Magnesiumsulfat

Charakterisierung
IUPAC (englisch): Magnesium sulphate
Summenformel: $MgSO_4$
MG: 120.4 g/mol
Pharmakologische Wirkstoffklasse: Anorganisches Sulfat

Wirkungsweise
Die Wirkungsweise von Magnesiumsulfat in der Prävention und Therapie eklamptischer Anfälle ist nicht vollständig untersucht. Die Wirkung wird jedoch zu einem Teil durch eine Vasodilatation (Relaxierung der glatten Muskulatur der Tunica media) mit konsekutiver Reduktion der zerebralen Ischämie [1], resp. Blockierung einer konsekutiven Schädigung von Neuronen aufgrund Ischämie postuliert [1,2].
Magnesiumsulfat reduziert die eklamptischen Krampfanfälle durch Blockierung der zerebralen N-Methyl-D-Aspartase (NMDA) Rezeptoren [2]. Diese NMDA Rezeptoren werden auf asphyktische Reize exprimiert. Die Rezeptoren führen zu einem Einstrom von Kalzium in die Neuronen, was zu einem Zelluntergang führt. Magnesium führt durch Blockierung der NMDA-Rezeptoren zu einem verminderten Einstrom von Kalzium und Protektion der Neuronen [2-6].

Pharmakokinetik
Schwangerschaft
Distribution: Nach i.v. Applikation wird die Kinetik mit einem 2-Kompartimentenmodell beschrieben beginnend mit einer raschen Verteilungsphase [7]. Die Proteinbindung beträgt analog endogenem Magnesium 40% [8]. Das ungebundene intravaskuläre Magnesiumion diffundiert in den Extravaskulär-/Extrazellulärraum, in die Knochen, durch die Plazenta zum Feten und in die Amnionflüssigkeit. Im Intrazellulärraum befindet sich der überwiegende Anteil der Magnesiumionen, im Extrazellulärraum, der über die Bestimmung der Magnesiumionenkonzentration kontrollierbar ist, ist nur ein sehr kleiner Anteil (5%). Das Verteilungsvolumen erreicht frühestens 3-4 Std. nach Applikation konstante Werte im Bereich von 0.24-0.44 l/kg (bei Nichtschwangeren bereits innerhalb von 2 Stunden). Gleichgewichtsplasma-konzentrationen betragen unter i.v. Infusion mit 1g/Std. 1.7 mmol/l und mit 2g/Std. 2.2 mmol/l. *Elimination:* Auf die rasche Verteilungsphase erfolgt eine relative langsame Eliminationsphase. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt 4 Std. [8]. Magnesium wird ausschliesslich über den Urin eliminiert, wobei 90% der Dosis innerhalb der ersten 24 Std. nach erfolgter i.v. Infusion ausgeschieden werden. Das ungebundene Magnesiumion diffundiert durch die Plazenta zum **Feten** und in die Amnionflüssigkeit; ein Gleichgewicht zwischen mütterlichem und fetalem Blutkreislauf stellt sich innerhalb von 2 Std. ein. Die Magnesiumionen-konzentration in der Amnionflüssigkeit kann höhere Werte erreichen als im mütterlichen Plasma. Bei **Neugeborenen**, deren Mütter mit 1-2 g i.v. Magnesiumsulfat behandelt wurden, waren die Plasmakonzentrationen doppelt so hoch wie bei Neugeborenen von unbehandelten Müttern. Bei 48 Std. p.p. entsprachen die Werte denen von Kontrollen [9]. Im **Colostrum** bis 24 Std. nach erfolgter Magnesiumsulfatinfusion wurden 6.40 ± 0.42 mg/dl Magnesium gefunden, diese Konzentration lag etwas höher als diejenige im Colostrum von nichtbehandelten Müttern (4.77 ± 0.45 mg/dl, $p<0.05$; $n=10$); auch da normalisieren sich die Werte bis 48 Std. p.p. wieder auf Werte von Kontrollen [10].

© 2015 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Anwendung in der Schwangerschaft

Einsatz bei schwerer Präeklampsie/ Eklampsie

Magnesiumsulfat galt als eines der ersten Medikamente, welche einen antikonvulsiven Effekt bei eklamptischen Anfällen aufweist; seine erste Anwendung erfolgte 1906 intrathekal [11].

In den 20er Jahren des letzten Jahrhunderts wurde Magnesiumsulfat in Europa und den USA zur Therapie der Eklampsie initiiert [12,13].

Der Einsatzbereich wurde rasch erweitert, indem Magnesiumsulfat bei Patientinnen mit Präeklampsie auch als Anfallsprophylaxe eingesetzt wurde [13,14].

