

# אובדני היריון חוזרים (הפלות חוזרות)

## נכתב על-ידי:

פרופ' אשר בשירי  
פרופ' ראול אורבייטו  
פרופ' האווארד כרפ  
פרופ' נרי לאופר  
ד"ר דורית בליקשטיין  
ד"ר דוד ורדימון  
פרופ' יובל ירון  
פרופ' משנה קליני עידו שולט  
ד"ר חגית בריס פלדמן  
ד"ר רבקה סוקניק-הלוי  
ד"ר לנה שגיא-דאין

## בשם:

האגודה הישראלית לחקר הפוריות (איל"ה)  
החברה לרפואת האם והעובר  
האיגוד הישראלי למיילדות וגינקולוגיה  
איגוד הגנטיקאים הרפואיים בישראל

נייר עמדה מספר 215  
מהדורה ראשונה

ינואר 2021

המכון לאיכות  
ברפואה



**אושר במועצת האיגוד הישראלי למיילדות וגינקולוגיה ב-22.1.2020**

להפרעה לא מאוזנת בעובר. מצבים אלו שכיחים (עד כ-5%) בקרב זוגות עם אובדני היריון חוזרים. בדיקות CMA לבני הזוג אינן מתאימות למטרה זו.

5) במקרים מיוחדים, בהם יש חשד להפרעה מונוגנית (לדוגמה בנוכחות מומים בעובר המכוונים לבעיה כזו) ניתן לשקול שימוש בבדיקות רצף כלל אקסומי או כלל גנומי.

### ב. הורמונלי ומטבולי

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

1. מומלץ לבצע בדיקות HbA1C, Prolactin, TSH, Vitamin D.
2. אם TSH נמצא גבוה, ניתן לשקול לבצע בדיקת דם ל-FT4, FT3 ולנוגדנים לבלוטת התריס: Anti TPO, Anti TG.
3. אין צורך לבדוק רמת פרוגסטרוון.

### ג. קרישתי

1. מומלץ בירור קרישיות יתר נרכשת (Anti Phospholipid Antibodies - APLA) הכולל:
  - LAC - Lupus Anticoagulant
  - ACL- Anticardiolipin antibodies - IgM, IgG
  - $\beta$ 2GP1 - Anti $\beta$ 2 glycoprotein 1 - IgM, IgG
2. הבירור לקרישיות יתר מולדת כולל בדיקה מולקולרית לפקטור V - R506Q-Leiden (Factor V), מוטציה בפקטור G20210A-II, אנטי טרומבין, Protein S, Protein C. מקומו של בירור זה בנשים עם אובדני היריון חוזרים שנוי במחלוקת (2,7,8,9).
3. יש להימנע משימוש בגלולות משולבות למניעת היריון בעת ביצוע הבדיקות ולבצען כחודשיים שלושה לאחר אובדן ההיריון.
4. אם האישה עונה לקריטריון הקליני של Anti Phospholipid Syndrome (APS) ניתן להשלים את הבירור המעבדתי גם בהיריון אם לא בוצע קודם לכן.

### ד. אנטומי

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

### ה. זיהומי

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

- א. אובדני היריון חוזרים RPL (Recurrent Pregnancy Loss) - שלושה אובדני היריון רצופים עד שבוע 10, או שניים מעל שבוע 10 (1-3).
- ב. ראשוני - ללא לידת חי בעבר. שינויני - לאחר לידת חי אחת לפחות לזוג (4).
- ג. כשל השרשה חוזר בטיפולי הפרייה חוץ גופית RIF (Recurrent Implantation Failure) הינו מצב שונה ואינו נכלל בהגדרות אלו. קיים נייר עמדה של איל"ה בנושא.
- ד. ניתן לשקול במקרים מיוחדים להתייחס להיריונות כימיים חוזרים או לשילוב של היריונות כימיים ואובדני היריון קליניים כהתוויה לבירור המפורט מטה.

