



Huid- en wekedeleninfecties door niet-tuberculeuze mycobacteriën

W. Peeters¹, C.I.A. van Houdt², L. Kurver¹, R. van Crevel³, J.E.M. de Steenwinkel⁴, J. van Ingen⁵, A. van Laarhoven³, H.I. Bax⁶, C.L.M. van Hees^{7*}, J.M.P.A. van den Reek^{8*}

De incidentie van huid- en wekedeleninfecties door niet-tuberculeuze mycobacteriën neemt wereldwijd toe. Deze infecties worden vaak voorafgegaan door trauma, een chirurgische ingreep of inoculatie anderszins, en gaan vaak gepaard met een verminderde afweer. Identificatie van de veroorzakende mycobacteriële species en de bijbehorende gevoeligheid zijn essentieel om tot een gericht antibioticisch behandelplan te komen, waarbij tevens chirurgische nettoyage geïndiceerd kan zijn. Als laesies onder behandeling uitbreiden, dient antibioticisch falen te worden onderscheiden van een hyperinflammatoire respons waarbij anti-inflammatoire therapie geïndiceerd kan zijn. Onderzoekers van het Radboudumc en Erasmus MC zijn recent gezamenlijk een studie gestart naar de pathofysiologie van huid- en wekedeleninfecties door niet-tuberculeuze mycobacteriën. Het doel is om het klinisch falen beter te begrijpen en daarmee op tijd een juiste behandeling te kunnen instellen.

INLEIDING

Tot de niet-tuberculeuze mycobacteriën (NTM) behoren alle mycobacteriën uitgezonderd *Mycobacterium tuberculosis* complex, de veroorzaker van tuberculose, en *Mycobacterium leprae*, de veroorzaker van lepra. Er zijn inmiddels meer dan 200 verschillende NTM-species geïdentificeerd, die rijkelijk aanwezig zijn in de omgeving van de mens. [1] Infecties door NTM worden dan ook gerapporteerd in vrijwel alle delen van de wereld. De meeste NTM zijn typische opportunisten die voornamelijk infecties veroorzaken bij patiënten met een gestoorde systemische immuniteit en/of anatomische veranderingen zoals een verstoorde huidbarrière bij huid- en weke delen infecties (skin and soft tissue infections, SSTI's). [2] NTM veroorzaken voornamelijk pulmonale infecties, en de incidentie hiervan is in veel ontwikkelde landen hoger dan die van pulmonale tuberculose. [3] Hoewel NTM SSTI's minder vaak voorkomen dan pulmonale infecties neemt ook de incidentie van NTM SSTI's toe. [4] Daarbij zorgt een verouderende samenleving en toenemend gebruik van immuunsuppressieve medicatie voor toename van de kwetsbare populatie. [5]

NTM kennen in het laboratorium verschillende groeisnelheden. Van de langzame groeiers is *Mycobacterium marinum* de meest bekende verwekker, maar ook *Mycobacterium haemophilum* en *Mycobacterium avium* complex kunnen SSTI's veroorzaken.

Wat betreft de snelle groeiers zijn *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium abscessus* en *Mycobacterium fortuitum* de meest voorkomende veroorzakers van SSTI.

Veel zorgverleners zijn relatief onbekend met NTM-infecties. In combinatie met de diverse klinische presentatie zorgt dit voor vertraging in de diagnose van NTM SSTI. [6] Dit overzichtsartikel beschrijft drie patiëntencasus die de uitdagingen laten zien in diagnostiek (casus 1), management van antibiotische therapie (casus 2) en inflammatoire respons (casus 3), waarna we de klinische presentatie, diagnostiek en behandeling van NTM SSTI bespreken.

