



Sepsa in antibiotiki

Veronika Braune Kozjek, dr. med
dr. Kristina Nadrah, dr.med., mag. farm.
Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja
Marec 2025

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021

KEY WORDS: adults; evidence-based medicine; guidelines; sepsis; septic shock

Laura Evans¹

Andrew Rhodes²

Waleed Alhazzani³

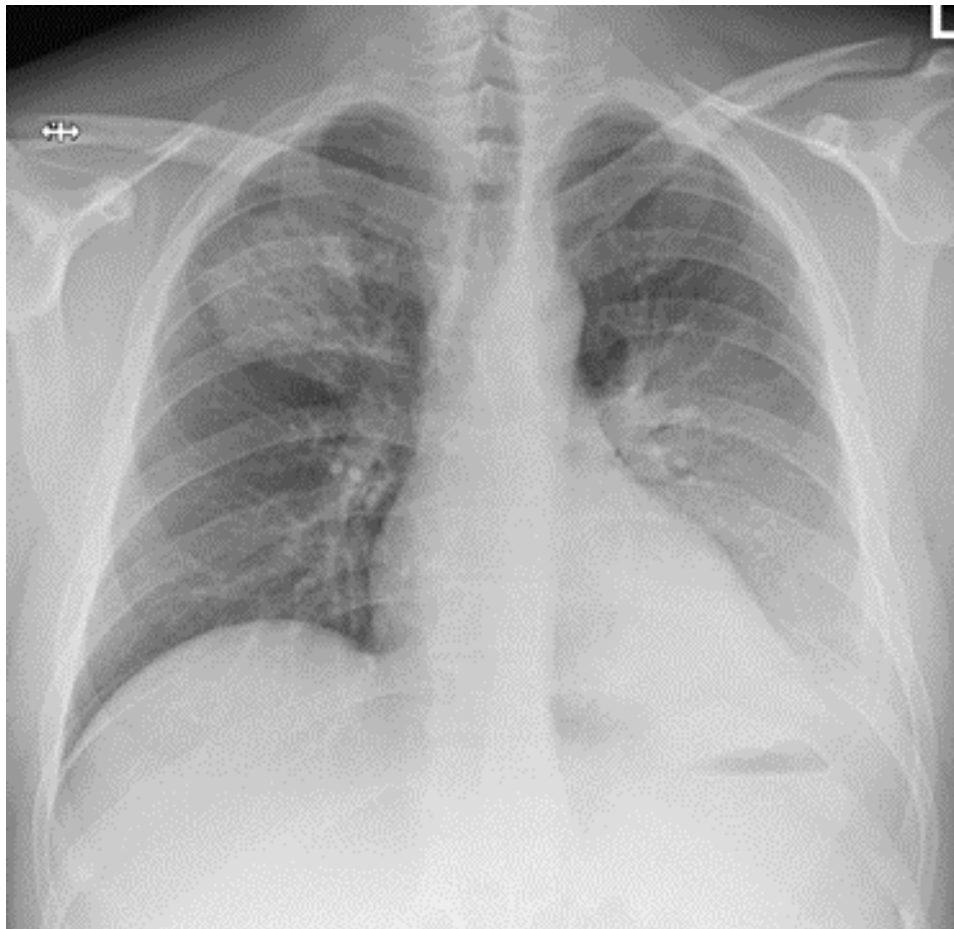
Sepsis is defined as a life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection.

Septic shock is defined by the need for a vasopressor to maintain a patient's mean arterial pressure (MAP) ≥ 65 mmHg and serum lactate level ≥ 2 mmol/L

