

דלקות בדרכי השתן בהיריון (UTI- Urinary Tract Infections)

הוכן על-ידי:

ד"ר יפעת ויטנר
פרופ' יואב ינון
פרופ' טל בירון שנטל
פרופ' עידו שולט
פרופ' רינת גבאי בן זיו
ד"ר חן סלע
פרופ' אשר בשירי

בשם:

החברה הישראלית לרפואת האם והעובר
האיגוד הישראלי למיילדות וגינקולוגיה

נייר עמדה מספר 47

מהדורה ראשונה

פברואר 2023

המכון לאיכות
ברפואה



ניירות עמדה מתפרסמים ככלי עזר לרופא/ה ואינם באים במקום שיקול דעתו/ה בכל מצב נתון

שותפים לכתיבת נייר העמדה:

ד"ר נגה כרמי אורן, רופאה בכירה, היחידה למחלות זיהומיות, מרכז רפואי "שמיר" (אסף הרופא)
פרופ' מתי ברקוביץ', מנהל היחידה לפרמקולוגיה קלינית וטוקסיקולוגיה, מרכז רפואי "שמיר" (אסף הרופא)

אושר במועצת האיגוד הישראלי למיילדות וגינקולוגיה ב-1.12.2021

E. coli (80%-70%), Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Pseudomonas, Citrobacter, Staphylococci - coagulase negative, Staphylococcus aureus, GBS (10%).

■ בזהוי GBS בשתן - על ההרה לקבל טיפול אנטיביוטי מניעתי בלידה למניעת neonatal GBS sepsis.

מניעת UTI בהיריון מבוססת על שתיה מרובה. אין המלצות חד משמעיות מבוססות מחקרית לגבי שתיית מיץ חמוציות (תזמון נטילה או מינון).

בקטריאוריה אסימפטומטית -

Asymptomatic Bacteriuria (ASB)

שכיחות ASB בהיריון הינה 2%-7% בדומה לזו שבאוכלוסייה הכללית, ומופיעה לרוב בטרומסטור הראשון. ASB בהיריון קשורה בסיכון מוגבר לפתח זיהום עולה בדרכי השתן כמו גם סיבוכים מיילדותיים שתוארו באסוציאציה ל- ASB וכוללים: פראקלמפסיה, לידה מוקדמת, כוריואמיניוניטיס, האטה בגדילה תוך רחמית, משקל לידה נמוך, אנדומטריטיס. נוכחות של ASB ללא טיפול מעלה את הסיכון לפיאלונפריטיס ל- 2.5%.

בין גורמי הסיכון ל-ASB: סוכרת, זיהומים חוזרים בדרכי השתן בעבר, אנומליות של דרכי השתן ולדנות יתר. אבחנת ASB מבוססת על תשובת תרבית שתן של מעל 100,000 מושבות חיידקים למ"ל בהרה אסימפטומטית (ללא קשר לתשובת סטיק בשתן).

■ ללא טיפול - תפתחנה 25%-30% מהנשים עם ASB דלקת סימפטומטית ו-50% מהן תפתחנה - פיאלונפריטיס.

■ עם טיפול - תפתחנה 3%-4% דלקת סימפטומטית.

■ במידה ומתקבלת תשובת תרבית ל- GBS של 100,000 מושבות למ"ל מומלץ טיפול (ACOG, USPSTF 2019).

תרביות שתן

■ עפ"י המלצת משרד הבריאות, יש לבצע בדיקת שתן לתרבית בתחילת כל היריון ולחזור על הבדיקה בטרומסטור השני.

■ בהתאם לתלונות האישה.

מטרה

מטרת נייר העמדה המתפרסם בזאת, הינה מידע והנחייה בנושא הגישה באבחון והתנהלות במהלך היריון במצבים של דלקת בדרכי השתן, על מנת ליצור הבנה ואחידות בנושא.

