

Detectie van *Actinotignum* spp. in urinekweeken in Nederlandse laboratoria

Lieke Wielders, Annelot Schoffelen, Daan Notermans, Ed Kuijper, Sander Dinant, Wieke Altorf-van der Kuil, Maurine Leversteijn-van Hall, namens de Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem-Antibiotica Resistentie (ISIS-AR) studiegroep

Dankbetuiging

Met dank aan de laboratoria die deelnemen aan ISIS-AR, het ISIS-AR-team en aan de SKML voor de gegevens omtrent de bacteriologierondzending. De volledige lijst van betrokken collega's is te vinden op pagina 78.

Samenvatting

Het genus *Actinotignum* bevat uropathogene species, waaronder *A. schaalii*. Deze grampositieve staafjes zijn facultatief anaeroob en CO₂-behoefstig en worden niet altijd gedetecteerd met routinematige urinekweekmethoden. Om te onderzoeken of dit tot een onderschatting van het voorkomen van *Actinotignum* spp. als verwekker van een urineweginfectie (UWI) leidt, werden verschillen in de detectiegraad van *Actinotignum* spp. in urinemonsters tussen Nederlandse medisch microbiologische laboratoria (MML's) vergeleken. Uit de database van het nationale surveillancesysteem voor antimicrobiële resistentie (ISIS-AR) werd voor de periode 2019-2021 het eerste urine-*Actinotignum* spp.-isolaat per patiënt per jaar geselecteerd en daarnaast, als referentie, het eerste *Escherichia coli*-isolaat. De gemiddelde detectieratio was 7,5 *Actinotignum* spp. per 1.000 *E. coli* (range 0-41,3) en deze nam toe per jaar. Elf van de 41 (27 procent) MML's hadden een detectieratio lager dan 1, en zestien (39 procent) detecteerden *Actinotignum* spp. vaker dan het gemiddelde. De hoogste detectieratio's (hoger dan 20) werden gevonden bij mannen ouder dan 70 jaar en bij academische MML's. Via vragenlijsten werd informatie verkregen over de gebruikte kweekmethoden. Factoren die samenhangen met een gemiddelde of hogere detectieratio van *Actinotignum* spp. waren het standaard of op basis van een positief grampreparaat incuberen van urines op bloedhoudend medium onder 5 procent CO₂.

Abstract

Actinotignum spp. are facultative anaerobic and CO₂-requiring gram-positive coccoid rods and may not always be detected using routine urine culture methods. To investigate whether this results into an underestimation of the occurrence of *Actinotignum* spp. as a causative agent of urinary tract infections, the detection rates of *Actinotignum* spp. in urine samples in Dutch medical microbiological laboratories (MMLs) were compared. From the national surveillance system for antimicrobial resistance (ISIS-AR) database, the first urinary isolate per patient per year in 2019-2021 was selected for *Actinotignum* spp. and, as reference, the first *Escherichia coli*. The mean detection ratio was 7.5 (range 0-41.3) *Actinotignum* spp. per 1,000 *E. coli* and increased per year. Eleven of the 41 (27 percent) MMLs had a detection rate lower than 1 and sixteen (39 percent) detected *Actinotignum* spp. more often than the mean. The highest ratios (above 20 percent)

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Centrum Infectieziektebestrijding (CIb), Bilthoven, dr. C.C.H. Wielders, epidemioloog; dr. A.F. Schoffelen, internist-infectioloog; dr. D.W. Notermans, arts-microbioloog; prof. dr. E.J. Kuijper, arts-microbioloog; dr. ir. W. Altorf-van der Kuil, epidemioloog. Amsterdam Universitair Medisch Centrum, afdeling Medische Microbiologie, Amsterdam, dr. D.W. Notermans, arts-microbioloog. Leiden Universitair Medisch Centrum, afdeling Medische Microbiologie, Leiden, prof. dr. E.J. Kuijper, arts-microbioloog. Eurofins Clinical Diagnostics, Alrijne Ziekenhuis, afdeling Medische Microbiologie, Leiden-Leiderdorp, dr. M.A. Leversteijn-van Hall, arts-microbioloog. Maastad Ziekenhuis, afdeling Medische Microbiologie, Rotterdam, dr. S. Dinant, arts-microbioloog. Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoriumdiagnostiek (SKML), dr. S. Dinant, arts-microbioloog. Correspondentieadres: dr. C.C.H. Wielders (lieke.wielders@rivm.nl).

were found for men aged older than 70 years and for academic MMLs. Questionnaires were sent out to obtain information on the culture methods used. A higher detection rate was associated with incubation of urines on blood-enriched media under 5 percent CO₂ for 48 hours, either routinely or on indication of a positive Gram stain (leucocytes in combination with gram positive rods).

Inleiding

Actinotignum spp. (tot 2015 *Actinobaculum* genaamd) omvat drie verschillende species: *Actinotignum murinale*, *Actinotignum sanguinis* en *Actinotignum schaalii* [1,2]. *A. schaalii* veroorzaakt van deze species de meeste infecties, voornamelijk ongecompliceerde UWI's, maar soms ook invasieve infecties, zoals urosepsis, spondylodiscitis of endocarditis [1-6]. *Actinotignum* spp. zijn kleine, facultatief anaerobe, grampositieve staafjes. Voor detectie van de kleine grijze kolonies is ten minste 48 uur incubatie bij 5 procent CO₂ op bloedrijke kweekmedia noodzakelijk. Urinedipstickresultaten zijn negatief omdat het enzym nitraatreductase ontbreekt [1,2]. Met een in de routine veel gebruikte kweekmethode, namelijk aerobe incubatie op niet-bloedhoudend medium, wordt *Actinotignum* spp. maar zelden als verwekker van UWI gedetecteerd [1-4].

