

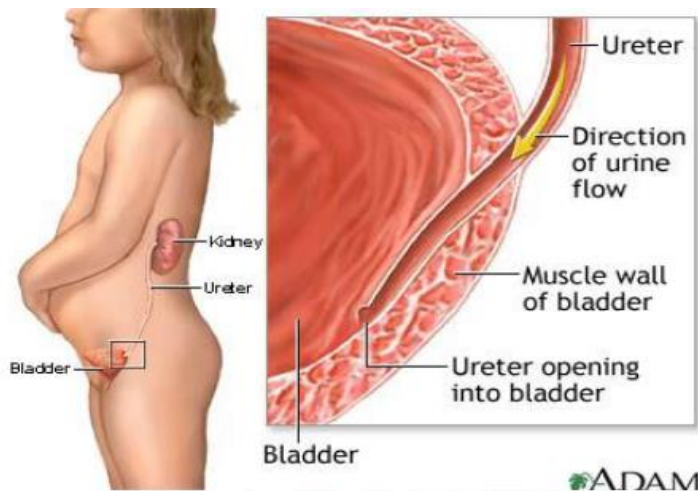
דלקת דרכי שתן

UTI- URINARY TRACT INFECTION

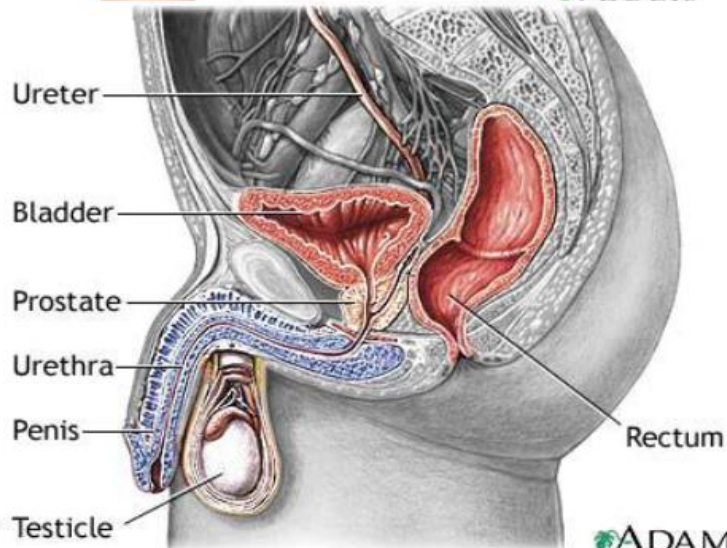
ד"ר מחמוד מחאג'נה

2019

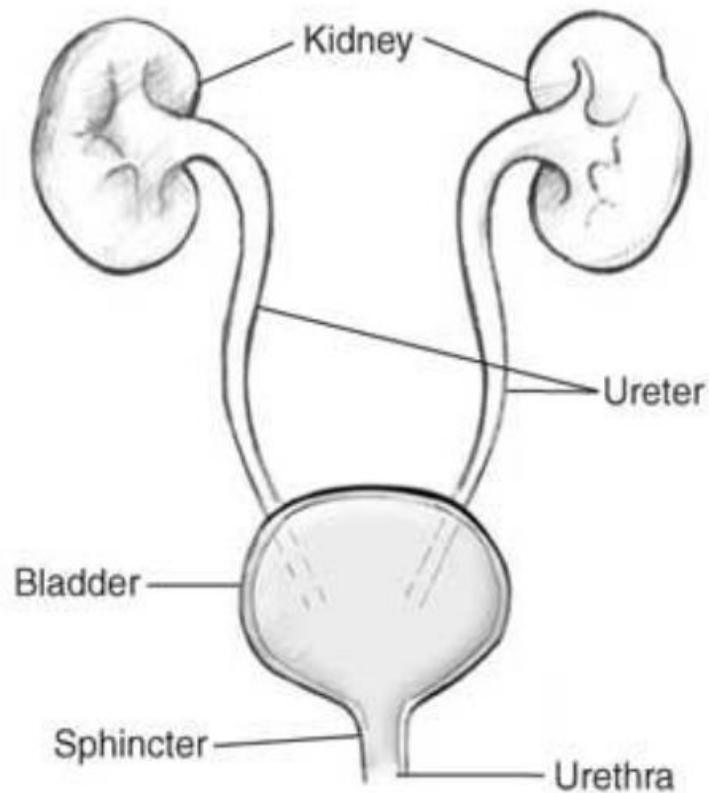
מרכז רפואי הלל-יפה



ADAM.

