

ANTIMIKROBNO LEČENJE INVAZIVNIH INFEKCIJA UZROKOVANIH ACTINOMYCES NEUII: SISTEMATSKI PREGLED

KORESPONDENT

Miloš N. Milosavljević
Fakultet medicinskih nauka
Univerzitet u Kragujevcu
milosavljevicmilos91@gmail.com

AUTORI

Milica N. Milentijević¹, Nataša Katanić¹, Jelena Artonović Pribaković¹, Aleksandar G. Kočović²,
Jovana Z. Milosavljević³, Miloš N. Milosavljević⁴, Srđan M. Stefanović², Đorđe Ivković²

¹ Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet, Katedra za infektivne bolesti

² Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka, Katedra za farmaciju

³ Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka, Katedra za anatomiju

⁴ Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka, Katedra za farmakologiju i toksikologiju

SAŽETAK

Ciljevi: Ciljevi ovog rada bili su da se ustanovi da li je i u kojoj meri *Actinomyces neuii* patogena za čoveka, da li može da izazove invazivne infekcije, kao i da se utvrdi najbolja i najefikasnija antibiotska terapija protiv ove bakterije.

Materijal i metod: Ova studija je dizajnirana kao sistematski pregled. MEDLINE, Google Scholar, SCIndex, Cochrane database of published clinical trials - Central i Clinicaltrials.gov baza podataka sistematski su pretraživane u potrazi za prikazima slučajeva ili serijama slučajeva u kojima su opisani slučajevi invazivnih infekcija izazvanih *Actinomyces neuii*.

Rezultati: Pretragom literature identifikovane su 23 studije koje zadovoljavaju uključujuće kriterijume, a u kojima su opisani slučajevi pacijenata sa nekom invazivnom infekcijom uzrokovanom *Actinomyces neuii*. Utvrđeno je da *Actinomyces neuii* može izazvati endokarditis, endoftalmitis, osteomijelitis, pleuralni empijem, apscese mekih tkiva, neonatalnu sepsu, peritonitis, infekcije ventrikuloperitonealnog šanta i infekcije periprostetičkog tkiva. Najpropisivaniji antibiotici za lečenje infekcija izazvanih *Actinomyces neuii* bili su amoksicilin i vankomicin (n = 10; 12,3%), a odmah zatim penicilin (n = 9; 11,1%), gentamicin (n = 6; 7,4%), ampicilin (n = 5; 6,2%) i ceftazidim (n = 4; 4,9%). Antibiotsko lečenje infekcija uzrokovanih *A. neuii* bilo je praćeno kliničkim poboljšanjem ili potpunim izlečenjem svih pacijenata, bez dokumentovanih smrtnih ishoda.

Zaključak: *A. neuii* poseduje patogeni potencijal da izazove invazivne infekcije različitih organa i tkiva, pogotovo kod imunokompromitovanih osoba bilo koje životne dobi. Za lečenje blažih infekcija izazvanih ovom bakterijom lekovi izbora su penicilin ili amoksicilin, dok vankomicin treba koristiti za lečenje teških infekcija uzrokovanih *Actinomyces neuii*.

Ključne reči: *Actinomyces neuii*, invazivne infekcije, antibiotici, lečenje, sistematski pregledni članak.

ENGLISH

ANTIMICROBIAL TREATMENT OF ACINETOBACTER NEUII INVASIVE INFECTIONS: A SYSTEMATIC REVIEW

Milica N. Milentijević¹, Nataša Katanić¹, Jelena Artonović Pribaković¹, Aleksandar G. Kočović²,
Jovana Z. Milosavljević³, Miloš N. Milosavljević⁴, Srđan M. Stefanović², Đorđe Ivković²

¹ University in Priština, Faculty of medicine, Department of Infectious diseases

² University of Kragujevac, Serbia, Faculty of Medical Sciences, Department of Pharmacy

³ University of Kragujevac, Serbia, Faculty of Medical Sciences, Department of Anatomy

⁴ University of Kragujevac, Serbia, Faculty of Medical Sciences, Department of Pharmacology and toxicology

SUMMARY

Aims: The objectives of this study were to find out whether and to what extent *Actinomyces neuii* is pathogenic to humans in terms of causing invasive infections and to ascertain the most appropriate and effective antibiotic therapy against this bacterium.

Material and method: This study was designed as a systematic review article. MEDLINE, Google Scholar, SCIndex, Cochrane database of published clinical trials - Central and Clinicaltrials.gov databases were systematically searched for primary case reports or case series describing invasive infection with *Actinomyces neuii*.

Results: A literature search identified 23 studies that met the inclusion criteria, describing cases of patients with an invasive infection caused by *Actinomyces neuii*. It was found that *A. neuii* could cause endocarditis, endophthalmitis, osteomyelitis, pleural empyema, soft tissue abscesses, neonatal sepsis, ventriculoperitoneal shunt infections and periprosthetic tissue infections. The most prescribed antibiotics for the treatment of *Actinomyces neuii* infections were amoxicillin and vancomycin (n = 10; 12.3%), followed by penicillin (n = 9; 11.1%), gentamicin (n = 6; 7.4%), ampicillin (n = 5; 6.2%) and ceftazidime (n = 4; 4.9%). Antibiotic treatment of infections caused by *A. neuii* was followed by clinical improvement or complete cure of all patients, with no recorded deaths.

Conclusion: *A. neuii* has a relevant pathogenic potential to cause invasive infections of various organs and tissues, especially in immunocompromised individuals of any age. For the treatment of mild infections caused by this bacterium, the antibiotics of choice are penicillin or amoxicillin, while vancomycin should be used to treat severe infections caused by *Actinomyces neuii*.

Key words: *Actinomyces neuii*, invasive infections, antibiotics, therapy, systematic review.

UVOD

Organizmi koji pripadaju rodu *Actinomyces* su anaerobni gram-pozitivni bacili koji rastu u razgranatim nitima. Izolati ovih mikroorganizama su obično negativni na katalazu i ureazu, nepigmentovani i proizvode sukcinatnu i mlečnu kiselinu kao krajnje produkte svog metabolizma [1]. Pripadnici roda *Actinomyces* najčešći su uzročnici aktinomikoze, koja se definiše kao klinički sindrom hroničnog toka koji karakteriše invazija višestrukih nivoa tkiva i formiranje mase koja podseća na malignitet, kao i proizvodnja sumpornih granula. Do danas je otkriveno i opisano 25 vrsta *Actinomyces* izolovanih iz humanog materijala, a jedna od njih je *Actinomyces neuii* [2].

