

# Posologies fortes des bêta-lactamines : contre, ou l'expérience clinique

Patricia PAVESE

7 juin 2023

## Déclaration d'intérêts de 2014 à 2022

- Intérêts financiers : aucun
- Liens durables ou permanents : aucun
- Interventions ponctuelles : Pfizer
- Intérêts indirects : aucun

## Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

**Intervenant** : Nom/Prénom

**Titre** : Intitulé de l'intervention

L'orateur ne souhaite pas répondre 

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI  NON

OUI  NON

OUI  NON

OUI  NON

# 3 façons d'envisager la prescription des $\beta$ -lactamines

## ■ Doses standards

- Standards récents proposés par un groupe de travail SPILF, SFPT et CA-SFM

## ■ Doses adaptées

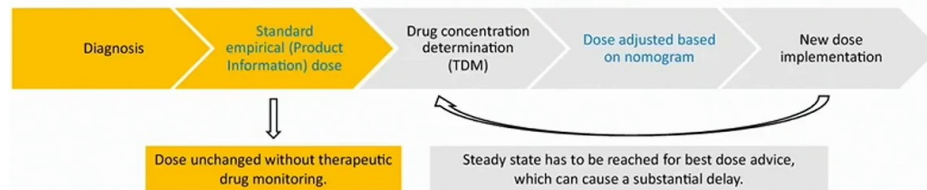
- pour certains types de patients
  - Obésité, graves, insuffisant rénal
- Pour certaines infections
- Pour certains germes

## ■ Doses individualisées pour tous

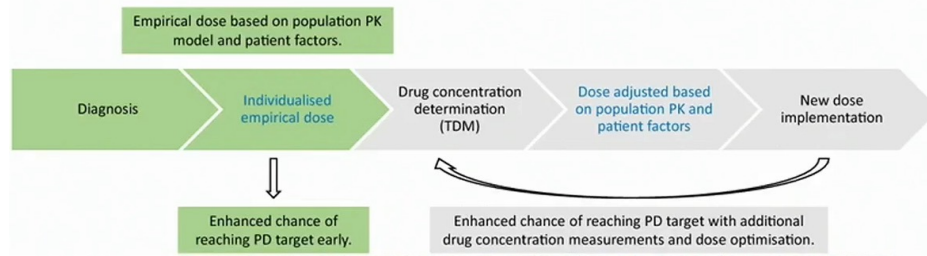
- En utilisant modèles PK/PD ; normogrammes

Tängdèn et al, Intensive Care Medicine 2017

### Conventional dosing with or without therapeutic drug monitoring (TDM)



### Individualised dosing with therapeutic drug monitoring (TDM)

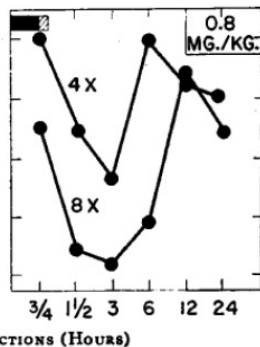
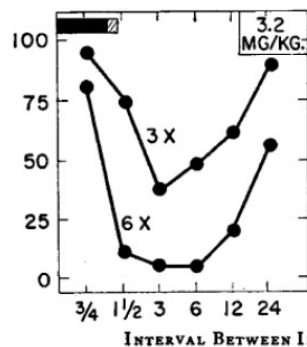
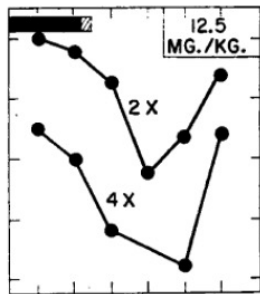
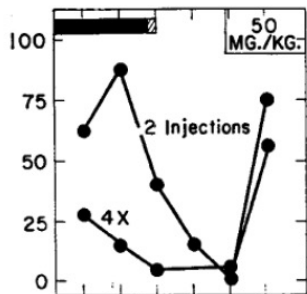


# Propositions du groupe de travail SPILF, SFPT et CA-SFM : posologies standard et posologies fortes

- Tableau avec « posologie standard » et « posologie forte » pour tous les antibiotiques
- En annexe 7 du CA-SFM, **mise à jour le 6/6/2023**
  
- Adéquation de schémas posologiques avec les concentrations et diamètres critiques
- Les posologies proposées doivent permettre d'atteindre la cible PK/PD estimée efficace
- Applicables aux patients adultes de poids normal (non obèse), sans insuffisance rénale ou hépatique.
- Pas applicable aux situations cliniques pour lesquelles des posologies plus élevées peuvent être nécessaires
  
- Elles peuvent être atteintes avec des administrations longues
- Elles peuvent être ajustées avec un suivi thérapeutique pharmacologique (STP)
- Elles reposent sur rationnel pharmacologique, modèles de Monte-Carlo

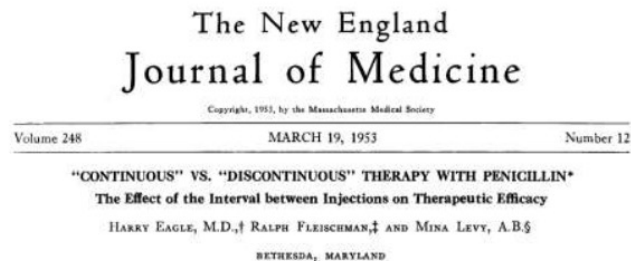
# Sur quoi reposent ces propositions?

MORTALITY  
IN  
TREATED  
MICE  
%



“[penicillin]... factor that primarily determines its therapeutic efficacy is **the total time for which the drug remains at effective levels at the focus of infection.**”

Cible 4 x CMI



Eagle et al., N Engl J Med 1953; 248:481-488

# EXEMPLES

## Posologie standard

## Fortes posologies

<b>Pipéracilline-tazobactam</b>  <div style="border: 2px solid orange; border-radius: 15px; padding: 5px; width: fit-content;"> <p>Plus personne n'est traité en discontinu à 4g x 3</p> </div>	Administration discontinue en perfusions courtes : [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] toutes les 6 h en perfusions de 30 min	Administration discontinue en perfusions courtes : objectif non atteignable	<b>Pseudomonas spp. et anaérobies stricts</b> : forte posologie uniquement.
	Administration discontinue en perfusions prolongées : [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] toutes les 8 h en perfusions de 4 h	Administration discontinue en perfusions prolongées : [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] toutes les 6 h en perfusions de 3 h	
	Administration continue : [8 g pipéracilline + 1 g tazobactam]/jour [stabilité jusqu'à 24 h] après dose de charge de [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] en perfusion de 30 min	Administration continue : [...] [12 g pipéracilline + 1,5 g tazobactam]/jour [stabilité jusqu'à 24 h] après dose de charge de [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] en perfusion de 30 min	
<b>Céfépime (hors infection à Pseudomonas spp.)</b>	Administration discontinue en perfusions courtes : 1 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	Administration discontinue en perfusions courtes : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	Dans les situations pour lesquelles la souche est catégorisée « SFP », la marge thérapeutique est faible et nécessite un suivi thérapeutique pharmacologique. <b>Pseudomonas spp.</b> : forte posologie uniquement.
		Administration discontinue en perfusions prolongées : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 4 h	
		Administration continue : [...] 4 g/jour [stabilité jusqu'à 8 h] après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min	
<b>Céfépime (infection à Pseudomonas spp.)</b>	Non applicable	Administration discontinue en perfusions courtes : 2 g toutes les 6 h en perfusions de 30 min	
		Administration discontinue en perfusions prolongées : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 4 h	
		Administration continue : [...] 6 g/jour [stabilité jusqu'à 8 h] après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min	

# AMOXICILLINE

## Posologie standard

## Fortes posologies

Amoxicilline iv

50 à 100 mg/kg/jour en 3 à 4 perfusions de 30 à 60 min toutes les 8 à 6 h

Administration discontinue : 100 à 200 mg/kg/jour en 6 administrations (perfusions de 30 à 60 min toutes les 4 h)

Administration continue : 100 à 200 mg/kg/jour [stabilité jusqu'à 12 h] après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 à 60 min

**Anaérobies stricts : forte posologie uniquement.**

Amoxicilline per os

1 g per os toutes les 8 h

1 g per os toutes les 8 h



La posologie indiquée correspond à la pratique française et peut être utilisée que les souches soient catégorisées « S » ou « SFP ».

Pour les *Enterobacterales* et les entérocoques, cette posologie est associée aux concentrations et diamètres critiques validés pour les infections urinaires, mais ne permet pas d'atteindre les cibles PK/PD d'efficacité pour les autres types d'infections.

La posologie journalière de 1 g toutes les 12 h est indiquée dans le traitement d'éradication des infections à *Helicobacter pylori* et le traitement des angines à streptocoque du groupe A. *Haemophilus spp.* : catégorisation minimale « sensible à forte posologie ».

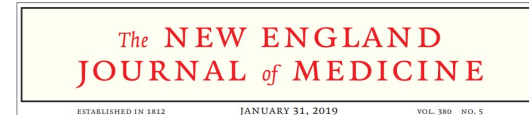


# Ce qu'on sait : POET (Partial Oral Treatment of Endocarditis Trial) même pour des infections graves pas besoin de doses fortes

199 EI traitées en IV  
201 EI traitées po

- Penicillin and methicillin-susceptible *S aureus* and CNS
  - Amoxicillin 1 g x 4 and fusidic acid 0.75 g x 2 or rifampicin 0.6 g x 2
  - Linezolid 0.6 g x 2 and fusidic acid 0.75 g x 2 or rifampicin 0.6 g x 2
- MS SA and MS CNS
  - Dicloxacillin 1 g x 4 and fusidic acid 0.75 g x 2 or rifampicin 0.6 g x 2
  - Linezolid 0.6 g x 2 and fucidic acid 0.75g x 2 or rifampicin 0.6 g x 2
- Methicillin resistant coagulase-negative staphylococci
  - Linezolid 0.6 g x 2 and fusidic acid 0.75 g x 2
  - Linezolid 0.6 g x 2 and rifampicin 0.6 g x 2
- *Enterococcus faecalis*
  - Amoxicillin 1 g x 4 and rifampicin 0.6 g x 2 or moxifloxacin 0.4 g x 1
  - Linezolid 0.6 g x 2 and rifampicin 0.6 g x 2 or moxifloxacin 0.4 g x 1
- Streptococci with a MIC for penicillin of <1 mg/L
  - Amoxicillin 1 g x 4 and rifampicin 0.6 g x 2
  - Linezolid 0.6 g x 2 and rifampicin 0.6 g x 2 or moxifloxacin 0.4 g x1
- Streptococci with a minimal inhibitory concentration for penicillin of  $\geq 1$  mg/L:
  - Linezolid 0,6 g x 2 and rifampicin 0.6 g x 2
  - Moxifloxacin 0.4 g x 1 and rifampicin 0.6 g x 2 or clindamycin 0.6 g x3