Sepsa z jasnim izvorom

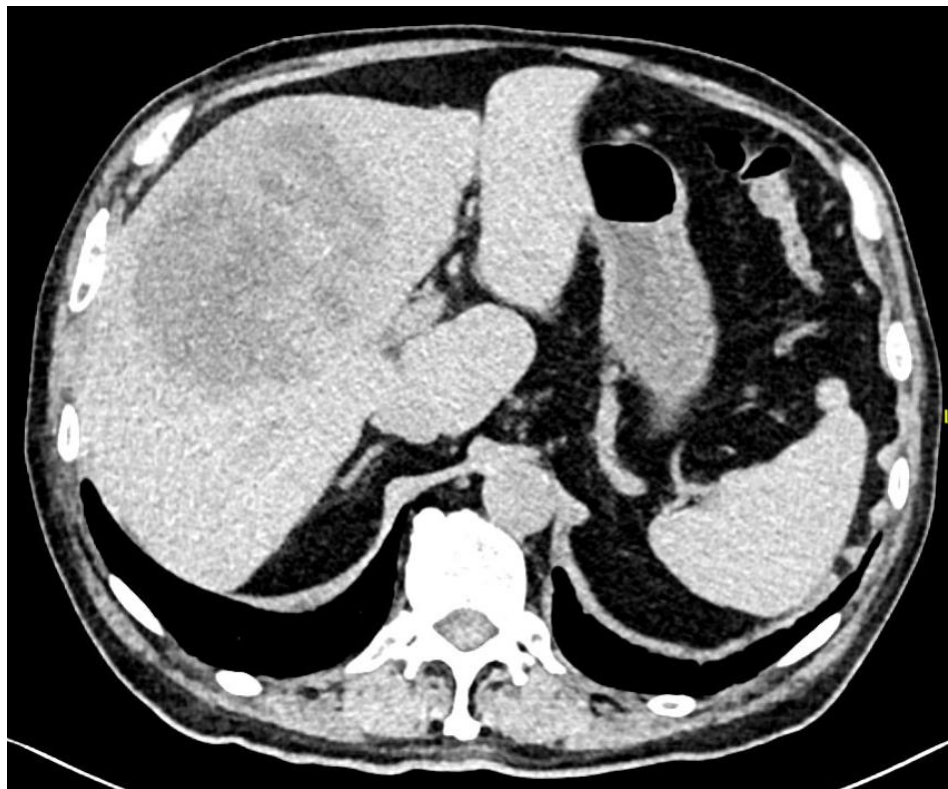
	21:02	21:02	REFER. VREDN.
✓ U-osnovna analiza			
U-Relativna gostota	1.015	1	1.005 - 1.040
U-pH	7.5	1	4.5 - 8.0
U-Proteini	3 ▲	poE	0
U-Glukoza	0	poE	0
U-Ketoni	0	poE	0
U-Urobilinogen	1 ▲	poE	0
U-Bilirubin	0	poE	0
U-Hemoglobin	3 ▲	poE	0
U-Levkociti	3 ▲	poE	0
U-Nitriti	1 ▲	poE	0
Komentar osn. urinske analize:	Priporočamo kvantitativno določitev proteinov in kreatinina v urinu.		
✓ U-Sediment			
Eritrociti	zelo štev.	št./400x	do 3
Levkociti	zelo štev.	št./400x	do 5
Bakterije	zelo štev.	št./400x	
Ploščati epitel	0	št./400x	

Sepsa z jasnim izvorom



Vir: bolnik v sprejemni ambulanti KIBVS

Sepsa z jasnim izvorom



Vir: bolnik v sprejemni ambulantni KIBVS

Sepsa z jasnim izvorom

komentar cit. sedimenta:		malištevični eritrociti.		
✓	Lc-Levkociti			
	Lc-Levkociti	666 ▲	10 ⁶ /L	do 5
	Lc-Polimorfonukl. Lkc	638	10 ⁶ /L	
	Lc-Polimorfonukl. Lkc	95.7	%	
	Lc-Mononukl. Lkc	28	10 ⁶ /L	
	Lc-Mononukl. Lkc	4.3	%	
✓	Lc-Eritrociti	4000 ▲	10 ⁶ /L	0
✓	Lc-Hemoglobin, poE	3 ▲	poE	0
✓	Lc-Organoleptični pregled			
	Ksantokromija	2	poE	
	Izgled likvorja - komentar:	LIKVOR JE ROŽNAT. MOTNOST 2.		
✓	Lc-Proteini	1.22 ▲	g/L	0.15 - 0.45
✓	Lc-Glukoza	5.3 ▲	mmol/L	2.5 - 3.9

Sepsa z jasnim izvorom



<https://pharmaceutical-journal.com/article/ld/cellulitis-recognition-and-management>

Sepsa z jasnim izvorom

PREISKAVA	28.1.2025 20:20	ENOTA	ORIENTACIJSKA REFER. VREDN.
✓ Vrsta punktata	Sinovij.		
✓ PTV-Glukoza	2.5	mmol/L	
✓ PTV-pH	7.07	1	
✓ PTV-Levkociti			
PTV-Levkociti	82.39	10 ⁹ /L	
PTV-Polimorfonukl. Lkc	75.86	10 ⁹ /L	
PTV-Polimorfonukl. Lkc	92.1	%	
PTV-Mononukl. Lkc	6.53	10 ⁹ /L	
PTV-Mononukl. Lkc	7.9	%	
✓ PTV-Citološki sediment (MGG)			
Nevtrofilni granulociti %	95	%	
Eozinofilni granulociti %		%	
Bazofilni granulociti %		%	
Limfociti %	4	%	
Monohistiociti %	1	%	
Plazmatke %		%	
Nevtrofilni granulociti #	78.271	10 ⁹ /L	
Eozinofilni granulociti #		10 ⁹ /L	
Bazofilni granulociti #		10 ⁹ /L	
Limfociti #	3.296	10 ⁹ /L	
Monohistiociti #	0.824	10 ⁹ /L	
Plazmatke #		10 ⁹ /L	
Komentar cit. sedimenta:	Zelo številni eritrociti.		
✓ PTV-Bakteriološki sediment			
PTV-Bakteriološki sediment	1	poE	
Komentar bakt. sedimenta:	Posamezni po Gramu pozitivni diplokokci, večinoma intracelularno.		
✓ PTV-Kristali			
PTV-Kristali	Negativno		
Komentar analize:	Kristali MSU in CPPD niso prisotni.		