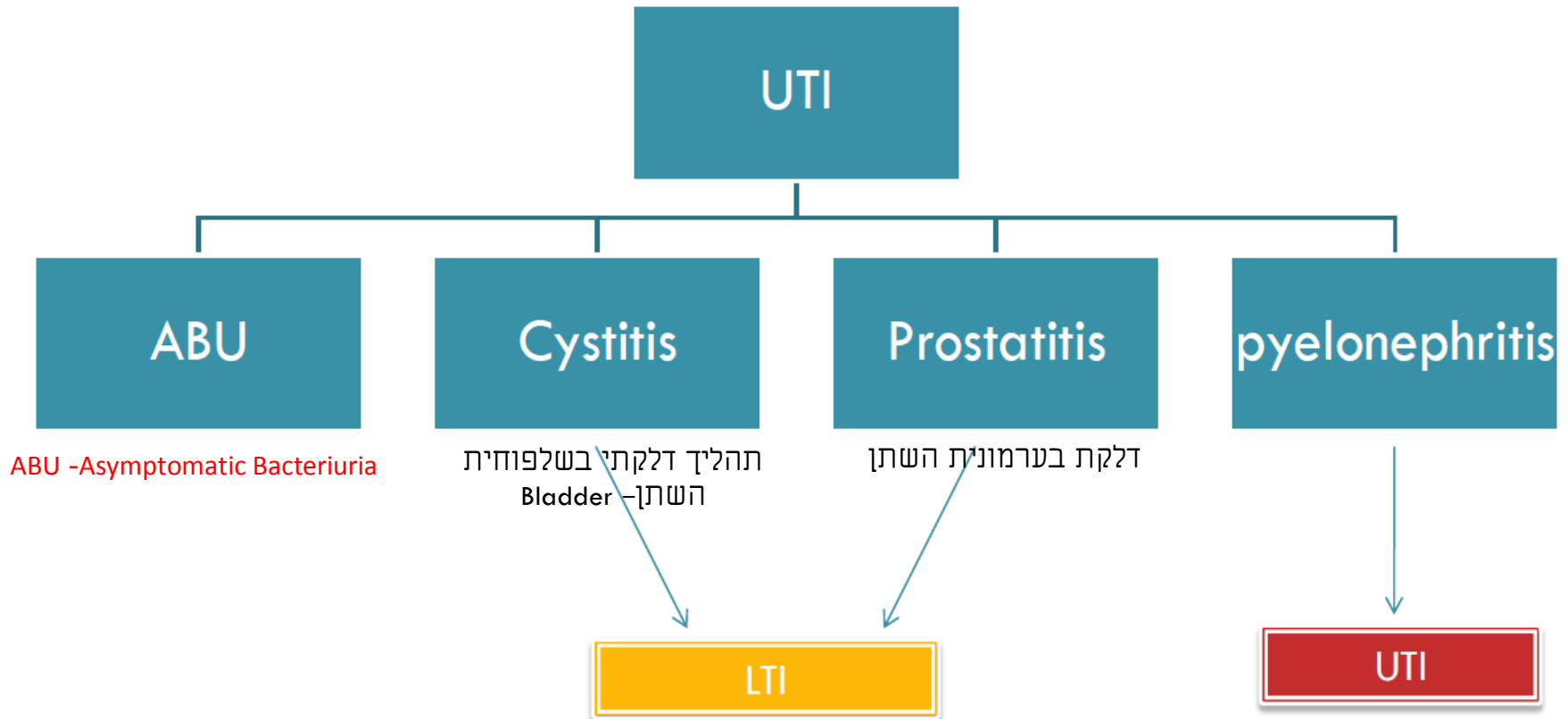


ADAM.

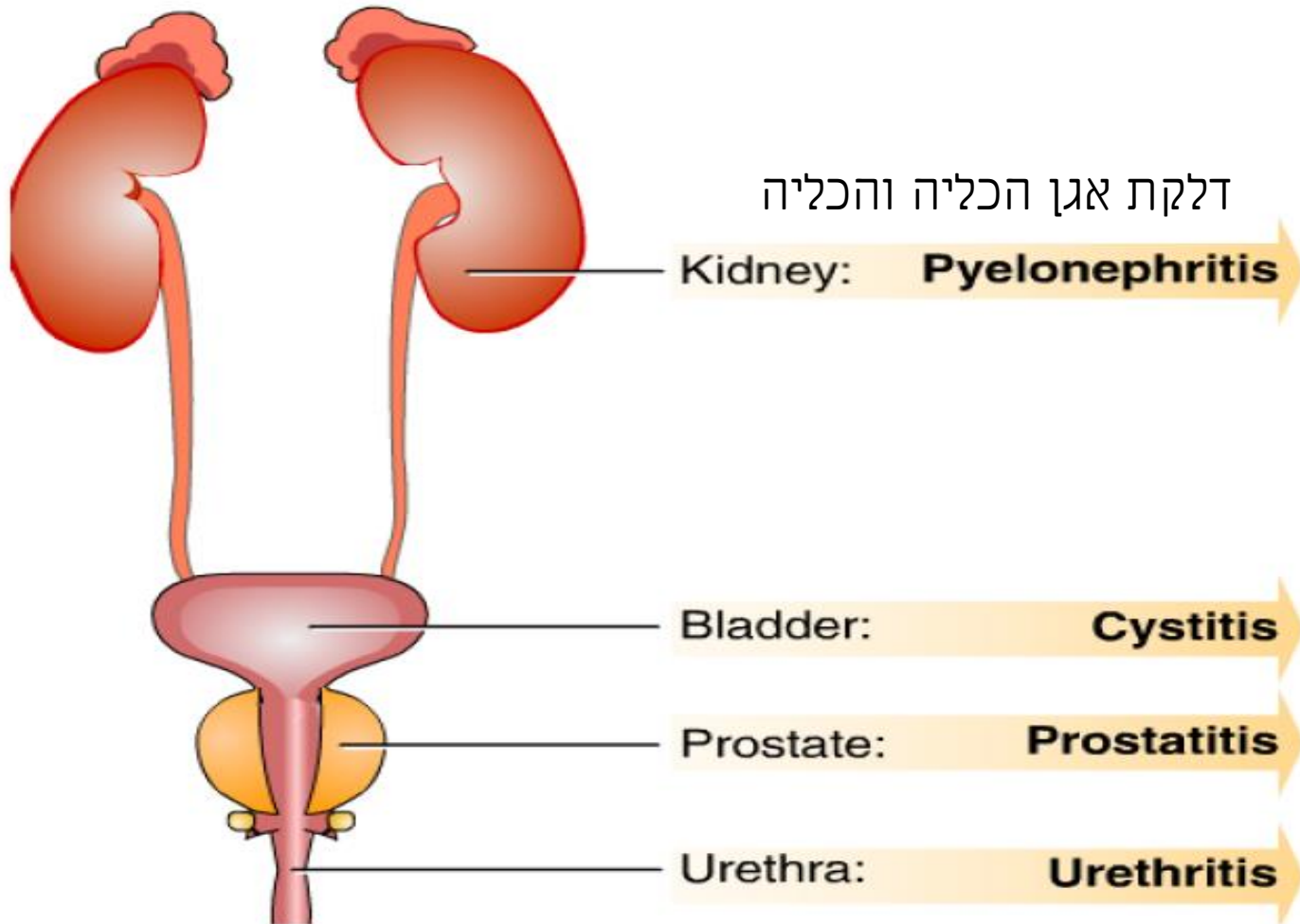


# מצבים קליניים

עד 50-80% מהנשים באוכי רוכשות לפחות UTI אחד במהלך חייהן – לרוב ציסטיטיס ללא סיבוכים.



דלקת אגן הכליה והכליה



## Stages of a Urinary Tract Infection

Acute Kidney Injury

סיבוכים נפוצים -

○ התפתחות בקטרמיה ב- 20-30% מהמקרים.

○ Papillary necrosis עקב אורופתיה חסימתית עם סכנה לנמק (סימן ראשון – עליית קריאטינין בסרום)