75 % des cas



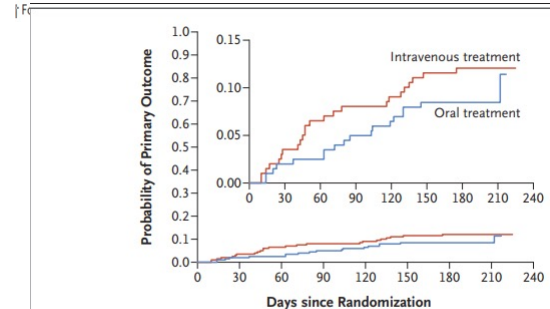
ESTABLISHED IN 1812 JANUARY 31, 2019 VOL. 380 NO. 5

## Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis

Table 2. Distribution of the Four Components of the Primary Composite Outcome.<sup>a</sup>

Component	Intravenous Treatment (N=199)	Oral Treatment (N=201)	Difference	Hazard Ratio (95% CI)
	number (percent)	percentage points (95% CI)		
All-cause mortality	13 (6.5)	7 (3.5)	3.0 (-1.4 to 7.7)	0.53 (0.21 to 1.32)
Unplanned cardiac surgery	6 (3.0)	6 (3.0)	0 (-3.3 to 3.4)	0.99 (0.32 to 3.07)
Embolic event	3 (1.5)	3 (1.5)	0 (-2.4 to 2.4)	0.97 (0.20 to 4.82)
Relapse of the positive blood culture†	5 (2.5)	5 (2.5)	0 (-3.1 to 3.1)	0.97 (0.28 to 3.33)

<sup>a</sup> Six patients, three in each group, had two outcomes.



No. at Risk

	199	192	186	183	181	176	174	28	0
Intravenous treatment	199	192	186	183	181	176	174	28	0
Oral treatment	201	197	196	191	188	184	183	36	0

# RoDEO

	<i>≤70kg</i>	<i>&gt;70kg</i>
<i>Streptocoque/Entérocoque</i>	<i>Amoxicilline 1,5g x3 /jour</i>	<i>Amoxicilline 2g x3 /jour</i>
<i>Staphylocoque</i>	<i>Lévofloxacine 500 mg x1 /jour</i> <i>Rifampicine 600 mg x1 /jour</i>	<i>Lévofloxacine 750 mg x1 /jour</i> <i>Rifampicine 900 mg x1 /jour</i>

# Ce qu'on sait :

## Toutes les études comparatives utilisant des bêta-lactamines à doses standard confirment l'efficacité clinique

Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2006) 25:633–641  
DOI 10.1007/s10096-006-0193-0

ARTICLE

### Ertapenem versus cefepime for initial empirical treatment of pneumonia acquired in skilled-care facilities or in hospitals outside the intensive care unit

S. V. Yakovlev · L. S. Stratchounski · G. L. Woods ·  
B. Adeyi · K. A. McCarroll · J. A. Ginanni ·  
I. R. Friedland · C. A. Wood · M. J. DiNubile

- Patients >18 ans, PAVM
- Unité grands brûlés
- 153 patients traités par ertapenem 1g
- 150 patients traités par céfépime 2g x2
- Très bonne évolution avec doses standards

Response group	Treatment group				Comparison between treatment groups Difference (95% CI) <sup>c</sup>
	Ertapenem		Cefepime +/- /metronidazole		
	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup>	%	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup>	%	
Clinical response in clinically evaluable population					
End of parenteral therapy	94/102	92.2	82/93	88.2	4.0 (-5.5, 13.4)
Test of cure <sup>d</sup>	89/102	87.3	80/93	86.0	1.2 (-9.4, 11.8)
Clinical response in microbiologically evaluable population					
Test of cure	43/50	86.0	43/53	81.1	4.9 (-1.5, 21.2)
Microbiological response in microbiologically evaluable population					
Test of cure	42/50	84.0	44/53	83.0	1.0 (-15.5, 17.5)
Clinical response in MITT population					
Test of cure	109/146	74.7	101/144	70.1	4.7 (-6.7, 15.0)

# Ce qu'on sait :

## Les fortes posologies sont associées à plus d'effets indésirables



Original article

Cefepime plasma concentrations and clinical toxicity: a retrospective cohort study

T. Huwyler<sup>1,6</sup>, L. Lenggenhager<sup>1,6</sup>, M. Abbas<sup>2</sup>, K. Ing Lorenzini<sup>3</sup>, S. Hughes<sup>5</sup>, B. Huttner<sup>2,4</sup>, A. Karmime<sup>3</sup>, I. Uçkay<sup>4</sup>, E. von Dach<sup>2</sup>, P. Lescuyer<sup>5</sup>, S. Harbarth<sup>2,4</sup>, A. Huttner<sup>2,4,\*</sup>

- Étude rétrospective
- 161 dosages de céfépime pour 93 patients traités à forte dose (6g/j)
- 11% d'évènements neurologiques, surtout si insuffisance rénale et plus longue durée de traitement

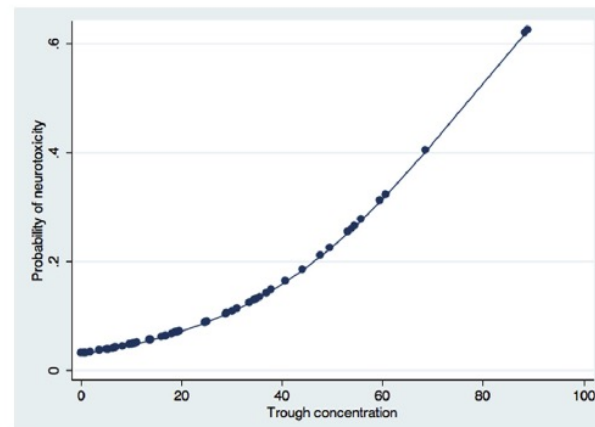
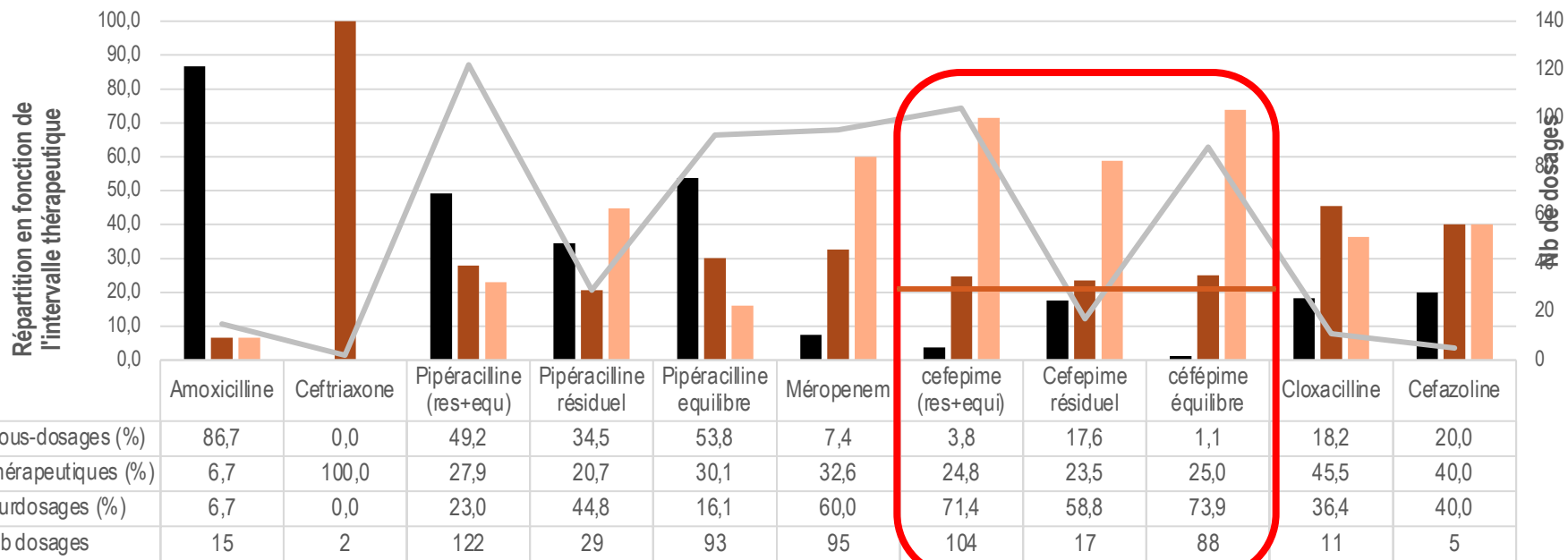


Fig. 1. Estimated probability of the occurrence of neurotoxicity according to cefepime plasma concentrations in patients with measured trough levels ( $n = 55$ ).

- Pour les patients avec taux résiduel >20 mg/L, risque d'évènement neurologique x5
- **OR 5.05, 95% CI 1.3-19.8**

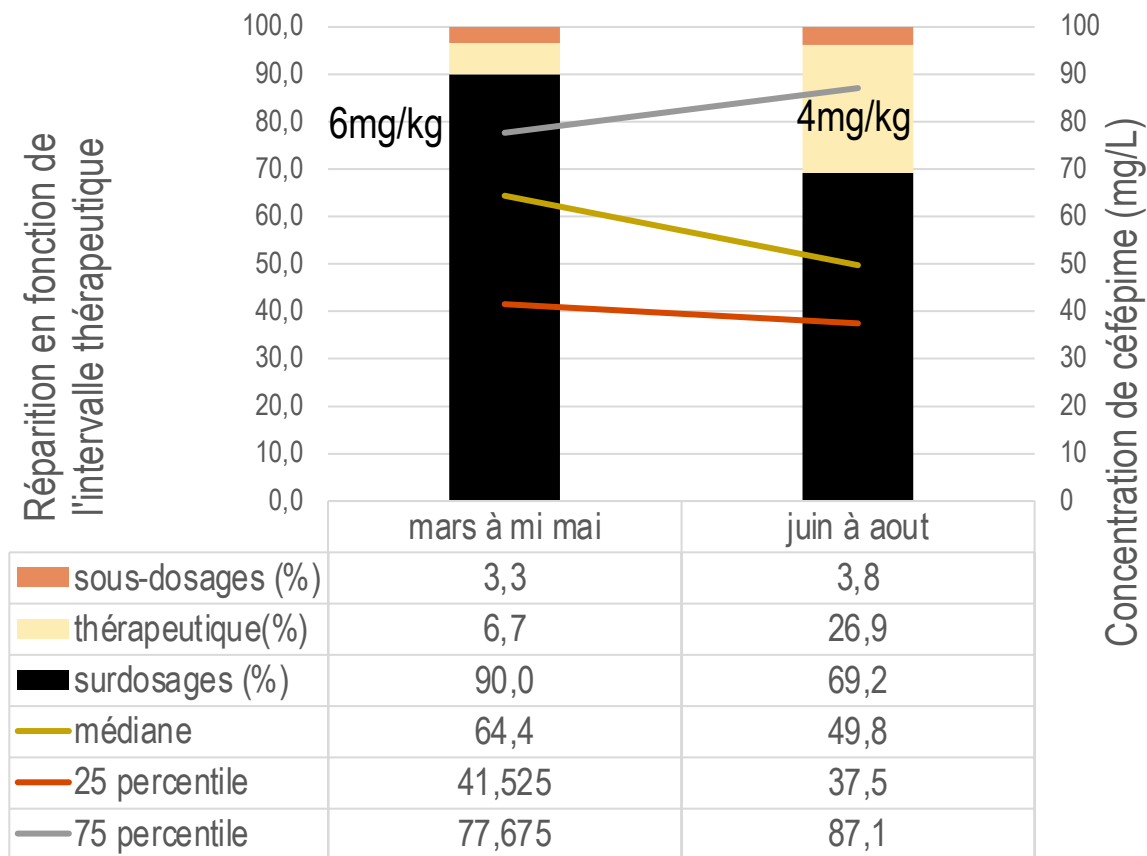
# Bilan de 6 mois de STP des bêta-lactamines au CHU GA : intéressant pour les surdosages et effets indésirables