Actinomyces neuii je gram-pozitivan bacil koji retko izaziva infekcije kod ljudi [3]. Ova bakterija je opisana i otkrivena 1994. godine, a naziv je dobila po dr Haroldu Neu. Pre nego što je ova bakterija dobila ime, u literaturi se mogla naći kao CDC grupa 1 korineformna bakterija i grupi 1 slična korineformna bakterija koje se genetski samo delimično razlikuju. Funke i saradnici ustanovili su da su ove bakterije podvrste jedne iste bakterije, a predloženi su nazivi *Actinomyces neuii* subsp. *neuii* i *Actinomyces neuii* subsp. *anitratus*, koji su ostali do danas. Morfološke karakteristike ove dve podgrupe su skoro identične, sa razlikom da je *Actinomyces neuii* subsp. *anitratus* nehemolitička bakterija koja ne redukuje nitrat u nitrit, po čemu je i dobila naziv *anitratus* [4]. Specifično za *Actinomyces neuii* je to što ne izaziva klasičan oblik aktinomikoze. *A. neuii* pojavljuje se kao difteroidni, čak i kokoidni mikroorganizam, bez granjanja (sve ostale aktinomicete se granaju, odnosno grade specifične filamente što je vidljivo pod mikroskopom). *A. neuii* uglavnom ne stvara granule sumpora, zbog čega se razlikuje od ostalih aktinomiceta. Ova bakterija raste i razmnožava se tokom 48 sati u aerobnim i anaerobnim uslovima na medijumu kao što je krvni agar. Tokom intezivnog istraživanja ove bakterije u periodu od 5 godina, otkriveno je čak 67 njenih različitih sojeva [5].

A. neuii može biti deo normalne flore čoveka, i kao takva najčešće obitava u usnoj duplji ili u urogenitalnom traktu [2]. Najčešće izaziva infekcije mekih tkiva i lezije na koži [6], 5apscese [7], edoftalmitis [8], enokarditis [9], bakterijemiju [10], a mogući je i izazivač perikarditisa, osteomijelitisa i horioamnionitisa [5, 11]. Ne postoje dokazi da starost ili broj godina utiču značajno na razliku u učestalosti inficiranja ovim uzročnikom, ali sigurno je da *Actinobacter neuii* češće prouzrokuje oboljenja kod imunokompromitovanih pacijenata. I dalje nisu otkriveni klinički značajni faktori virulencije ovog uzročnika [5]. *A. neuii* je bacil osetljiv na penicilin,

ampicilin, cefalosporine, imipenem, rifampicin, vankomicin, eritromicin i klindamicin. Neki sojevi su stekli rezistenciju na tetracikline, a pojavljuju se i dokazi rezistencije na aminoglikozide i ciprofloksacin. Za sada, infekcije izazvane *A. neuii* se uspešno leče beta-laktamskim antibioticima i vankomicinom [3, 5, 12].

CILJ RADA

Ciljevi ovog rada bili su da se ustanovi da li je i u kojoj meri *Actinomyces neuii* patogena za čoveka, da li može da izazove invazivne infekcije, kao i da se utvrdi najbolja i najefikasnija antibiotska terapija protiv ove bakterije.

MATERIJAL I METODE

Studije koje su uzimane u obzir prilikom izrade ovog sistematskog preglednog članka morale su da ispune nekoliko uključujućih kriterijuma: (1) tip studije - serije slučajeva i prikazi slučajeva; (2) karakteristike pacijenata - pacijenti bilo koje starosne dobi i oba pola koji imaju *Actinomyces neuii* kao jedini mikroorganizam u telesnim tečnostima ili tkivima, odakle je isti izolovan i identifikovan uz pomoć Vitek 2, API, BD Phoenix biohemijskih sistema, MALDI-TOF masene spektrometrije i/ili uz pomoć 16s RNK sekvencioniranja. Isključujući kriterijumi su podrazumevali: (1) pregledne članke koji samo spominju infekcije prouzrokovane *Actinomyces neuii*, (2) izolovanje *Actinomyces neuii* sa kože ili sluzokože bez jasne potvrde o penetraciji kroz epitelne slojeve, (3) slučajeve *Actinomyces neuii* infekcije kod bilo koje vrste koja nije ljudska i (4) studije koje sadrže nepotpune podatke.

Metod pretrage za pronalaženje relevantnih studija za izradu ovog sistematskog preglednog članka podrazumevao je pretraživanje elektronskih baza podataka korišćenjem ključnih reči i njihovom međusobnom kombinacijom uz pomoć Bulovih operatora. Elektronska pretraga objavljenih studija vršena je na sledećim bazama podataka: PubMed (Medline), Google Scholar, SCIndex (Serbian Citation Index), Cochrane database of published clinical trials - Central (Wiley Online Library), Clinicaltrials.gov (U.S. National Library of Medicine). Pretraga literature obuhvatila je radove objavljene u proteklih 30 godina (od 1990. do 20. avgusta 2020.). Strategija pretrage podrazumevala je kombinovanje ključnih reči prema navedenom principu: ((("actinomyces"[MeSH Terms] OR "actinomyces"[All Fields]) AND "neuii"[All Fields]) AND ((("invasive"[All Fields] AND ("infection"[MeSH Terms] OR "infection"[All Fields] OR "infections"[All Fields])) OR ("bacteraemia"[All Fields] OR

"bacteremia"[MeSH Terms] OR "bacteremia"[All Fields] OR ("peritonitis"[MeSH Terms] OR "peritonitis"[All Fields] OR ("cerebellum"[MeSH Terms] OR "cerebellum"[All Fields] OR "cerebellar"[All Fields]) AND ("abscess"[MeSH Terms] OR "abscess"[All Fields])) OR ("brain abscess"[MeSH Terms] OR "brain abscess"[All Fields]) AND "abscess"[All Fields] OR ("encephalitis"[MeSH Terms] OR "encephalitis"[All Fields] OR ("meningitis"[MeSH Terms] OR "meningitis"[All Fields] OR ("endocarditis"[MeSH Terms] OR "endocarditis"[All Fields] OR ("sepsis"[MeSH Terms] OR "sepsis"[All Fields] OR "urinary tract infection"[All Fields] OR ("osteomyelitis"[MeSH Terms] OR "osteomyelitis"[All Fields]) OR ("osteoarthritis"[MeSH Terms] OR "osteoarthritis"[All Fields]) OR ("arthritis"[MeSH Terms] OR "arthritis"[All Fields]) OR "cholecystitis"[All Fields] OR ("synovitis"[MeSH Terms] OR "synovitis"[All Fields] OR ("bursitis" [MeSH Terms] OR "bursitis" [All Fields]) OR ("empyema" [MeSH Terms] OR "empyema"[All Fields]) OR ("pneumonia"[MeSH Terms] OR "pneumonia"[All Fields]) OR ("sinusitis"[MeSH Terms] OR "sinusitis"[All Fields]) OR ("bronchitis"[MeSH Terms] OR "bronchitis"[All Fields]) OR ("catheters" [MeSH Terms] OR "catheters"[All Fields] OR "catheter"[All Fields] OR ("catheterization"[MeSH Terms] OR "catheterization"[All Fields] OR "catheterized"[All Fields]) OR ("patients"[MeSH Terms] OR "patients"[All Fields] OR "patient"[All Fields])). Nisu postavljena nikakva ograničenja koja se tiču formata rada ili datuma publikacije, ali su zbog razumevanja u obzir uzimane samo studije objavljene na engleskom jeziku. Samo studije koje su u potpunosti zadovoljile uključujuće i isključujuće kriterijume su uključene u dalji proces analiziranja i obrade.