A. schaalii kan worden beschouwd als een opportunistische ziekteverwekker. Risicofactoren zijn gevorderde leeftijd (ouder dan 60 jaar), urologische problemen zoals incontinentie, katheterisatie, blaas- en prostaatkanker, benigne prostaathyperplasie, nierstenen, chronisch nierfalen, urethrale stenose, en luiers bij kleine kinderen [1-12]. Hoewel gedacht wordt dat *Actinotignum* spp. vaker voorkomt bij mannen dan bij vrouwen, is dit niet eenduidig in studies bevestigd: de man-vrouwverhouding varieert van 2:5 tot 5:1 [1-5,7-12].

Voor *A. schaalii* zijn geen specifieke EUCAST-breekpunten beschikbaar. Op basis van de literatuur blijkt *A. schaalii* vaak resistent tegen trimethoprim, cotrimoxazol en ciprofloxacin [1,2,4-7,13]. Voor deze verwekker is de empirische behandeling voor patiënten met een UWI met tekenen van weefselinvasie (eerste keuze ciprofloxacin, derde keuze cotrimoxazol) volgens de Nederlandse richtlijnen [14,15] dan ook niet adequaat [2,8]. De behandeling met deze middelen kan leiden tot een recidiverende infectie of

gecompliceerd verloop. *A. schaalii* is gevoelig voor bètalactam-antibiotica zoals amoxicilline en cefalosporines [2,4-7,12].

Tot dusver zijn geen gegevens op populatieniveau bekend over UWI's veroorzaakt door *Actinotignum* spp. Enkele studies op basis van routinematig afgenomen urinemonsters rapporteerden de detectie van *A. schaalii* in 0,6 tot 2,5 procent van alle positieve urinekweken, terwijl middels PCR in 16 procent van de urinemonsters *A. schaalii*-DNA werd aangetoond [7,10,16]. Het kan echter moeilijk zijn om uitsluitend op basis van een urinekweek onderscheid te maken tussen kolonisatie en infectie, aangezien asymptomatische *A. schaalii*-bacteriurie bij 10 tot 20 procent van de patiënten voorkomt [1,3,7]. Voor bacteriëmie veroorzaakt door *A. schaalii* zijn incidenties van 6,8 en 11 per miljoen inwoners per jaar gerapporteerd in respectievelijk Denemarken [11] en Zuid-Zweden [4]. De aanleiding voor dit onderzoek was de hypothese dat het voorkomen van *Actinotignum* spp. als verwekker van een UWI mogelijk wordt onderschat bij gebruik van routinediagnostiek. Om deze hypothese te toetsen werd de variatie in de detectiegraad van *Actinotignum* spp. in urinemonsters tussen de Nederlandse MML's onderzocht, werden (patiënt)-karakteristieken bekeken en werd bekeken of er een trend is over de tijd. Vervolgens werd onderzocht of er een associatie was tussen gebruikte kweekmethoden en de detectiegraad.

Methoden

De database van het Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem - Antibiotica Resistentie (ISIS-AR) [17], waarin deelnemende MML's gegevens verstrekken over alle positieve kweken uit medische routinediagnostiek waarbij een antibiogram is uitgevoerd, werd doorzocht. Alle eerste *Actinotignum* spp.-isolaten uit urinekweken per patiënt per jaar werden geïncubeerd.

Voor de analyse van het aantal detecties van *Actinotignum* spp. per MML werden data geïncubeerd van urinemonsters afgenomen tussen januari 2019 en december 2021. Omdat het totaal aantal afgenomen urinekweken per MML niet bekend is in ISIS-AR, werd voor dezelfde periode het totaal aantal eerste urinaire *Escherichia coli*-isolaten per patiënt per jaar in een MML gebruikt als referentie, met als aanname dat dit aantal (in een ongeveer vaste verhouding) repre-

sentatief is voor het aantal urinekweken dat is ingezet. Voor deze analyse waren data van 41 van de 46 deelnemende MML's beschikbaar.

Om de trend in *Actinotignum* spp.-detecties over de tijd te onderzoeken werd een langere periode geanalyseerd, tussen januari 2010 en december 2021, van 23 MML's met data beschikbaar gedurende deze gehele periode.

Om inzicht te krijgen in onderliggende oorzaken van de variatie in detectiegraad tussen MML's werd in de zomer van 2021 een digitale vragenlijst verspreid onder de 46 aan ISIS-AR deelnemende MML's. Hierin werd gevraagd naar de routinematige kweekmethoden van urinemonsters wat betreft incubatieduur, milieu (aeroob, anaeroob, 5 procent CO₂), onderscheid in toegepaste kweekmethode op basis van patiëntengroep, klinische vraagstelling of naar aanleiding van de uitslag van een grampreparaat, en naar de standaardbepaling van een antibiogram bij *Actinotignum* spp. In aanvulling hierop werden de 'standard operating procedures' (SOP's) over urinekweken opgevraagd bij negen MML's met een relatief hoge detectiegraad (zie *figuur 1*): alle vijf academische MML's, drie MML's die onder meer een topklinisch ziekenhuis bedienen en het enige eerstelijns MML met een gemiddelde detectieratio, met als doel gemeenschappelijke factoren te identificeren die mogelijk