רקע

שכיחות דלקות בדרכי השתן בנשים הרות גבוהה (2%-10%) וזאת, בשל שינויים אימונולוגיים ופיזיולוגיים בהרה כדוגמת: השפעת פרוגסטרוגן כמרפה של שריר חלק, הגורם לירידה בפריסטלטיקה של השופכנים, עלייה ב-GFR וקיבולת עולה של כיס השתן עם תכיפות במתן שתן, ירידה בטונוס ה-detrusor, אך גם vesicoureteral reflux, לחץ מכני של הרחם הגדל-הרחבה של שופכנים ואגני כליות. לכך מתווספים שינויים במרכיבי השתן-גליקוזוריה (המופיעה ב-70% מההרות) ועלייה ב-pH המאפשרים מצע חיידקי. השילוב של בקטריאוריה והשינויים הנ"ל יכולים לתרום לזיהום עולה בדרכי השתן, לדלקת תסמינית של כיס השתן (Acute cystitis) ולפיאלונפריטיס.

בין גורמי הסיכון ל- UTI - סיפור עבר של UTI, סוכרת, מצב סוציאקונומי נמוך, ולדנות, גיל מבוגר של האם, פעילות מינית מוגברת, Bacterial vaginosis.

זיהומים בדרכי השתן מתחלקים לשלוש

קבוצות:

- 1 בקטריאוריה אסימפטומטית (ASB) - נוכחות חיידקים בשתן ללא סימפטומים.
- 2 זיהומים במערכת השתן התחתונה - ציסטיטיס (Cystitis).
- 3 זיהומים בדרכי השתן העליונות - פיאלונפריטיס (Pyelonephritis).

■ למרות ששכיחות פיאלונפריטיס בהיריון נמוכה, נוכחות של ASB מעלה את הסיכון לפיאלונפריטיס ל- 2.5% ומכאן ייחודה של ASB בהיריון והחשיבות במתן טיפול במצב זה.

■ החיידקים האופייניים לדלקות בדרכי השתן בהיריון, בדומה לחיידקים בדלקות בדרכי השתן בנשים שאינן בהיריון, הם:

טיפול

- שתיה מרובה.
- ביצוע תרבית חוזרת שבוע מתום הטיפול. במידה, והתרבית החוזרת חיובית יש לתת טיפול למשך 7-10 ימים
- אין לתת טיפול בניטרופוראנטואין (מקרודנטין) מעבר לשבוע 35 מחשש להמליזה והיפרבילירובינמיה בילוד.
- לא מומלץ, טיפול ב-TMM - SMX (רספרים) / ספטרין) בשליש הראשון להיריון.
- לאחר 3 אירועי cystitis או קשר ל- Post coital cystitis ניתן לתת טיפול מניעתי קבוע.
- לאחר אירוע של פיאלונפריטיס מומלץ, טיפול מניעתי עד ללידה. x Nitrofurantoin 100mg 1/day או Cephalexin 250-500mg x 1/day (הטיפול המניעתי שנוי במחלוקת. Cochrane review לא מצא הבדלים בין טיפול מונע למעקב צמוד).

פיאלונפריטיס - Pyelonephritis

סיבוך חמור של דלקת בדרכי השתן העליונות המופיע ב- 0.5%-2% מההיריונות, לרוב בכלייה הימנית וב- 25% תהיה מעורבות דו צדדית. כ- 90% מאירועי התחלואה בפיאלונפריטיס מתרחשים בטרימסטר השני והשלישי, ובכרבע מהמקרים תישנה המחלה לאחר אירוע של פיאלונפריטיס באותו ההיריון ובמשכב הלידה.

גורמי סיכון

ASB ללא טיפול, cystitis שלא טופלה, אירוע של UTI לפני שבוע 20 בהיריון נוכחי, אירוע קודם של פיאלונפריטיס, דלקות חוזרות בדרכי השתן. היסטוריה של nephrolithiasis או מומים בדרכי השתן.

אבחנה

קלינית ומעבדתית

סימנים וסימפטומים של דלקת בדרכי השתן העליונות יכולים לכלול תלונות אורינויות ובנוסף, תלונות סיסטמיות כגון: חום, צמרמורות, כאב באזור קשת הצלעות, כאב מותני, בחילות או הקאות. בנוסף, ייתכנו גם סימפטומים לא ספציפיים כגון חולשה וירידה בתיאבון.

