

**טיוטה**  
עדיין לא מאושרת



## נייר עמדה מס' 215

### אובדני הריון חוזרים (הפלות חוזרות)

#### 1. הגדרות

- א. אובדני הריון חוזרים (Repeated Pregnancy Loss) RPL - שני אובדני הריון קליניים או יותר רצופים עד שבוע 24 (1,2,3).
- ב. ראשוני - ללא לידת חי בעבר. שניוני – לאחר לידת חי אחת לפחות לזוג.
- ג. כשל השרשה חוזר בטיפולי הפריה חוץ גופית (Recurrent Implantation Failure) RIF הינו מצב שונה ואינו נכלל בהגדרות אלו. קיים נייר עמדה של איל"ה בנושא.
- ד. ניתן לשקול במקרים מיוחדים להתייחס להריונות כימיים חוזרים או לשילוב של הריונות כימיים ואובדני הריון קליניים כהתוויה לבירור המפורט מטה.

#### 2. הבירור

מומלץ לבצע בירור מלא במקביל ולא בשלבים כיוון שיתכנו מצבים בהם יתגלה יותר ממצא לא תקין אחד.

##### א. גנטי

- א.1. הפרעות כרומוזמליות צפויות להימצא בכ-50-60% מהנפלים (5), מרביתן אקראיות (טריזומיה, מונוזומיה או פוליפלואידיה) ושכיחותן עולה עם הגיל. מיעוט המקרים של אובדני הריון חוזרים נגרם עקב הפרעה כרומוזמלית עוברית מורשת (כגון טרנסלוקציה או אינוורסיה בלתי מאוזנים).
- א.2. רצוי לבצע בדיקה גנטית לחומר ההריוני מההפלה טרם ההפניה לבירור, למרות הקושי הקיים בקבלת דגימה מתאימה מחלק מההפלות. לצורך כך יש מקום לשקול גרידה או שאיבה במקום ריקון רחם תרופתי. את חומר ההפלה יש לאסוף באופן סטרילי לתוך נוזל תרבית רקמה או תמיסת מלח סטרילית (ולא פורמלין) ולשמור בטמפרטורת החדר ללא קירור.

א.3. את הבירור הגנטי בעובר ניתן לבצע בשיטות הבאות (6):

**בדיקת קריוטיפ סטנדרטית:** שיטה זו מחייבת לגדל את תוצרי ההריון בתרבית. הבדיקה מאפשרת זיהוי של מרבית ההפרעות המבניות והמספריות, אך לא שינויים תת מיקרוסקופיים של הכרומוזומים.

**בדיקת שבב ציטו-גנטי (Chromosomal Microarray Analysis, CMA):** בדיקה זו מועדפת וניתנת לביצוע מדגימה ישירה גם ללא תרבית. הבדיקה מאפשרת גילוי של מרבית ההפרעות המבניות והמספריות לרבות שינויים תת מיקרוסקופיים של הכרומוזומים, אך אינה מזהה פוליפלואידיה. בכ-3% מהמקרים מאובחנים שינויים שמשמעותם אינה ברורה (Variants of Unknown Significance).

**בדיקות רצף מתקדמות (Next Generation Sequencing):** מקומה של הבדיקה בשלב זה לבירור אובדני הריונות חוזרים אינו ברור.

א.4. אין עדות מחקרית לכך שבדיקת NIPT/S מסייעת להעלאת שיעור לידות החי.

א.5. יש לבצע קריוטיפ לבני הזוג על מנת לשלול הפרעה כרומוזומלית מאוזנת באחד ההורים, כגון טרנסלוקציה רוברטסוניות (Robertsonian), רציפרוקלית (Reciprocal) או אינוורסיה, כגורם להפרעה לא מאוזנת בעובר. מצבים אלו שכיחים (עד כ-5%) בקרב זוגות עם אובדני הריון חוזרים. בדיקות CMA לבני הזוג אינן מתאימות למטרה זו.

א.6. במקרים מיוחדים בהם יש חשד להפרעה מונוגנית (לדוגמה כאשר ההורים קרובי משפחה או בנוכחות מומים בעובר המכוונים לבעיה כזו) ניתן לשקול שימוש בבדיקות רצף כלל אקסומי או כלל גנומי.

