



Ilkka Ketola

MAGNESIUMSULFAATIN KÄYTTÖ KESKOSEN NEUROPROTEKTIOON



Sidonnaisuudet

- LT, lastentautien erikoislääkäri, neonatologi
 - Päätoimi: erikoislääkäri (HYKS NaLa)
 - Sivutoimi: yksityislääkäri
 - Ei luottamustoimia terveydenhuollon alalla
 - Luentopalkkioita ja kokousmatkoja:
 - SPR Veripalvelu
 - GE Finland
 - Abbot Finland
 - Osakkeen omistaja Ketola Medical Oy
- 

Neuroprotektio – miksi?

- Antenataalikortikosteroidi ja surfaktantti ovat merkittävästi parantaneet pikkukeskosten ennustetta ja vähentäneet sairastuvuutta
- CP-vamma on edelleen merkittävä ennenaikaisuuteen liittyvä haitta
- Alle rv 28 syntyneillä keskosilla CP-vamman riski on monikymmenkertainen verrattuna täysiaikaisina syntyneisiin

Magnesiumsulfaatti – miksi?

- Äidin pre-eklampsia vaikutti suojaavan pikkukeskosia aivokammioverenvuodolta
- Pikkukeskosilla, joiden äidit olivat saaneet magnesiumsulfaattia (MgSO_4) joko pre-eklampsian vuoksi tai tokolyyttinä oli vähemmän aivokammioverenvuotoja
- Magnesiumsulfaattia saaneiden äitien pikkukeskosilla oli vähemmän CP-vammaisuutta

MgSO₄ - suojamekanismi

- Mekanismia ei tarkasti tunneta
- Vasodilataattori
 - Stabiloi verenkiertoa
 - Vähemmän iskemia-reperfuusiovaurioita
- Suojaa soluja vähentämällä:
 - Inflammatorisia sytokiinejä
 - Hapen vapaita radikaaleja
 - Glutamaatin vapautumista

Cochrane 2009

- **Mittendorf R**, Dambrosia J, Pryde PG, et al. Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2002;**186(6):1111-8**. (**MagNET**)
- **Crowther CA**, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR for the Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (**ACTOMgSO₄**) Collaborative Group. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;**290(20):2669-76**.
- **Marret S**, Marpeau L, Zupan-Simunek V, et al. Magnesium sulfate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomized, controlled **PREMAG** trial. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 2007; Vol. 114, issue 3:310-8.
- **Rouse D**, Hirtz D, Thom E, et al. Magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *New England Journal of Medicine* 2008;**359:895-905**. (**BEAM**)
- **Magpie Trial Follow Up Study Collaborative Group**. The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for children at 18 months. *BJOG* 2007;**114(3):289-99**

Cochrane 2009

Lopputulos	Lapsia	RR	95% CI
CP-vamma	6145	0.69	0.54 – 0.87
Merkittävä motorinen haitta	5980	0.61	0.44 – 0.85
Kuolema tai CP-vamma*	4446	0.86	0.74 – 0.98
Kuolema tai merkittävä motorinen haitta*	4378	0.85	0.73 – 0.98

Yhden CP-vamman estämiseksi on hoidettava*
30 alle 28 rv syntynyttä keskosta ja
50 alle 32 rv syntynyttä keskosta

*neuroprotektiivinen haara



Sivuvaikutukset äidille

- Merkittävät sivuvaikutukset ovat harvinaisia
 - Keuhkoödeema
 - Hengityslama, sydänpysähdys
 - Lievempiä sivuvaikutuksia
 - Kuumotus, punoitus, hikoilu
 - Pahoinvointi, päänsärky, palpitaatio
- 



Sivuvaikutukset vastasyntyneelle

- Sivuvaikutuksia on vaikea erottaa muista keskosuuteen liittyvistä ongelmista
 - Eivät ole yleensä käytännössä merkittäviä
 - Hyporefleksia
 - Huono imeminen
 - Hengityslama
- 

Kansalliset suositukset

- MgSo₄ annetaan kun ennenaikainen synnytys on käynnissä tai ennen sektiota tilanteen niin salliessa
 - Cx > 4 cm, lapsivesi mennyt tai menemättä
- Viikkoraja
 - Australiassa alle rv 30
 - Kanadassa alle rv 32
 - USA:ssa ei kansallista suositusta raskausviikkoihin
- Annetaan iv-latausannos ja 24h iv-ylläpito

MgSO₄ HYKS Naistenklinikalla

Magnesiumsulfaatti ennenaikaisessa synnytyksessä – sikiön neuroprofylaksia

- Vedran Stefanovic
 - Mika Nuutila
 - Erja Halmesmäki
 - Anneli Kari
-
- Ohjeita modifioinut tätä esitystä varten Ilkka Ketola