- פרוטוקול הטיפול ב- ASB שנוי במחלוקת בין איגודים שונים עם low quality evidence. מספר תכשירים ומינוני תרופות מופיעים בטבלה 1.
- מומלץ, ליטול תרבית שתן חוזרת בתום שבוע מסיום הטיפול האנטיביוטי, ולחזור על הטיפול באם התרבית חיובית (מבוסס על Expert opinion). במידה וחיובית לאותו החיידק – ניתן לטפל באותו תכשיר אנטיביוטי קודם ולטווח ארוך יותר (7 ימים אם טיפול קודם ניתן ל-3 ימים).
- במידה, ותרבית שתן חוזרת הינה שלילית- אין מקום לטיפול נוסף.

דלקת בשלפוחית השתן -

Acute Cystitis

דלקת סימפטומטית בדרכי השתן התחתונות המופיעה ב- 3%-1% מההיריונות ומלווה בכאב/צריבה, דחיפות או תכיפות במתן שתן עם רגישות סופרה פובית בבדיקה, הימטוריה ופיוריה בהיעדר סימני מחלה סיסטמית (חום, צמרמורות, כאבים במותן).

אבחנה

די בנוכחות של סימפטומים על מנת להתחיל בטיפול אנטיביוטי אמפירי עם השלמת הטיפול- עפ"י תוצאות התרבית ורגישות החיידק.

- תרבית שתן - מקובל להשתמש בערך של מעל 100,000 מושבות למ"ל לצורך קביעת אבחנה, אך במידה, וקיימת קליניקה ברורה, תרבית עם מספר מושבות קטן (אפילו 10^3-10^2) לא תמנע מתן או תעצור טיפול. בכשליש ממקרי הציסטיטיס- לא תתקבל אבחנה מיקרוביאלית.

טיפול

לאחר נטילת תרבית שתן- אפשרויות לטיפול אנטיביוטי ומינונים - טבלה 1

עקרונות טיפול:

- יש להתחיל טיפול אנטיביוטי אמפירי והמשך לפי רגישויות החיידק בתרבית.

סיבוכי פיאלונפריטיס כוללים סיבוכים אימהיים ומיילדותיים:

סיבוכים אימהיים:

- אורוספסיס / שוק ספטי, ירידה בתפוקת שתן וצורך באשפוז ב-ICU.
- מורסה פרינפרית.
- Acute kidney injury.
- תחלואה משמעותית יותר בנשים עם nephrolithiasis, או מומים בדרכי השתן.
- סיבוכים נשימתיים - ARDS, או בצקת ריאות (ב-10% ממקרי פיאלונפריטיס).
- אנמיה והמוליזה (ב-25% ממקרי פיאלונפריטיס).

סיבוכים מיילדותיים:

- כוריואמיניוניטיס.
- היפרדות שליוה.
- לידה מוקדמת.

מעבדה ודימות

- CBC (לויקוציטוזיס, אנמיה), עלייה במדדי דלקת, תיתכן הפרעה בתפקודי כלייה.
- תרביית שתן.
- תרביות דם - יש ליטול 2 סטים של תרביות דם אארובית ואנארובית משני אתרים שונים, וללא צורך בהפרשי זמן (בפיאלונפריטיס - 20%-30% מתרביות הדם תהיינה חיוביות).
- צילום חזה - בחשד קליני למעורבות ריאתית.
- US כליות - במצבים בהם לא ניכר שיפור תחת טיפול, או באירוע חוזר של פיאלונפריטיס וכן, בחשד למורסה כלייתית.

טיפול

- לאחר נטילת תרביות דם ושתן - התחלת טיפול אנטיביוטי IV. תרופות ומינונים - **טבלה 2**.

עקרונות טיפול

חשד לפיאלונפריטיס בהיריון דורש אשפוז.

בחשד לפיאלונפריטיס, הניהול יתבצע בהתאם לקליניקה, בדיקה גופנית ובדיקות מעבדה.

יש להתחיל במתן טיפול אנטיביוטי אמפירי IV **והמשך לפי רגישויות החיידק** בתרבית כדי להימנע מאורוספסיס.