#### ב. הורמונלי ומטבולי

בכ-20% מהנשים הסובלות מאובדני הריונות חוזרים ניתן למצוא הפרעת תריסיות, סוכרת, היפרפרולקטינימיה או רמה נמוכה של ויטמין D.

1. מומלץ לבצע בדיקות Vitamin D, HbA<sub>1c</sub>, Prolactin, TSH.

2. אם TSH נמצא גבוה, ניתן לשקול לבצע בדיקות דם FT<sub>4</sub> FT<sub>3</sub> ולנוגדנים לבלוטת התריס Anti TPO, Anti TG.

3. אין צורך לבדוק רמת פרוגסטרון.

#### ג. קרישתי

1. מומלץ בירור קרישיות יתר נרכשת (APLA- Anti Phospholipid Antibodies) הכולל :

LAC- Lupus Anticoagulant

ACL- Anticardiolipin antibodies- IgM, IgG

A $\beta$ 2GP1-Anti  $\beta$ 2 glycoprotein 1- IgM, IgG

2. הבירור לקרישיות יתר מולדת כולל בדיקה מולקולרית לפקטור V -G 1691A (R506Q-Factor V –Leiden), מוטציה בפקטור G20210A-II, אנטי טרומבין, Protein S, Protein C. מקומו של בירור זה בנשים עם אובדני הריון חוזרים שנוי במחלוקת (2,7,8,9).
3. יש להימנע משימוש בגלולות משולבות למניעת הריון בעת ביצוע הבדיקות ולבצען כחודשיים שלושה לאחר אובדן ההריון.
4. אם האישה עונה לקריטריון הקליני של Anti Phospholipid Syndrome (APS) ניתן להשלים את הבירור המעבדתי גם בהריון אם לא בוצע קודם לכן.

#### ד. אנטומי

ליקויים אנטומיים נרכשים (כגון שרירנים, פוליפים, הידבקויות) ומומים מולדים (MULLERIAN ANOMALIES) נמצאו בכ- 15% ממקרי אובדני הריון חוזרים. יש לבצע בכל מקרה בירור אנטומי באמצעות אחד הבאים: על-שמע תלת-ממדי (הבדיקה המועדפת לזיהוי מומים רחמיים מולדים), צילום רחם, היסטרוסקופיה, הידרוסונוגרפיה, או MRI (10,11).

#### ה. זיהומי

אין עדויות בספרות שיש תועלת לבירור זיהומי רחמי באובדני הריון חוזרים (1).

#### **5. הטיפול**

##### א. הקדמה:

יש להתאים את הטיפול על פי הממצאים שהתקבלו. ניתן לשקול טיפולים שיעילותם שנויה במחלוקת תוך דיון עם המטופלים על התועלת ותופעות הלואי.

##### ב. בעיה גנטית

1. בזוג עם הפרעה כרומוזומלית מבנית מאוזנת (כגון טרנסלוקציה) לאחד מבני הזוג, יש להמליץ על יעוץ גנטי ואבחון גנטי טרום השרשה (PGD).
2. המשך ניסיונות להרות באופן עצמוני הינה חלופה אפשרית. במקרים אלה קיים סיכוי של כ- 60% להריון שיסתיים בלידת חי תוך כשנתיים, אך יתכנו אובדני הריון נוספים עד להשגת לידת חי (12).
3. בהריון, גם אם בוצע PGD, יש להמליץ על אבחון טרום לידתי (בדיקת סיסי שליה או דיקור מי שפיר) על מנת לודא את תקינות המבנה הכרומוזומלי של העובר.
4. במקרה של קריטיפ תקין אצל שני בני הזוג, אין הוכחות שביצוע סקר גנטי טרום השרשתי לכל הכרומוזומים (PGT-A) מגדילה את שיעור לידות החי.

##### ג. אנטומי

- במקרה של ממצא אנטומי יש להתחשב במימדיו. במיקומו ובנתונים הקליניים לפני קבלת החלטה טיפולית.
1. במקרה שאובחנה מחיצה ברחם, ניתן לשקול כריתת המחיצה בהיסטרוסקופיה (13).
  2. במידה ואובחן שרירן/פוליפ/הידבקויות, ניתן לשקול את הסרתם.