CASUS

Casus 1: Een 33-jarige vrouw onderging twee jaar geleden in de Dominicaanse Republiek een ongecompliceerde buikwandcorrectie. Na enkele weken ontstond ter plaatste van het litteken een kleine wond die persisteerde (figuur 1A). Dit werd geweten aan een restant van een oplosbare hechting, die daarop verwijderd werd. De aanvankelijke laesie genas, maar er ontstonden nieuwe pijnlijke, abcederende nodi in de buikwand (figuur 1B). De nodi werden meermaals geïncideerd en gedraineerd in het beloop van anderhalf jaar, totdat een mycobacteriële kweek in vloeibaar medium werd ingezet die groei liet zien van *M. abscessus* subsp. *massiliense*. Anamnese en aanvullend onderzoek

1. Onderzoeker, afdeling Interne Geneeskunde en Radboud Community for Infectious Diseases, Radboudumc, Nijmegen.
 2. Plastisch chirurg, afdeling Plastische Chirurgie, Radboudumc, Nijmegen.
 3. Internist-infectioloog, afdeling Interne Geneeskunde en Radboud Community for Infectious Diseases, Radboudumc, Nijmegen.
 4. Arts-microbioloog, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, Erasmus MC, Rotterdam.
 5. Arts-microbioloog, afdeling Medische Microbiologie en Radboud Community for Infectious Diseases, Radboudumc, Nijmegen.
 6. Internist-infectioloog, afdeling Interne Geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam.
 7. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam.
 8. Arts-epidemioloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen.
- * Gedeeld laatste en corresponderend auteur



Figuur 1. Buikwand van patiënte met *M. abscessus subsp. massiliense* infectie. A. Erytheem en induratie in litteken na buikwandcorrectie, 2 maanden na de operatie. B. Progressieve buikwandlaesies in de 20 maanden na het verwijderen van restant hechting. C. Status een maand na chirurgische nettooyage van de laesies.

lieten geen aanwijzingen zien voor een cellulaire afweerstoornis. Patiënte werd opgenomen voor chirurgische excisie van de laesies (figuur 1C) en het plaatsen van een spoel Vacuum Assisted Closure (VAC)-systeem. Gedurende een week werden over de VAC-spons lokaal dagelijks zes cycli van amikacine en imipenem toegediend. Daarnaast werd systemische therapie gestart met intraveneus imipenem (gedurende acht weken) en oraal azitromycine en clofazimine met dusver een verdere afname van de laesies tot gevolg.

Casus 2: Een 65-jarige vrouw werd behandeld met prednison 5 mg/dag en hydroxychloroquine voor *mixed connective tissue disease* (MCTD). Vanwege een vermeende MCTD-geassocieerde cardiomyopathie werd de prednison opgehoogd en cyclofosfamide en later ook mycofenolaat toegevoegd. Op het linker onderbeen ontstonden deels confluerende erythemateuze papels en plaques met crustae die histologisch een aspecifieke ontsteking met ulceraties lieten zien, zonder aanwijzingen voor MCTD (NB een retrospectief uitgevoerde PCR voor NTM was negatief). Behandeling voor de werkdiagnose stasedermatitis met lokale steroïden en later conventionele antibiotica voor

secundaire infectie was ineffectief en de laesies breidden zich uit (figuur 2A).

Vijf maanden na het initiële biopt, liet een kweekbiopt voor mycobacteriën groei zien van *M. chelonae*. Behandeling werd gestart met imipenem, azitromycine en clofazimine. Na een initiële genezingstendens werd na zes weken de imipenem volgens plan gestaakt en later de azitromycine vanwege ototoxiciteit gehalveerd. De cyclofosfamide kon worden gestaakt en prednison werd afgebouwd. De laesies breidden zich desondanks drie maanden na start van de initiële behandeling uit. Ze bleken kweekpositief en bleven zich uitbreiden (figuur 2B). Naast azitromycine en clofazimine is intensieve behandeling herstart met respectievelijk imipenem, tobramycine (uiteindelijk beiden gestaakt vanwege cutane type IV-reactie) en linezolid (gestaakt vanwege beenmergt toxiciteit). Patiënte heeft uiteindelijk twee maanden tigecycline volgemaakt ten tijde waarvan het aantal laesies zich tot 49 stabiliseerde. Twee maanden nadat elke induratie en erytheem verdwenen was, zijn ook de azitromycine en clofazimine gestaakt. Relapse heeft zich niet voorgedaan in de 10 maanden na staken van antibiotische



Figuur 2. Linker onderbeen van patiënte met *M. chelonae* infectie. A. Uitbreidende laesies ondanks verschillende, niet-NTM gerichte, antibioticakuren. B. Vijf maanden na start van antimycobacteriële therapie ontstonden nieuwe laesies. C. Littekens 3 maanden na het staken van 22 maanden antimycobacteriële behandeling.