▪ עלולה להתרחש ב-

● סוכרת

● נפרופתיה הקשורי למשככי כאבים הקיימת במקביל – analgesic nephropathy

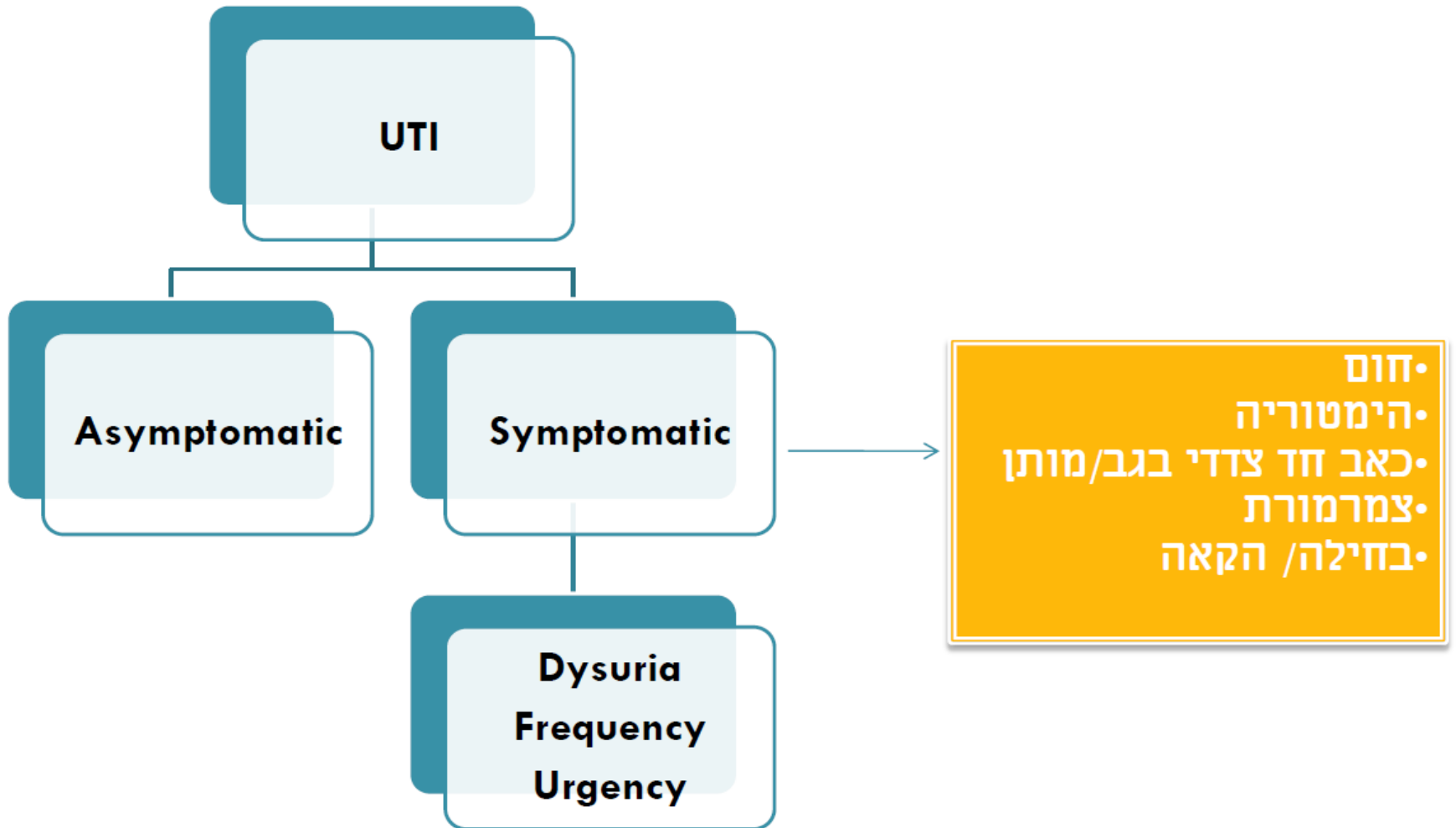
● אנמיה חרמשית

● אלכוהוליסטים כרוניים

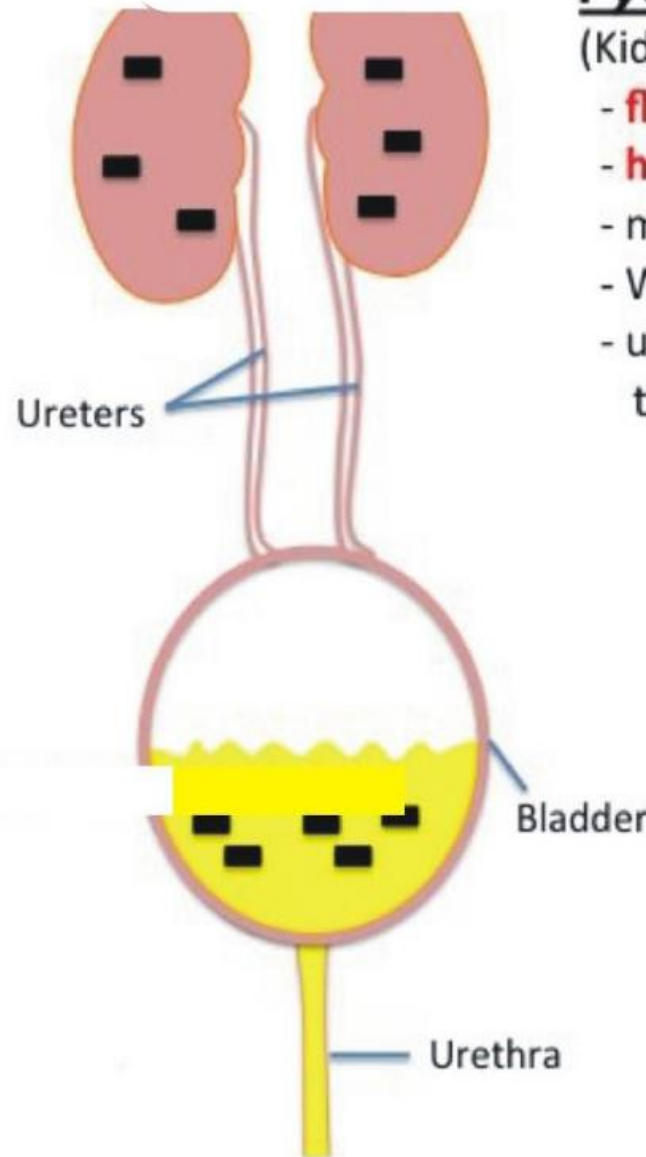
● מחלות וסקולריות



# סימפטומים



# Symptoms of Urinary Tract Infection(UTI)



## Pyelonephritis

(Kidney infection)

- **flank pain** כאבי מותניים
- **high fever**
- malaise חולשה
- WBCs & bacteria in urine
- urinary symptoms similar to cystitis

## Cystitis

(Bladder infection)

- increased urinary frequency
- urgency
- dysuria (painful urination)
- pain above the pubic region
- WBCs & bacteria in urine
- more common in women

# גורמי סיכון

- גורמי סיכון לציסטיטיס:
  - שימוש בדיאפרגמה לאחרונה עם קוטלי זרע
  - יחסי מין תכופים ולאחרונה (הסיכון עולה פי 60 אם היה סקס ב-48 שעות אחרונות).
  - היסטוריה של UTI.
  - סוכרת ו-incontinence – גורמי סיכון בנשים פוסט מנופאוזליות. – **דליפת שתן**
- גורמי סיכון לפיאלונפריטיס:
  - יחסי מין תכופים
  - פרטנר חדש
  - UTI בשנה אחרונה
  - היסטוריה אימהית של UTI, סוכרת, אי נקיטת שתן