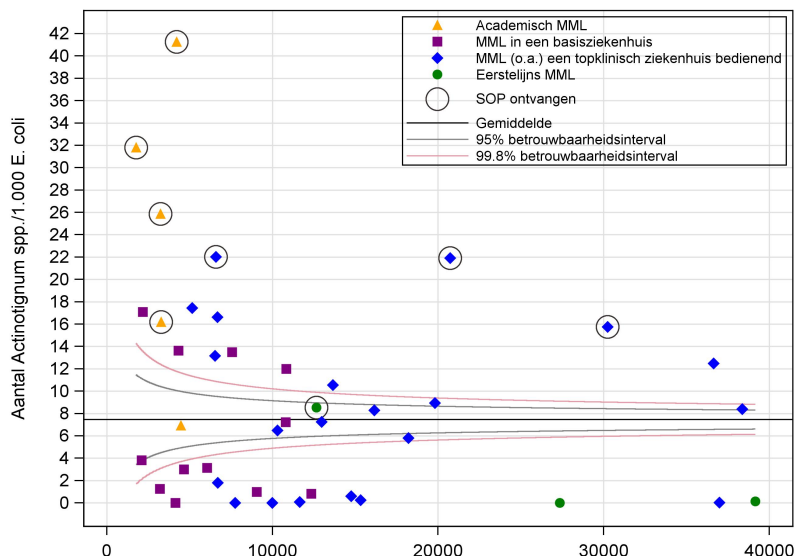
bijdragen aan een hoge detectieratio van *Actinotignum* spp.

Statistische analyse

Het aantal *Actinotignum* spp. werd berekend met de ratio per 1.000 *E. coli* (hierna detectieratio genoemd). Tevens werd de gemiddelde en mediane detectieratio per MML berekend met standaarddeviatie (SD) en interkwartielafstand (IQR). MML's werden ingedeeld als MML met een hoge (> 3 SD boven gemiddelde), gemiddelde (gemiddelde $\pm$ 3 SD) of lage (> 3 SD onder gemiddelde) detectieratio. Detectieratio's met 95 procent betrouwbaarheidsinterval (95 procent BI) werden bepaald voor de karakteristieke jaar, de combinatie van geslacht met leeftijdsgroep (0-19, 20-49, 50-70 en boven de 70 jaar) en type MML (academisch, topklinisch, basisziekenhuis, eerstelijns) met behulp van Poisson-regressie. Lineaire regressie werd uitgevoerd voor de trend over tijd.

Voor elk item van de vragenlijst werden oddsratio's (OR's) met 95 procent BI berekend voor MML's met een hoge/gemiddelde detectieratio tezamen, ten opzichte van MML's met een lage detectieratio. Ten slotte werd onderzocht wat de gemeenschappelijke factoren uit de SOP's waren. De data werden geanalyseerd met SAS versie 9.4 (SAS Institute, Inc.).

Figuur 1. Funnelplot van het aantal *Actinotignum* spp.-isolaten per 1.000 *E. coli*-isolaten in urinemonsters per type MML voor de periode 2019-2021 in ISIS-AR, data van 41 MML's.



Elk symbool representeert een MML, de zwarte horizontale lijn is het gemiddeld aantal *Actinotignum* spp. per 1.000 *E. coli*, de grijze en rode trechter geven respectievelijk het 95 procent en 99,8 procent betrouwbaarheidsinterval aan. Van de grijs omcirkelde MML's werd de SOP voor urinekweken ontvangen.

Resultaten

Variatie in detectieratio, karakteristieken en trend over tijd

In totaal werden 3.872 *Actinotignum* spp.-isolaten (7,5 per 1.000 *E. coli*) gedetecteerd tussen 2019 en 2021 (*A. schaalii* n = 2.664, *Actinotignum* spp. n = 998, *A. sanguinis* n = 207, *A. urinale* n = 3). Tussen de afzonderlijke MML's werden grote verschillen gevonden in detectieratio, met een range van 0 tot 41,3 (zie *figuur 1*), een gemiddelde van 9,4 (SD 9,5) en een mediaan van 7,2 (IQR 1,0-13,6). Elf (27 procent) MML's hadden een detectieratio van < 1 *Actinotignum* spp. per 1.000 *E. coli* waarvan vier geen enkele *Actinotignum* spp. detecteerden. Zestien (39 procent) MML's detecteerden *Actinotignum* spp. statistisch significant vaker dan het totale gemiddelde. De drie MML's met

de hoogste detectieratio waren academische MML's. Twee van de drie hoogvolume eerstelijns MML's detecteerden *Actinotignum* spp. nooit. MML's die basis- en topklinische ziekenhuizen bedienen vertonen grote variatie in detectieratio.

Van alle urinekweken met *Actinotignum* spp. werd 65 procent vastgesteld bij mannen, vergeleken met 24 procent bij *E. coli*. *Actinotignum* spp. werd het vaakst gedetecteerd bij mannen ouder dan 70 jaar en door academische MML's (zie *tabel 1*).

De detectie van *Actinotignum* spp. is door de jaren heen sterk toegenomen, voornamelijk sinds 2018: een jaarlijkse stijging van 0,3 *Actinotignum* spp. per 1.000 *E. coli* in 2010 naar 11,0 in 2021 (R^2 0,84 (84 procent verklaarde variantie); $p < 0.0001$) (zie *figuur 2*).