Evidenz für die Wirksamkeit bei (Prä)-Eklampsie kommt insbesondere von zwei großen RTC's (Magpie Trial mit 10'141 Patientinnen [15], Eclampsia Trial Collaborative Group mit 1687 Patientinnen [16]), in denen der Effekt von Magnesiumsulfat versus Placebo, respektiv versus andere Antikonvulsiva wie Diazepam und Phenytoin untersucht wurde. Systematische Reviews bzw. Metaanalysen, welche diese und andere RCT's einschliessen, kommen zu folgenden Ergebnissen: Aus sechs Studien in denen Magnesiumsulfat vs. Placebo bei insgesamt 11'444 Patientinnen verglichen wurde, reduzierte Magnesiumsulfat das Risiko eines eklamptischen Anfalles um über die Hälfte (RR 0.41; 95% CI: 0.29–0.58; number needed to treat (NNT) 102 (95% CI: 72–173) verglichen mit Placebo oder keiner antikonvulsiven Therapie [17]. Ein Viertel der Patientinnen, welche Magnesiumsulfat erhielten, wiesen Nebenwirkungen auf (24% versus 5%; RR 5.26, 95% CI: 4.59–6.03; NNT 6, 95% CI 6–5). Patientinnen, welche vorgeburtlich rekrutiert wurden, hatten unter Magnesiumsulfat eine Risikoreduktion für eine Abruptio placentae im Vergleich zu Placebo (RR 0.64, 95% CI: 0.50–0.83; NNT 100, 95% CI: 50–1000) [17]. Im Vergleich zu Diazepam weist Magnesiumsulfat eine Reduktion des Risikos für einen erneuten Krampfanfall um mehr als die Hälfte (sieben Studien; 1390 Patientinnen; RR 0.43, 95% CI: 0.33 to 0.55, NNT 7; 95% CI: 5 - 9 Patientinnen) [18]. Dieselben Daten weisen zudem auf eine Reduktion der mütterlichen Todesrate unter Magnesiumsulfat hin [18].

Einsatz bei drohender Frühgeburt zur Verbesserung des neonatales Outcomes („Neuroprotektion")

Bereits in den 1990er Jahren untersuchten erste Beobachtungsstudien bei Schwangeren mit einem erhöhten Risiko für eine Frühgeburtlichkeit den fetalen neuroprotektiven Effekt von Magnesiumsulfat. Danach folgten RCT's, u.a. federführend diejenige der Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate ACTOMgSO4, der BEAM trial (USA) sowie die PREMAG trial group (F). Daraus zusammengefasste Cochrane- oder andere Meta-Analysen [19-22] fanden eine signifikante Reduktion des Risikos für eine Cerebralparese (RR 0.68; 95% CI: 0.54-0.87) und eine Dysfunktion der Grobmotorik (RR 0.61; 95% CI: 0.44-0.85) (Kinder am Ende des zweiten Lebensjahres) [19]. Das absolute Risiko einer Cerebralparese bei Feten, welche einer antenatalen Magnesiumsulfat-Therapie exponiert waren, lag bei 3.7% versus 5.4% bei Feten ohne Exposition (Risikoreduktion 1.7%). Die number needed to treat (NNT) von Patientinnen, um ein Kind mit Cerebralparese zu vermeiden, lag bei 63 (95% CI: 43-87) [19]. Keine signifikanten Unterschiede wurden bei der neonatalen Mortalität (intrauteriner Fruchttod, neonatale Todesfälle) gesehen (RR 1.04, 95% CI: 0.92–1.17) [19]. Ein Follow-up im Schulkindalter konnte die im Kleinkindalter gesehenen pos. Effekte nur ansatzweise aber nicht signifikant bestätigen; es ist möglich, dass sich die Effekte wegen vielen Cofounders in diesem Alter verwischen [23,24]; eine Fortsetzung des Follow-ups wird hier notwendig sein.