Prikupljanje podataka i analiza

Podaci iz studija koje su zadovoljile kriterijume za uključivanje u sistematski pregledni članak izdvojeni su u kompjuterskom programu Excel i tabelarno predstavljeni kroz sledeće kolone: (1) ID publikacije; (2) ID studije; (3) inicijali autora članka; (4) detalji o načinu citiranja i kontaktu; (5) podobnost za reviziju; (6) dizajn studije; (7) ukupno trajanje studije; (8) ukupan broj pacijenata; (9) starost pacijenata; (10) pol pacijenata; (11) zdravstvena ustanova u kojoj je pacijent lečen; (12) država; (13) mesto izolacije *Actinomyces neuii* (telesne tečnosti ili tkiva); (14) metod uzorkovanja; (15) metod identifikacije *Actinomyces neuii* (biohemijske metode ili MALDI-TOF masena spektrometrija ili 16s RNK sekvencioniranje); (16) maksimalni nivo C-reaktivnog proteina tokom bolesti; (17) maksimalni nivo prokalcitonina u serumu tokom bolesti; (18) maksimalan broj leukocita tokom bolesti; (19) morfološka dijagnostika kojom je potvrđena invazivna infekcija (NMR, ultrazvuk, itd.); (20) prisustvo kliničkih znakova sistemske infekcije (telesna temperatura, krvni pritisak, srčana i respiratorna frekvenca); (21) promene u laboratorijskim parametrima funkcije organa (ili tkiva) koji sugerišu na infekciju tog organa (ili tkiva); (22) antibiotski režim korišćen za lečenje; (23) ishod lečenja antibiotikom; (24) učestalost i tip neželjenih dejstava; (25) stepen rezistencije *Actinomyces neuii* na antibiotike.

Merenje studijskih varijabli

Sve varijable u ovom sistematskom preglednom članku se mogu podeliti na kategorijalne i kontinuirane. Kategorijske varijable bile su: pol pacijenta, metod za identifikaciju

Actinomyces neuii (biohemijske metode ili MALDI-TOF masena spektrometrija ili 16s RNK sekvencioniranje), promene u laboratorijskim parametrima funkcije organa (ili tkiva) koji sugerišu na infekciju tog organa (ili tkiva), ishod lečenja antibiotikom (kliničko poboljšanje, potpuni oporavak ili smrtni ishod), učestalost i tip neželjenih dejstava, antibiotici koji su korišćeni, stepen rezistencije *Actinomyces neuii* na antibiotike i morfološka dijagnostika kojom je potvrđena invazivna infekcija (NMR, ultrazvuk, itd.). Podaci prikazani kroz kontinuirane varijable bili su: ukupno trajanje studije, starost pacijenata, ukupan broj pacijenata, maksimalni nivo C-reaktivnog proteina tokom bolesti, maksimalni nivo prokalcitonina u serumu tokom bolesti i maksimalan broj belih krvnih zrnaca tokom bolesti.

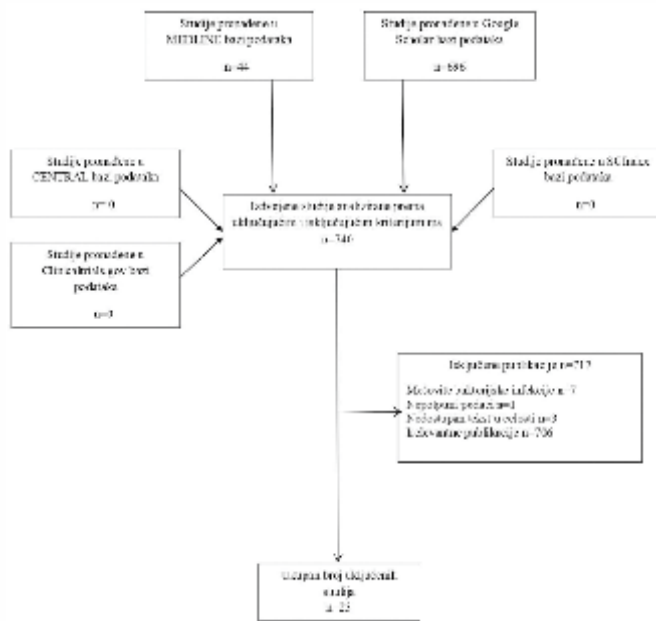
Statistička obrada podataka

Standardne metode deskriptivne statistike su korišćene da se opišu i sumiraju rezultati na malom uzorku: medijana i opseg vrednosti (minimalna i maksimalna vrednost) za kontinuirane varijable, dok su kategorijalne varijable predstavljene kao apsolutne i relativne učestalosti pojedinih kategorija.

REZULTATI

Rezultati pretrage literature su prikazani na Slici 1. Pretragom literature identifikovano je ukupno 23 publikacije (sve studije su po dizajnu bile prikazi slučajeva) koje opisuju 23 individualna slučaja i pritom zadovoljavaju uključujuće kriterijume te su detaljnije analizirane u ovom radu. Najstariji pacijent kod koga je zabeležena infekcija prouzrokovana *Actinomyces neuii* imao je 87 godina, dok su najmlađi pacijenti sa ovom identifikovanom infekcijom bili tek novorođenčad. Medijana starosti svih pacijenata uključenih u ovu studiju iznosi 66. Nešto više od polovine prijavljenih slučajeva bili su muškarci (n = 12; 52,2%). Geografska distribucija svih slučajeva uključenih u ovaj sistematski pregledni članak prikazana je na Slici 2. Najveći broj prijavljenih slučajeva je iz Sjedinjenih Američkih Država (n = 9; 39,1%), zatim iz Ujedinjenog Kraljevstva (n = 3; 13%), Austrije (n = 2; 8,7%), Nemačke (n = 2; 8,7%), Izraela (n = 2; 8,7%), Kanade (n = 1; 4,3%), Saudijske Arabije (n = 1; 4,3%), Francuske (n = 1; 4,3%), Švajcarske (n = 1; 4,3%) i Španije (n = 1; 4,3%). Svi pacijenti su bili zbrinuti ili pregledani u ustanovama sekundarne ili tercijarne zdravstvene zaštite. Prikazi najduže opsevuiranih pacijenata (po 13 meseci) dati su u studijama [10, 13, 14] Podaci o individualnim slučajevima pacijenata lečenih od infekcija uzrokovanih *A. neuii* prikazani su u Tabeli 1.

Actinomyces neuii je načešće izolovana iz krvi (n = 7; 30,4%), a zatim iz aspirata prednje očne komore (n = 3; 13%), cerebrospinalne tečnosti (n = 2; 8,7%), dijalizne tečnosti (n = 2; 8,7%), aspirata staklastog tela (n = 2; 8,7%), brisa rane tokom hirurške obrade (n = 2; 8,7%), sinovijalne tečnosti (n = 1; 4,3%), bioptata kosti (n = 1; 4,3%), brisa proteze (n = 1; 4,3%), tečnosti iz apscesa dojke (n = 1; 4,3%) i tečnosti implanta oka (n = 1; 4,3%). Uzročnik je najčešće bio identifikovan uz pomoć biohemijskih metoda (n = 3; 13%) i MALDI-TOF masene spektrometrije (n = 3; 13%), kada se radi o slučajevima gde su korišćene pojedinačne metode identifikacije. Uz pomoć 16s RNK sekvencioniranja ova bakterija je identifikovana u dva slučaja (8,7%), a u isto toliko slučajeva i uz pomoć PCR metode (8,7%). Kombinovanjem ove dve metode *A. neuii* je kao uzročnik infekcije identifikovan u jednom slučaju (4,3%), dok je kombinovanjem biohemijskih analiza i