□ **נשים צעירות** במיוחד לאחר תחילת קיום **יחסי מין**

□ בשכיחות של **פי 7-10 מגברים**

□ יש תופעה של ***honeymoon cystitis*** **דלקת שתן של ירח הדבש** האופיינית בנישואים טריים

□ **פתולוגיה בדרכי השתן** - צריך לשלול, בד"כ ע"י בדיקת **us פשוטה**

□ **אבנים**

□ **ריפלוקס**

□ **נשים בהריון** -

□ **כנראה שאין יותר זיהומים** אבל אם יש זיהומים הם **יותר קשים** עם יותר מעורבות של הכליה

□ **וזט בהריון** קשור בלידות מוקדמות וילודים עם משקל נמוך

## □ נשים אחרי גיל הבלות: *Lactobacillus*

- אין אסטרוגן והלקטובצילוס שיש בנרתיק שתלוי בו יורד
- כתוצאה מכך ה-pH בנרתיק עולה וזה מצב שבו חיידקים מהמעי יכולים להתיישב יותר בקלות ולהיכנס לדרכי השתן
- ירידה באסטרוגן פוגעת ברירית עצמה, היא הופכת להיות יבשה ולכן אפשרות של חדירה של חיידקים גבוהה יותר

## □ חולים עם סכרת:

- סכרת היא גורם סיכון לזיהומים בדרכי שתן לפחות בנשים
- הזיהומים קשים יותר ויש יותר סיבוכים

# פתופיזיולוגיה

□ זיהום עולה:

□ המקור הוא במעי, חיידק *E.coli*

□ שכיח

□ עולה לכיס השתן וגורם ל-cystitis ויכול לעלות לכליה ולגרום ל-pyelonephritis-

□ פיזור המטוגני לכליות:

□ יכול להיות *S. Aureus*

□ יותר נדיר (2%)

# אתיולוגיה

□ E.coli :

□ למעלה מ-90% אלה הם חיידקי מעי גראם שליליים

□ (75-90% E.coli והשאר proteus ,klebsiella וכ'ו)

□ פחות מ-10% enterococcus מהמע

□ בארה"ב וסקנדינביה *Staph. saprophyticus* (קואגולאז שלילי) הוא השני בשכיחות בעיקר בצעירות פעילות מינית

□ בארץ הוא נדיר

□ אם יש חזרה של proteus mirabilis לפעמים זה מצביע על נוכחות אבנים בדרכי השתן כי הוא מפריש אוראז שמפרק אוראה לאמוניה ו- $\text{CO}_2$

□ האמוניה מבסיסה את השתן שחומצי בד"כ ואז הסידן שוקע יותר

□ שתן לא צריך להכיל תאים פרט לפעמים לתא אחד או שניים

□ **Pyuria** : more than 10 white blood cells/mm<sup>3</sup>

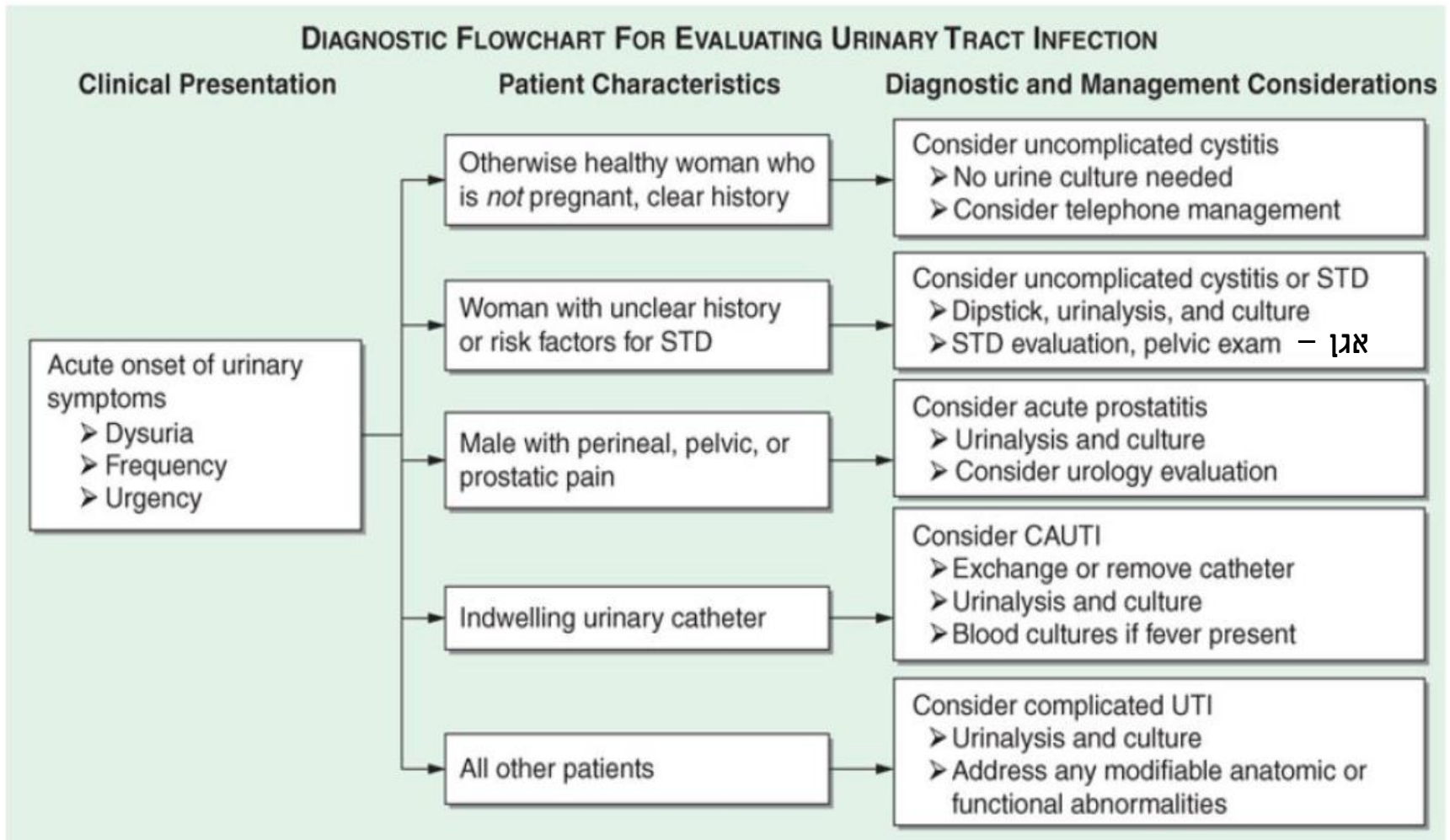
□ חולה עם לויקוציטים נורמליים בדם אם יש לו וזט יהיו לו לויקוציטים בשתן