Figuur 3. Rechterhand van patiënt met *M. haemophilum* infectie. A. Ernstige zwelling en digitale ulcera. B. Goede klinische respons binnen 2 maanden behandeling. C. Klinische verslechtering na 3,5 maand behandeling. D. Klinische respons 1 week na start prednison.

behandeling. De laesies op de tibia zijn soms nog pijnlijk, maar evolueren niet verder en patiënte ervaart geen functiebeperking (figuur 2C).

Casus 3: Een 57-jarige man bekend met een moeilijk behandelbare ongedifferentieerde spondyloartritis, presenteerde zich met sinds een aantal maanden bestaande progressieve en invaliderende digitale ulcera, tenosynovitis van de handen en artritis van de ellebogen en linker knie, gepaard gaande met koorts, gewichtsverlies en nachtzweeten (figuur 3A). Patiënt werd behandeld met methotrexaat, TNF- α remmer adalimumab en 40 mg prednison voor de spondyloartritis. De geconsulteerde dermatoloog vond de symptomen in combinatie met de immuungecompromitteerde status verdacht voor een NTM-infectie, waarop kweken van gewrichtsvocht, ulcera en bloed *M. haemophilum* toonden. Histologisch werd een necrotiserende granulomateuze ontsteking gezien. Hierop werd de prednison afgebouwd en werden adalimumab en methotrexaat gestaakt. Behandeling werd gestart met azitromycine, ethambutol en rifampicine en ging gepaard met verbetering van de huidafwijkingen en verdwijnen van constitutionele symptomen binnen 2 maanden na start van de behandeling (figuur 3B). Een maand later was sprake van toegenomen zwelling van onder andere de middelvinger van de rechterhand waarop moxifloxacin werd toegevoegd (figuur 3C). Gezien de aanvankelijke klinische verbetering, het uitblijven van klinische respons na intensiveren van de therapie en het feit dat de nieuwe kweken van het huidbiopt en bloed negatief bleven, werd de prednison herstart in hoge dosis (60 mg/dag) onder de werkdiagnose hyperinflammatoire reactie. Binnen 2 weken verbeterde het klinisch beeld waarbij de zwelling van de vinger afnam en de overige huidafwijkingen en de conditie van de patiënt verbeterden (figuur 3D). De daaropvolgende maanden bleek het moeilijk om de prednisondoserings verder te reduceren dan 20 mg/dag zonder opvlamming van het klinisch beeld. Vanwege

toegenomen activiteit van de spondyloartritis na staken van de overige immuunsuppressie bij een mycobacteriële infectie in remissie, werden ongeveer een jaar na start van de antibiotica methotrexaat en de monoklonale IL-17 antilichaam secukinumab als alternatief voor adalimumab toegevoegd. Na ruim een jaar kon de prednison na verder afbouwen gestaakt worden en na meer dan 2 jaar werden ook de antibiotica gestaakt. Helaas trad 7 maanden na staken van de antibiotica een recidief op met enkel cutane lokalisatie (handen en linker kuit) waarvoor herstart en intensificatie van het antibiotische regime, incisie/drainage en nieuwe chirurgische nettoyage nu gepland staan.

KLINIEK

NTM SSTI's laten klinisch een breed spectrum aan symptomen zien. [7] Infecties met *M. marinum* beginnen meestal als een erythemateuze papel, plaque, nod(ul)us of pustel aan de distale extremiteiten en verspreiden zich als een nodulaire lymfangitis naar proximale waarbij subcutane nod(ul)i kunnen abcederen en ulcera veroorzaken. De overige verwekkers veroorzaken ook vaak subcutane nod(ul)i en abscessen, soms fistelgangen, die lokaal en systemisch kunnen verspreiden. Ongeveer de helft van de NTM SSTI-patiënten gebruikt chronisch corticosteroiden of andere T-cel remmende medicatie. [8] Genetische defecten of verworven immuundeficiënties worden zelden als oorzaak gevonden. Bij immuungecompromitteerde patiënten zijn de infecties vaker gedissemineerd (casus 2 en 3). [8] Infecties bij immunocompetente patiënten kunnen zich lokaal uitbreiden, maar dissemineren over het algemeen niet. [8,9]