## הבירור

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

### א. גנטי

- 1) הפרעות כרומוזומליות צפויות להימצא בכ-50%-60% מהנפלים (5), מרביתן אקראיות (טריזומיה, מונוזומיה או פוליפלואידיה) ושכיחותן עולה עם הגיל. מיעוט המקרים של אובדני היריון חוזרים נגרם עקב הפרעה כרומוזומלית עוברית מורשת (כגון טרנסלוקציה או אינוורסיה בלתי מאוזנים).
- 2) ניתן לשקול ביצוע בדיקה גנטית לחומר ההיריוני מההפלה טרם ההפניה לבירור, אך בעת הזו, אין המלצה חד משמעית לביצוע הבדיקה. את חומר ההפלה יש לאסוף באופן סטרילי לתוך נוזל תרבית רקמה או תמיסת מלח סטרילית (ולא פורמלין) ולשמור בטמפרטורת החדר ללא קירור.
- 3) אם הוחלט לבצע בירור גנטי בעובר, ניתן לבצעו בשיטות הבאות (6):
  - **בדיקת קריוטיפ סטנדרטית:** שיטה זו מחייבת לגדל את תוצרי ההיריון 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. במיעוט המקרים, מאובחנים שינויים שמשמעותם אינה ברורה (Variants of Unknown Significance).

### ■ בדיקות רצף מתקדמות

**(Next Generation Sequencing):** מקומה של הבדיקה בשלב זה לבירור אובדני היריונות חוזרים אינו ברור.

- 4) מומלץ, לבצע קריוטיפ לבני הזוג על מנת לשלול הפרעה כרומוזומלית מאוזנת באחד ההורים, כגון טרנסלוקציה רוברטסוניות (Robertsonian), רציפרוקלית (Reciprocal) או אינוורסיה, כגורם

## א. הקדמה:

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

## ב. בעיה גנטית

1. בזוג עם הפרעה כרומוזומלית מבנית מאוזנת (כגון טרנסלוקציה) לאחד מבני הזוג, יש להפנות לייעוץ גנטי. ניתן להמליץ על אבחון גנטי טרום השרשה (PGD).
2. המשך ניסיונות להרות באופן עצמוני הינה חלופה אפשרית. במקרים אלה קיים סיכוי של כ-60% להיריון שיסתיים בלידת חי תוך כשנתיים, אך ייתכנו אובדני היריון נוספים עד להשגת לידת חי<sup>(12)</sup>.
3. בהיריון, גם אם בוצע PGD, יש להמליץ, על אבחון טרום לידתי (בדיקת סיסי שלייה או דיקור מי שפיר) על מנת לוודא את תקינות המבנה הכרומוזומלי של העובר.
4. במקרה של קריוטיפ תקין אצל שני בני הזוג, אין הוכחות שביצוע סקר גנטי טרום השרשתי לכל הכרומוזומים (PGT-A) מגדיל 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<sup>(13)</sup>.
  2. במידה ואובחן שרירן/פוליפ/הידבקויות, ניתן לשקול את הסרתם.

## ד. הורמונלי

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 היריון 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 היפרפרולקטינימיה, יש לטפל באגוניסטים לדופאמי, או בטיפול כירורגי לפי הצורך ויש לוודא שרמת

הפרולקטין חוזרת לטווח הנורמה לפני היריון חדש.

5. טיפול בפרוגסטרון - נצפה יתרון בתמיכה פרוגסטיבית בנשים עם אובדני היריון חוזרים. מטא-אנליזות ו-systematic reviews מצאו יתרון בתכשירים ספציפיים כגון דידרוגסטרון<sup>(14,15)</sup>.

## ה. קרישתי

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

## ו. אימונולוגי

1. קיימים נתונים סותרים לגבי תועלתם של טיפולים אימונולוגיים - סטרואידים ו-IVIG<sup>(20,21)</sup>.
2. ניתן לשקול טיפול ב-IVIG למטופלות לאחר 5 או יותר אובדני היריון 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 ההיריון, בעיקר, כאשר יש מרכיב שמרמז על הפרעה אוטואימונית כלשהי (אנטי DNA, אנטי smooth muscle או נוגדנים כנגד בלוטת התריס - anti thyroid peroxide, anti thyroglobulin).

## ז. טיפול תומך

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

## הנחיות נוספות כלליות

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 דיאטתי ולעודד פעילות גופנית בעצימות בינונית<sup>(4)</sup>.

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.

האגודה הישראלית לחקר הפוריות (איל"ה)

THE ISRAEL FERTILITY ASSOCIATION (IFA)

الجمعية الاسرائيلية للاخصاب



האיגוד הישראלי למיילדות וגינקולוגיה  
Israel Society of Obstetrics and Gynecology



החברה הישראלית לרפואת האם והעובר  
Israeli Society of Maternal-Fetal Medicine

המכון לאיכות  
ברפואה



ההסתדרות הרפואית בישראל

המכון לאיכות ברפואה