- משככי כאבים והורדת חום (הימנעות מ-NSAIDs).
- טרומבופרופילקסיס אם ההרה מרותקת למיטה.
- באם אין שיפור קליני בתוך 24 שעות, יש להיוועץ במומחה למחלות זיהומיות.
- לשקול, דימות כלייתי באם הישנות הדלקת.
- תשומת לב לסימני לידה מוקדמת. ניתן לתת צלסטון לבשלות ריאתית וכן, טוקוליטיקה תוך שלילת סימני כוריואמיניוניטיס.
- עפ"י תגובה קלינית ניתן להאריך טיפול תרופתי גם ל-14 יום.
- בתום הטיפול האנטיביוטי, יש להמתין שבוע ולחזור על תרבית שתן. כמו כן, יש לחזור על תרביות שתן במהלך ההיריון.

מניעה

- לאחר אירוע של פיאלונפריטיס מומלץ, טיפול מניעתי עד ללידה. Nitrofurantoin 100mg x 1/day או Cephalexin 250-500mg x 1/day (הטיפול המניעתי שנוי במחלוקת. Cochrane review לא מצא הבדלים בין טיפול מונע למעקב צמוד)
- אין לתת טיפול במקרודנטין מעבר לשבוע 35 מחשש להמוליזה והיפרבילירובינמיה בילוד.

טבלה 1: טיפול מוצע ל- Asymptomatic Bacteriuria או ל- Acute Cystitis

טיפול	מינון	הערות
PO Cefuroxime axetil (Zinnat)	500 mg x 2/day למשך 7 ימים	
PO Nitrofurantoin (מקרודנטיין)	100 mg x3-4/day למשך 5-7 ימים	<ul style="list-style-type: none"> ■ אין לתת אחרי שבוע 35 או במידה והלידה קרבה ■ אין לתת במצב של Renal failure ■ אין לתת בנשים עם G6PD Deficiency
PO Amoxicillin (מוקסיפון)	500 mg x 3/day למשך 5-7 ימים	<ul style="list-style-type: none"> ■ טיפול טוב ל-GBS ■ אינו מקובל לשימוש כטיפול אמפירי * ■ * בשל עמידות נרחבת לחיידקים גרם שליליים
PO Fosfomycin (Monurol)	שקיק של 3 גרם חד פעמי	<ul style="list-style-type: none"> ■ נטילה לפני השינה, ולאחר ריקון שלפוחית שתן ■ טוב לחיידקים עמידים ■ בנשים שלא ישלימו טיפול אנטיביוטי מלא של מספר ימים
PO Cephalexin (צפורל, צפויט, קפלקס)	500 mg X4 /day למשך 7 ימים	
PO TMP-SMX (רספרים פורטה/ ספטרין/ דיספטיל)	1 Tab (960mg) x2/day למשך 3 ימים	<ul style="list-style-type: none"> ■ לא כטיפול אמפירי, אלא רק ע"ס תרבית ■ לא בטרימסטר ראשון ■ לא לקראת הלידה

טבלה 2: טיפול מוצע ל- פיאלונפריטיס

טיפול	הערות
* CEFUROXIME (ZINACEF) 750mgx3/d IV	<ul style="list-style-type: none"> ■ לאחר 24-48 שעות יש לשקול מעבר טיפול פומי בהתאם לקליניקה ו/או לתשובת תרבית. בהמשך טיפול ב-cefuroxime פומי (זינאט) להשלמת 10-14 ימים וע"פ תשובת תרבית ■ מתן cefuroxime כקו ראשון יינתן ע"פ רגישות חיידקים ומדיניות בי"ח.
* Ceftriaxone (רוצפין) 1-2gr/day IV	<ul style="list-style-type: none"> ■ לאחר 24-48 שעות יש לשקול מעבר טיפול פומי בהתאם לקליניקה ו/או לתשובת תרבית. ובהמשך Cephalexin 500mgx4 להשלמת 10-14 ימים ועל פי תשובת תרבית ■ בטרימסטר 2-3 יש לשקול מינון של 2 גרם ליום
IV Ampicillin 1-2 gr x 4 /day IV Clindamycin 900 mg x 3/day or IV Vancomycin 1gr x 2/day	<p style="text-align: center;">GBS או אנטרוקוק רגיש במקרי זיהום ב GBS ואלרגיה לפניצילין</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ טיפול למשך 48 שעות לפחות ואז לשנות לטיפול PO לפי רגישויות. ■ תשומת לב לתפקודי כליה (במתן gentamycin ו vanco)
PO Ciprofloxacin 500 mg x 2/day למשך 7 ימים	<ul style="list-style-type: none"> ■ אין מניעה למתן בכל שלבי ההיריון או במשכב לידה
IV Cefazolin 1-2 gr x 3 /day	<ul style="list-style-type: none"> ■ טיפול למשך 48 שעות ■ בהמשך- Cephalexin 500mg x4/day למשך 10-14 ימים ועל פי תשובת תרבית
IV Piperacillin-tazobactam 4.5grx3/day IV Imipenem -cilastatin 500 mg x4/day IV Meropenem 1 gr X3 /day IV Ertapenem 1 gr X1 /day IV Gentamicin 5mg/kg x1 / day IV Amikacin 15mg/kg X1 /day IV ciprofloxacin 400mg X 2 /day	<ul style="list-style-type: none"> ■ במקרה של חיידקים עמידים או אלרגיות לתרופה יש להתייעץ עם מומחה למחלות זיהומיות
	<ul style="list-style-type: none"> ■ במידה ומצב החולה יציב ועדיין קיים צורך במתן טיפול תוך ורידי ניתן לשקול המשך טיפול בקהילה