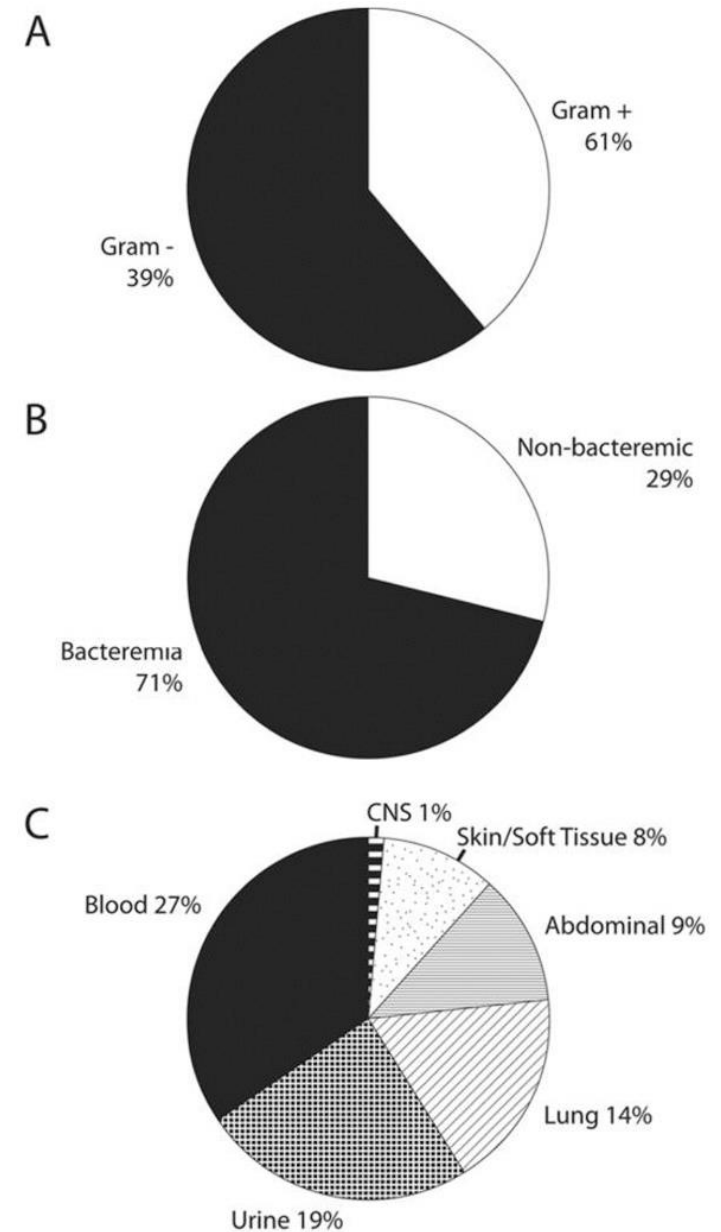
Povzročitelji sepse

> Clin Infect Dis. 2010 Mar 15;50(6):814-20. doi: 10.1086/650580.

Etiology of illness in patients with severe sepsis admitted to the hospital from the emergency department

Alan C Heffner ¹, James M Horton, Michael R Marchick, Alan E Jones

- Carolinas medical center North Carolina:
- 211 bolnikov s septičnim šokom obravnavanih urgenci,
- 67 izolatov iz HK:
20 MSSA/MRSA, 12 E.coli, 7 E. faecalis, 5 Strep. Pneumoniae.



Classification of the culture-positive group, by Gram stain appearance (A), blood involvement (B), and source of infection (C). CNS, central nervous system.

Povzročitelji sepse

> Int J Emerg Med. 2021 Jul 23;14(1):39. doi: 10.1186/s12245-021-00360-x.

Microbiological findings in emergency department patients with sepsis identified by the Sepsis-3 criteria: a single-center prospective population-based cohort study

Signe Trille Sørensen ¹, S M Osama Bin Abdullah ², Rune Husås Sørensen ², Ram Dessau ³,
Niels Høiby ^{4 5}, Finn Erland Nielsen ^{6 7}

- Vsi bolniki v enem letu na urgenci s sepso v lagelse Hospital na Danskem; 466 po SOFA oz 398 po SIRS kriterijih. 65/466 oz 38/398 jih je imelo pozitivne HK.
- 65: 40 gram+ 37gram -; 12 polimikrobna, 1 glivna sepso,
izolati (65): 21 E.coli, 7 MSSA/MRSA, 7 Kleibesella pneumoniaea, 15 Strep.pneumoniae
OZ
- 38: 11 gram+ 27 gram-, 1 polimikrobna sepsa
izolati (38): 20 E.coli, 4 Strep. pneumoniae, 1 MSSA/MRSA.