Répartition des concentrations en fonction de l'intervalle thérapeutique de chaque beta-lactamine  
(uniquement pour les services RPC, Réa Neurochir, Réa Med, Soins int Cardio)



**Au total, seules 27% des concentrations de bêta-lactamines sont dans l'intervalle thérapeutique**

# Bilan de 6 mois de STP des bêta-lactamines au CHU GA : focus sur les concentrations de céfépime en réanimation chirurgicale



# Impact clinique des posologies individualisées, fortes : 3 études de qualité

## Beta-Lactam Antibiotic Therapeutic Drug Monitoring in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis

Rekha Pai Mangalore,<sup>1,2,®</sup> Aadith Ashok,<sup>1</sup> Sue J. Lee,<sup>1,2</sup> Lorena Romero,<sup>3</sup> Trisha N. Peel,<sup>1,2</sup> Andrew A. Udv.<sup>4,5</sup> and Anton Y. Pelen<sup>1,2,6</sup>

Clinical Infectious Diseases<sup>®</sup> 2022;75(10):1848–60

## Model-informed precision dosing of beta-lactam antibiotics and ciprofloxacin in critically ill patients: a multicentre randomised clinical trial

Tim M. J. Ewoldt<sup>1,2,3,\*</sup>, Alan Abdulla<sup>2,3</sup>, Wim J. R. Rietdijk<sup>2</sup>, Anouk E. Muller<sup>3,4,5</sup>, Brenda C. M. de Winter<sup>2,3</sup>,  
Nicole G. M. Hunfeld<sup>1,2</sup>, Ilse M. Purmer<sup>6</sup>, Peter van Vliet<sup>7</sup>, Evert-Jan Wils<sup>1,8</sup>, Jasper Haringman<sup>9</sup>,  
Annelies Draisma<sup>10</sup>, Tom A. Rijpstra<sup>11</sup>, Attila Karakus<sup>12</sup>, Diederik Gommers<sup>1</sup>, Henrik Endeman<sup>1</sup>  
and Birgit C. P. Koch<sup>2,3</sup>

Intensive Care Med (2022) 48:1760–1771

<https://doi.org/10.1007/s00134-022-06921-9>

## Effect of therapeutic drug monitoring-based dose optimization of piperacillin/tazobactam on sepsis-related organ dysfunction in patients with sepsis: a randomized controlled trial

Stefan Hagel<sup>1,2,\*</sup>, Friedhelm Bach<sup>3</sup>, Thorsten Brenner<sup>4,5</sup>, Hendrik Bracht<sup>6</sup>, Alexander Brinkmann<sup>7</sup>,  
Thorsten Annecke<sup>8,9</sup>, Andreas Hohn<sup>8,10</sup>, Markus Weigand<sup>6</sup>, Guido Michels<sup>11</sup>, Stefan Kluge<sup>12</sup>, Axel Nierhaus<sup>12</sup>,  
Dominik Jarczák<sup>12</sup>, Christina König<sup>12</sup>, Dirk Weismann<sup>13</sup>, Otto Frey<sup>14</sup>, Dominic Witzke<sup>3</sup>, Carsten Müller<sup>15</sup>,  
Michael Bauer<sup>16</sup>, Michael Kiehltopf<sup>17</sup>, Sophie Neugebauer<sup>2,17</sup>, Thomas Lehmann<sup>18</sup>, Jason A. Roberts<sup>19,20,21</sup>  
and Mathias W. Pletz<sup>12</sup> on behalf of the TADTECT Trial Investigators

Intensive Care Med (2022) 48:311–321

<https://doi.org/10.1007/s00134-021-06609-6>

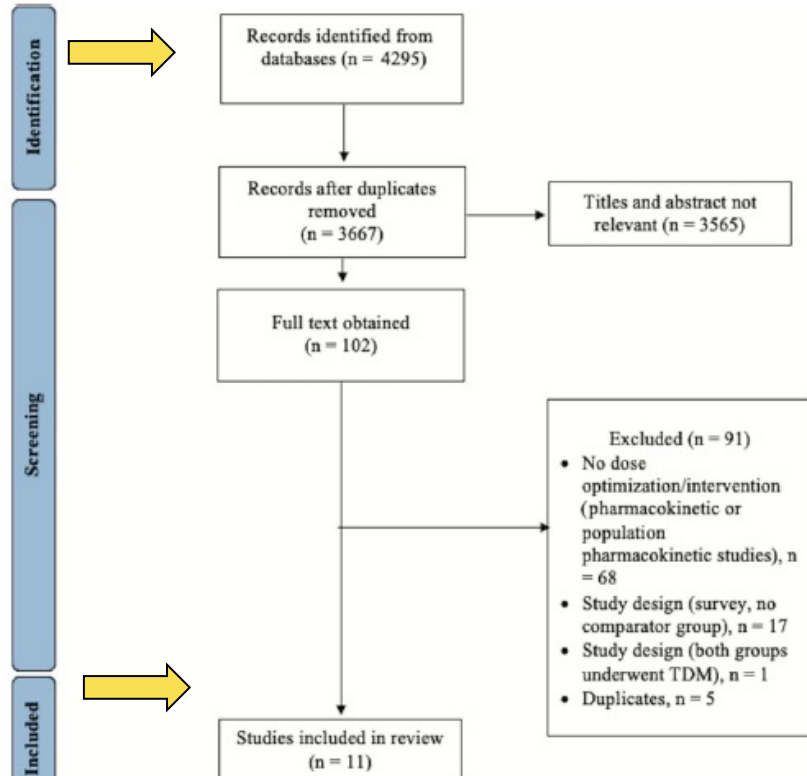
Bcp de correspondance et d'émotion : des believer, des non believer...

# Beta-Lactam Antibiotic Therapeutic Drug Monitoring in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis

Rekha Pai Mangalore,<sup>1,2,9</sup> Aadith Ashok,<sup>1</sup> Sue J. Lee,<sup>1,2</sup> Lorena Romero,<sup>3</sup> Trisha N. Peel,<sup>1,2</sup> Andrew A. Udy,<sup>4,5</sup> and Anton Y. Peleg<sup>1,2,6</sup>

Clinical Infectious Diseases®

2022;75(10):1848–60



## Critères d'inclusion

>18 ans

Sepsis

Étude avec un groupe contrôle

## Objectifs

Mortalité toute cause J28

Durée d'hospitalisation

Guérison clinique et microbiologique

Échec thérapeutique

Effets indésirables des ATB

Atteinte de la cible PK/PD

Émergence de résistance bactérienne

**Sur les 11 études analysées :** 4 essais contrôlés

randomisés, 7 études rétrospectives

observationnelles.

Toutes monocentriques

Cible : 100% t>CMI ; >4 CMI

ATB variés : pip-taz, meropenem, ceftépime, cefta/avi,

aztreonam, pipé

Associations ATB non décrites



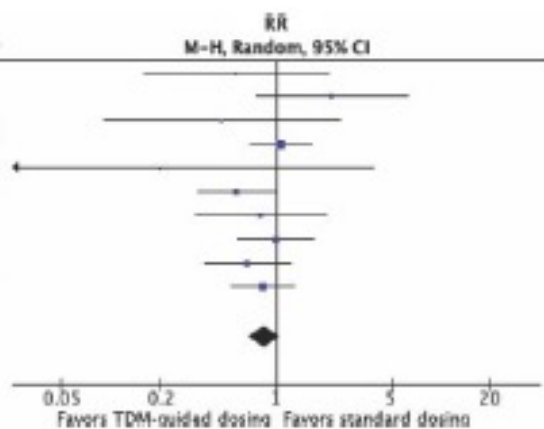
# Beta-Lactam Antibiotic Therapeutic Drug Monitoring in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis

Rekha Pai Mangalore,<sup>1,2,9</sup> Aadith Ashok,<sup>1</sup> Sue J. Lee,<sup>1,2</sup> Lorena Romero,<sup>3</sup> Trisha N. Peel,<sup>1,2</sup> Andrew A. Udy,<sup>4,5</sup> and Anton Y. Peleg<sup>1,2,6</sup>

Clinical Infectious Diseases® 2022;75(10):1848–60

Outcomes	Absolute Effect		Absolute Risk Difference	Relative Effect (95% Confidence Interval)	Number of Participants (Studies)	Comments
	SOC	TDM				
Mortality	146/682 (21.41%)	133/749 (17.78%)	There were 36.3 more deaths per 1000 participants in the SOC group compared with the TDM group	RR 0.85 (.69 to 1.04)	1431 (10 studies)	Includes 3 RCTs
Target attainment	52/203 (25.62%)	103/207 (49.76%)	There were 241 more target attainments per 1000 participants in the TDM group compared with the SOC group	RR 1.85 (1.08 to 3.16)	110 (4 studies)	Includes 3 RCTs
Clinical cure	215/379 (56.73%)	260/377 (68.97%)	There were 122 more clinical cures per 1000 participants in the TDM group compared with the SOC group	RR 1.17 (1.04 to 1.31)	756 (6 studies)	Includes 1 RCT
Treatment failure	124/302 (41.1%)	94/300 (31.33%)	There were 13.1 more treatment failures per 1000 participants in the SOC group compared with the TDM group	RR 0.78 (.65 to .95)	602 (5 studies)	Includes 2 RCTs
Microbiologic cure	131/192 (68.23%)	154/194 (79.38%)	There were 111.5 more microbiologic cures per 1000 participants in the TDM group compared with the SOC group	RR 1.14 (1.03 to 1.27)	366 (4 studies)	Includes 2 RCTs