Slika 1. Selekcija studija



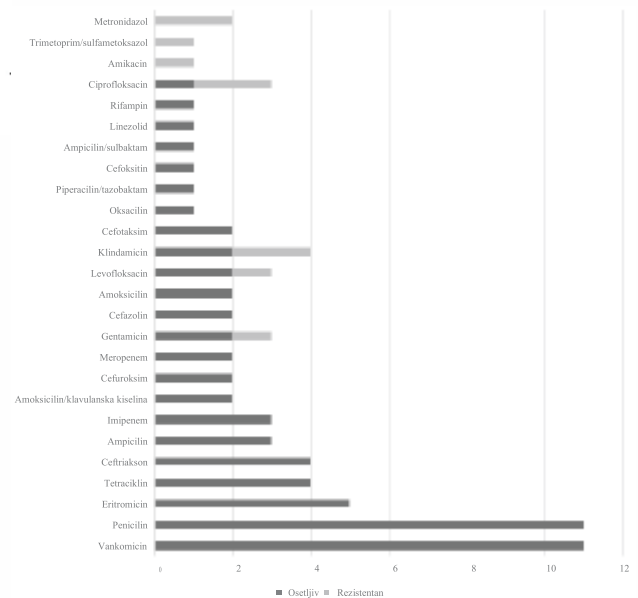
Slika 2. Geografska distribucija infekcija uzrokovanih *Actinomyces neuii* (sivom bojom označene su države sa potvrđenim slučajevima infekcija uzrokovanih *A. neuii*)

16s RNK sekvencioniranja identifikovana bakterija u dva slučaja (8,7%). Za ukupno 10 slučajeva (43,5%) konkretna metoda identifikacije nije prijavljena.

Klinički znaci sistemske infekcije bili su prisutni u 7 slučajeva (30,4%), dok s druge strane znakova sistemske infekcije nije bilo kod 12 pacijenata (52,2%). U 4 studije (17,4%) nije naveden podatak o eventualnom prisustvu ili odsustvu znakova sistemske infekcije. Maksimalni nivo C-reaktivnog proteina tokom infekcije izmeren je u 7 slučajeva i njegove vrednosti su iznosile: 12, 30, 32, 66, 173, 280 i 353 mg/l (medijana 66, opseg 12-353). S druge strane, maksimalan broj belih krvnih zrnaca tokom bolesti izmeren je u ukupno 10 slučajeva, vrednosti su iznosile: $5,6 \times 10^9/l$, $10,5 \times 10^9/l$, $11,8 \times 10^9/l$, $12 \times 10^9/l$, $12,8 \times 10^9/l$, $18,1 \times 10^9/l$, $19,4 \times 10^9/l$, $29,7 \times 10^9/l$, $33 \times 10^9/l$ i $48,5 \times 10^9/l$ (medijana $15,45 \times 10^9/l$, opseg $5,6 \times 10^9-48,5 \times 10^9$). Maksimalni nivo prokalcitonina nije prijavljen ni u jednom slučaju. Dodatne morfološke dijagnostičke procedure (NMR, ultrazvuk, radiografija, CT) kojima je potvrđena invazivna infekcija rađene se u nešto manje od polovine slučajeva ($n = 10$; 43,5%), a uz pomoć njih su potvrđene sledeće dijagnoze: endokarditis u 3 slučaja (13,05%), endoftalmitis u 2 slučaja (8,7%) i osteomijelitis, pleuralni empijem, testikularni apsces, infekcija ventriku-loperitonealnog šanta i infekcija proteze za lečenje erektilne disfu-

ncije u po jednom slučaju (4,35%). Što se tiče promena u laboratorijskim parametrima organa ili tkiva koje ukazuju na infekciju specifičnog organa ili tkiva, bile su prijavljene u svega 4 slučaja. Kod 2 pacijenta sa dijagnozom peritonitisa u peritonealnom dijalizatu identifikovano je prisustvo belih krvnih zrnaca i to $449/mm^3$ (od toga 89% neutrofila) kod jednog i $600 ml^{-3}$ (od toga 90% limfocita i 10% neutrofila) kod drugog. Kod jednog pacijenta sa infekcijom ventriku-loperitonealnog šanta u uzorku cerebrospinalne tečnosti je pronađeno 154 belih krvnih zrnaca (14% neutrofila, a 80% limfociti), dok je kod pacijenta sa endoftalmitisom intraokularni pritisak u levom oku iznosio 33 mmHg.

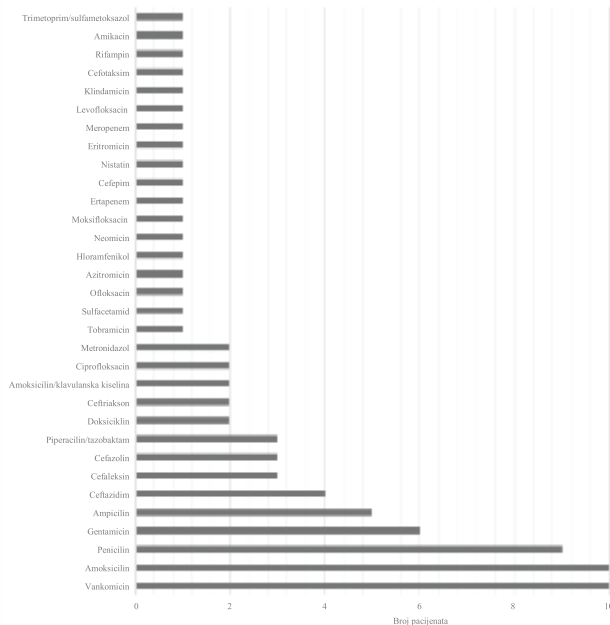
Osetljivost *Actinomyces neuii* na antibiotike testirana je kod 15 (62,2%) pacijenata. Sumaran prikaz osetljivosti izolata na pojedine antibiotike prikazan je na Slici 3. Kod najvećeg broja izolata, testirana je osetljivost na vankomicin i penicilin (po 11 izolata), pri čemu ni jedan od ovih izolata nije pokazao rezistenciju na neki od ova dva leka. Ostali primeri antibiotika kod kojih je pokazana potpuna osetljivost uzročnika kod 2 ili više različitih izolata bili su eritromicin ($n = 5$; 20,7% od svih izolata), tetraciklin ($n = 4$; 16,6%), ceftriakson ($n = 4$; 16,6%), ampicilin ($n = 3$; 12,4%), imipenem ($n = 3$; 12,4%), cefuroksim ($n = 2$; 8,3%), meropenem ($n = 2$; 8,3%), cefazolin ($n = 2$; 8,3%), cefotaksim ($n = 2$; 8,3%), amoksisicilin ($n = 2$; 8,3%) i amoksisicilin sa klavulanskom kiselinom ($n = 2$; 8,3%). S druge strane, najveći broj izolata je pokazao rezistenciju na metronidazol (2 vs. 0 osetljivih izolata), ciprofloksacin (2 vs. 1 osetljivi izolat), klindamicin (2 vs. 2 osetljiva izolata), amikacin (1 vs. 0 osetljivih izolata), trimetoprim/sulfametoksazol (1 vs. 0 osetljivih izolata), levofloksacin (1 vs. 2 osetljiva izolata) i gentamicin (1 vs. 2 osetljiva izolata).