Povzročitelji sepse

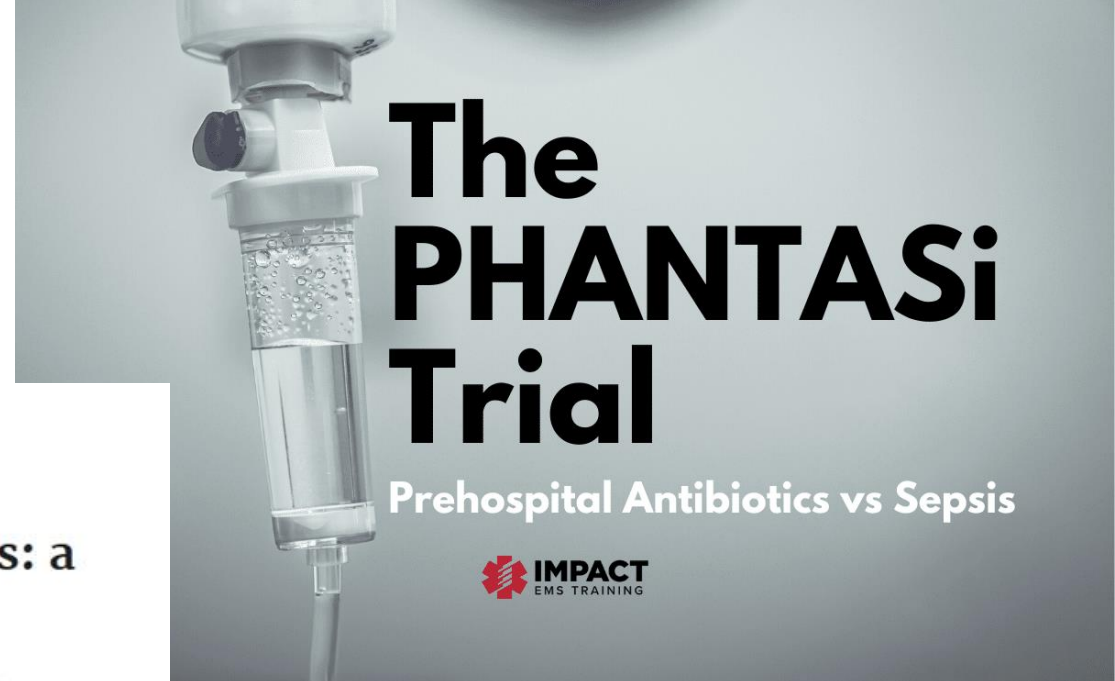
Randomized Controlled Trial > Lancet Respir Med. 2018 Jan;6(1):40-50.

doi: 10.1016/S2213-2600(17)30469-1. Epub 2017 Nov 28.

Prehospital antibiotics in the ambulance for sepsis: a multicentre, open label, randomised trial

Nadia Alam ¹, Erick Oskam ², Patricia M Stassen ³, Pieter van der Ent ⁴, Peter M van de Ven ⁵, Harm R Haak ⁶, Frits Holleman ⁷, Arthur van Zanten ⁸, Hien van Leeuwen-Nguyen ⁹, Victor Bon ⁴, Bart A M Duineveld ¹, Rishi S Nannan Panday ¹, Mark H H Kramer ¹, Prabath W B Nanayakkara ¹⁰; PHANTASi Trial Investigators and the ORCA (Onderzoeks Consortium Acute Geneeskunde) Research Consortium the Netherlands

- 10 prehospitalnih enot na Nizozemskem.
- Med 393 izolati iz hemokultur pri bolnikih s sepso (po SIRS kriterijih) so bili najpogostejši: **144 E.coli, 40 MSSA/MRSA, 42 Strep. pneumonie, 18 ostali streptokoki, 17 P. mirabilis, 15 E. feacalis.**



Povzročitelji sepse (nejasnega) izvora

> Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2017 May 19;16(1):40. doi: 10.1186/s12941-017-0214-0.

Patients with community-acquired bacteremia of unknown origin: clinical characteristics and usefulness of microbiological results for therapeutic issues: a single-center cohort study

Johan Courjon^{1 2}, Elisa Demonchy³, Nicolas Degand⁴, Karine Risso³, Raymond Ruimy^{5 4 6},
Pierre-Marie Roger^{3 5}

- Doma pridobljena bakteriemija nejasnega izvora.
- 101 primerov v obdobju 11 let na oddelku za infekcijske bolezni v Franciji v Nici.
- **Izolati: E. coli 25, streptokoki skupine D 12, viridans streptokoki 12 and MSSA/MRSA 11.**

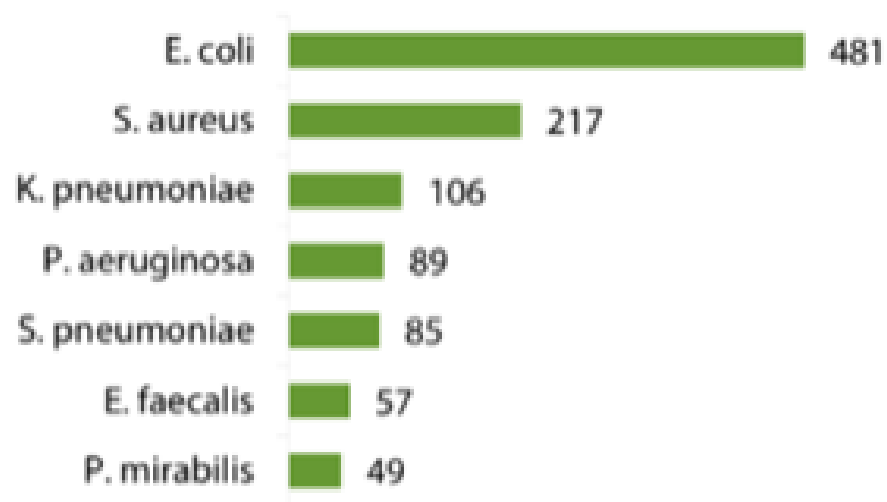


Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Letno poročilo o občutljivosti bakterij za antibiotike 1. 1. – 31. 12. 2022