* כל אחד משני הטיפולים הללו יכול לשמש כקו ראשון לטיפול בפיאלונפריטיס בכפוף לשיקול דעתו של הרופא המטפל

- בהרות עם אורוספסיס והיסטוריה של זיהומים קודמים, לאחר פרוצדורות אורולוגיות או אשפוזים, יש לשקול צורך במתן טיפול **רחב טווח** כנגד חיידקים עמידים, כגון: enetrobacteriaceae עם עמידות מסוג ESBL ולכן, יש צורך להיוועץ במומחה למחלות זיהומיות.
- חשוב לזכור, כי הרבה מההמלצות לגבי UTI בהיריון מבוססות על ספרות בת שנים, ורוב ההמלצות הן ברמה של Expert opinion. כמו כן, מדגישים כל המחברים כי בשל הסכנה לפיתוח עמידות חיידקית והשפעה של הטיפול האנטיביוטי על המיקרוביום, יש לשקול בכובד ראש כל טיפול וכל טיפול מניעתי.

מקורות

1. Urinary Tract infection in pregnancy. Sobel, Jack D.; Brown, Patricia, Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Published January 1, 2020.
2. Patterson TF, Andriole VT. Detection, significance, and therapy of bacteriuria in pregnancy. Update in the managed health care era. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11:593.
3. McCormick T, Ashe RG, Kearney PM. Urinary tract infection in pregnancy. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2008;10:156–162.
4. Obstet Gynecol ACOG Committee Opinion No. 485: Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns prophylaxis to prevent GBS early-onset infection in the newborn (*Obstet Gynecol* 2011 Apr;117(4):1019).
5. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2019; 68:e83.
6. Wing DA, Fassett MJ, Getahun D. Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Mar; 210(3):219.e1-6.
7. Urinary tract infection in pregnancy. Patricia J et al. *Jrlast, Uptodate* , Nov. 21, 2020.
8. Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019.
9. Yefet E, Schwartz N, Chazan B, Salim R, Romano S, Nachum Z. The safety of quinolones and fluoroquinolones in pregnancy: a meta-analysis. *BJOG*. 2018 Aug;125(9):1069-1076. doi: 10.1111/1471-0528.15119. Epub 2018 Feb 22. PMID: 29319210.
10. RCOG CLINICAL PRACTICE GUIDELINES: URINARY TRACT INFECTIONS. Guideline No: 11 Revision date: Nov 2018.
11. USPSTF Recommendation: Screening for Asymptomatic Bacteriuria in Adults. *JAMA*. 2019; 322(12):1188-1194.
12. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn and American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. Guidelines for Perinatal Care, 8th, Kilpatrick SJ, Papile L (Eds), 2017.)



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

האיגוד הישראלי למיילדות וגינקולוגיה
Israel Society of Obstetrics and Gynecology



המכון לאיכות
ברפואה



ההסתדרות הרפואית בישראל
המכון לאיכות ברפואה