Study or subgroup	TDM-guided dosing		Standard dosing		Weight	M-H, Random, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
De Waele 2014	3	21	5	20	2.6%	0.57 [.16 to 2.08]	2014
Fournier 2015	5	27	7	82	3.8%	3.17 [.75 to 6.27]	2015
McDonald 2016	2	48	4	45	1.6%	0.47 [.09 to 2.44]	2016
Machado 2017	30	77	23	63	23.3%	3.07 [.69 to 1.64]	2017
Fournier 2018	0	19	2	19	0.5%	0.20 [.01 to 3.91]	2018
Meyer 2019	20	146	24	101	14.9%	0.58 [.34 to .99]	2019
Nikolas 2021	12	114	6	46	5.1%	0.81 [.32 to 2.02]	2021
Aldaz 2021	20	77	20	77	15.1%	3.00 [.59 to 1.70]	2021
Kunz Coyne 2021	14	95	23	105	11.8%	0.67 [.37 to 1.23]	2021
Hagel 2022	27	125	32	124	21.4%	0.84 [.83 to 1.31]	2022
<b>Total (95% CI)</b>		<b>749</b>		<b>682</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.85 (.69 to 1.04)</b>	
Total events	133		146				
Heterogeneity: $I^2 = 0.00$ ; $\chi^2 = 8.87$ , $df = 9$ ( $P = .45$ ); $I^2 = 0\%$ ;							
Test for overall effect: $Z = 1.58$ ( $P = .11$ )							



# Effect of therapeutic drug monitoring-based dose optimization of piperacillin/tazobactam on sepsis-related organ dysfunction in patients with sepsis: a randomized controlled trial

Stefan Hagele<sup>1,2\*</sup>, Friedhelm Bach<sup>3</sup>, Thorsten Brenner<sup>4,5</sup>, Hendrik Bracht<sup>6</sup>, Alexander Brinkmann<sup>7</sup>, Thorsten Anneck<sup>8,9</sup>, Andreas Hohn<sup>10</sup>, Markus Weigand<sup>5</sup>, Guido Michels<sup>11</sup>, Stefan Kluge<sup>12</sup>, Axel Nierhaus<sup>12</sup>, Dominik Jarczak<sup>12</sup>, Christina König<sup>12</sup>, Dirk Weismann<sup>13</sup>, Otto Frey<sup>14</sup>, Dominic Witzke<sup>3</sup>, Carsten Müller<sup>15</sup>, Michael Bauer<sup>16</sup>, Michael Kiehnopf<sup>17</sup>, Sophie Neugebauer<sup>2,17</sup>, Thomas Lehmann<sup>18</sup>, Jason A. Roberts<sup>19,20,21</sup> and Mathias W. Pletz<sup>1,2</sup> on behalf of the TARGET Trial Investigators

*Intensive Care Med* (2022) 48:311–321  
<https://doi.org/10.1007/s00134-021-06609-6>

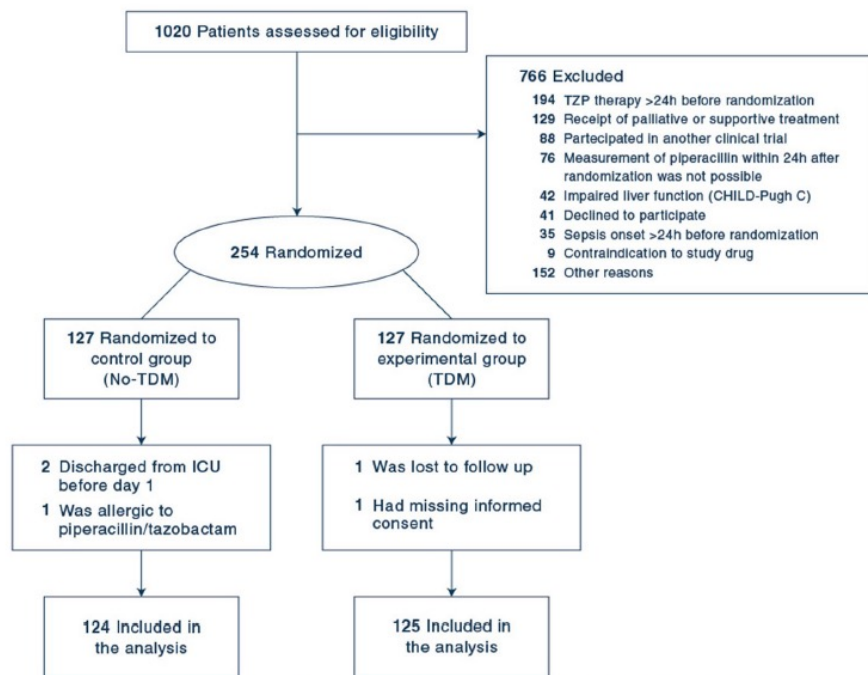


Fig. 1 Flowchart of patient recruitment, inclusion and randomization. TZP = piperacillin/tazobactam; ICU = intensive care unit

## Critères d'inclusion

>18 ans

Sepsis ou choc septique

Essai contrôlé randomisé

13 hôpitaux en Allemagne

## Même traitement dans les deux groupes

Pip-taz : 4,5 g en dose de charge puis 13,5 g en perfusion continue (ou 9 g si DFG<20ml/mn)

Dans le groupe ITV : STP quotidien et adaptation

## Objectifs

Mortalité toute cause J28

Durée d'hospitalisation

Guérison clinique et microbiologique

Effets indésirables des ATB

Atteinte de la cible PK/PD

Cible : >4 CMI

40% d'associations d'ATB

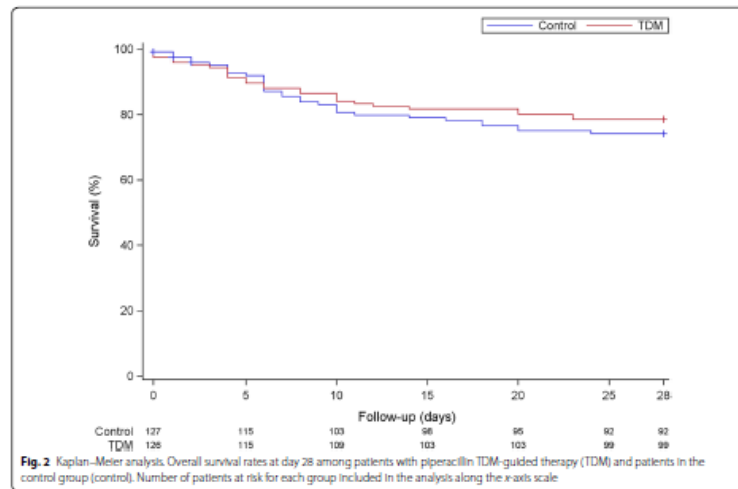
# Effect of therapeutic drug monitoring-based dose optimization of piperacillin/tazobactam on sepsis-related organ dysfunction in patients with sepsis: a randomized controlled trial

Stefan Hagele<sup>1,2\*</sup>, Friedhelm Bach<sup>3</sup>, Thorsten Brenner<sup>4,5</sup>, Hendrik Bracht<sup>6</sup>, Alexander Brinkmann<sup>7</sup>, Thorsten Anneck<sup>8,9</sup>, Andreas Hohn<sup>10</sup>, Markus Weigand<sup>5</sup>, Guido Michels<sup>11</sup>, Stefan Kluge<sup>12</sup>, Axel Nierhaus<sup>12</sup>, Dominik Jarczak<sup>12</sup>, Christina König<sup>12</sup>, Dirk Weismann<sup>13</sup>, Otto Frey<sup>14</sup>, Dominic Witzke<sup>3</sup>, Carsten Müller<sup>15</sup>, Michael Bauer<sup>16</sup>, Michael Kiehnopf<sup>17</sup>, Sophie Neugebauer<sup>2,17</sup>, Thomas Lehmann<sup>18</sup>, Jason A. Roberts<sup>19,20,21</sup> and Mathias W. Pletz<sup>1,2</sup> on behalf of the TARGET Trial Investigators

*Intensive Care Med* (2022) 48:311–321  
<https://doi.org/10.1007/s00134-021-06609-6>

**Table 2 Study outcomes**

Outcome	TDM (n = 125)	No-TDM (n = 124)	p value <sup>a</sup>
SOFA score, mean (95% CI)	7.9 (7.1–8.7)	8.2 (7.5–9)	0.39
28-Day mortality, no. (%)	27 (21.6)	32 (25.8)	0.44
ΔSOFA, mean score day 1–10 (or 24 points if death within 10 days) minus score at baseline	2.1 (-0.2–4.3)	2.6 (0.3–4.9)	0.59
ΔSOFA, score at day 10 (or 24 points if death within 10 days) minus score at baseline	1.6 (-1–4.2)	2.9 (0.2–5.6)	0.26
SOFA subscore, median (IQR)			
Cardiovascular	2 (1–3)	2 (1.2–3.2)	0.81
Respiratory	2.5 (2–3)	2.5 (2–2.9)	0.45
Coagulation	0.1 (0–1)	0 (0–0.8)	0.54
Renal	0.5 (0–1.5)	0.8 (0–2)	0.4
Hepatic	3.2 (2.6–4)	3.3 (2.8–4)	0.68
Central nervous system	0.1 (0–1.2)	0.3 (0–1.3)	0.31
Length of stay (days), median (IQR)			
In ICU	9 (4–15)	11 (7–17)	0.24
In hospital	24 (15–28)	25 (15–28)	0.52
Intervention-free days, median (IQR)			
Ventilator <sup>b</sup>	20 (5–27)	18.5 (1–25)	0.06
Renal replacement therapy <sup>b</sup>	28 (21–28)	28 (10–28)	0.33
Antibiotic <sup>c</sup>	8 (6–12)	8 (5–11)	0.19
Vasopressor <sup>c</sup>	11 (2–13)	9 (2–12)	0.14
Clinical cure, EOT <sup>d</sup>	21/59 (35.6)	12/69 (17.4)	
Microbiological cure, EOT <sup>d</sup>	27/48 (56.3)	23/50 (46)	
Total daily dose (grams) of piperacillin/tazobactam, mean (SD)	10.3 ± 5.6	9.8 ± 2.5	0.12