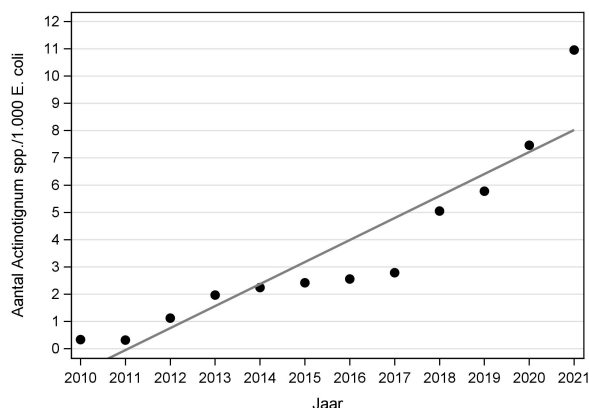
Tabel 1. Het aantal *Actinotignum* spp., *E. coli*, en *Actinotignum* spp. per 1.000 *E. coli* (detectieratio) met 95 procent betrouwbaarheidsinterval opgesplitst naar verschillende karakteristieken, data uit ISIS-AR van 41 MML's.

Karakteristiek	Aantal <i>Actinotignum</i> spp. (N = 3.872)	Aantal <i>E. coli</i> (N = 518.502)	Aantal <i>Actinotignum</i> spp. per 1.000 <i>E. coli</i>	95 procent BI
Jaar				
2019	862	165.230	5,2	4,9-5,6
2020	1.282	176.392	7,3	6,9-7,7
2021	1.728	176.880	9,8	9,3-10,2
Combinatie geslacht en leeftijd^a				
Man - 0-19 jaar	59	5.274	11,2	8,7-14,4
Man - 20-49 jaar	68	12.174	5,6	4,4-7,1
Man - 50-70 jaar	621	42.219	14,7	13,6-15,9
Man - > 70 jaar	1.769	64.767	27,3	26,1-28,6
Vrouw - 0-19 jaar	36	44.248	0,8	0,6-1,1
Vrouw - 20-49 jaar	69	65.815	1,0	0,8-1,3
Vrouw - 50-70 jaar	234	109.837	2,1	1,9-2,4
Vrouw - > 70 jaar	1.016	174.150	5,8	5,5-6,2
Type MML				
Eerstelijns MML (n = 3)	114	79.157	1,4	1,2-1,7
MML in een basisziekenhuis (n = 12)	470	77.235	6,1	5,6-8,7
MML (o.a.) een topklinisch ziekenhuis bedienend (n = 21)	2.890	345.138	8,4	5,6-6,7
Academisch MML (n = 5)	398	16.972	23,5	21,3-25,9

95 procent BI: 95 procent betrouwbaarheidsinterval;

a: Voor 18 *E. coli*-isolaten is het geslacht onbekend.

Figuur 2. Trend over tijd in het gemiddeld aantal *Actinotignum* spp. per 1.000 *E. coli* in ISIS-AR op basis van data van 23 MML's voor de periode 2010-2021.



De grijze diagonale lijn is de regressielijn (R^2 0,84 (84 procent verklaarde variantie); $p < 0.0001$).

Associatie tussen kweekmethoden en detectieratio

De vragenlijst werd ingevuld door 36/46 (78 procent) MML's. Voor 32 MML's waren data in ISIS-AR uit de periode 2019 tot 2021 beschikbaar, zodat de associatie tussen kweekmethoden en de detectieratio onderzocht kon worden. De incubatieduur was niet verschillend tussen MML's met hoge/gemiddelde en lage detectieratio's (zie *figuur 3a*, pagina 76). MML's met een hoge/gemiddelde detectieratio voerden vaker standaard anaerobe en/of onder 5 procent CO_2 -incubatie uit (43 procent hoog/gemiddeld versus 9 procent laag; OR 7,5 (95 procent BI 0,8-69,7); zie *figuur 3b*), maar dit was niet statistisch significant. Aanpassing van de kweekmethode op basis van het grampreparaat werd vaker gedaan door MML's met een hoge/gemiddelde detectieratio (67 procent hoog/gemiddeld versus 27 procent laag; OR 5,3 (95 procent BI 1,1-26,6); zie *figuur 3c*), net als het standaard bepalen van een antibiogram voor *Actinotignum* spp. (95 procent hoog/gemiddeld versus 55 procent laag; OR 16,7 (95 procent BI 1,6-171,8); zie *figuur 3d*).

SOP's werden ontvangen van acht van de negen MML's, alle met een hoge detectieratio (vier academische MML's, drie topklinische MML's en één eerstelijns MML; zie *figuur 1*). Voor determinatie gebruikten zes MML's malditof (Bruker, Bremen, Duitsland) en twee VITEK® MS (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Frankrijk). In zes van de acht MML's

wordt standaard een grampreparaat gemaakt bij urinemonsters, één van de acht doet dit alleen standaard bij steriel verkregen urine en één alleen bij eenmalige katheterisatie. Incubatie op bloedhoudend medium wordt in zes van de acht MML's altijd gedaan, en in twee van de acht MML's alleen indien het grampreparaat veel grampositieve staven heeft en bij leukocyturie. Incubatie bij 5 procent CO_2 wordt ingezet bij alle urinekweken (vijf MML's) of indien na één dag nog geen groei is, en/of op basis van het grampreparaat, en/of op grond van klinische bevindingen (drie MML's). Anaerobe incubatie wordt daarentegen door alle MML's pas ingezet op basis van het grampreparaat en/of geen groei na één dag.