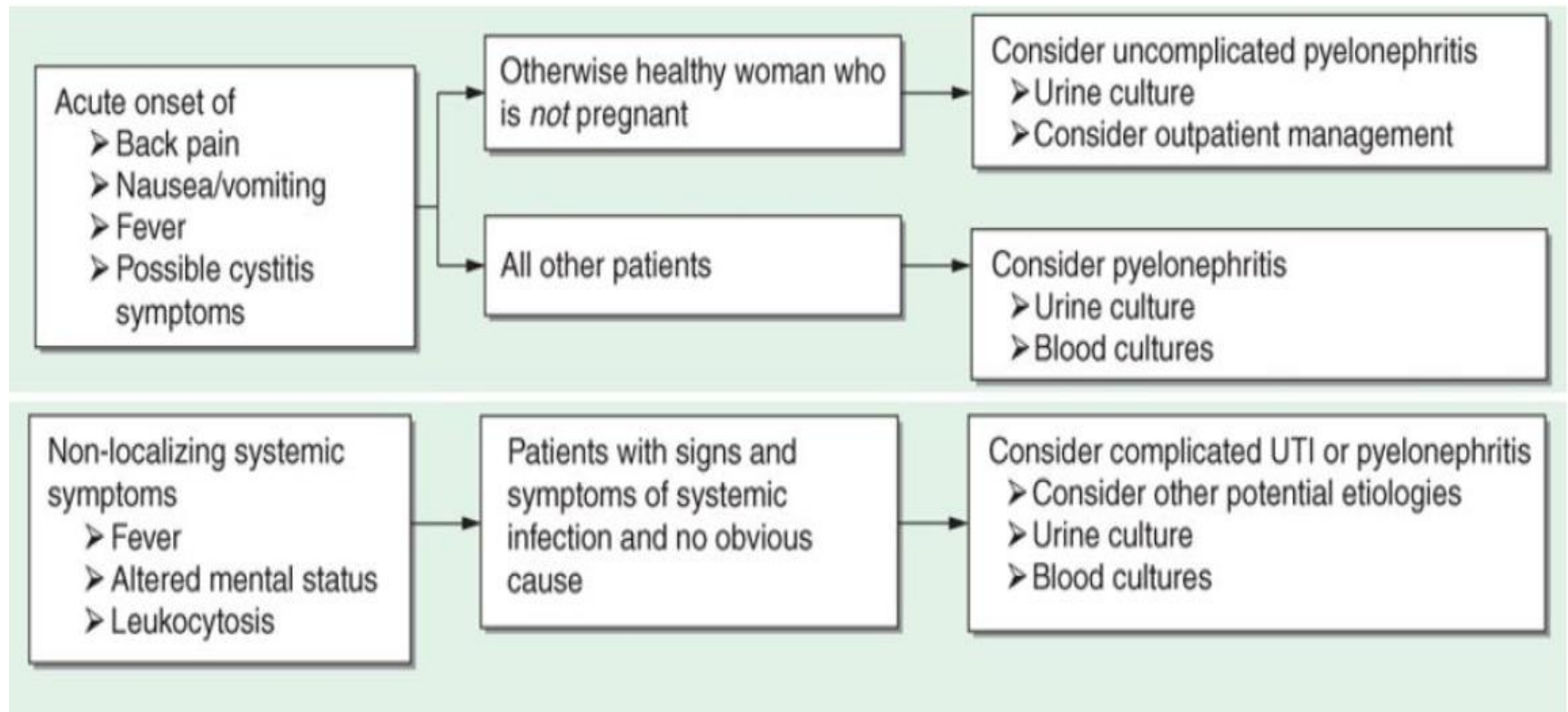
□ אם אין לויקוציטים בשתן אין וזט בדרך כלל

# תרבית שתן:

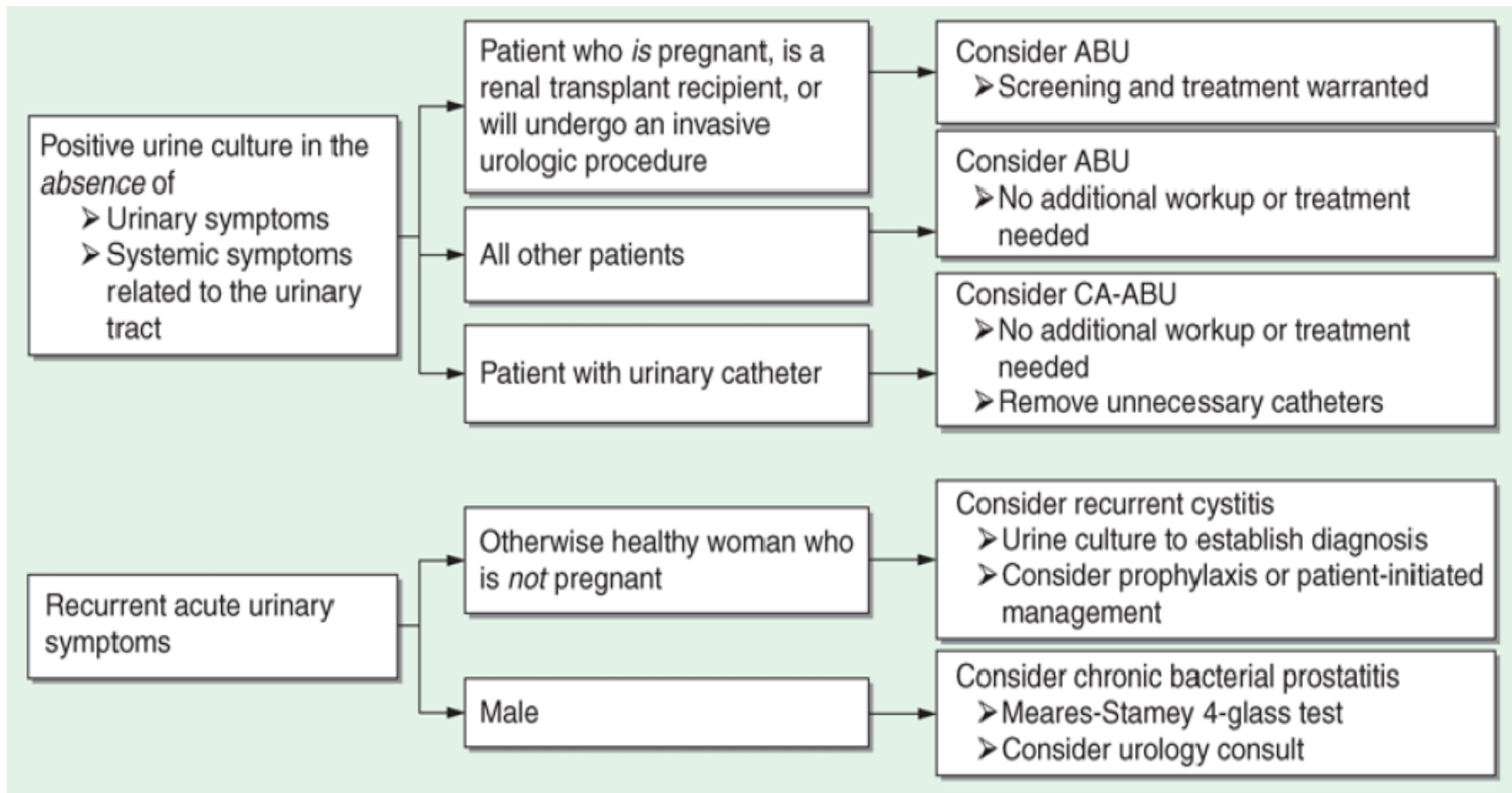
- כשיש זיהום סימפטומטי בדרכי השתן בד"כ האבחנה הכי שכיחה היא ציסטיטיס ויש לפחות  $10^5$  חיידקים פר מ"ל שתן.
- חייבים לעשות את האבחנה הזו מכיוון שכשיש פחות יש תחום בעייתי של קונטמינציה מהאורטרה.
- כשיש פחות מ- $10^5$  עושים קורולציה עם הסימפטומים בצורה יותר מדויקת.
- אם אישה מגיעה עם צריבה במתן שתן, רצה לשירותים כל שעה, רגישות מעל איזור השלפוחית, לויקוציטים שתן ומעל  $10^5$  E.coli זה ברור.
- אבל אם מגיעה אישה עם צריבה במתן שתן או אי מתן שתן ו- **1000-10,000** חיידקים בתרבית יכולה להיות **acute urethritis** או **urethral syndrome**.