Slika 3. Osetljivost *Actinomyces neuii* na antibiotike

Antibiotska terapija svakog pojedinačnog pacijenta prikazana je u Tabeli 1. Najveći broj pacijenata je lečen sa 2 ili više lekova ($n = 20$; 86,96%), dok je samo jedan antibiotik korišćen kod svega 3 pacijenta (13,04%). Nije bilo slučajeva u kojima antibiotska terapija nije prijavljena. Najpropisivaniji antibiotici za lečenje infekcija uzrokovanih *Actinomyces neuii* bili su amoksisicilin i vankomicin ($n = 10$; 12,3%), a odmah zatim penicilin ($n = 9$; 11,1%), gentamicin ($n = 6$; 7,4%), ampicilin ($n = 5$; 6,2%) i ceftazidim ($n = 4$; 4,9%) (Slika 4). Najveći

broj pacijenata se kompletno oporavio ($n = 12$; 52,2%) nakon antimikrobne terapije, dok je nešto manje pacijenata ($n = 10$; 43,5%) doživelo kliničko poboljšanje, a samo u slučaju jednog pacijenta bakterijska infekcija je u potpunosti eradici-rana, a da pritom nije bilo velikog kliničkog poboljšanja (4,3%). Nije prijavljen niti jedan smrtni ishod. Što se tiče neželjenih dejstava primenjenih antibiotika, samo u jednom slučaju je prijavljeno neželjeno dejstvo i to nakon primene ampicilina, u vidu intersticijalnog nefritisa, zbog čega je ampicilin zamenjen ceftriaksonom, a bubrežna funkcija se vratila u normalu.



Slika 4. Antibiotici korišćeni u lečenju infekcija uzrokovanih *Actinomyces neuii*

DISKUSIJA

Ova studija pokazala je da *Actinomyces neuii* može biti patogeni mikroorganizam, te da ova bakterija može izazvati ozbiljne infekcije kod ljudi. Infekcije uzrokovane ovom bakterijom prijavljene su u različitim starosnim kategorijama, a najčešće se javljaju kod imunokompromitovanih pacijenata. Ova bakterija je u najvećem broju slučajeva izolovana iz krvi, ali su dokumentovani slučajevi kod kojih je *A. neuii* izolovana iz cerebrospinalne tečnosti, aspirata prednje očne komore ili staklastog tela, dijagnoze tečnosti, sinovijalne tečnosti, tečnosti iz apscesa dojke, brisa rane, itd. Najčešće korišćene pojedinačne metode identifikacije *Actinomyces neuii* bile su biohemijske metode i MALDI-TOF masena spektrometrija, te na ove dve metode identifikacije otpada oko ¼ svih identifikovanih slučajeva. Međutim, u identifikaciji ove bakterije korišćeno je i 16s RNK sekvencioniranje, negde samostalno, a negde u kombinaciji sa ostalim metodama radi potvrde dijagnoze, što ovu metodu, uz biohemijske metode, čini najučestalije korišćenom metodom identifikacije *A. neuii*. Lečenje infekcija izazvanih *Actinomyces neuii* se pokazalo uspešno u svim slučajevima, budući da među analiziranim prikazima slučajeva nije bilo smrtnih ishoda. *A. neuii* je pokazala veliku osetljivost na vankomicin, penicilin, eritromicin, tetracikline, ceftriakson, amoksisilin, ampicilin i imipenem, dok se najveći stepen rezistencije javljao na metronidazol, ciprofloksacin i klindamicin.

Actinomyces neuii je stanovnik normalne mikroflore kože i sluzokože i to pogotovo oralne sluznice (kao i većina sojeva aktinomiceta i korinebakterija) [2]. Ipak, u studijama koje su uključene u ovaj sistematski pregledni članak pokazano je da *A. neuii* može izazvati endokarditis [9,17,22], endoftalmis [8,26,28,29,30], osteomijelitis [15], pleuralni empijem [24], apsces [6,7,10,21], neonatalnu sepsu [14,23], peritonitis [18,27], infekcije ventrikuloperitonealnog šanta [13,19], infekcije periprostetičkog tkiva [16], infekcije pro-teze i okolnog tkiva [20,25].

Kolonije *A. neuii* se praktično ne razlikuju od kolonija ostalih bakterija iz roda aktinomiceta, pa je za identifikaciju ovog patogena u nekom uzorku neophodno koristiti preciznije metode identifikacije kao što su biohemijske analize, MALDI-TOF masenu spektrometriju ili 16s RNK sekvencioniranje [4]. Pojedini biohemijski testovi, kao što su pozitivna reakcija katalaze i pozitivan CAMP test, predstavljaju ključne nalaze koji potvrđuju infekciju ovom vrstom bakterija, međutim smatra se da je zlatni standard u identifikaciji *A. neuii* 16s RNK sekvencioniranje. Isto tako, neki autori smatraju da i MALDI-TOF masena spektrometrija može podjednako efikasno i precizno identifikovati ovaj patogen ukoliko vrednost analize iznosi preko 2 [31,32]. Iako je *A. neuii* katalaza pozitivna bakterija, prijavljen je jedan slučaj Brunner et al [25] u kome je identifikovani *A. neuii* dao negativnu katalaza reakciju, ali to ostaje jedini takav prijavljen slučaj do danas.

Generalno, osetljivost *Actinomyces* vrsta na antibiotike je poznata i ustanovljena kroz nekoliko studija koje su se bavile tim domenom [33-35]. Aktinomicete su osetljive na veliki broj antibiotika, između ostalog na benzilpenicilin, piperacilin/tazobaktam, ampicilin, amoksisilin, cefazolin, cefotaksim, tigeciklin, linezolid, meropenem, vankomicin i druge antibiotike. Ovaj obrazac osetljivosti *Actinomyces* vrsta na antibiotike praktično se može u potpunosti preneti i na *Actinomyces neuii*. Rezultati ovog sistematskog preglednog članka pokazali su da je najveći broj izolata ove bakterije bio osetljiv na vankomicin, penicilin, eritromicin, tetraciklin ali i na gotovo sve beta-laktamske antibiotike. Ovakav obrazac osetljivosti primećen je i u drugim studijama u kojima je ispitivana osetljivost *Actinomyces neuii* na dejstvo antibiotika [33,36]. S druge strane, rezultati drugih autora su pokazali da *A. neuii* najveći stepen rezistencije pokazuje prema klindamicinu, kotrimoksazolu, klaritromicinu i ciprofloksacinu [3,33,36], što je dobrim delom pokazano i u ovom radu.

Postoji nekoliko ograničenja ove studije. Prvenstveno, do sada je dokumentovan relativno mali broj slučajeva invazivnih infekcija prouzrokovanih *A. neuii*, te je i mali broj studija analiziran za potrebe ovog rada. Zatim, identifikacija *A. neuii* korišćenjem 16s RNK sekvencioniranja predstavlja najprecizniji metod identifikacije ovog patogena, a korišćena je u svega ¼ slučajeva, što dovodi u pitanje pouzdanost identifikacije ove bakterije. Konačno, u nekim od analiziranih slučajeva susreli smo se sa problemom nedostajućih podataka, naročito kada je u pitanju osetljivost uzročnika na antibiotike i metoda koja je korišćena za identifikaciju *Actinomyces neuii*.