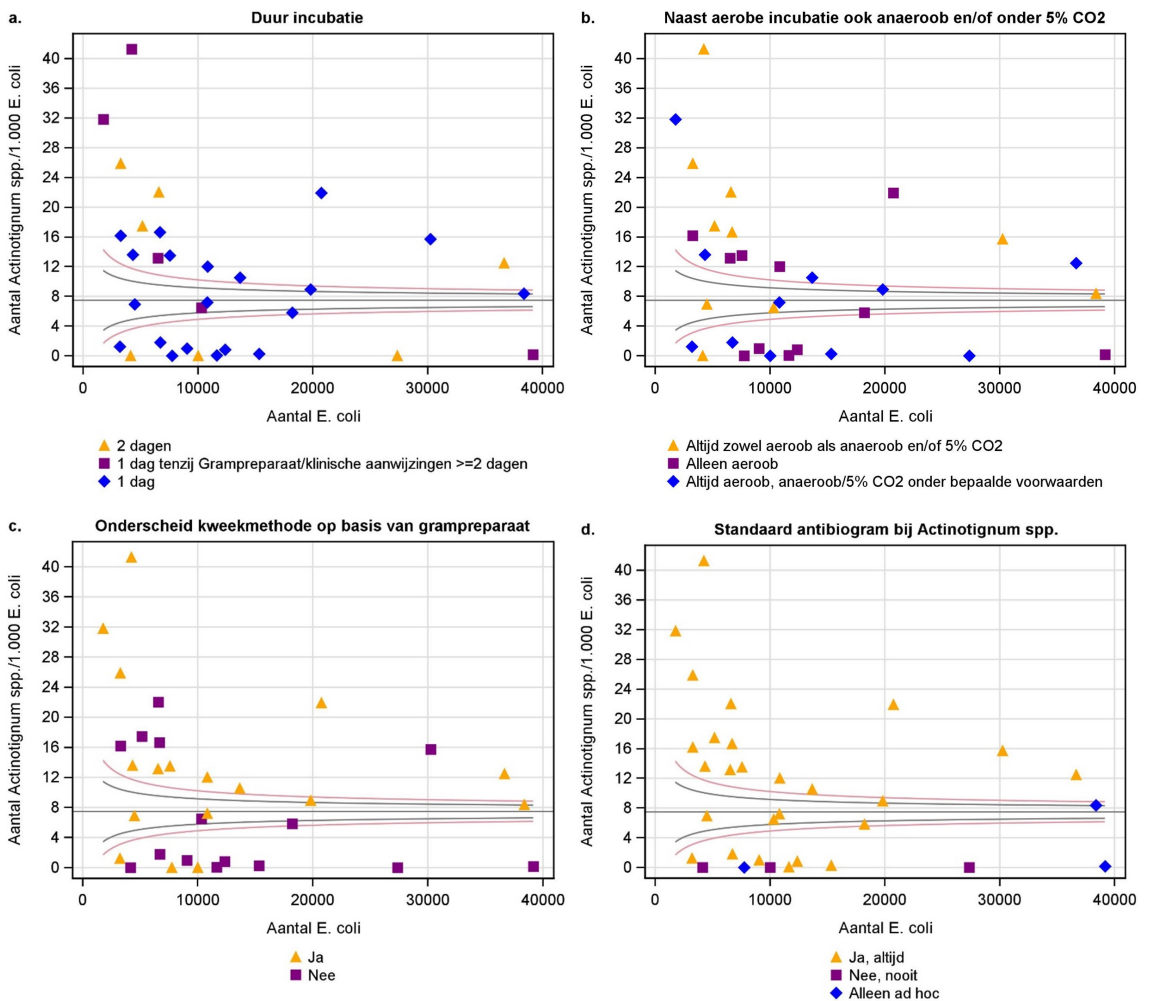
Discussie

In deze studie naar de detectie van *Actinotignum* spp. in routinematig afgenomen en gekweekte urinemonsters in Nederlandse MML's werden grote, statistisch significante verschillen gevonden tussen MML's. De hoogste detectieratio's (meer dan 20 *Actinotignum* spp. per 1.000 *E. coli*) werden gevonden bij oudere mannen (ouder dan 70 jaar) en in academische MML's. Factoren die samenhangen met een hoge/gemiddelde detectieratio waren een standaard grampreparaat met aanpassing van de kweekmethode op basis van de resultaten daarvan, en incubatie onder 5 procent CO_2 op bloedhoudend medium. De detectieratio nam significant toe over de tijd met de sterkste stijging vanaf 2018.

In de literatuur zijn verschillende aanbevelingen gedaan voor de optimale *A. schaalii*-detectie [2,6,10,18], die grotendeels overeenkomen met onze bevindingen. Het meest optimale scenario lijkt het standaard of op basis van een positief grampreparaat incuberen van urines op bloedhoudend medium onder 5 procent CO_2 gedurende 48 uur.

Het belang van een routinematig grampreparaat en incubatie onder 5 procent CO_2 op bloedhoudend medium werd ook geconcludeerd uit een vragenlijstonderzoek van Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoriumdiagnostiek (SKML) onder deelnemende MML's aan de bacteriologierondzending 2018.2 [19]. Deze rondzending bevatte een *A. schaalii*-isolaat als kwaliteitscontrole en deze werd slechts door 28 van de 56 (50 procent) MML's herkend (QC+), waarbij academische MML's vaker QC+ waren dan MML's in perifere ziekenhuizen of eerstelijns MML's (respectievelijk 85, 45 en 33 procent). Een routinematig

Figuur 3. Funnelplots van het aantal *Actinotignum* spp.-isolaten per 1.000 *E. coli* in urinemonsters per type MML weergegeven naar duur van de incubatie (a), routinematig naast aerobe incubatie ook anaeroob en/of onder 5 procent CO₂ (b), onderscheid in de toegepaste kweekmethode op basis van het grampreparaat (c) en het standaard bepalen van een antibiogram indien *Actinotignum* spp. wordt geïdentificeerd (d) voor de periode 2019-2021 in ISIS-AR op basis van gegevens van 32 MML's met een ingevulde vragenlijst. Elk symbool representeert een MML, de zwarte horizontale lijn is het gemiddelde aantal *Actinotignum* spp. per 1.000 *E. coli*, de grijze en rode trechter geven respectievelijk het 95 procent en 99,8 procent betrouwbaarheids-interval aan.



grampreparaat werd door 79 procent van de QC+ MML's gedaan versus 39 procent QC- en incubatie onder 5 procent CO₂ op bloedhoudend medium door 46 procent QC+ versus 9 procent QC-.