STP pip-taz > 64mg/L à H24, mortalité 29,4%

STP pip-taz entre 33 et 64mg/L, mortalité 13,9%

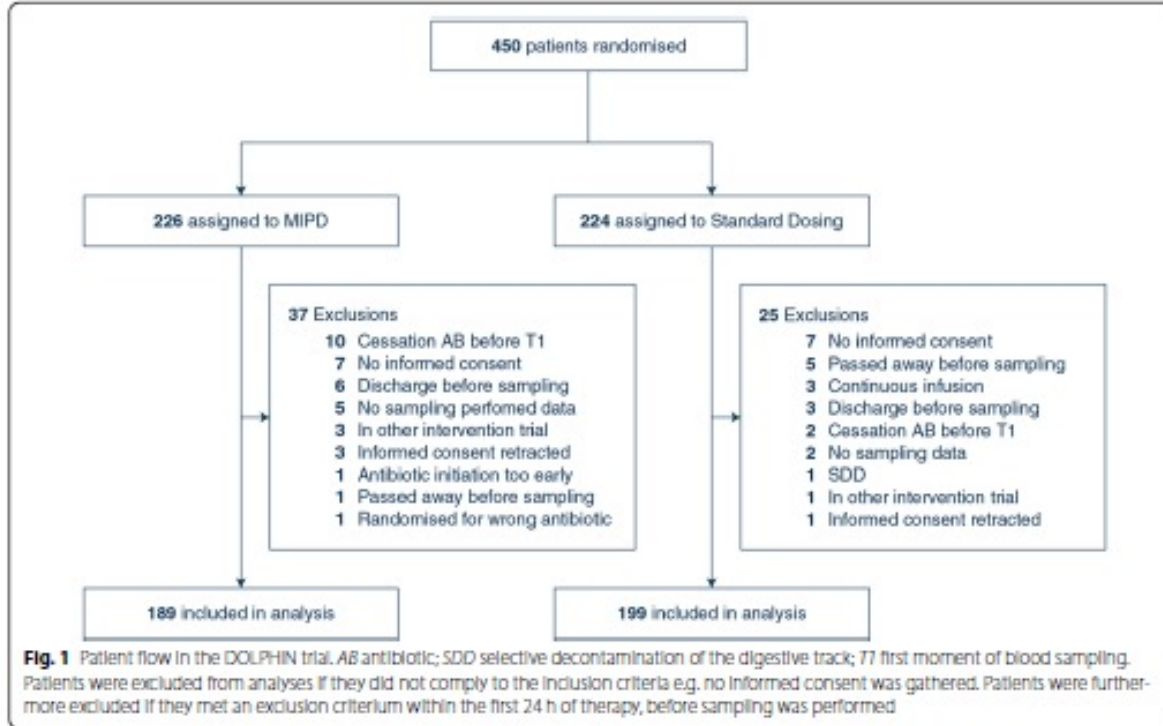
P<0,005

# Model-informed dosing of beta-lactam antibiotics and ciprofloxacin in critically ill patients: a multicentre randomised clinical trial

Tim M. J. Ewoldt<sup>1,2,3\*</sup>, Alan Abdulla<sup>2,3</sup>, Wim J. R. Rietdijk<sup>2</sup>, Anouk E. Muller<sup>3,4,5</sup>, Brenda C. M. de Winter<sup>2,3</sup>, Nicole G. M. Hunfeld<sup>1,2</sup>, Ilse M. Purmer<sup>6</sup>, Peter van Vliet<sup>7</sup>, Evert-Jan Wils<sup>1,8</sup>, Jasper Haringman<sup>9</sup>, Annelies Draisma<sup>10</sup>, Tom A. Rijpstra<sup>11</sup>, Attila Karakus<sup>12</sup>, Diederik Gommers<sup>1</sup>, Henrik Endeman<sup>1</sup> and Birgit C. P. Koch<sup>2,3</sup>

## Essai DOLPHIN

*Intensive Care Med* (2022) 48:1760–1771  
<https://doi.org/10.1007/s00134-022-06921-9>



**Fig. 1** Patient flow in the DOLPHIN trial. AB antibiotic; SDD selective decontamination of the digestive track; T1 first moment of blood sampling. Patients were excluded from analyses if they did not comply to the inclusion criteria e.g. no informed consent was gathered. Patients were furthermore excluded if they met an exclusion criterium within the first 24 h of therapy, before sampling was performed

### Critères d'inclusion

- >18 ans
- admis en SI
- Essai contrôlé randomisé
- 8 hôpitaux aux Pays Bas

### Même traitement dans les deux groupes : dose standard

À H36 randomisation  
Dans le groupe ITV : 4 TDM (J1-3-5-7) et adaptation

### Objectifs

- Durée d'hospitalisation
- Mortalité toute cause J28
- Guérison clinique et microbiologique
- Effets indésirables des ATB
- Atteinte de la cible PK/PD

Cible bêta-lactamines: 100%t > CMI

Cible FQ : FAUC/CMI > 100

# Model-informed dosing of beta-lactam antibiotics and ciprofloxacin in critically ill patients: a multicentre randomised clinical trial

Tim M. J. Ewoldt<sup>1,2,3\*</sup>, Alan Abdulla<sup>2,3</sup>, Wim J. R. Rietdijk<sup>2</sup>, Anouk E. Muller<sup>3,4,5</sup>, Brenda C. M. de Winter<sup>2,3</sup>, Nicole G. M. Hunfeld<sup>1,2</sup>, Ilse M. Purmer<sup>6</sup>, Peter van Vliet<sup>7</sup>, Evert-Jan Wils<sup>1,8</sup>, Jasper Haringman<sup>9</sup>, Annelies Draisma<sup>10</sup>, Tom A. Rijpstra<sup>11</sup>, Attila Karakus<sup>12</sup>, Diederik Gommers<sup>1</sup>, Henrik Endeman<sup>1</sup> and Birgit C. P. Koch<sup>2,3</sup>

## Essai DOLPHIN

*Intensive Care Med* (2022) 48:1760–1771  
<https://doi.org/10.1007/s00134-022-06921-9>

Outcome	MIPD	Standard therapy	Crude effect (95% CI)	Adjusted Effect (95% CI)	P-value	P-value adjusted
ICU LOS, median (IQR)	10 (5–20)	8 (3–19)	1.12 (0.92–1.36) <sup>b</sup>	1.16 (0.96–1.41) <sup>b</sup>	0.27	0.13
ICU LOS after T0, median (IQR)	7 (3–13)	6 (3–14)	1.09 (0.9–1.31) <sup>b</sup>	1.11 (0.92–1.34) <sup>b</sup>	0.4	0.27
ICU-free days alive, median (IQR) <sup>a</sup>	16 (0–23)	18 (0–25)			0.21 <sup>h</sup>	
ICU mortality, No. (%)	41 (21.7)	36 (18.1)	1.25 (0.76–2.07) <sup>c</sup>	1.21 (0.74–2.02) <sup>c</sup>	0.37	0.44
28-day mortality, no. (%)	50 (26.5)	49 (24.6)	1.1 (0.7–1.74) <sup>c</sup>	1.04 (0.65–1.66) <sup>c</sup>	0.68	0.87
Hospital mortality, no. (%)	53 (28)	51 (25.6)	1.13 (0.72–1.77) <sup>c</sup>	1.07 (0.68–1.7) <sup>c</sup>	0.59	0.76
6 month mortality, no. (%)	69 (36.5)	64 (32.2)	1.21 (0.8–1.85) <sup>c</sup>	1.14 (0.74–1.76) <sup>c</sup>	0.37	0.57
SOFA score at T5, median (IQR)	3 (0–6)	1.5 (0–7)			0.11 <sup>h</sup>	
Delta-SOFA score at T5, median (IQR)	4 (1–7)	4 (1–7)	−0.03 (−0.92 to 0.87) <sup>d</sup>	−0.1 (−0.99 to 0.79) <sup>d</sup>	0.95	0.82
CRP at T5, median (IQR)	79 (41–162)	84 (42–180)			0.68 <sup>h</sup>	
Delta-CRP score at T5, median (IQR)	61 (9–160)	75 (17–190)	−12.2 (−49.1 to 24.6) <sup>d</sup>	−14.2 (−51.1 to 22.8) <sup>d</sup>	0.52	0.45
WBC at T5, median (IQR)	13.5 (9.5–18.7)	12.9 (9.8–17.1)			0.51 <sup>h</sup>	
Delta-WBC score at T5, median (IQR)	0.02 (−6.7 to 4.7)	0.7 (−4.9 to 4.9)	−0.7 (−3.2 to 1.8) <sup>d</sup>	−0.8 (−3.3 to 1.7) <sup>d</sup>	0.59	0.55
Target attainment at T1, no. (%)	105 (55.6)	120 (60.9)	0.8 (0.53–1.2) <sup>c</sup>	0.78 (0.52–1.18) <sup>c</sup>	0.29	0.24
Above target at T1, no. (%)	26 (13.8)	15 (7.6)	1.93 (1–3.86) <sup>c</sup>	1.84 (0.94–3.7) <sup>c</sup>	0.05	0.08
Target attainment at T3, No. (%) <sup>e</sup>	69 (59.5)	64 (60.4)	0.96 (0.56–1.64) <sup>c</sup>	0.95 (0.55–1.63) <sup>c</sup>	0.89	0.84
Above target at T3, No. (%) <sup>e</sup>	14 (12.1)	8 (7.5)	1.68 (0.69–4.37) <sup>c</sup>	1.62 (0.65–4.25) <sup>c</sup>	0.26	0.31
Target attainment at T5, no. (%) <sup>f</sup>	36 (60)	24 (50)	1.5 (0.7–3.25) <sup>c</sup>	1.52 (0.7–3.33) <sup>c</sup>	0.3	0.29
Above target at T5, no. (%) <sup>f</sup>	7 (11.7)	3 (6.3)	1.98 (0.52–9.6) <sup>c</sup>	1.87 (0.48–9.13) <sup>c</sup>	0.34	0.39
Target attainment at T7, No. (%) <sup>g</sup>	15 (71.4)	15 (57.7)	1.83 (0.55–6.54) <sup>c</sup>	1.71 (0.5–6.27) <sup>c</sup>	0.33	0.4
Above target at T7, no. (%) <sup>g</sup>	2 (9.5)	0 (0)	∞ (0–∞) <sup>c</sup>	∞ (0–∞) <sup>c</sup>	1	1
Quality of Life VAS at 6 months, median (IQR)	70 (50–80)	65 (55–75)	−0.8 (−6.26 to 4.66) <sup>d</sup>	−0.75 (−6.26 to 4.76) <sup>d</sup>	0.775	0.79
QALY at 6 months, median (IQR)	0.78 (0.57–0.89)	0.72 (0.51–0.85)	−0.03 (−0.12 to 0.06) <sup>d</sup>	−0.03 (−0.12 to 0.06) <sup>d</sup>	0.55	0.49

# Impact clinique des posologies individualisées, fortes : autres études, même résultats

La cible PK/PD est rarement atteinte malgré  
posologies fortes

Pas de démonstration d'un bénéfice clinique

- Lechtig-Wasserman. Antibiotics 2021
- Roberts JAC 2010
- Schoenenberger-Arnaiz. Eur J Hosp Pharm 2020
- Wong, JAC 2018
- Cojutti. JAC 2020
- Blondiaux. Int J Antimicrob Agents 2010
- Bricheux, clin Microbiol Infect 2019
- ...

# Administration continue des beta-lactamines : une autre façon d'administrer des doses fortes et d'atteindre la cible PK/PD?