## ד. הרמונלי

1. במחלות אנדוקריניות מומלצת מעורבותו של רופא המשפחה או אנדוקרינולוג במעקב ובטיפול.
2. בחולות סוכרת, חשוב לוודא שרמת HbA1c תהיה מתחת ל- 6%. בסוכרת מאוזנת אין סיכון יתר לאובדני הריון חוזרים.
3. במקרי תת-פעילות תת-קלינית של בלוטת התריס, ניתן לשקול טיפול תרופתי במינון נמוך בעיקר אם הבדיקות מעידות על קיומם של נוגדנים כנגד בלוטת התריס (Thyroid autoimmunity).
4. במקרי היפרפרולקטיביזם, יש לטפל באגוניסטים לדופאמין או בטיפול כירורגי לפי הצורך ויש לוודא שרמת הפרולקטין חוזרת לטווח הנורמה לפני הריון חדש.
5. טיפול בפרוגסטרוין- נצפה יתרון בתמיכה פרוגסטטיבית בנשים עם אובדני הריון חוזרים. מטא-אנליזות ו-systematic reviews מצאו יתרון בתכשירים ספציפיים כגון דידרוגסטרוין (14,15).
6. ניתן לשקול תוספת טיפול אמפירי ב-HCG (16).

## ה. קרישתי

1. במצבי קרישיות יתר נדרשת מעורבותו של המטולוג או ראומטולוג במעקב ובטיפול.
2. נשים שאובחנו עם APS וביטוי קליני מייילדוטי יטופלו בנוגד קרישה מסוג Low Molecular Weight Heparin (LMWH) במינון מניעתי 0.5 מ"ג/ק"ג ביום, בשילוב עם אספירין 100 מ"ג ביום (17). את הטיפול באספירין מומלץ להתחיל לפני ההריון.
3. הטיפול בנוגדי קרישה בנשים עם אובדני הריון חוזרים שאובחנו עם קרישיות יתר תורשתית - שנוי במחלוקת (18,19). ניתן לשקול על בסיס פרטני מתן LMWH במינון מניעתי 0.5 מ"ג/ק"ג פעם ביום.

## ו. אימונולוג

1. קיימים נתונים סותרים לגבי תועלתם של טיפולים אימונולוגיים- סטרואידים ו-IVIG (20,21).
2. ניתן לשקול טיפול ב-IVIG למטופלות לאחר 5 או יותר אובדני הריון חוזרים, לאחר שהבירור נמצא שלילי או לאחר כישלון של טיפולים קודמים (כשימוש Off Label).
3. ניתן לשקול שילוב טיפול בסטרואידים במינון נמוך (פרדניזון 10-15 מ"ג) במחצית הראשונה של ההריון, בעיקר כאשר יש מרכיב שמרמז על הפרעה אוטואימונית כלשהי (אנטי DNA, אנטי smooth muscle או נוגדנים כנגד בלוטת התריס - anti thyroglobulin, anti thyroid peroxidase).

## ז. טיפול תומך

זוגות עם אובדני הריון חוזרים יכולים להפיק תועלת מטיפול תומך כגון ייעוץ פסיכולוגי, קבוצות תמיכה, רפואה משלימה וכו'. לכן יש לשקול להפנותם לגורם ייעודי מתאים (4).

## **6. הנחיות נוספות כלליות**

1. יש להנחות את בני הזוג להרגלים בריאים הכוללים הפסקת עישון, הימנעות מאלכוהול וסמים ומצריכת יתר של קפאין מעל 300 מ"ג ליום (3 כוסות). יש להדגיש את ההשפעה השלילית של עודף משקל, להפנות לייעוץ דיאטטי ולעודד פעילות גופנית (4).
2. יש להתייחס להריון לאחר אובדני הריון חוזרים כהריון בסיכון גבוה.
3. ניתן להפנות למרכז/ מרפאה ייחודיים לאובדני הריון חוזרים בכל הריון חדש.