© 2015 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Dosierung
Schwere Präeklampsie/ Eklampsie
Die Dosierungsschemen für die Anwendung zur Anfallsprophylaxe und zur -therapie der Präeklampsie/Eklampsie unterscheiden sich nicht voneinander. Trotz guter Evidenz für den Einsatz von Magnesiumsulfat bei der PE gibt es kaum Studien, auf deren Ergebnisse sich ein Dosierungsschema klar ableiten liesse [25]. Generell erfolgt die Dosierung abstützend auf der Magnesiumplasmakonzentration, die zwischen 1.65 und 3.3 mmol/l liegen soll, was als therapeutischer Bereich angesehen wird [7,14,26].
Dosierungsschema Royal College of Obstetricians and Gynaecologists [27]
Eine Ladedosis von 4 g Magnesiumsulfat wird über 5 Min. i.v. appliziert, gefolgt von einer Dauerinfusion mit Magnesiumsulfat (1 g/Std.) über 24 Std. Rezidivierende eklamptische Anfälle sollten mit einem weiteren Bolus von 2-4 g über 5 Min. Magnesiumsulfat therapiert werden. Keine Antikonvulsiva wie Diazepam, Phenytoin oder lytischen Cocktail verwenden.
Dosierungsschema USZ [28]
4 g Magnesiumsulfat (16 mmol Mg) werden als Kurzinfusion (Vial 40 ml mit 0.4 mmol Magnesium/ml) in 15 Min. i.v. injiziert; danach folgt eine Dauerinfusion mit 1-2 g Magnesiumsulfat /Std. (20 g Magnesiumsulfat in 500 ml NaCl 0.9% entsprechend 80 mmol Mg); 25 ml/Std. = 1 g Magnesiumsulfat; 50 ml/Std. = 2 g Magnesiumsulfat.
Kontrolle der Magnesiumplasmakonzentration 1 Std. nach Beginn des Bolus (Notfalllabor). Die Tropfenzahl wird je nach Spiegel und ärztlicher Verordnung gesteigert oder reduziert.
Weitere Kontrolle der Plasmakonzentration stündlich bis zum therapeutischen Bereich; danach 1x täglich.
Bei Überdosierung 1 Amp. Calciumgluconat 10% 10 ml = 1 g i.v. injizieren.

Drohende Frühgeburt zur Verbesserung des neonatales Outcomes (Neuroprotektion)
Obschon die Evidenz zum Einsatz von Magnesiumsulfat zur Neuroprotektion erbracht ist, existiert noch keine publizierte Studie, welche und mütterliches und neonatales Outcome nach verschiedenen Dosierungen untersucht hat. Entsprechend gibt es auch keinen Konsens zu Dosis, Dauer, Zeitpunkt und Wiederholung der Applikation [29].
Dosierungsschema USZ (nach Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) [27]
4 g Magnesiumsulfat (16 mmol Mg) werden als Kurzinfusion (Vial 40 ml mit 0.4 mmol/Magnesium/ml) in 15 Min. i.v. injiziert; danach folgt eine Dauerinfusion mit 1 g Magnesiumsulfat /Std. (20 g Magnesiumsulfat in 500 ml NaCl 0.9% entsprechend 80 mmol Mg); 25 ml/Std. = 1 g Magnesiumsulfat bis zur Geburt; max. 24 Std.
Während den max. 24 Std. werden weder die Magnesiumplasmakonzentration bestimmt noch die Infusionsgeschwindigkeit verändert.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)
Schwangere
Der klinische Effekt und die Toxizität korrelieren mit der Magnesiumplasmakonzentration. Ein Bereich zwischen 1.65 - 3.3 mmol/l wird als therapeutischer Bereich bei der Eklampsie angesehen. Der erste Hinweis auf eine Toxizität ist der abnehmende Patellarsehnenreflex, der bei einer Plasmakonzentration von 3.5-5 mmol/l zu be-

© 2015 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

obachten ist. Komplikationen bei der Atmung treten bei Spiegeln von 5-6.5 mmol/l auf, Herzprobleme ab 7.5 mmol/l und ein Herzstillstand bei 12.5 mmol/l [7,17,26]. Unter der Therapie mit Magnesiumsulfat sollten deshalb bei der Schwangeren regelmäßig und engmaschig die Ausscheidung, die Reflexe, die Atemfrequenz und die Sauerstoffsättigung überwacht werden.
Während der intravenösen Therapie kann es zu Schmerzen sowie Hitzegefühl der Arme kommen. Weiter sind Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Muskelschwäche, Müdigkeit sowie verschwommenes Sehen beschrieben [7]. Eine langsamere Infusion des Bolus lindert zwar die Schmerzen und das Hitzegefühl in den Armen [29], soll aber um den Therapieerfolg nicht zu gefährden, nicht durchgeführt werden.

Fetus/Neugeborene

Die pos. Effekte einer vorgeburtlichen Gabe von Magnesiumsulfat bei Frühgeborenen sind nicht begleitet von einer geringeren Mortalität [19-22]. Langzeiteffekte (untersucht bei Schulkindern 5 J.) wurden bisher keine festgestellt [23,24].

