung
- IIa** Evidenz durch mindestens eine gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung
- IIb** Evidenz durch mindestens eine gut angelegte andere quasiexperimentelle Studie
- III** Evidenz durch gut angelegte, beschreibende Studien, die nicht experimentell sind, wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fallstudien
- IV** Evidenz durch Expertenberichte oder Meinungen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Fachleute

**Empfehlungsgrad**

- A** 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** Es sind zum Thema der Empfehlung gut kontrollierte, klinische Studien vorhanden, aber keine randomisierten, klinischen Untersuchungen (Evidenzlevel IIa, IIb, III).
- C** 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).
- Good-Practice-Punkt**  
Empfohlene Best Practice, die auf der klinischen Erfahrung der Expertengruppe beruht, die den Expertenbrief/die Guideline herausgibt.

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