## DIAGNOSTIC FLOWCHART FOR EVALUATING URINARY TRACT INFECTION









## אפיזודות חוזרות –

- UTI חוזר הוא בעיקר מחלה של נשים.
- 20-30% מהנשים לאחר אפיזודה אחת של UTI יהיו אפיזודות חוזרות.
- חזרה מוקדמת תוך שבועיים מתום הטיפול היא לרוב עקב relapse של אותו זיהום ולא זיהום חדש (=reinfection).
- גורמי סיכון לזיהומים חוזרים –
  - יחסי מין תדירים
  - שימוש בקוטל זרע
  - פרטנר מיני חדש
  - UTI ראשון לפני גיל 15
  - היסטוריה אימהית של UTI
  - גורמים אנטומיים – ציסטוצלה, אי נקיטת שתן ושארית בכיס השתן



Complicated

### • **Complicated UTI**

- Structurally and functionally abnormal urinary tract
- Underlying disease prone to complicated UTI
  1. Male gender , elderly
  2. Pregnancy
  3. Catheter or stent or instrumentation
  4. immunocompromised, DM, hospital acquired infection

#### 4.1 Criteria for the diagnosis of UTI, as modified according to IDSA/European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases guidelines [389-391]

Category	Description	Clinical features	Laboratory investigations
1	Asymptomatic bacteriuria	No urinary symptoms	> 10 WBC/mm <sup>3</sup> > 10 <sup>5</sup> cfu/mL* in two consecutive MSU cultures > 24 h apart
2	Acute uncomplicated UTI in women; acute uncomplicated cystitis in women	Dysuria, urgency, frequency, suprapubic pain, no urinary symptoms in 4 weeks before this episode	> 10 WBC/mm <sup>3</sup> > 10 <sup>3</sup> cfu/mL*
3	Acute uncomplicated pyelonephritis	Fever, chills, flank pain; other diagnoses excluded; no history or clinical evidence of urological abnormalities (ultrasonography, radiography)	> 10 WBC/mm <sup>3</sup> > 10 <sup>4</sup> cfu/mL*
4	Complicated UTI	Any combination of symptoms from categories 1 and 2 above; one or more factors associated with a complicated UTI (see text)	> 10 WBC/mm <sup>3</sup> > 10 <sup>5</sup> cfu/mL* in women > 10 <sup>4</sup> cfu/mL* in men, or in straight catheter urine in women
5	Recurrent UTI (antimicrobial prophylaxis)	At least three episodes of uncomplicated infection documented by culture in past 12 months: women only; no structural/functional abnormalities	< 10 <sup>3</sup> cfu/mL*

# UNCOMPLICATED CYSTITIS - טיפול

**Table 3: Recommended antimicrobial therapy in acute uncomplicated cystitis in otherwise healthy women**

Antibiotics	Daily dose	Duration of therapy	Comments
<i>First choice</i>			
Fosfomycin trometamol	3 g SD	1 day	
Nitrofurantoin macrocrystal	100 mg bid	5 days	
Pivmecillinam	400 mg tid	3 days	
<i>Alternatives</i>			
Ciprofloxacin	250 mg bid	3 days	
Levofloxacin	250 mg qd	3 days	
Ofloxacin	200 mg bid	3 days	
Cephalosporin (e.g. cefadroxil)	500 mg bid	3 days	Or comparable (see Appendix 4.5)
<u><i>If local resistance pattern is known (E. coli resistance &lt; 20%)</i></u>			
TMP	200 mg bid	5 days	TMP not in the first trimenon of pregnancy
TMP- SMX	160/800 mg bid	3 days	SMX not in the last trimenon of pregnancy

SD = single dose; G6PD = glucose-6-phosphate dehydrogenase; TMP = trimethoprim; SMX = sulphamethoxazole.



# טיפול אמבולטורי - UTI: Cystitis

הערות	אלטרנטיבה כאשר לא ניתן להשתמש תרופות הקו הראשון (כגון: אלרגיה או כישלון טיפולי)	קו ראשון
<p>קוינולונים יש לתת רק במקרים חריגים כטיפול אמפירי בדלקת מורכבת בשתן הטיפול חייב להיות ממושך יותר: כ- 7 ימים ובפילונפרטיס 10-14 ימים, ויש להקפיד על נטילת תרבות שתן טרם התחלת הטיפול.</p> <p>כאשר מתקיימים אחד מהבאים מדובר בדלקת "מורכבת" בדרכי השתן:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• באשה הרה</li> <li>• דלקת של דרכי השתן העליונות</li> <li>• התלקחות של זיהום ידוע</li> <li>• זיהום לאחר החדרת מכשור</li> <li>• בנוכחות פגם אנטומי או נוירולוגי</li> <li>• בגברים</li> </ul> <p>אין צורך בתרבות לביקורת בתום טיפול למעט בנשים הרות</p>	<p>PO OFLOXACIN (OFLODEX)* 100-200 mg x 2/days, for 3 days (לא קיים בהלל יפה, אפשרות טיפולית בקהילה).</p> <p>או</p> <p>PO CIPROFLOXACIN (CIPROGIS) 250-500 mg x 2/days, for 3 days</p> <p><b>במצבים מיוחדים:</b></p> <p>PO FOSFOMICIN (MONUROL) 3 gram once על פי יעוץ מומחה למחלות זיהומיות.</p>	<p>PO NITROFURANTOIN (MACRODANTIN) 100 mg x 2/days, for 5 days</p> <p>או</p> <p>PO TRIMETHOPRIM-SULFAMETHOXAZOLE (RESPRIM): 160/800 mg (=1 TABLET RESPRIM FORTE) 1 tab x 2/day, for 3 days</p> <p>או</p> <p>PO CEFUROXIME (ZINNAT) 500 mg x 2/day, for 3 days</p>