In de ISIS-AR-data komt *Actinotignum* spp. vaker voor in urinekweken bij mannen. Met de huidige studieopzet kan echter niet met zekerheid geconcludeerd worden dat dit pathogeen daadwerkelijk vaker bij mannen een infectie veroorzaakt. Wanneer bij oudere mannen met UWI selectief de kweekmethoden aangepast worden, waardoor *Actinotignum* spp. vaker gedetecteerd wordt, kan dit leiden tot selectiebias richting een schijnbaar hogere prevalentie. Maar hoewel in enkele SOP's werd genoemd dat de kweekmethoden aangepast worden op basis van klinische gegevens, werd nergens expliciet benoemd dat er op een andere manier gekweekt moest worden wanneer de patiënt een oudere man was. Een andere mogelijke reden voor het vaker detecteren van *Actinotignum* spp. bij mannen zou kunnen zijn dat bij vrouwen vaker mengflora wordt gekweekt waarbij de *Actinotignum* spp. dan eerder als contaminant wordt geïnterpreteerd door de analist en daarmee niet wordt uitgewerkt en gerapporteerd.

Verder hadden de academische MML's de hoogste detectieratio's. Mogelijk spelen verschillen in patiëntenpopulatie per type laboratorium hierin een rol. De patiëntenpopulaties van academische MML's verschillen waarschijnlijk qua leeftijd en urologische pathologie van die van niet-academische en eerstelijns MML's. Maar ook tussen academische MML's onderling bestonden relevante verschillen. Vermoedelijk spelen er dus ook andere factoren dan de patiëntenpopulatie een rol in de hogere detectieratio van academische MML's, zoals bijvoorbeeld minder focus op hoog volume en meer op het detecteren van bijzonderheden.

Een beperking van ISIS-AR is dat de database alleen isolaten bevat waarvan een antibiogram bepaald is. Wanneer een laboratorium niet standaard een antibiogram uitvoert, bijvoorbeeld omdat er voor *Actinotignum* spp. geen EUCAST-breekpunten beschikbaar zijn, zijn niet alle *Actinotignum* spp.-isolaten bij ISIS-AR bekend. Dit kan een reden zijn voor een lage gemeten detectieratio in het huidige onderzoek. Uit *figuur 3d* blijkt echter dat het grootste deel (81 procent) van de MML's wel standaard een antibiogram bepaalt. Ook is het, door de beperkte beschikbaarheid van gegevens over patiëntkarakteristieken in ISIS-AR, lastig onderscheid te

maken tussen klinisch relevante groei van *Actinotignum* spp. en mogelijke kolonisatie. Voor toekomstige studies is het daarom aan te bevelen uitgebreidere klinische en patiëntkarakteristieken te verzamelen.

De gevonden stijgende trend over de tijd was ook aanwezig wanneer de analyse werd herhaald met bloedkweken (data niet getoond) en werd tussen 2010 en 2014 in Denemarken gevonden in een studie naar *A. schaalii*-bloedkweekisolaten [11]. Het is lastig te bepalen of er in Nederland sprake is van een daadwerkelijke toename in de prevalentie of dat hogere alertheid, betere diagnostiek en/of veranderingen in routinekweek- en determinatiemethoden hieraan ten grondslag liggen. De sterk stijgende trend vanaf 2018 suggereert dat de aanwezigheid van *A. schaalii* in de SKML-rondzending in 2018 een positieve rol heeft gespeeld in de toegenomen detectie. Door enkele vertegenwoordigers van de MML's werd aangegeven dat training van analisten op detectie *Actinotignum* spp. in hun laboratoria een belangrijke bijdrage heeft geleverd aan een verhoogde detectiefrequentie [3]. Automatisering in het laboratorium en de invoering van de malditof zijn in de literatuur eveneens als mogelijke verklaringen genoemd [4,11,20,21]. Bank et al. concludeerden uit hun studieresultaten dat de introductie van de malditof tot een meer dan tweevoudige stijging in de identificatie van *A. schaalii* heeft geleid in bloedkweekisolaten in Denemarken [11].

Concluderend zijn er grote verschillen tussen Nederlandse MML's in de detectie van *Actinotignum* spp. De detectieratio is vooral de afgelopen jaren toegenomen. Het standaard of op basis van een positief grampreparaat incuberen van urines op bloedhoudend medium onder 5 procent CO₂ gedurende 48 uur is geassocieerd met een hoge detectieratio. Wanneer dit niet mogelijk is, dan is speciale aandacht nodig voor patiënten met falen op behandeling met trimethoprim, cotrimoxazol of ciprofloxacine of onverklaarde chronische UWI, bij oudere patiënten met onderliggende urologische problemen en bij leukocyturie met een negatieve urinedipstick.