## Defining standard and high dosages for beta-lactams administered by prolonged or continuous infusion: a PK/PD simulation study

Sylvain Goutelle<sup>1,2,3</sup>, Vincent Jullien<sup>4</sup>, Jean-Pierre Bru<sup>5</sup>, Vincent Cattoir<sup>6</sup>, Rémy Gauzit<sup>7</sup>, Philippe Lesprit<sup>8</sup>, Gérard Lina<sup>9</sup>, Frédéric Schramm<sup>10</sup>, Etienne Canouit<sup>11</sup>, Raphael Lepeule<sup>12</sup>, on behalf of the French Society of Microbiology (SFM), French Society of Infectious Diseases (SPILF), French Society of Pharmacology & Therapeutics (SFPT) and the French committee on antimicrobial susceptibility testing (CA-SFM)

1. Hospices Civils de Lyon, GH Nord, Service de Pharmacie, Lyon ; 2. Univ Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, UMR CNRS 5558, Laboratoire de Biométrie et Biologie Évolutive, Villeurbanne ; 3. Univ Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, ISPB Faculté de Pharmacie de Lyon, Lyon ; 4. Unité Fonctionnelle de Pharmacologie, AP-HP, Groupe Hospitalier Paris Seine Saint Denis, Bondy ; Université Sorbonne Paris Nord, Bobigny ; 5. Service des Maladies Infectieuses, Centre Hospitalier Amnogy Genevois, Pringy ; 6. Service de Bactériologie-Hygiène Hospitalière, CHU de Rennes ; 7. Infectiologie Universitaire, CHU Cochin, AP-HP, Paris ; 8. Service des Maladies Infectieuses, CHU Grenoble Alpes, La Tronche ; 9. Institut des Agents Infectieux, Hôpital de la Croix-Rouge, Hospices Civils de Lyon and Equipe Pathogénie des Staphylocoques, CIR INSERM U1111, CNRS, UMR 5308, ENS de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon ; 10. Laboratory of Bacteriology, FMSS-CHRU Strasbourg, University of Strasbourg, Strasbourg ; 11. Equipe mobile d'infectiologie, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpitaux Universitaires Paris Centre Cochin, Paris ; 12. Unité Transversale de Traitement des Infections, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, Créteil

### Background

The new definitions of the three susceptibility categories proposed by the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) in 2020 require the definition of **standard and high dosages of antibiotic**. For injectable beta-lactams, standard and high dosages have been proposed for short-infusion regimens only. **The objective of this study was to evaluate dosages for beta-lactams administered by prolonged (PI) and continuous infusion (CI).**

### Methods

- **7 injectable beta-lactams:** aztreonam, cefepime, cefotaxime, cefoxitin, ceftazidime, piperacillin, and temocillin.
- Search for population PK models in EUCAST rationale documents and/or publications.
- **Monte-Carlo simulations** (n = 1000) with Pmetrics and NONMEM.
- Simulations of short 30 min, PI (3-4h) or CI.
- **Probability of target attainment (PTA)** analysis considering PK/PD targets (fT>MIC ranging from 35 to 50%) and MIC breakpoints from EUCAST.
- Alternative dosage regimens associated with PTA values similar to that of EUCAST dosages up to the breakpoints were considered acceptable.

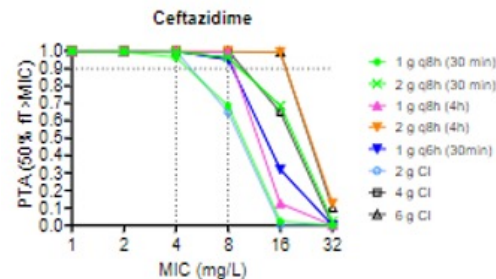


Table 2. Proposed standard and high dosages of injectable beta-lactams

Beta-lactam	Standard dosages	High dosages
<b>Aztreonam</b>	<b>1 g q8h (30 min) ; 2 g q24h (CI)</b>	<b>2 g q6h (30 min) ; 2 g q8h (4h) ; 6 g q24h (CI)</b>
<b>Aztreonam (Pseudomonas spp)</b>	NA	<b>2g q6h (3h) ; 6 g q24h (CI)</b>
<b>Cefepime</b>	<b>1 g q8h (30 min)</b>	<b>2 g q8h (30 min) ; 2 g q8h (4h) ; 4 g q24h (CI)</b>
<b>Cefepime (Pseudomonas spp)</b>	NA	<b>2 g q6h (30 min) ; 2 g q8h (4h) ; 6g q24h (CI)</b>
<b>Cefotaxime</b>	<b>1 g q8h (30 min) ; 0.5 g q8h (4h) ; 2 g q24h (CI)</b>	<b>2 g q8h (30 min) ; 2 g q8h (4h) ; 4 g q24h (CI)</b>
<b>Cefoxitin</b>	NA	NA
<b>Ceftazidime</b>	<b>1 g q8h (30 min) ; 1 g q8h (4h) ; 2 g q24h (CI)</b>	<b>2 g q8h (30 min) ; 2 g q8h (4h) ; 4 g q24h (CI)</b>
<b>Piperacillin</b>	<b>4g q6h (30 min) ; 4 g q8h (4h) ; 8 g q24h (CI)</b>	<b>4g q6h (3h) ; 12 g q24h (CI)</b>
<b>Temocillin</b>	<b>2 g q12h (30 min) ; 2 g q12h (4h) ; 4 g q24h (CI)</b>	<b>2 g q8h (30 min) ; 2 g q8h (4h) ; 6 g q24h (CI)</b>

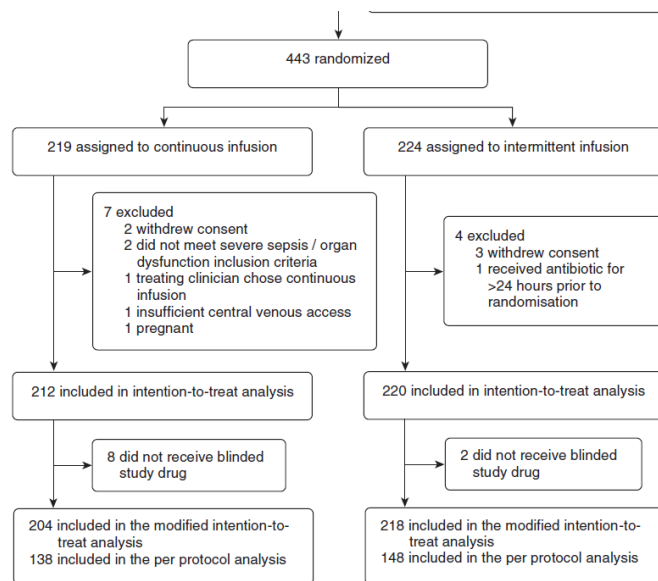
Bold font, dosages suggested by EUCAST. NA, not applicable

ECCMID 2023

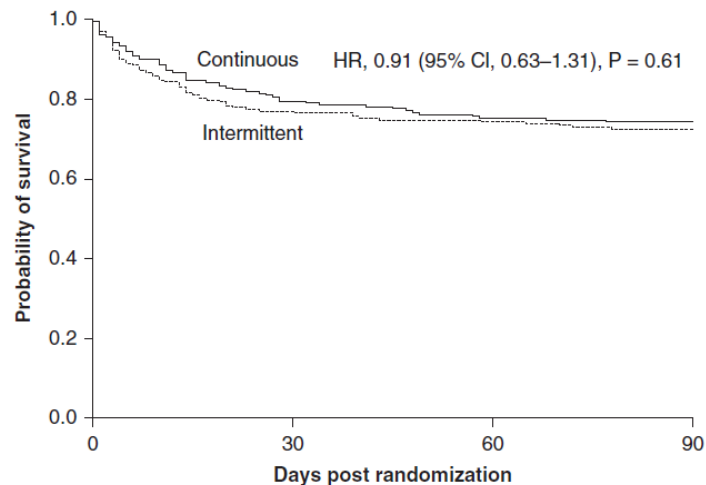
# Administration continue des beta-lactamines : une autre façon d'administrer des doses fortes et d'atteindre la cible PK/PD?

## A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent $\beta$ -Lactam Infusion in Severe Sepsis

Joel M. Dulhunty<sup>1,2</sup>, Jason A. Roberts<sup>1,2,3</sup>, Joshua S. Davis<sup>4,5</sup>, Steven A. R. Webb<sup>6,7</sup>, Rinaldo Bellomo<sup>8,9</sup>, Charles Gomersall<sup>10,11</sup>, Charudatt Shirwadkar<sup>12</sup>, Glenn M. Eastwood<sup>8</sup>, John Myburgh<sup>13,14</sup>, David L. Paterson<sup>15,16</sup>, Therese Starr<sup>1,2</sup>, Sanjoy K. Paul<sup>17</sup>, and Jeffrey Lipman<sup>1,2</sup>; for the BLING II Investigators for the ANZICS Clinical Trials Group<sup>\*</sup>



- 25 réanimations Australie et Nouvelle Zélande
- Sepsis
- Pip-taz 13,5g /meropenem 3g. Après dose de charge
- Pas de différence survie à J90, guérison clinique, durée de la bactériémie
- Pas de STP réalisé



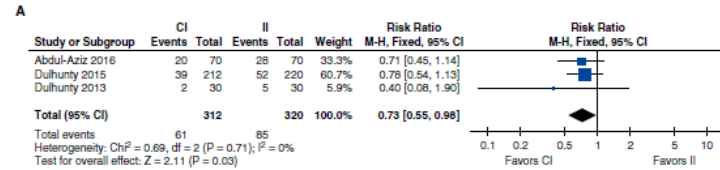


# Administration continue des beta-lactamines : une autre façon d'administrer des doses fortes et d'atteindre la cible PK/PD?