Univerzitetni klinični center, Ljubljana

Hemokulture



N bolnikov 1813

KNS smo izolirali pri 339 bolnikih





Podatki UKC 2022

Vrsta (N izolatov)	<i>E. coli</i> (N 4830)		
	% S	% I	% R
ampicilin	55,0	0	45,0
amoksisilin/klav. k.	76,2	0	23,8
piperacilin/tazobaktam*	96,7	0	3,3
cefuroksim - intravenozno	0	91,6	8,4
cefotaksim	92,9	0,4	6,7
ceftazidim	93,0	1,8	5,2
cefepim	93,0	1,7	5,2
ertapenem	99,9	0	0,1
imipenem	100	0	0
meropenem	100	0	0
ciprofloksacin*	84,9	0	15,0
levofloksacin	83,7	0,2	16,0
gentamicin	(93,7)	0	6,3
amikacin	(99,6)	0	0,4
trimetoprim/sulfametoksazol	75,6	0,4	24,0

Vrsta (N izolatov)	<i>S. aureus</i> (N 2950)		
	% S	% I	% R
penicilin	16,1	0	83,9
oksacilin*	94,0	0	6,0
vankomicin	100	0	0
teikoplanin	100	0	0
eritromicin	89,1	0	10,9
klindamicin	89,8	0	10,2
ciprofloksacin	0	94,2	5,8
linezolid	99,9	0	0,1
trimetoprim/sulfametoksazol	99,0	0	1,0
gentamicin	(95,0)	0	5,0
rifampicin	99,8	0	0,2
tetraciklin	96,9	0,1	3,0
mupirocin	95,2	3,2	1,7

Slovenija 2017



Escherichia coli

Antibiotik	Okrajšava	% S	% I	% R
Ampicilin	AM	50,9	/	49,1
Amoksisilin s klavulansko ksl.	AMC	79,9	/	20,1
Amoksisilin s klav. ksl. - urin*	AMCu	89,4	/	10,6
Piperacilin-tazobaktam	TZP	94,8	3,1	2,1
Cefuroksim (i.v.)	CXM i.v.	89,8	/	10,2
Cefotaksim/ceftriakson	CTX/CRO	91,0	0,4	8,5
Ceftazidim	CAZ	92,0	1,5	6,5
Ertapenem	ETP	99,9	0,1	0
Imipenem	IPM	100	0	0
Gentamicin	GM	91,9	0,2	7,9
Amikacin	AN	99,1	0,6	0,3
Ciprofloksacin	CIP	78,1	1	20,9
Trimetoprim- sulfametoksazol	SXT	70,2	0,4	29,4
Nitrofurantoin*	FM	99,0	/	1,0

Staphylococcus aureus

Občutljivosti bakterij za antibiotike – Slovenija 2017

Antibiotik	Okrajšava	% S	% I	% R
Penicilin	P	14,1	/	85,9
Oksacilin	OX	92,3	/	7,7
Trimetoprim-sulfametoksazol	SXT	99,4	0	0,5
Vankomicin	VA	100	/	0
Linezolid	LZD	99,8	/	0,2
Eritromicin	E	88,6	0,2	11,2
Klindamicin	CC	89,2	0,6	10,2
Tetraciklin	Te	97,0	0,2	2,8
Ciprofloksacin	CIP	91,0	/	9,0
Gentamicin*	GM	95,7	/	4,3
Rifampicin*	RA	99,6	0	0,4

Izbira antibiotika za izkustveno zdravljenje doma pridobljene sepse

S katerim antibiotikom v našem okolju krijemo več kot 90% izolatov *S.aureus* in *E.coli*, obenem pa ni preveč širokospektralen?

Cefuroksim v visokem parenteralnem odmerku



EUCAST

EUROPEAN COMMITTEE
ON ANTIMICROBIAL
SUSCEPTIBILITY TESTING

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Guidance Document on Cephalosporins for *Staphylococcus aureus* Infection

24 February 2025

(kaj pa protistafilokokni antibiotik za streptokokne okužbe?)