Referenties

1. Cattoir V. Actinobaculum schaalii: review of an emerging uropathogen. J Infect. 2012;64(3):260-7.
2. Lotte R, Lotte L, Ruimy R. Actinotignum schaalii (formerly Actinobaculum

Leden van de ISIS-AR-studiegroep (alfabetisch op plaatsnaam)

- J.W.T. Cohen Stuart, Noordwest Ziekenhuisgroep, afdeling Medische Microbiologie, Alkmaar
- D.C. Melles, Meander MC, afdeling Medische Microbiologie, Amersfoort
- K. van Dijk, Amsterdam UMC, Universiteit van Amsterdam, afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Amsterdam Infection and Immunity Institute, Amsterdam
- A. Alzubaidy, Atalmedial, MDCA BV Medische Microbiologie, Amsterdam
- M. Scholing, OLVG Lab BV, afdeling Medische Microbiologie, Amsterdam
- S.D. Kuil, Streeklaboratorium Amsterdam - GGD, Amsterdam
- G.J. Blaauw, Gelre ziekenhuizen, afdeling Medische Microbiologie, Apeldoorn
- ISIS-AR Projectteam: W. Altorf-van der Kuil, S.M. Bierman, S.C. de Greeff, S.R. Groenendijk, R. Hertroys, E.J. Kuijper, N. Marchal, J.C.M. Monen, D.W. Notermans, J. Polman, W.J. van den Reek, A.F. Schoffelen, C.C.H. Wielders, B.J. de Wit, R.E. Zoetigheid, Centrum voor Infectieziektebestrijding (CIb), Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven
- W. van den Bijllaardt, Microvida locatie Amphibia, afdeling Medische Microbiologie, Breda
- E.M. Kraan, IJssellandziekenhuis, afdeling Medische Microbiologie, Capelle a/d IJssel
- M.B. Haeseker, ReinierHaga Medical Diagnostic Centre, Department of Medical Microbiology, Delft
- J.M. da Silva, Deventer Ziekenhuis, afdeling Medische Microbiologie, Deventer
- E. de Jong, Slingeland Ziekenhuis, afdeling Medische Microbiologie, Doetinchem
- B. Maraha, Regionaal Laboratorium Medische Microbiologie, afdeling Medische Microbiologie, Dordrecht
- A.J. van Griethuysen, Ziekenhuis Gelderse Vallei, afdeling Medische Microbiologie, Ede
- M. den Reijer, Star-SHL, Etten-Leur
- B.B. Wintermans, Admiraal De Ruyter Ziekenhuis, Laboratorium voor Medische Microbiologie, Goes
- M.J.C.A. van Trijp, Groene Hart Ziekenhuis, Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Gouda
- M. Wong, HagaZiekenhuis, Medisch Microbiologisch Laboratorium, 's-Gravenhage
- A.E. Muller, MC Haaglanden Westeinde, afdeling Medische Microbiologie, 's-Gravenhage
- A. Ott, Certe, Medische Microbiologie Groningen|Drenthe, Groningen
- M. Lokate, UMC Groningen, Medische Microbiologie, Groningen
- E. Bathoorn, UMC Groningen, Medische Microbiologie, Groningen
- J. Sinnige, Streeklab Haarlem, Haarlem
- D.C. Melles, Ziekenhuis St Jansdal, afdeling Medische Microbiologie, Harderwijk
- W. Silvis, Laboratorium voor Medische Microbiologie Twente/Achterhoek, Hengelo
- N.H. Renders, Jeroen Bosch Ziekenhuis, Laboratorium Medische Microbiologie, 's-Hertogenbosch
- L.J. Bakker, Centraal Bacteriologisch en Serologisch Laboratorium, afdeling Medische Microbiologie, Hilversum
- J.W. Dorigo-Zetsma, Centraal Bacteriologisch en Serologisch Laboratorium, afdeling Medische Microbiologie, Hilversum
- K. Waar, Certe, Medische microbiologie Friesland|NOP, Leeuwarden
- M.T. van der Beek, LUMC, afdeling Medische Microbiologie, Leiden
- M.A. Leversteijn-van Hall, Eurofins Clinical Diagnostics, Alrijne Ziekenhuis, afdeling Medische Microbiologie, Leiden-Leiderdorp
- S.P. van Mens, Maastricht UMC+, afdeling Medische Microbiologie, Maastricht
- E. Schaftenaar, St. Antonius Ziekenhuis, Medische Microbiologie en Immunologie, Nieuwegein
- M.H. Nabuurs-Franssen, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, afdeling Medische Microbiologie, Nijmegen
- I. Maat, RadboudUMC, afdeling Medische Microbiologie, Nijmegen
- B.M.W. Dieren, Bravis ziekenhuis, locatie Roosendaal, afdeling Medische Microbiologie, Roosendaal
- L.G.M. Bode, Erasmus MC, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, Rotterdam
- D.S.Y. Ong, Franciscus Gasthuis en Vlietland, afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Rotterdam
- M. van Rijn, Ikazia Ziekenhuis, Laboratorium voor Medische Microbiologie en Infectieziekten, Rotterdam
- S. Dinant, Maasstad Ziekenhuis, afdeling Medische Microbiologie, Rotterdam
- O. Pontesilli, Maasstad Ziekenhuis, afdeling Medische Microbiologie, Rotterdam
- D.W. van Dam, Zuyderland MC, afdeling Medische Microbiologie, Sittard-Geleen
- E.I.G.B. de Brauer, Zuyderland MC, afdeling Medische Microbiologie, Sittard-Geleen
- R.G. Bentvelsen, Microvida locatie ZorgSaam, afdeling Medische Microbiologie, Terneuzen
- A.G.M. Buiting, Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid, afdeling Medische Microbiologie, Tilburg
- A.L.M. Vlek, Diaconessenhuis, afdeling Medische Microbiologie, Utrecht
- M. de Graaf, Saltro, afdeling Medische Microbiologie, Utrecht
- A. Troelstra, UMC Utrecht, afdeling Medische Microbiologie, Utrecht
- A.R. Jansz, Eurofins-PAMM, Laboratorium voor Medische Microbiologie, Veldhoven
- M.P.A. van Meer, Ziekenhuis Rijnstate, Medisch Microbiologisch en Immunologisch Laboratorium, Velp
- J. de Vries, VieCuri, afdeling Medische Microbiologie, Venlo
- C. Oliveira dos Santos, Isala, Laboratorium voor Medische Microbiologie en Infectieziekten, Zwolle