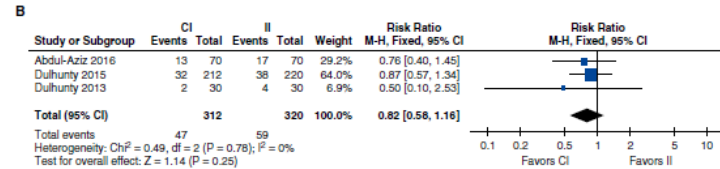
## Continuous versus Intermittent $\beta$ -Lactam Infusion in Severe Sepsis A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials

Jason A. Roberts<sup>1,2,3,4</sup>, Mohd-Hafiz Abdul-Aziz<sup>2,5</sup>, Joshua S. Davis<sup>6,7</sup>, Joel M. Dulhunty<sup>1,2,8</sup>, Menino O. Cotta<sup>1,2,3,4</sup>, John Myburgh<sup>9,10</sup>, Rinaldo Bellomo<sup>11,12</sup>, and Jeffrey Lipman<sup>1,2</sup>

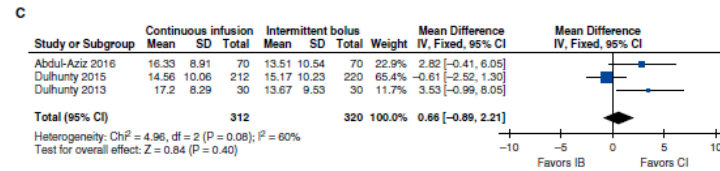
- 46 essais analysés
- 3 essais retenus pour méta-analyse
- 312 patients traités en administration continue et 320 en administration discontinue



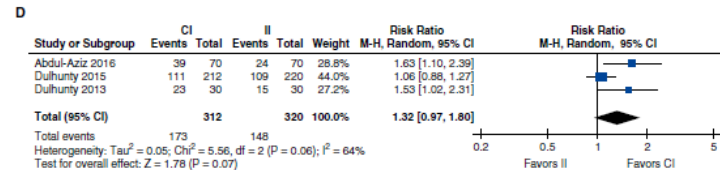
**Mortalité  
J30**



**Mortalité  
en réa**



**Sortie de  
réa J28**

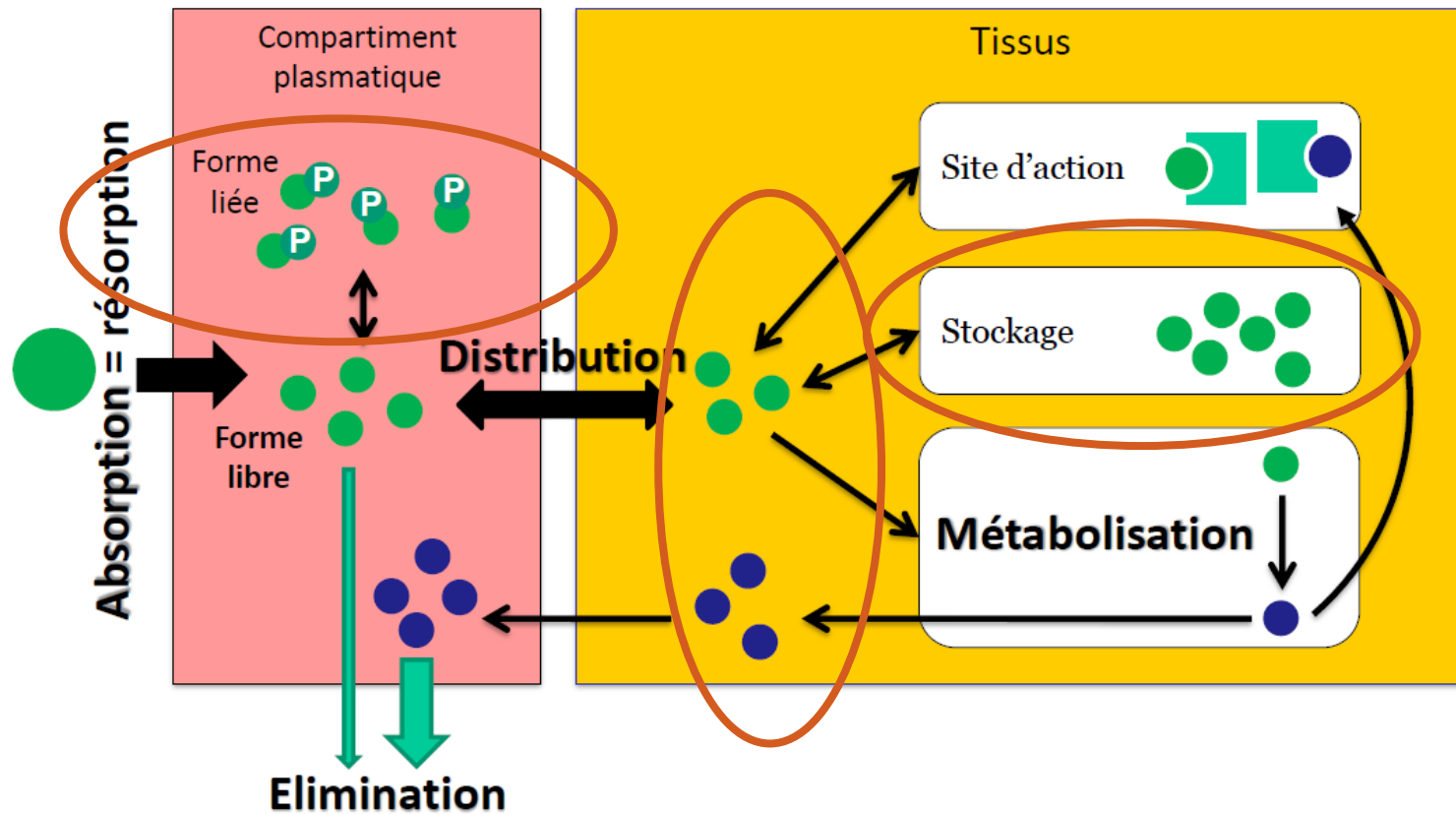


**Guérison  
clinique**

# Particularités PK/PD des antibiotiques

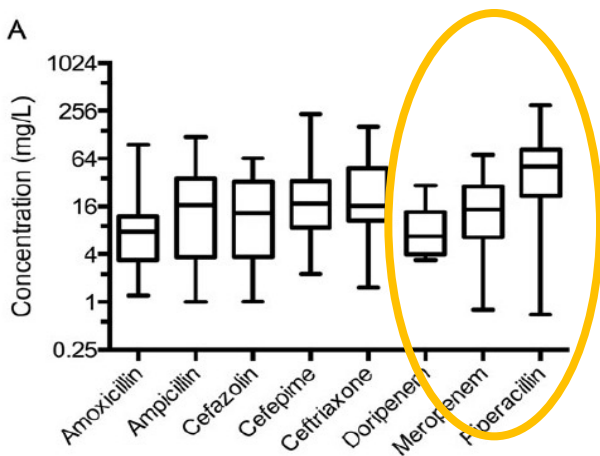
- Pénétration tissulaire variable
  - Gradient de concentration de l'ATB (périphérie vers le centre)
- Facteurs bactériens
  - Concentration en bactéries
  - Quiescence des colonies
  - Présence d'un biofilm

# Même avec de fortes doses d'antibiotiques on ne maîtrise pas tous les paramètres du métabolisme des antibiotiques

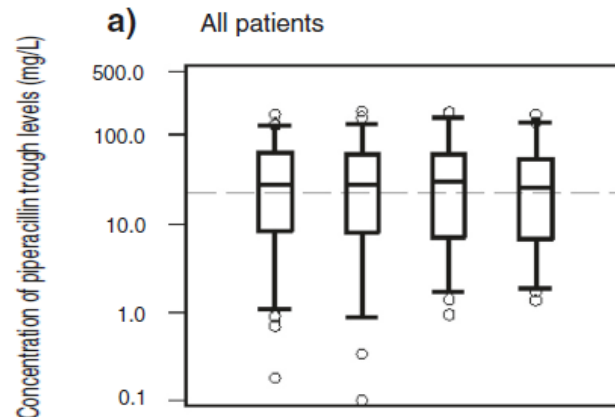


# Variabilité interindividuelle des concentrations de $\beta$ -lactamines qui expliquent difficulté pour atteindre cible

- Robert. CID 2014
- 361 patients
- sepsis traité par beta-lactamines doses standard, STP



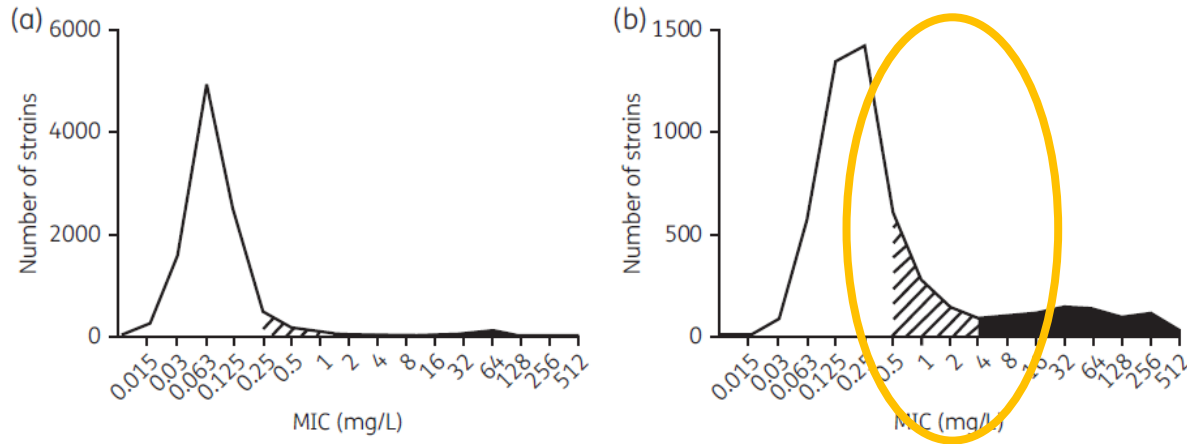
- Zander, crit care 2016
- 60 patients sepsis traités par pip-taz 4,5 g x2 à 3 discontinu, STP sur 4 jours
- Variabilité +++ des concentrations de pip-taz



# Les CMI qui nous guident ne sont pas si fiables

## MIC-based dose adjustment: facts and fables

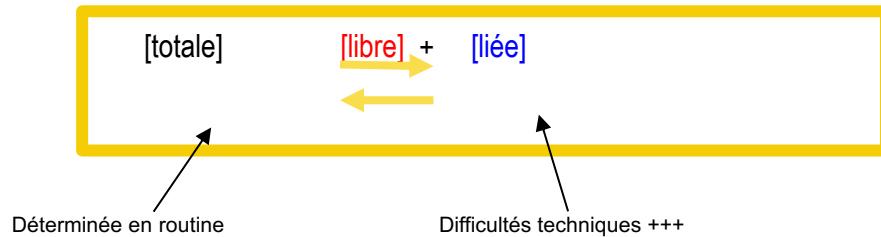
Johan W. Mouton<sup>1\*</sup>, Anouk E. Muller<sup>1,2</sup>, Rafael Canton<sup>3</sup>, Christian G. Giske<sup>4</sup>, Gunnar Kahlmeter<sup>5</sup> and John Turnidge<sup>6</sup>



**Figure 1.** Schematic MIC distributions. White area, MICs with a WT phenotype as defined by EUCAST; striped area, MICs with a low-level resistance phenotype; black area, MICs with a high-level resistance phenotype. (a) ECOFF = 0.25 mg/L, resistance rare. (b) ECOFF = 0.5 mg/L, resistance common.