Penicillins ¹	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)			Notes
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU	
Benzylpenicillin ² , Streptococcus groups A, C and G	0.03	0.03		1 unit	23	23		1/A. The susceptibility of streptococcus groups A, B, C and G to penicillins is inferred from the benzylpenicillin susceptibility (indications other than meningitis) with the exception of phenoxymethylpenicillin and isoxazolylic penicillins for streptococcus group B, where there is insufficient evidence for clinical efficacy. 2. Resistant isolates are rare or not yet reported. The identification and antimicrobial susceptibility test result on any such isolate must be confirmed and the isolate sent to a reference laboratory. 3. The addition of a beta-lactamase inhibitor does not add clinical benefit.
Benzylpenicillin ² , S. agalactiae (group B streptococci)	0.125	0.125		1 unit	18	18		
Ampicillin	Note ¹	Note ¹			Note ^A	Note ^A		
Ampicillin-sulbactam ³	Note ¹	Note ¹			Note ^A	Note ^A		
Amoxicillin	Note ¹	Note ¹			Note ^A	Note ^A		
Amoxicillin-clavulanic acid ³	Note ¹	Note ¹			Note ^A	Note ^A		
Piperacillin	Note ¹	Note ¹			Note ^A	Note ^A		
Piperacillin-tazobactam ³	Note ¹	Note ¹			Note ^A	Note ^A		
Ticarcillin-clavulanic acid	-	-			-	-		
Temocillin	-	-			-	-		
Phenoxymethylpenicillin	Note ¹	Note ¹			Note ^A	Note ^A		
Streptococcus groups A, C and G								
Oxacillin	Note ¹	Note ¹			Note ^A	Note ^A		
Streptococcus groups A, C and G								
Cloxacillin	Note ¹	Note ¹			Note ^A	Note ^A		
Streptococcus groups A, C and G								
Dicloxacillin	Note ¹	Note ¹			Note ^A	Note ^A		
Streptococcus groups A, C and G								
Flucloxacillin	Note ¹	Note ¹			Note ^A	Note ^A		
Streptococcus groups A, C and G								

*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 15.0, valid from 2025-01-01

Anaerobna hemokultura

Rezultat 2. Streptococcus agalactiae (beta hemolitični skupina B)

Za pravilno interpretacijo rezultatov antibiograma je potrebno upoštevati komentarje pod tabelo in poznati osnovne opredelitve EUCAST.

	2.
penicilin	S
vankomicin	S
eritromicin	S
klindamicin	S

Legenda za tabelo:

S - OBČUTLJIV, STANDARDNI REŽIM ODMERJANJA

Opredelitve so v dokumentu SKUOPZ: "Osnove antibiograma po smernicah EUCAST - 4. izd., junij 2024." Dosegljivo na: <https://imi.si/skuopz>.

Zaradi posebne interpretacije antibiograma pri bakterijskem meningitisu je ob sumu nanj nujno potrebno obvestiti mikrobiološki laboratorij.

Komentar za izolat 2

penicilin: pri S. agalactiae rezultat velja za peniciline (razen za protistafilokone peniciline in oralni fenoksimetilpenicilin), cefalosporine (razen za cefksim in ceftazidim) in karbapeneme.

eritromicin: rezultat velja tudi za azitromicin, klaritromicin in roksitromicin.

Kdaj pri sepsi nejasnega izvora krijemo odporne povzročitelje?

- Vedno glede na izolate v zadnjem letu z ozirom na mesto okužbe. Izbira antibiotika v tem primeru glede na antibiogram predhodnih izolatov.
- Visoka verjetnost **ESBL/3-GCRE/P. aeruginosa** je pri povezavah z okolji z visoko prevalenco v zadnjih 3 mesecih (potovanje, hospitalizacija) ter uporabo širokospektralnega antibiotika v zadnjih 2 mesecih.
- Verjetnost **enterokokov**? Za doma pridobljeno sepsa nejasnega izvora ni jasnih dokazov za izkustveno terapijo proti enterokokom, o usmerjeni terapiji premislimo pri bolnikih z nedavnim kompleksnim posegom v trebuhu.



The Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) guideline for empirical antibacterial therapy of sepsis in adults

Klebsella pneumoniae, odporna na III.gen. cefalosporinov

third generation cephalosporin-resistant Klebsiella pneumoniae, EARS-Net, %R. Copyright, pub