## References :

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss. *Fertility and Sterility*. 2012; 98:1103-11.
2. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2013; 99:63.
3. ESHRE – Recurrent Pregnancy Loss. Early pregnancy guidelines development group. Nov 2017
4. Recurrent Pregnancy Loss: Definitions, Epidemiology, and Prognosis In Recurrent pregnancy loss Ed. Bashiri Asher. Evidence-based evaluation, diagnosis and treatment. Switzerland: Springer International Publishing; 2016.
5. Yuval Yaron, Adi Reches et al. Does the number of previous miscarriages influence the incidence of chromosomal aberrations in spontaneous pregnancy loss. *The Journal of Maternal- Fetal & Neonatal Medicine*. 2017
6. Genetics of Recurrent Pregnancy Loss In Recurrent pregnancy loss Ed. Bashiri Asher. Evidence-based evaluation, diagnosis and treatment. Switzerland: Springer International Publishing; 2016.
7. *Chest* 2012;141;691S-735S
8. ACOG Practice Bulletin No. 138: Inherited thrombophilias in pregnancy. *American College of Obstetricians & Gynecologists, practice bulletin*, 2013, No. 138.
9. The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First- trimester and Second-trimester Miscarriage. *Royal College of Obstetricians & Gynecologists, Green-top Guideline*, 2011, No. 17
10. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto NE. Evidence based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 2006;21: 2216-22.
11. Grimbizis GF, Di Spiezio Sardo A, Saravelos SH, Gordts S, Exacoustos C, Van Schoubroeck D, et al. The Thessaloniki ESHRE/ESGE consensus on diagnosis of female genital anomalies. *Human Reproduction*. 2016;31(1):2-7.
12. Maor Kabessa, Avi Harlev, Michael Friger, Ruslan Sergienko, Baila Litwak, Arie Koifman, Naama Steiner and Asher Bashiri J. Pregnancy outcomes among patients with recurrent pregnancy loss and chromosomal aberration (CA) without PGD. *Perinat. Med*. 2017
13. Sugiura-Ogasawara M, Lin BL, Aoki K, Maruyama T, Nakatsuka M, Ozawa N, Sugi T, Takeshita T, Nishida M Does surgery improve live birth rates in patients with recurrent miscarriage caused by uterine anomalies? *J Obstet Gynaecol*. 2015 Feb;35(2):155-8.
14. Ashok Kumar, Nargis Begum, Sudha Prasad, Sarita Aggarwal, and Shashi Sharma. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial *Fertil Steril* 2014;102:1357–63.
15. Gabriele Saccone, Corina Schoen, Jason M. Franasiak, Richard T. Scott, ,C.L.D., Vincenzo Berghella. Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Fertil Steril* 2016.
16. Human chorionic gonadotrophin (hCG) for preventing miscarriage. Morley LC, Simpson N, Tang T. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jan 31;(1):CD008611.
17. Practice Bulletin No. 132: Antiphospholipid syndrome. *American College of Obstetricians & Gynecologists, practice bulletin, antiphospholipid*, 2012, No. 132.
18. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. Dodd JM et al, *Cochrane Database Syst Rev* 2013, issue 7.
19. Rodger MA et al, Low-Molecular-Weight Heparin for Placenta-Mediated Pregnancy Complications Study Group. *Lancet* 2016;388:2629-2641

20. Pia Egerup, Christiansen OB et al. The effect of intravenous immunoglobulins in women with recurrent miscarriages: A systemic review of randomized trials with meta- analyses and trial sequential analyses including individual patient data. PLoS One. 2015, e141588.
21. Christiansen OB, Kolte AM, Larsen EC. Immunological Causes of Recurrent Pregnancy Loss. In A. Bashiri et al. (eds.). Recurrent Pregnancy Loss. Springer. 2016.

הוכן ע"י פרופ' אשר בשירי, פרופ' ראול אורבייטו, פרופ' האווארד כרפ, פרופ' נרי לאופר, ד"ר דורית בליקשטיין, ד"ר דוד ורדימון, פרופ' יובל ירון, פרופ' עידו שולט. נדון, נערך ואושר ע"י ועדת ניירות העמדה של איל"ה 2018.