# L'adaptation des doses de bêta-lactamines se fait à priori sur la fraction libre estimée

- **Prise en compte de la sensibilité des bactéries isolées**
- ⇒ **Estimation des ratio Concentration libre/CMI qui doit être  $\geq 4$**



- **Adaptation *a priori* des doses de beta-lactamines**
  - Sur la base de modèle de pharmacocinétique de population publiés
  - nomogrammes facilement utilisables

antibiotique	fraction libre (%)
Céfépime	80
Pipéracilline	80
Amoxicilline	80
Méropénem	100
Cloxacilline	10
Céfazoline	15
Ceftriaxone	10

# Connaitre le taux de liaison protéique ne suffit pas

J Antimicrob Chemother 2023; 78: 1059–1065  
<https://doi.org/10.1093/jac/dkad046> Advance Access publication 28 February 2023

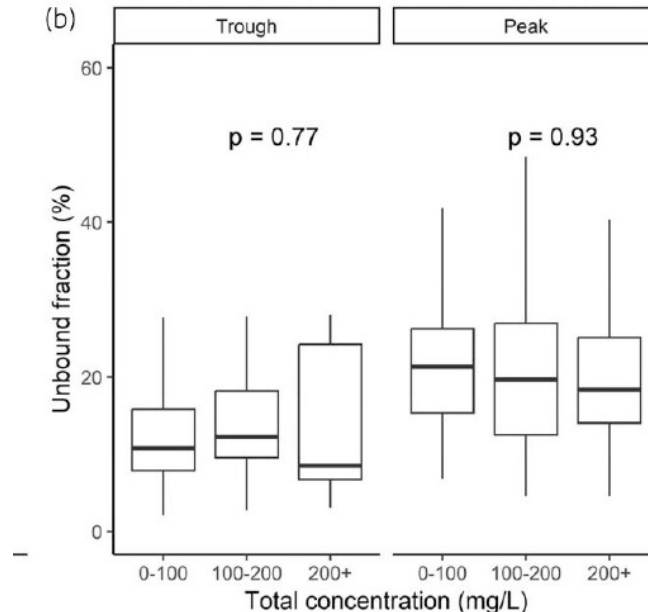
Journal of  
Antimicrobial  
Chemotherapy

## Plasma protein binding of ceftriaxone in critically ill patients: can we predict unbound fractions?

Tim M.J. Ewoldt<sup>1,2,3\*</sup>, Soma Bahmany<sup>1</sup>, Alan Abdulla<sup>1,3,4</sup>, Anouk E. Muller<sup>4,5,6</sup>, Henrik Endeman<sup>2</sup>  
and Birgit C.P. Koch<sup>1,3,4</sup>

- 113 patients en sepsis issus de l'étude DOLPHIN
- Dosage concentrations ceftriaxone totale et libre
- Fraction libre estimée de la ceftriaxone 10%

## La fraction libre n'est pas corrélée à la concentration totale



# L'influence de la pénétration tissulaire est mal maîtrisée : poumons

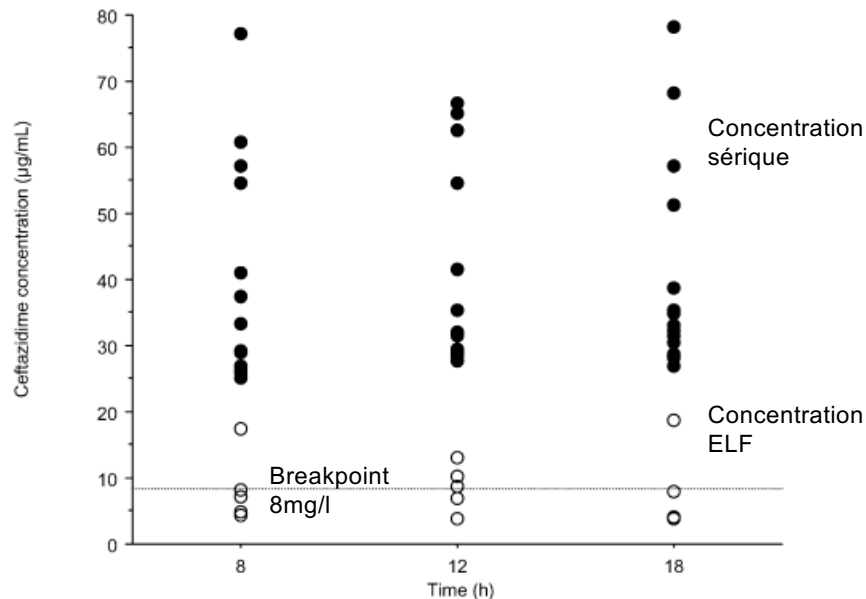
Intensive Care Med (2004) 30:989–991  
DOI 10.1007/s00134-004-2171-2

BRIEF REPORT

Emmanuel Boselli  
Dominique Breilh  
Thomas Rimmelé  
Jean-Charles Poupelin  
Marie-Claude Saux  
Dominique Chassard  
Bernard Allaouchiche

**Plasma and lung concentrations  
of ceftazidime administered  
in continuous infusion to critically ill patients  
with severe nosocomial pneumonia**

- 15 adultes avec sepsis sur pneumonie de ventilation
- Ceftazidime : 2g puis 4 g PSE
- Pour certains germes, concentration plasmatique correcte mais pas en pulmonaire





# L'influence de la pénétration tissulaire est mal maîtrisée : cerveau

Blassmann et al. *Critical Care* (2016) 20:343  
DOI 10.1186/s13054-016-1523-y

Critical Care

RESEARCH

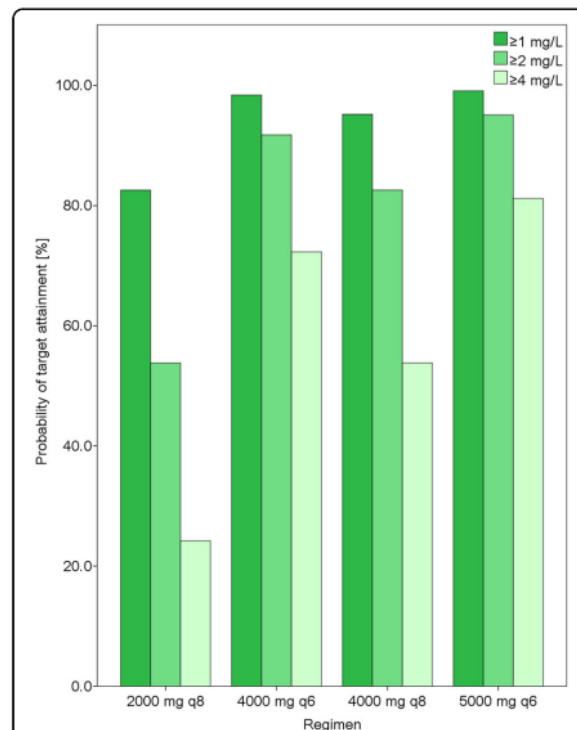
Open Access



Cerebrospinal fluid penetration of meropenem in neurocritical care patients with proven or suspected ventriculitis: a prospective observational study

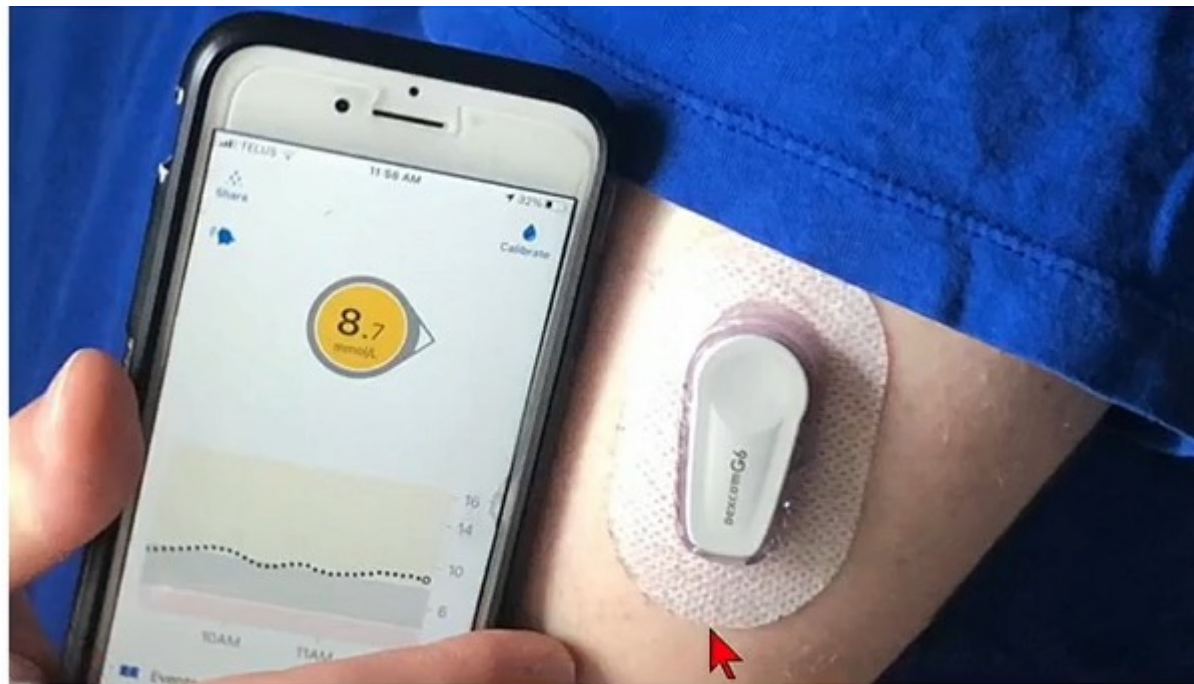
Ute Blassmann<sup>1</sup>, Anka C. Roehr<sup>2</sup>, Otto R. Frey<sup>3</sup>, Cornelia Vetter-Kerkhoff<sup>4</sup>, Niklas Thon<sup>5</sup>, William Hope<sup>6</sup>, Josef Briegel<sup>2</sup> and Volker Hügge<sup>5</sup>

- 21 patients avec une ventriculite
- Doses variables de meropénem administrées
- Ratio LCS/serum 9%
- Très forte variations interindividuelles des dosages dans LCS
- Et ce ne sont pas des dosages intra-cérébraux...



**Fig. 3** Probability of target attainment in cerebrospinal fluid (CSF) for different dosing regimens as prolonged infusions over 4 h. The proportions of simulated patients who exceeded meropenem trough concentrations in CSF greater than or equal to 1 mg/L, 2 mg/L and 4 mg/L for each regimen are shown

# Peut-être faudrait-il tendre vers STP continus et résultats immédiats?



# En conclusion

- Très grande expérience clinique avec doses standards
- Pas de démonstration clinique de la nécessité de fortes posologies pour les patients avec infection simple
- Peu de données pour les infections compliquées :  
méningite, endocardite, ostéite...
- Toxicité certaine des fortes posologies recommandées  
(exemple du céfépime)
- Pour une meilleure chance de guérison il faut surtout utiliser  
le bon ATB au bon moment