(vervolg referenties)

- schaalii): a newly recognized pathogen-review of the literature. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(1):28-36.
3. Tschudin-Sutter S, Frei R, Weisser M, Goldenberger D, Widmer AF. *Actinobaculum schaalii* - invasive pathogen or innocent bystander? A retrospective observational study. *BMC Infect Dis.* 2011;11:289.
4. Pedersen H, Senneby E, Rasmussen M. Clinical and microbiological features of *Actinotignum bacteremia*: a retrospective observational study of 57 cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36(5):791-6.
5. Nakaoka Y, Kitagawa H, Kitano H, et al. Clinical characteristics of *Actinotignum schaalii* bacteremia in a Japanese tertiary hospital. *Anaerobe.* 2022;77:102513.
6. Sturm PD, Van Eijk J, Veltman S, Meuleman E, Schulin T. Urosepsis with *Actinobaculum schaalii* and *Aerococcus urinae*. *J Clin Microbiol.* 2006;44(2):652-4.
7. Nielsen HL, Soby KM, Christensen JJ, Prag J. *Actinobaculum schaalii*: a common cause of urinary tract infection in the elderly population. Bacteriological and clinical characteristics. *Scand J Infect Dis.* 2010;42(1):43-7.
8. Zimmermann P, Berlinger L, Liniger B, et al. *Actinobaculum schaalii* an emerging pediatric pathogen? *BMC Infect Dis.* 2012;12:201.
9. Andersen LB, Bank S, Hertz B, Soby KM, Prag J. *Actinobaculum schaalii*, a cause of urinary tract infections in children? *Acta Paediatr.* 2012;101(5):e232-4.
10. Lotte L, Lotte R, Durand M, et al. Infections related to *Actinotignum schaalii* (formerly *Actinobaculum schaalii*): a 3-year prospective observational study on 50 cases. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(4):388-90.
11. Bank S, Soby KM, Kristensen LH, Voldstedlund M, Prag J. A validation of the Danish microbiology database (MiBa) and incidence rate of *Actinotignum schaalii* (*Actinobaculum schaalii*) bacteraemia in Denmark. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(12):1097 e1-4.
12. Sandlund J, Glimaker M, Svahn A, Brauner A. Bacteraemia caused by *Actinobaculum schaalii*: An overlooked pathogen? *Scand J Infect Dis.* 2014;46(8):605-8.
13. Cattoir V, Varca A, Greub G, et al. In vitro susceptibility of *Actinobaculum schaalii* to 12 antimicrobial agents and molecular analysis of fluoroquinolone resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(12):2514-7.
14. Bourma M, Geerlings SE, Klinkhamer S, et al. NHG-Standaard Urineweginfecties (M05). Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG); 2020. https://richtlijnen.nhg.org/files/pdf/97_Urineweginfecties_april-2020.pdf.
15. Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB). Optimization of the antibiotic policy in the Netherlands: SWAB guidelines for antimicrobial therapy of urinary tract infections in adults. Leiden: SWAB; 2020. <https://swab.nl/nl/exec/file/download/148>.
16. Bank S, Jensen A, Hansen TM, Soby KM, Prag J. *Actinobaculum schaalii*, a common uropathogen in elderly patients, Denmark. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(1):76-80.
17. Altorf-van der Kuil W, Schoffelen AF, de Greeff SC, et al. National laboratory-based surveillance system for antimicrobial resistance: a successful tool to support the control of antimicrobial resistance in the Netherlands. *Euro Surveill.* 2017;22(46).
18. Bank S, Cattoir V, Lienhard R, et al. Recommendations for optimal detection and identification of *Actinobaculum schaalii* in urine. *APMIS.* 2014;122(10):1043-4.
19. Dinant S, Schölin T, Sturm P. Methodes van inzetten van urinekweken in NL (labs die deelnemen aan SKML rondzending bacteriologie). Werkgroep Algemene Medische Microbiologie (WAMM) bijeenkomst 17-06-2019. <https://www.nvmm.nl/media/2860/20190617-wamm-skml-urinekweken-dinant.pdf>.
20. Prigent G, Perillaud C, Amara M, et al. *Actinobaculum schaalii*: A truly emerging pathogen?: *Actinobaculum schaalii*: un pathogene reellement emergent? *New Microbes New Infect.* 2016;11:8-16.
21. Klein S, Nurjadi D, Horner S, et al. Significant increase in cultivation of *Gardnerella vaginalis*, *Alloscardovia omnicolens*, *Actinotignum schaalii*, and *Actinomyces* spp. in urine samples with total laboratory automation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(7):1305-11.