Diagnostiek

Microbiologische bevestiging van een NTM als veroorzaker van een SSTI verloopt vaak moeizaam (casus 1). NTM groeien meestal niet of slechts heel langzaam op standaard kweekmedia, dus bij verdenking op een NTM-infectie is het belangrijk dat specifieke kweekmedia voor mycobacteriën worden

gebruikt. Om een zo hoog mogelijke sensitiviteit te bereiken is een voldoende groot volume van het biopt essentieel, bij voorkeur met een diameter van minimaal 4 mm. Kweken worden 8 weken geïncubeerd bij 30 en 37°C. Histopathologie van de laesies kan necrotiserende granulomen laten zien, maar afwezigheid van granulomen sluit een NTM SSTI niet uit. [10] Identificatie van gekweekte NTM tot op species-niveau is essentieel voor de start van een gerichte behandeling, omdat verschillende species sterk verschillen in hun gevoeligheid voor antibiotica. Voor juiste identificatie zijn technieken zoals MALDI-TOF massaspectrometrie en DNA sequencing het meest geschikt. De gevoeligheidsbepaling van NTM is complex, omdat er nog niet voor alle antibiotica goede breekpunten zijn.

Behandeling

Het antibiotisch regime kan bepaald worden na species identificatie en het bekend worden van het antibiogram. De behandelkeuze is veelal gebaseerd op expert opinion, aangezien goede gerandomiseerde studies naar de verschillende antibiotische regimes en behandelduur ontbreken. Een bondig overzicht van de behandelregimes voor de meest voorkomende NTM SSTI wordt gegeven, maar specifieke behandeladviezen vallen buiten het bereik van dit artikel.

Voor gelokaliseerde *M. marinum*-infecties volstaat meestal doxycycline of minocycline monotherapie. Bij meerdere laesies zijn twee middelen nodig, en in geval van disseminatie worden drie middelen gebruikt. [10] Voor infecties door andere langzaam groeiende NTM vormen een macrolide (azitromycine of claritromycine) in combinatie met ethambutol de basis, en wordt vaak een rifamycine-derivaat (rifampicine) toegevoegd. [10,11]

Voor snelgroeiende NTM is veelal een intraveneuze opstartfase aangewezen met een carbapenem (imipenem) waarbij als tweede middel een macrolide (azitromycine of claritromycine) de voorkeur heeft mits het antibiogram macrolidegevoeligheid bevestigt. Clofazimine is geschikt als derde middel, maar heeft vanwege een groot verdelingsvolume één tot enkele maanden nodig om *steady state* te bereiken. Voor snelle groeiers met macrolide-resistentie zijn aminoglycosiden (amikacine of tobramycine) of tigecycline (een tetracyclinederivaat) aangewezen. Indien mogelijk wordt eerder voorgeschreven immuunsuppressieve medicatie in overleg met de voorschrijver afgebouwd. Adjuvante chirurgie kan worden toegepast om de mycobacteriële load te verminderen en hiermee het behandeltraject te verkorten. Dit is met name van belang bij de behandeling van de snelle groeiers, waarbij systemische therapie veel toxiciteit kent. Aanvullend kan eventueel gebruik gemaakt worden van een spoelsysteem in combinatie met *Vacuum-Assisted Closure* (VAC) therapie (casus 1). [12] Postoperatief worden hierbij antibiotica toegediend via een spons, waardoor lokaal hoge antibioticaspiegels bereikt kunnen worden zonder systemische blootstelling en toxiciteit. Deze antibioticaspelingen worden afgewisseld met negatieve druk, wat ervoor zorgt dat overig infectieus materiaal na chirurgie verwijderd wordt.

Beloop van de behandeling

De langdurige en complexe NTM behandelregimes gaan gepaard met aanzienlijke toxiciteit en vragen om nauwkeurige monitoring. [13] De ernst en hoeveelheid van deze bijwerkingen

zorgen voor een grote impact op de kwaliteit van leven voor de patiënt. In een meerderheid van de NTM SSTI patiënten wordt mede hierdoor afgeweken van het initieel ingestelde behandelregime (casus 2).