# UNCOMPLICATED PYELONEPHRITIS- טיפול

**Table 4: Recommended initial empiric oral antimicrobial therapy in mild and moderate acute uncomplicated pyelonephritis**

Oral Therapy in mild and moderate uncomplicated pyelonephritis			
Antibiotics	Daily dose	Duration of therapy	Reference
Ciprofloxacin	500-750 mg bid	7-10 days	[85]
Levofloxacin	500 mg qd	7-10 days	[91]
Levofloxacin	750 mg qd	5 days	[86, 87]
Alternatives (clinical but not microbiological equivalent efficacy compared with fluoroquinolones):			
Cefpodoxime proxetil	200 mg bid	10 days	[89]
Ceftibuten	400 mg qd	10 days	[88]
Only if the pathogen is known to be susceptible (not for initial empirical therapy):			
Trimethoprim-sulphamethoxazole	160/800 mg bid	14 days	[84]
Co-amoxiclav <sup>1,2</sup>	0.5/0.125 g tid	14 days	

*Note: fluoroquinolones are contraindicated during pregnancy.*

<sup>1</sup>*not studied as monotherapy for acute uncomplicated pyelonephritis.*

<sup>2</sup>*mainly for Gram-positive pathogens.*

**Table 5: Recommended initial empirical parenteral antimicrobial therapy in severe acute uncomplicated pyelonephritis**

<b>Initial parenteral therapy in severe uncomplicated pyelonephritis</b>		
<p>After improvement, the patient can be switched to an oral regimen using one of the agents listed in Table 4 (if active against the infecting organism) to complete the 1-2-week course of therapy. Therefore, only daily dose and no duration of therapy are indicated.</p>		
<b>Antibiotics</b>	<b>Daily dose</b>	<b>Reference</b>
Ciprofloxacin	400 mg bid	[85]
Levofloxacin <sup>1</sup>	250-500 mg qd	[91]
Levofloxacin	750 mg qd	[86]
<b>Alternatives:</b>		
Cefotaxime <sup>2</sup>	2 g tid	
Ceftriaxone <sup>1,4</sup>	1-2 g qd	[92]
Ceftazidime <sup>2</sup>	1-2 g tid	[93]
Cefepime <sup>1,4</sup>	1-2 g bid	[94]
Co-amoxiclav <sup>2,3</sup>	1.5 g tid	
Piperacillin/tazobactam <sup>1,4</sup>	2.5-4.5 g tid	[95]
Gentamicin <sup>2</sup>	5 mg/kg qd	
Amikacin <sup>2</sup>	15 mg/kg qd	
Ertapenem <sup>4</sup>	1 g qd	[92]
Imipenem/cilastatin <sup>4</sup>	0.5/0.5 g tid	[95]
Meropenem <sup>4</sup>	1 g tid	[93]
Doripenem <sup>4</sup>	0.5 g tid	[96]

# טיפול אמבולטורי/אשפוז - UTI: Pyelonephritis

הערות	אלטרנטיבה כאשר לא ניתן להשתמש תרופות הקו הראשון (כגון: אלרגיה או כישלון טיפולי)	קו ראשון
<p>בדלקת מורכבת בשתן הטיפול חייב להיות ממושך יותר (כ-7 ימים ובפילונפרטיס 10-14 ימים) ויש להקפיד על נטילת תרביית שתן טרם התחלת הטיפול.</p> <p>כאשר מתקיימים אחד מהבאים מדובר ב"דלקת מורכבת" בדרכי השתן:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• באשה הרה</li> <li>• דלקת של דרכי השתן העליונות</li> <li>• התלקחות של זיהום ידוע</li> <li>• זיהום לאחר החדרת מכשור</li> <li>• בנוכחות פגם אנטומי או נוירולוגי</li> <li>• בגברים</li> </ul> <p>*מקרודנטין אינה מתאימה לטיפול בפילונפרטיס.</p>	<p>PO OFLOXACIN (OFLODEX) 100-200 mg x 2/ day , for 7 days</p> <p>* (לא קיים בהלל יפה, אפשרות טיפולית בקהילה)</p> <p><b>או</b></p> <p>PO CIPROFLOXACIN (CIPROGIS) 250-500 mg x 2/days, for 7 days</p> <p>במקרה של חשד לזיהום נרכש או חשד לזיהום עמיד יש להתייעץ עם כוון היחידה למחלות זיהומיות.</p>	<p>Uncomplicated התחלת טיפול ב-</p> <p>IV/ IM GENTAMICIN 5 mg/kg/day x 1/day</p> <p><b>או</b></p> <p>IV CEFUROXIME (ZINACEF) IV 750 mg x 3/day</p> <p><b>או</b></p> <p>IV/IM CEFTRIAXONE (ROCEPHIN) 2 gram x 1/day</p>