Interaktionen

Cave die gleichzeitige Gabe von Kalziumantagonisten (Nifedipin u.a.) sowie Anaesthetika v.a. zur epiduralen Analgesie wegen eines additiven antihypertonen Effekts [7].

Kontraindikationen

Bei Patientinnen mit Niereninsuffizienz kontraindiziert, da die Ausscheidung von Magnesiumsulfat ausschliesslich über die Nieren erfolgt. Cave Patientinnen mit kardialen Beschwerden (Herzinsuffizienz u.a.), da Magnesiumsulfat am Herzen als Kalziumantagonist die Erregungsleitung verzögert und die Überleitungszeit verlängert.

Empfehlungen

Fachgesellschaften

- **The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)** and the Society for Maternal-Fetal Medicine „continue to support the short-term (usually less than 48 hours) use of magnesium sulfate in obstetric care for appropriate conditions and for appropriate durations of treatment, which include the following:
  - Prevention and treatment of seizures in women with preeclampsia or eclampsia.
  - Fetal neuroprotection before anticipated early preterm (less than 32 weeks of gestation) delivery.
  - Short-term prolongation of pregnancy (up to 48 hours) to allow for the administration of antenatal corticosteroids in pregnant women between 24 weeks of gestation and 34 weeks of gestation who are at risk of preterm delivery within 7 days.“ [30]
- **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG):** „Die Behandlung der ersten Wahl zur Prophylaxe einer Eklampsie besteht in der intravenösen Gabe von Magnesiumsulfat, welches bei der schweren Präeklampsie, insbesondere bei zentralnervösen Symptomen, indiziert ist, da mit Magnesiumsulfat eine signifikante Reduktion der Eklampsierate zu erreichen ist“ [31].
- **Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)**: Siehe „Dosierungen“ [27].

© 2015 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

- **Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG):** “Magnesium sulphate given to mothers shortly before delivery reduces the risk of cerebral palsy and protects gross motor function in those infants born preterm” [32].
- **Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG):** „Aufgrund offener Fragen kann zur Zeit die Verwendung von Magnesiumsulfat zur fetalen Neuroprotektion noch nicht generell empfohlen werden. Belegte Hauptindikation der intravenösen Magnesiumtherapie in der Schwangerschaft bleibt die Prophylaxe oder Therapie von Krampfanfällen im Rahmen der Präeklampsie (Eklampsie)“ [33].
- **Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC)**: For women with imminent preterm birth (≤ 31+6 weeks), antenatal magnesium sulphate administration should be considered for fetal neuroprotection” [34].

Es liegen keine Empfehlungen vor von:
OEGGG, SOGC (Neuroprotektion), DGGG (Neuroprotektion)

Empfehlung der SAPP
In der Geburtshilfe wird Magnesiumsulfat als Mittel der Wahl für die Therapie und Prophylaxe von eklamptischen Anfällen sowie zur fetalen Neuroprotektion bei drohender Frühgeburt angewendet.

Literatur

Cochrane Database Reviews, Metaanalysen und systematische Reviews
[17] Duley L. Evidence and practice: the magnesium sulphate story. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2005;19:57-74.
[18] Duley L, Henderson-Smart DJ, Walker GJA, Chou D. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. Cochrane Database Syst Rev 2010;12:CD000127.
[19] 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;1:CD004661.
[20] Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S. Antenatal magnesium sulfate and neurologic outcome in preterm infants: a systematic review. Obstet Gynecol 2009;113:1327-33.
[21] Costantine MM, Weiner SJ. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. Obstet Gynecol 2009;114:354-64.
[22] 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 meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2009;200:595-609.
[25] Duley L, Matar HE, Almerie MQ, Hall DR. Alternative magnesium sulphate regimens for women with pre-eclampsia and eclampsia. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(8):CD007388.

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)
[1] Belfort MA, Moise Jr. KJ. Effect of magnesium sulfate on maternal brain blood flow in preeclampsia: a randomized, placebo-controlled study. Am J Obstet Gynecol 1992;167:661-6.
[15] Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, Smith D, Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002; 359:1877-10.
[16] Eclampsia Trial Collaborative Group. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. Lancet 1995;345:1455-63.

© 2015 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

[23] Doyle LW, Anderson PJ, Haslam R, Lee KJ, Crowther C; Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMgSO4) Study Group.School-age outcomes of very preterm infants after antenatal treatment with magnesium sulfate vs placebo. JAMA 2014;312:1105-13.
[24] Chollat C, Enser M, Houivet E, Provost D, Bénichou J, Marpeau L, Marret S. School-age outcomes following a randomized controlled trial of magnesium sulfate for neuroprotection of preterm infants. J Pediatr 2014;165:398-400.
[29] Bain ES, Middleton PF, Yelland LN, Ashwood PJ, Crowther CA. Maternal adverse effects with different loading infusion rates of antenatal magnesium sulphate for preterm fetal neuroprotection: the IRIS randomised trial. BJOG 2014;121:595-603.