ZAKLJUČAK

A. neuii poseduje patogeni potencijal da izazove invazivne infekcije različitih organa i tkiva, naročito kod imunokompromitovanih osoba bilo koje životne dobi. Zbog činjenice da *Actinomyces neuii* pokazuje osetljivost ka antibioti-

cima različitog mehanizma delovanja, lečenje invazivnih infekcija izazvanih ovom bakterijom uglavnom je praćeno povoljnim ishodom po pacijenta. Izbor antibiotika treba da bude prilagođen rezultatima antibiograma, ali se sa velikom

sigurnošću može reći da su lekovi prvog izbora beta-laktamski antibiotici (penicilin i amoksicilin) za blaže infekcije, odnosno vankomicin za lečenje težih infekcija uzrokovanih *Actinomyces neuii*.

Tabela 1. Sumarni prikaz opisanih prikaza slučajeva pacijenata sa infekcijama izazvanih *A. neuii*

Studija	Starost (godine)	Pol	Komorbiditeti ili imunokompromitovana stanja	Mesto izolovanja bakterije	Tip infekcije	Antibiotska terapija	Doza korišćenog antibiotika	Dužina antibiotske terapije	Ishod lečenja
Anderson et al. 2014 [13]	6 meseci	Ž	Spina bifida hirurški zatvorena 2. dana života	Cerebrospinalna tečnost	Infekcija ventrikulo-peritonealnog šanta	Inicijalno vankomicin + IV cefaleksim + metronidazol, promenjeno na IV benzilpenicilin, a kasnije i na oralni amoksicilin	Vankomicin 10mg/dan, cefotaksim 50mg/kg/6 sati, metronidazol 7.5 mg/kg/8 sati, benzilpenicilin 50mg/kg/6 sati, amoksicilin visoka doza	Vankomicin + cefotaksim + metronidazol 11 dana, nakon toga benzilpenicilin 4 nedelje, nakon toga amoksicilin 3 meseca	Potpuni oporavak
Mann et al. 2002 [14]	Novorođenče	Ž	Pretermeno rođeno dete male telesne težine od 1.120g	Vaginalni bris majke pre poroda, ostaci amniotske tečnosti u usnom kanalu novorođenčeta, želudacni sadržaj i krv	Horioamionitis, neonatalna sepsa	Inicijalno parenteralno ampicilin + gentamicin, sa pozitivnim nalazom promenjeno samo na parenteralni ampicilin, a kasnije na oralni penicilin G	Ampicilin 100mg/kg/dan, gentamicin 3mg/kg/dan, penicilin G 30mg/kg/dan	Parenteralni ampicilin 2 nedelje, nakon toga penicilin G 4 nedelje	Potpuni oporavak
Pizzo et al. 2016 [15]	57	Ž	Totalna abdominalna histerektomija i salpingooforektomija zbog raka cerviksa materice	Biopsat kosti	Osteomijelitis, bakterijemija	Inicijalno IV penicilin, promenjeno na amoksicilin	Nije opisano	Penicilin 6 nedelja, amoksicilin 6 meseci	Kliničko poboljšanje
Rieber et al. 2009 [16]	78	Ž	Starija životna dob, ugradnja veštačkog kuka	Stinovajalna tečnost i biopsat tkiva oko veštačkog kuka	Infekcija periprotetičkog tkiva	Inicijalno IV cefazolin + rifampin, promenjeno na IV penicilin G, a kasnije na oralni amoksicilin	Cefazolin 2g/8 sati, rifampin 450mg/12 sati, penicilin G 5 miliona IU/6 sati, amoksicilin 1g/6 sati	Cefazolin + rifampin 7 dana, penicilin G 2 nedelje, amoksicilin 4 nedelje	Potpuni oporavak
Grundmann et al. 2010 [17]	66	M	Dijabetes melitus tip 2, amputacije donjih dela leve noge u dečijavoj ugradnja veštačka valvula starija životna dob	Krv	Endokarditis	Inicijalno IV penicilin G + IV meropenem + eritromicin, promenjeno samo IV penicilin G, a kasnije na oralni amoksicilin	Penicilin G 5 miliona IU/6 sati, eritromicin 1g/12 sati, meropenem 1g/12 sati, amoksicilin 1g/12 sati	Penicilin G + meropenem + eritromicin 2 nedelje, samo penicilin G 3 nedelje, amoksicilin 11 meseci	Potpuni oporavak
Varghese et al. 2014 [18]	87	Ž	Dijabetes melitus tip 2, koronarna bolest arterija i periferna vaskularna bolest starija životna dob	Peritonealni dijalizat	Peritonitis	Inicijalno IP cefazolin + cefazidim + oralno nistatin, promenjeno na penicilin G	Penicilin G 500000/1 dijalizne tečnosti kao ušarna doza + 250000/1 naknadno	Cefazolin + cefazidim + nistatin 2 nedelje, penicilin G 4 nedelje	Potpuni oporavak
Watkin et al. 2008 [19]	64	Ž	Hemiplegija leve strane, praćena cerebralnom aneurizmom, hipertirozidizam, depresija, hipertenzija, katarakta	Cerebrospinalna tečnost	Infekcija ventrikulo-peritonealnog šanta	Inicijalno vankomicin + cefepim + ampicilin + metronidazol, promenjeno na IV penicilin G, a kasnije na oralni penicilin	Penicilin G 24 miliona IU/dan	Vankomicin + cefepim + ampicilin + metronidazol 18 dana, penicilin G 6 nedelja, oralni penicilin 6 meseci	Kliničko poboljšanje
Yang et al. 2019 [9]	61	M	Terminalni stadijum bolesti bubrega-na hemodijalizi je, atrijalna fibrilacija, monoklonska gamopatija	Krv	Endokarditis	vankomicin + piperacilin/taobaktam, promenjeno na ampicilin + gentamicin, a zatim i na samo ampicilin, kasnije na oralni doksisicilin	Nije opisano	Vankomicin + piperacilin/taobaktam do identifikacije patogena, ampicilin + gentamicin dva dana, samo ampicilin 5 meseci, doksisicilin 11 meseci	Potpuni oporavak
Hsi et al. 2011 [20]	79	M	Hirurška intervencija ugradnje proteze za cirkulirnu disfunkciju, starija životna dob	Parulenta tečnost oko implanta	Infekcija proteze	Inicijalno IV vankomicin + piperacilin/taobaktam, promenjeno na samo vankomicin, a kasnije na cefaleksin koji je promenjen na amoksicilin/klavulonat a kasnije i samo oralni amoksicilin	Nije opisano	Vankomicin + piperacilin/taobaktam preoperativno, vankomicin par dana, cefaleksin 4 nedelje, amoksicilin 12 meseci	Potpuni oporavak