Potilaan valintakriteerit

1. Raskauden kesto $\leq 31+6$ viikkoa
2. Spontaanisti käynnistynyt tai käynnistetty synnytys ja synnytyksen on arvioitu tapahtuvan alle 12h tutkimushetkestä
3. Suunniteltu elektiivinen sektio äidin tai sikiön indikaatiolla
4. Päivystyssektio, jos ei ole tarvetta päästä leikkaussaliin 2h sisällä



Kontraindikaatiot

1. Sikiön letaali anomalia
 2. Äidin myastenia gravis ja muut neuromuskulaariset taudit
 3. Äidin munuaisten vajaatoiminta
 4. Tarve välittömään tai kiireelliseen synnytykseen äidin tai sikiön indikaatioilla
- 



Hoidon toteutus

1. Takapäivystäjän hyväksyntä
 2. Aloitusannos 4g iv. 30 min kuluessa
 3. Ylläpitoannos 2g/h 12h
 4. Jos synnytys ei ole tapahtunut 12h sisällä, infuusio lopetetaan – Ei uusintahoittoa
 5. Infuusio lopetetaan 30 min ennen sektiota
- 

Hoidossa huomioitavaa

1. Jatkuva KTG
2. Äidin seuranta
 - Yleisvointi, tajunnan tila
 - Hengitysfrekvenssi, RR
 - Diureesi (yli 30 ml/h)
3. Tokolyysi lopetetaan
4. Pro obs kohtuatonია
5. Äidin pre-eklampsiaassa hoito pre-eklampsiaohjeen mukaan
6. Anestesia- ja lastenlääkärin informointi

NKL - käyttökokemuksia

- 7.6. – 28.10.2012 (viikkoraja < 30 ad 20.8.)
- Hoidettu 17 potilasta
- 6 elektiivistä sektioita
 - kaikissa bolus ja 12h ylläpito
 - 3x IUGR, hydrops, monoamniaaliset geminit, nopeasti kehittyvä pre-eklampsia (synnytys käynnissä)
- 3 kiireellistä sektiota
 - kaikissa bolus ja 2x 2h ylläpito ja 1x 4h ylläpito
 - uhkaava asfyksia, korionamnioniitti, fenestraatioepäily

NKL - käyttökokemuksia

- 5 alatiesynnytystä
 - kaikissa bolus ja 4x 12h ylläpito ja 1x 4h ylläpito
- 2 potilasta saanut protokollan mukaisen MgSO_4 -hoidon ja ovat edelleen raskaana
 - 2 ja 3 viikkoa hoidosta
 - tulovaiheessa cx 2 ja 4 cm



NKL - käyttökokemuksia

- Kuormitus pienehkö (3 potilasta/kk)
 - Kaikki eivät ilmeisesti ole saaneet profylaksiaa
 - Ei varsinaisia tunnistettuja hoitokomplikaatiota (äidit ja lapset)
 - Seurantatietoja lapsista ei vielä ole
- 

Yhteenveto

- MgSO_4 suojaa ennenaikaisten ja pienipainoisten keskosten aivoja lisäämättä kuolleisuutta. MgSO_4 vähentää:
 - CP-vammaisuutta
 - Merkittävää motorista haittaa
 - Kuolleisuutta (yhdistettynä CP-vammaan ja motoriseen haittaan)
- Äitiin, sikiöön ja vastasyntyneeseen kohdistuvat sivuvaikutukset ovat vähäisiä



Jatkossa

- MgSO_4 –tutkimuksissa mukana olleiden lasten neurokognitiivisen kehityksen seuraaminen kouluiässä
 - Lapsikohtainen meta-analyysi
 - Äitiin kohdistuvien haittavaikutusten minimointi
 - “Oikeat” MgSO_4 lataus- ja ylläpitoannokset, hoidon toistaminen?
- 



Onko eettistä jättää
magnesiumsulfaatti käyttämättä
pikkukeskosten neuroprotektiossa?



Italukemista

- Kuban KCK, Leviton A, Pagano M, Fenton T, Strasfeld R, Wolff M. Maternal toxemia is associated with reduced incidence of germinal matrix hemorrhage in premature babies. *Journal of Child Neurology* 1992;7:70-6
- Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birth weight infants? *Pediatrics* 1995;95:263–9
- 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 of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD004661. DOI 10.1002/14651858.CD004661.pub3
- Committee Opinion No. 455: Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection. *Obstet Gynecol* 2010; 115:669–671. Reaction from the American College of Obstetricians and Gynecologists to the data on antenatal magnesium sulfate
- The University of Adelaide. The Antenatal Magnesium Sulphate for Neuroprotection Guideline Development Panel. Antenatal magnesium sulphate prior to preterm birth for neuroprotection of the fetus, infant and child: National clinical practice guidelines (2010). <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/publications/cp128>. [Accessed September 2011]
- Magee L, Sawchuck D, Synnes A, von Dadelszen P. SOGC Clinical Practice Guideline. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection. *J Obstet Gynaecol Can* 2011; 33:516–529