Studien ohne Vergleichsgruppe (Serien von Fallbeispielen)

[12] Lazard EM. A preliminary report on the intravenous use of magnesium sulphate in puerperal eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1925;9:178-88.
[13] Lazard EM. An analysis of 575 cases of eclamptic and pre-eclamptic toxemias treated by intravenous injections of magnesium sulphate. Am J Obstet Gynecol 1933;26:647-56.
[14] Pritchard JA. The use of the magnesium ion in the management of eclamptogenic toxemias. Surg Gynecol Obstet 1955;100:131-40.

Pharmakokinetik

[7] Lu JF, Nightingale CH. Magnesium sulfate in eclampsia and preeclampsia. Pharmacokinetic principles. Clin Pharmacokinet 2000;38:305-14.
[8] Peiker G, Müller B, Erdmanm M, Dawczynski H, Greinke C. The pharmacokinetics of magnesium sulfate in pregnant women with threatened abortion and fetal retardation. Pharmazie 1987;42:531-2.
[9] McGuinness GA, Weinstein MM, Cruikshank DP, Pitkin RM. Effects of magnesium sulfate treatment on perinatal calcium metabolism. II. Neonatal responses. Obstet Gynecol 1980; 56:595-600.
[10] Cruikshank DP, Varner MW, Pitkin RM. Breast milk magnesium and calcium concentrations following magnesium sulfate treatment. Am J Obstet Gynecol 1982;143:685-8.

Reviews

[2] Sadeh M. Action of magnesium sulfate in the treatment of preeclampsia–eclampsia. Stroke 1989;20:1273-5.
[3] Euser AG, Cipolla MJ. Magnesium sulfate for the treatment of eclampsia: a brief review. Stroke 2009;40:1169–75. [4] Goldman RS, Finkbeiner SM. Therapeutic use of magnesium sulfate in selected cases of cerebralischemia and seizure. N Engl J Med 1988;319:12245.
[11] Chesley L. Survey of management and case fatality. In Chesley L (ed.) Hypertensive disorders of pregnancy. New York: Appelton Century Crofts, 1978, pp. 309-340.

Nicht-humane Studien

[5] Nowak L, Bregestovski P, Ascher P, Herbet A, Prochiantz A. Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. Nature 1984;30:462-5.
[6] Mayer ML, Westbrook GL, Guthrie PB. Voltage-dependent block by Mg2+ of NMDA responses in spinal cord neurones. Nature 1984;309:261-3.

Fachinformationen

[26] Arzneimittelinformation der Schweiz. https:// compendium.ch; www.swissmedicinfo.ch
[28] Zimmermann R. Handbuch Geburtshilfe – Ein praxisnaher Ratgeber, 2. Aufl. Zürich: ea Druck + Verlag AG; 2012.

Empfehlungen

[27] RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). NICE clinical guideline 107 Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy.
http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13098/50418/50418.pdf
[30] ACOG: The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/Magnesium-Sulfate-Use-in-Obstetrics, 2013
[31] DGGG: Leitlinien „Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen AWMF 015/018 (S1)“
http://www.dggg.de/leitlinien/aktuelle-leitlinien/3-praenatal-und-geburtsmedizin/

© 2015 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

[32] RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/sip29.pdf, 2011
[33] SGGG: Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe: Expertenbrief No 41 Tokolyse bei vorzeitiger Wehentätigkeit
http://www.sggg.ch/files/fckupload/file/2_Fachpersonen/Expertenbriefe/deutsch/41_Expertenbrief_2013.pdf 2013
[34] SOGC: SOGC Clinical Practice Guideline. Magnesium sulfate for fetal neuroprotection.
http://www.sogc.org/guidelines/documents/gui258CPG1106E.pdf

Die den Aussagen in der Monographie zugrundeliegende Literatur kann in ihrer **Evidenz** graduiert werden, z.B. in Evidenzlevel 1-5 nach der Skala des Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford
http://www.cebm.net/?o=1025
https://www.essentialevidenceplus.com/product/ebm_loe.cfm?show=oxford

Datum
31.12.2015 (3. Version, 2. Revision). Bisherige AutorInnen (chronologisch): OL, AB, UM

© 2015 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.