Li et al. 2017 [21]	78	M	Paroksizmalna atrijalna fibrilacija, dijabetes melitus tip 2, hronična opstruktivna bolest pluća, cerebrovaskularni insulti, starija životna dob	Bris rane	Infekcija lojne ciste vrata (apsces)	Inicijalno trimetoprim + sulfametoksazol 5 dana pre pregleda, a potom cefaleksin	Nije opisano	Trimetoprim-sulfametoksazol 5 dana, cefaleksin - nije prijavljeno	Kliničko poboljšanje
Cohen et al. 2006 [22]	68	M	Totalna, starija životna dob	Krv	Endokarditis	Inicijalno IV ampicilin + gentamicin + ceftriakson, nakon 4 dana ceftriakson isključen, kasnije promenjeno na oralni doksisicilin	IV Ampicilin 3g/6 sati, gentamicin 80mg/8 sati, ceftriakson 2g/8 sati	Ampicilin ili ceftriakson 12 nedelja, oralni doksisicilin 9 meseci	Kliničko poboljšanje
Alsobeh et al. 2018 [23]	Novorođenče	Ž	Pretermeno rođeno dete male telesne težine od 1.090g	Krv	Neonatalna sepsa	Inicijalno ampicilin + gentamicin, promenjeno na IV penicilin	Ampicilin 50mg/kg/12 sati, gentamicin 5mg/kg/48 sati, penicilin 500000/kg/12 sati	Ampicilin + entamicin 5 dana, penicilin 6 nedelja	Potpuni oporavak
Umobong et al. 2019 [24]	74	Ž	Hipertirozidizam, uklonjen fibro-sclerom leve dojke, starija životna dob	Krv	Bakterijemija (pleuralni empijem)	Inicijalno antibiotici širokog spektra, promenjeno na ceftriakson, a kasnije na amoksicilin	Nije opisano	Ceftriakson 3 nedelje, amoksicilin 4,5 meseci	Kliničko poboljšanje
Lacoste et al. 2009 [7]	48	Ž	/	Parulenta sadržaj apscesa dolke	Potkožna infekcija (apsces)	Amoksicilin	Nije opisano	21 dan	Kliničko poboljšanje
Brunner et al. 2000 [25]	64	Ž	Bilateralna mastektomija i ugradnja silikonske proteze	Bris proteze	Infekcija proteze i okolnog tkiva	Preoperativno amoksicilin/klavulonat, postoperativno amoksicilin/klavulonat nakon 8 i 16 sati	Preoperativno amoksicilin/klavulonat 2x2,2g, postoperativno amoksicilin/klavulonat 2x1,2g	2 dana	Kliničko poboljšanje
Garlicic et al. 2002 [26]	58	M	Hipertenzija, koronarna bolest arterija, ugradnja fakoemulzifikacija sa ugradnjom sočva u desno oko	Uzorak (aspirat) staklastog tela	Akutni postoperativni endofalmitis	Intravitrealno vankomicin + amikacin, peribulbarno gentamicin + vankomicin, sistmski cefaleksin + topikalno vankomicin + tebeamicin/ deksametazon	Intravitrealno vankomicin 2mg/0,1ml, amikacin 400ug/0,1ml, PB gentamicin 40mg, vankomicin 25mg, cefaleksin 500mg/6 sati	Nije opisano	Kliničko poboljšanje
Crescencio et al. 2014 [10]	26	M	4 nedelje po prijemu radena je desna parcijalna orbitična infekcija	Krv i sadržaj apscesa	Bakterijemija i testikularna infekcija (apsces)	Profilaktički ciprofloksacin nedelju dana pre prijema, po prijemu IV vankomicin + gentamicin, kasnije promenjeno na piperacilin/taobaktam + vankomicin, a zatim i na eritromicin + vankomicin IV	Nije opisano	Ciprofloksacin nedelju dana, piperacilin/taobaktam + vankomicin 5 dana, eritromicin + vankomicin 14 dana	Potpuni oporavak
Graffi et al. 2012 [8]	69	Ž	Malnutricija, demencija, dijabetes melitus, starija životna dob	Uzorak prednje očne komore	Endogeni endofalmitis	Intravitrealno vankomicin + cefazidim, kasnije IV penicilin G + topikalno sulfacetamid natrijum	Penicilin G 4 miliona IU/dan	Vankomicin + cefazidim jednokratno, penicilin G + topikalno sulfacetamid natrijum 3 nedelje	Kliničko poboljšanje
El Kossi et al. 2015 [27]	66	M	Završni stadijum bubrežne bolesti zbog dijabetesne nefropatije, proliferativna dijabetična retinopatija, hipertenzija, peritonealna dijaliza, starija životna dob	Dijalizna tečnost	Peritonitis	Inicijalno IP vankomicin, promenjeno na oralni amoksicilin	Vankomicin 2 g, amoksicilin 500mg/8 sati	Vankomicin 3 dana, amoksicilin 6 nedelja	Kliničko poboljšanje
Sahni et al. 2017 [28]	67	M	Hipertenzija, polihitemija vena, neovaskularna makularna degeneracija povezana sa starenjem, starija životna dob	Uzorak (aspirat) prednje očne komore i saklastog tela	Akutni endofalmitis nastao nakon intravitrealne injekcije	Intravitrealno vankomicin + cefazidim + topikalno moxifloksacin	Vankomicin 1mg/0,1ml, cefazidim 2,25mg/0,1ml	Vankomicin + cefazidim jednokratno, moxifloksacin 8 dana	Kliničko poboljšanje
Raman et al. 2004 [29]	73	M	Depresija, invalidna astma, redovno radena fakoemulzifikacija sa ugradnjom sočva, starija životna dob	Uzorak (aspirat) prednje očne komore	Hronični endofalmitis	Inicijalno topikalno neomicin-deksametazon, nakon toga oralno levofloksacin + topikalno bhranfenikol, promenjeno na azitromicin + bhranfenikol	Levofloksacin 500mg/12 sati, azitromicin 500mg	Neomicin-deksametazon 3 nedelje, azitromicin + bhranfenikol nekoliko nedelja	Kliničko poboljšanje
Perez-Santoria et al. 2007 [30]	75	M	Nedavno radena fakoemulzifikacija sa ugradnjom sočva, starija životna dob	Uzorak (aspirat) staklastog tela	Hronični endofalmitis	Intravitrealno vankomicin + cefazidim, topikalno ofloksacin + cefazolin, oralno ciprofloksacin	Vankomicin 1mg/0,2ml + cefazidim 2,25mg/0,1ml, cefazolin 50mg/12 sati, ciprofloksacin 500mg/12 sati	Intravitrealno vankomicin + cefazidim jednokratno, topikalno ofloksacin + cefazolin 3 nedelje, ciprofloksacin 2 nedelje	Potpuni oporavak
Nedomansky et al. 2016 [6]	43	M	Gojaznost	Bris rane	Infekcija mekog tkiva (apsces)	Amoksicilin/klavulatska kiselina	3x1g	Nekoliko nedelja	Potpuni oporavak