Slovenia

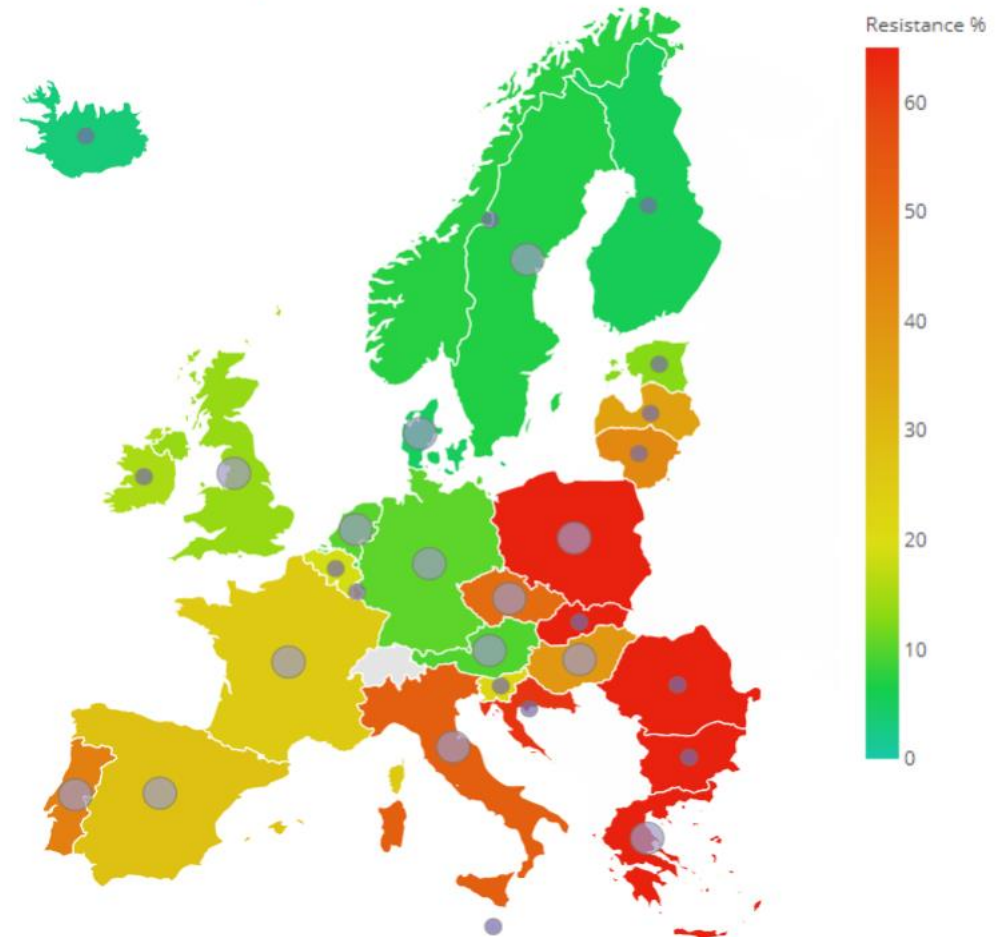
Population: 2.1 million

Host: human

Pathogen: Third generation cephalosporin-resistant Klebsiella pneumoniae

Source	Year	Setting	Sub-setting	Specimen	N	R	%
EARS-Net	2021	Laboratory	not detailed	Invasive	351	76	21.7
EARS-Net	2020	Laboratory	not detailed	Invasive	291	46	15.8
EARS-Net	2019	Laboratory	not detailed	Invasive	303	50	16.5
EARS-Net	2018	Laboratory	not detailed	Invasive	289	43	14.9
EARS-Net	2017	Laboratory	not detailed	Invasive	312	74	23.7
EARS-Net	2016	Laboratory	not detailed	Invasive	267	61	22.8
EARS-Net	2015	Laboratory	not detailed	Invasive	237	54	22.8

N=number isolates, R=resistant isolates, %=resistance percentage



Vpliv seapse na PK antibiotika

- **Vpliv hipoalbuminemije**

Zaradi izgub preko žilne stene v tretji prostor in preko GIT je pogosta hipoalbuminemija. Antibiotiki, ki se v veliki meri vežejo na proteine (ertapenem, ceftriakson, flukloksacilin, daptomicin) so tako v večjem procentu v nevezani obliki, zato se hitreje izločajo iz telesa. Hkrati pa se zaradi večjega deleža nevezanega antibiotika poveča volumen razporeditve.

- **Spremembe volumna prerazporeditve**

Zaradi prehoda tekočine v tretji prostor in obilnega nadomeščanja tekočin se volumen porazdelitve za hidrofilne antibiotike močno poveča.



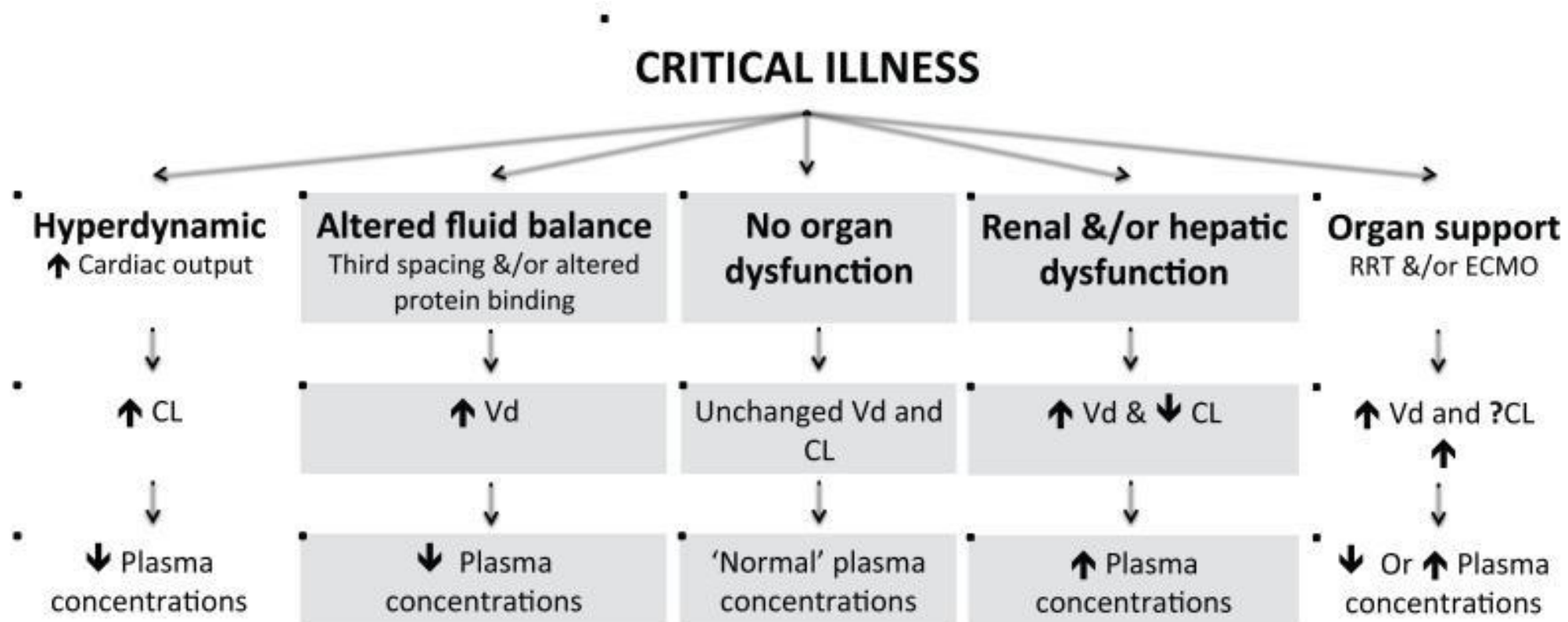
Posledica povečanega volumna prerazporeditve:

Lahko se zmanjša najvišja koncentracija hidrofilnih antibiotikov, katerih učinek je odvisen od koncentracije (npr. aminoglikozidi).

Lahko pride do subterapevtskih koncentracij proti koncu odmernega intervala pri antibiotikih, katerih učinek je odvisen od časa, ko je koncentracija nad MK (npr. betalaktami).

Antibiotic name	a_f , %	Refs.
Low bound		
Ampicillin	15–25	[83, 84]
Meropemen	2; (1–10)	[85–87]
Ceftolozane	< 20	[88]
Ceftazidime	15.5–17	[87, 89, 90]
Cefuroxime	31.5	[87]
Linezolid	31	[91]
Levofloxacin	25–35	[83]
Ciprofloxacin	25–35; 39.6	[83, 92]
Piperacillin	20–30	[93]
Tazobactam	20–30	[93]
Moxifloxacin	26	[84]
Moderately bound		
Benzylpenicillin	65; (55–65)	[83, 87]
Sulfamethoxazole	66; (40–50)	[83, 87]
Trimethoprim	40–50	[83]
Cefoxitin	76.5	[87]
Highly bound		
Flucloxacillin	94.7–96.2	[94]
Ceftriaxone	93.8; (90–97)	[83, 87]
Daptomycin	90–94	[95]
Tigecycline	81.2–92.9	[96]
Colistin	85.9–97.2	[97]

Antibiotics were grouped based on the extent of their protein binding: low (0%–40%), moderate (40%–70%), and highly bound (70%–99%). a_f , fraction bound.



Vpliv septičnega stanja na PK antibiotika

- **Pospešene izločanje**

Pospešeno izločanje antibiotika preko ledvic ob povečani glomerulni filtraciji in ob pospešenem metabolizmu preko jeter.

- **Povečana toksičnost**

Zaradi akutne ledvične ali jetrne okvare lahko pride do zmanjšanega izločanja antibiotika in višjih koncentracij v telesu, ki lahko vodijo v toksično okvaro organov. Le-ti pa so za toksične učinke antibiotikov ob morebitni slabši perfuziji in škodljivem delovanju vnetnih citokinov bolj občutljivi.

Odmerjanje antibiotikov pri sepsi

- Polnilni odmerki antibiotikov.
- Aplikacija betalaktamov v podaljšani infuziji.
- Pri akutni ledvični okvari prvih 24-48 urah antibiotiki (betalaktami, kinoloni in tudi aminoglikozidi) v polnih odmerkih.

Optimization of antimicrobial dosing in patients with acute kidney injury: a single-centre observational study

Stephen Hughes¹, Katie L. Heard¹, Nabeela Mughal^{1,2,3} and Luke S. P. Moore ^{1,2,3*}

¹Chelsea and Westminster NHS Foundation Trust, 369 Fulham Road, London SW10 9NH, UK; ²North West London Pathology, Imperial College Healthcare NHS Trust, Fulham Palace Road, London W6 8RF, UK; ³National Institute for Health Research Health Protection Research Unit in Healthcare Associated Infections and Antimicrobial Resistance, Imperial College London, Hammersmith Campus, Du Cane Road, London W12 0NN, UK

Original Article

No increased risk of acute kidney injury after a single dose of gentamicin in patients with sepsis

Maarten Cobussen, Jaclyn M. L. de Kort, Robert M. Dennert, Selwyn H. Lowe & Patricia M. Stassen 

Pages 274-280 | Received 15 Jun 2015, Accepted 02 Oct 2015, Published online: 15 Nov 2015

Pomen dobre anamneze in pregleda bolnikove dokumentacije

...stanuje v DSO v Varaždinu,
kjer je oskrba cenejša....

....poleti zaradi poškodbe pri
kolesarjenju hospitaliziran v Italiji...

....v e-receptu v v zadnjih dveh
mesecih izdani Klimicin, Pancef in
Cisof....

...mbx prazen, v crpp pa več mikrobioloških
izvidov iz NLZOH...

....gre za osebo, ki si injicira
droge....

...pred enim mesecem je bil zdravljen
zaradi zobnega abscesa...

Hvala!