## 4.3

## Summary of recommendations for antimicrobial therapy in urology

Diagnosis	Most frequent pathogens/species	Initial, empirical antimicrobial therapy	Therapy duration
Asymptomatic bacteriuria	<i>E. coli</i> (low virulence) Other species can also be found	No treatment Exception: before urological surgery and during pregnancy (under debate)	3 – 5 days prior to surgery according to urine culture <sup>1</sup>
Cystitis, acute, sporadic (uncomplicated), in otherwise healthy women	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella sp.</i> <i>Proteus sp.</i> Staphylococci	Fosfomycin trometamol Nitrofurantoin macrocrystal Pivmecillinam Alternative: Cephalosporin (group 1 or 2) TMP-SMX <sup>2</sup> Fluoroquinolone <sup>3,4</sup>	Single 3 g dose/1 day 5 days  3-5 days  3 days 3 days 3 days
Pyelonephritis, acute, sporadic (febrile) (uncomplicated)	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella sp.</i> <i>Proteus sp.</i> Other Enterobacteriaceae Staphylococci	Fluoroquinolone <sup>3</sup> Cephalosporin (group 3a) Alternative: Aminopenicillin/BLI Aminoglycoside TMP-SMX <sup>5</sup>	7 – 10 days 10 days After improvement, switch to oral therapy according to sensitivity test
Febrile UTI with urological complicating factors	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella sp.</i> <i>Proteus sp.</i>	Fluoroquinolone <sup>3</sup> Aminopenicillin/BLI Cephalosporin (group 3a) Aminoglycoside TMP-SMX <sup>5</sup>	7-14 days As for Pyelonephritis
Pyelonephritis, acute, severe and complicated	<i>Enterobacter</i> <i>Serratia</i> Other	In case of initial failure (<3 days) Fluoroquinolone (if not initially used) Piperacillin/BLI Cephalosporin (group 3b) Carbapenem + Aminoglycoside Fluconazole Amphotericin B	3-5 days after defervescence or control/elimination of complicating factor (drainage, surgery)
Healthcare associated complicated UTI	Enterobacteriaceae <i>Pseudomonas sp</i> High risk of multi-resistant strains		As above
Urosepsis	Enterococci Staphylococci In case of Candida infection		Consider combination of two antibiotics in severe infections
Prostatitis, acute bacterial (febrile) Acute Epididymitis (febrile)	<i>E. coli</i> Other Enterobacteriaceae <i>Pseudomonas sp.</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	Fluoroquinolone <sup>2</sup> Cephalosporin (group 3a or b) Aminoglycoside TMP-SMX <sup>5</sup>	Initial parenteral After improvement, switch to oral therapy according to sensitivity test 2 (-4) weeks
Prostatitis, chronic bacterial	Staphylococci	Fluoroquinolone <sup>2</sup> Alternative to consider based on micro-organism: TMP-SMX Doxycycline Macrolide	Oral 4-6 weeks
Prostatitis, acute/chronic and Epididymitis caused by	<i>Chlamydia sp</i> <i>Ureaplasma sp</i>	Doxycycline Fluoroquinolone (e.g. ofloxacin, levofloxacin) Macrolide	7 (-14) days (Follow national guidelines if available)

# STD Sexually Transmitted Disease

הערות	הערות	קו ראשון
<p>יש להקפיד על עקרונות הטיפול הבאים בזיהום במחלת מין:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. בחולים תסמיניים (בעיקר בגבר עם דלקת בשופכה) נדרש מתן טיפול אמפירי מייד (לפני תוצאות הבדיקות) להבטחת היענות טיפולית.</li> <li>2. משטר הטיפול האמפירי צריך להיות מכוון כנגד זיבה וכלמידיה כאחד (בעד 30% מהמקרים קיים זיהום צולב).</li> <li>3. המלצה על התנזרות מיחסי מין למשך שבוע מתחילת נטילת הטיפול למניעת הדבקה חוזרת.</li> <li>4. במידת הצורך התאמת הטיפול האנטיביוטי לתשובת הבדיקה (ביעוץ מומחה למחלות זיהומיות).</li> <li>5. יש לשלול זיהומי מין שכיחים אחרים (סיפיליס, HIV, ו-1 HBV).</li> <li>6. איתור המגעים וטיפול בהם.</li> <li>7. המלצה למין בטוח ולחיסון כנגד מחלות המועברות ביחסי מין כגון חיסון ל-HPV ו-1 HBV.</li> <li>8. דווח למשרד הבריאות על מחלות מין המחייבות דיווח (זיבה, כלמידיה, סיפיליס, HIV).</li> </ol>	<p>כאשר עולה החשד יש לשלוח בדיקת-STD-PCR בשתן. לביצוע הבדיקה יש לשלוח בכלי סטרילי כ- 20 סמ"ק.</p> <p>מתחילת הזרם של שתן ראשון של בוקר (או לחילופין כשעתיים מהשתנה קודמת).</p>	<p>IM CEFTRIAXONE (ROCEPHIN) 250 mg, once</p> <p>בשילוב עם:</p> <p>PO AZITHROMYCIN (AZITHROMYCINE, AZENIL) 1 gram, once</p> <p>חלופה אפשרית לאזניל: DOXYCYCLINE (DOXYLIN) 100 mg x 2/day, for 7 days</p>

# Nitrofurantoin



- $Cl_{cr} < 60 \text{ ml/min}$  → **CI**
- G6PD-D → **CI**
- ADR :
  - ▣ ECG changes (nonspecific ST/T wave changes, bundle branch block)
  - ▣ peripheral neuropathy, pseudotumor cerebri
  - ▣ erythema multiforme, exfoliative dermatitis, pruritus, skin rash, urticaria
  - ▣ Hyperphosphatemia
  - ▣ Abdominal pain, anorexia, *Clostridium difficile* associated diarrhea, constipation, diarrhea, dyspepsia, flatulence, nausea
  - ▣ Urine discoloration (brown)
  - ▣ Cholestatic jaundice, **hepatitis**, hepatic necrosis, increased serum transaminases
  - ▣ Respiratory: Acute pulmonary reaction, cough, cyanosis, dyspnea, pneumonitis, **pulmonary fibrosis** (with long-term use)
- Nitrofurantoin serum concentrations may be increased if taken with food.  
Management: **Administer with meals**

# FOSFOMYCIN



## ADR:

- Headache (4% to 10%), pain (2%), dizziness (1% to 2%)
  - Skin rash (1%)
  - Gastrointestinal: Diarrhea (9% to 10%), nausea (4% to 5%), abdominal pain (2%), dyspepsia (1% to 2%)
  - Vaginitis (6% to 8%), dysmenorrhea (3%)
- Take with or without food as you have been told by your doctor
  - Mix with  $\frac{1}{2}$  cup of cold water and drink it right away

# Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole)



- CrCl <15 mL/minute: Use is not recommended
- ADR:
  - Allergic myocarditis, periarteritis nodosa (rare)
  - Apathy, aseptic meningitis, ataxia, chills, depression, fatigue, hallucination, headache, insomnia, nervousness, peripheral neuritis, seizure, vertigo
  - Erythema multiforme (rare), exfoliative dermatitis (rare), pruritus, skin photosensitivity, skin rash, Stevens-Johnson syndrome (rare), toxic epidermal necrolysis (rare), urticaria
  - **Hyperkalemia** (generally at high dosages), hypoglycemia (rare), hyponatremia
  - Abdominal pain, anorexia, diarrhea, glottis edema, kernicterus (in neonates), nausea, pancreatitis, pseudomembranous colitis, stomatitis, vomiting
  - **nephrotoxicity**
  - Agranulocytosis, aplastic anemia
  - increased transaminases
  - Tinnitus
  - Renal: Increased blood urea nitrogen, increased serum creatinine, interstitial nephritis, renal failure
  - prolonged Q-T interval on ECG

Take with or without food. Take with food if it causes an upset stomach.