Skraćenice: M - muški, Ž - ženski, IP - intraperitonealno, IV - intravenski

LITERATURA

1. Smego RA, Foglia G. Actinomycosis. *Clin Infect Dis*. 1998;26:1255-63.
2. Könönen E, Wade WG. Actinomyces and related organisms in human infections. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(2):419-42.
3. Zelyas N, Gee S, Nilsson B, Bennett T, Rennie R. Infections Caused by Actinomyces neuii: A Case Series and Review of an Unusual Bacterium. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2016;2016:6017605
4. Funke G, Stubbs S, von Graevenitz A, Collins MD. Assignment of human-derived CDC group 1 coryneform bacteria and CDC group 1-like coryneform bacteria to the genus Actinomyces as Actinomyces neuii subsp. neuii sp. nov., subsp. nov., and Actinomyces neuii subsp. anitratus subsp. nov. *Int J Syst Bacteriol*. 1994;44(1):167-171.
5. von Graevenitz A. Actinomyces neuii: review of an unusual infectious agent. *Infection*. 2011;39(2):97-100.
6. Nedomansky J, Weiss D, Willinger B, Nickl S, Steininger C. Acne inversa complicated by Actinomyces neuii. *Infection*. 2016;44(2):247-9.
7. Lacoste C, Escande MC, Jammet P, Nos C. Breast Actinomyces neuii abscess simulating primary malignancy: a case diagnosed by fine-needle aspiration. *Diagn Cytopathol*. 2009;37(4):311-2.
8. Graffi S, Peretz A, Naftali M. Endogenous endophthalmitis with an unusual infective agent: Actinomyces neuii. *Eur J Ophthalmol*. 2012;22(5):834-5.
9. Yang WT, Grant M. Actinomyces neuii: a case report of a rare cause of acute infective endocarditis and literature review. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):511.
10. Crescencio JC, Koshy R. Postoperative testicular abscess with bacteremia due to Actinomyces neuii. *IDCases*. 2014;1(3):36-7.
11. Giron de Velasco-Sada P, Peinado H, Romero-Gómez MP. Neonatal sepsis secondary to chorioamnionitis by Actinomyces neuii in a 25 weeks pregnant woman. *Med Clin (Barc)*. 2018;150(10):407-408.
12. Steininger C, Willinger B. Resistance patterns in clinical isolates of pathogenic Actinomyces species. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(2):422-7.
13. Anderson IA, Jarral F, Sethi K, Chumas PD. Paediatric ventriculoperitoneal shunt infection caused by Actinomyces neuii. *BMJ Case Rep*. 2014:bcr2014204576.
14. Mann C, Dertinger S, Hartmann G, Schurz R, Simma B. Actinomyces neuii and neonatal sepsis. *Infection*. 2002;30(3):178-180.
15. Pizzo K, Arnold C, Wispelwey B. Actinomyces neuii Causing Vertebral Osteomyelitis. *Am J Med Sci*. 2017;353(4):407-410.
16. Rieber H, Schwarz R, Krämer O, Cordier W, Frommelt L. Actinomyces neuii subsp. neuii Associated with periprosthetic infection in total hip arthroplasty as causative agent. *J Clin Microbiol*. 2009;47(12):4183-4184.
17. Grundmann S, Huebner J, Stuplich J, et al. Prosthetic valve endocarditis due to Actinomyces neuii successfully treated with antibiotic therapy. *J Clin Microbiol*. 2010;48(3):1008-1011.
18. Varughese S, Bargman J. Actinomyces neuii PD peritonitis--resolution of infection without catheter removal. *Perit Dial Int*. 2014;34(7):815-816.
19. Watkins RR, Anthony K, Schroder S, Hall GS. Ventriculoperitoneal shunt infection caused by Actinomyces neuii subsp. neuii. *J Clin Microbiol*. 2008;46(5):1888-1889.
20. Hsi RS, Hotaling JM, Spencer ES, Bollyky PL, Walsh TJ. Isolated infection of a decommissioned penile prosthesis reservoir with Actinomyces neuii. *J Sex Med*. 2011;8(3):923-926.
21. Li L, Gautam A, Miller NS. Actinomyces neuii, An Uncommon Bacterial Isolate From A Neck Abscess. *Internal Medicine Review*. 2017;(3):61-65.
22. Cohen E, Bishara J, Medalion B, Sagie A, Garty M. Infective endocarditis due to Actinomyces neuii. *Scand J Infect Dis*. 2007;39(2):180-183.
23. Alshime F, Assiri RA, Al-Shahrani F, Bakeet H, Elhazmi M, Somily AM. Premature labor and neonatal sepsis caused by Actinomyces neuii. *J Infect Public Health*. 2019;12(2):282-284.
24. Umobong E, Hahn S, Lisker G. A case of empyema secondary to Actinomyces neuii. *Chest journal* 2019;156(4):a574.
25. Brunner S, Graf S, Riegel P, Altwegg M. Catalase-negative Actinomyces neuii subsp. neuii isolated from an infected mammary prosthesis. *Int J Med Microbiol*. 2000;290(3):285-287.
26. Garelick JM, Khodabakhsh AJ, Josephberg RG. Acute postoperative endophthalmitis caused by Actinomyces neuii. *Am J Ophthalmol*. 2002;133(1):145-147.
27. El Kosii MM, Darwish SF, Agwuh K, Milupi M. Peritoneal dialysis exit-site leak complicated by peritoneal dialysis-related peritonitis due to Actinomyces neuii. *JMM Case Reports*. 2015;2(5):e000096.
28. Sahni S, Watson RM, Sheth VS. Actinomyces neuii endophthalmitis after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injection. *Retin Cases Brief Rep*. 2017;11(3):281-282.
29. Raman VS, Evans N, Shreshta B, Cunningham R. Chronic postoperative endophthalmitis caused by Actinomyces neuii. *J Cataract Refract Surg*. 2004;30(12):2641-2643.
30. Pérez-Santonja JJ, Campos-Mollo E, Fuentes-Campos E, Samper-Giménez J, Alió JL. Actinomyces neuii subspecies anitratus chronic endophthalmitis after cataract surgery. *Eur J Ophthalmol*. 2007;17(3):445-447.

-
31. Walther K, Bruder E, Goldenberger D, Mayr J, Schaad UB, Ritz N. *Actinomyces neuii* Isolated From a 20-Month-Old Girl With Cervical Lymphadenitis. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2015;4(3):e32-e37.
 32. Schulthess B, Bloemberg GV, Zbinden R, Bottger EC, Hombach M. Evaluation of the Bruker MALDI Biotyper for identification of Gram-positive rods: development of a diagnostic algorithm for the clinical laboratory. *J Clin Microbiol.* 2014;52:1089-97.
 33. Steininger C, Willinger B. Resistance patterns in clinical isolates of pathogenic *Actinomyces* species. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(2):422-427.
 34. Hansen JM, Fjeldsøe-Nielsen H, Sulim S, Kemp M, Christensen JJ. *Actinomyces* species: A danish survey on human infections and microbiological characteristics. *Open Microbiol J.* 2009;3:113-120.
 35. Barberis C, Budia M, Palombarani S, et al. Antimicrobial susceptibility of clinical isolates of *Actinomyces* and related genera reveals an unusual clindamycin resistance among *Actinomyces urogenitalis* strains. *J Glob Antimicrob Resist.* 2017;8:115-120.
 36. Funke G, von Graevenitz A. Infections due to *Actinomyces neuii* (former "CDC coryneform group 1" bacteria). *Infection.* 1995;23(2):73-75.