Tijdens de intensieve fase van de antimycobacteriële behandeling laat de meerderheid van de patiënten een gestage verbetering zien, die vaak binnen enkele weken inzet. Bij een aanzienlijk deel van de NTM SSTI patiënten treedt echter in de loop van de behandeling stagnatie of achteruitgang op. Bij een deel van de patiënten wordt dit veroorzaakt door falende antibiotische therapie, waarbij de mycobacteriële load hoog blijft (casus 2). Bij deze patiënten zou de lokale medicatiespiegel te laag kunnen zijn of heeft de mycobacterie in zeldzame gevallen resistentie ontwikkeld, waardoor een verandering van het antibiotisch regime nodig is. Daarnaast kan (herhaalde) chirurgische nettoyage hier soms uitkomst bieden (casus 1). Bij een ander deel van de patiënten waarbij stagnatie of achteruitgang plaatsvindt blijkt de nieuwe kweek negatief, terwijl de inflammatie juist toeneemt. Dit komt vooral voor bij patiënten bij wie immuunsuppressie is gestaakt of afgebouwd (casus 3), maar kan ook optreden bij patiënten zonder voorafgaande immuunsuppressieve medicatie. De pathofysiologie van deze hyperinflammatoire reactie is tot dusver niet opgehelderd. De patiënten met deze paradoxale reactie zijn mogelijk gebaat bij aanvullende immuunmodulerende medicatie zoals corticosteroiden of TNF- α remmers.

TOEKOMST

Onderzoekers van het Radboudumc en Erasmus MC zijn recent gestart met een klinische studie naar het beloop van NTM SSTI met als doel de lokale pathofysiologie beter te begrijpen, de therapierespons beter te kunnen voorspellen en daarmee de uitkomsten van de behandeling te verbeteren. Huidbiopten van patiënten op moment van start van en gedurende de behandeling worden gebruikt voor *single cell RNA sequencing*, *spatial transcriptomics* en het meten van lokale antibiotica concentraties. De data worden gerelateerd aan de drie mogelijke behandeluitkomsten: (1) klinische verbetering, (2) uitblijven van klinische verbetering door persisterend hoge mycobacteriële load of (3) uitblijven van klinische verbetering door hyperinflammatie, met afname van de mycobacteriële load.

CONCLUSIE

De diagnostiek en behandeling van NTM SSTI's is uitdagend. Lange tijd tot diagnose en langdurige behandeling die gepaard gaat met veel toxiciteit leiden tot een grote impact op de kwaliteit van leven van de patiënt. Zelfs met deze intensieve behandelregimes, inclusief chirurgisch debridement, vertoont een aanzienlijk deel van de patiënten stagnatie of achteruitgang gedurende de behandeling zoals geïllustreerd in casus 2 en 3. Onderzoek naar de onderliggende pathofysiologie is nodig om tot betere behandelkeuzes te komen. Patiënten met complexe NTM SSTI's kunnen overlegd worden met, of verwezen worden naar expertisecentra van Radboudumc en Erasmus MC.

Dit artikel verschijnt in een aangepaste versie ook in het Tijdschrift voor Infectieziekten.

LEERPUNTEN

- NTM SSTI horen in de differentiaal diagnose van huidinfecties die niet verbeteren onder standaard antibacteriële therapie.
- Juiste identificatie van de betrokken NTM is essentieel om een adequaat antibiotisch beleid te kunnen instellen.
- Inventariseer de mogelijkheden voor chirurgische nettoyage ter verlichting van de mycobacteriële load vóór het starten van de behandeling van een NTM SSTI.
- Intensieve monitoring is aangewezen vanwege potentiële geneesmiddelentoxiciteit, en om een falende antibiotische behandeling of hyperinflammatoire respons in een vroeg stadium te herkennen en als dusdanig te behandelen.

TREFWOORDEN

Niet-tuberculeuze mycobacteriën (NTM) - infecties van

de huid en weke delen (SSTI) - *Mycobacterium abscessus* - *Mycobacterium chelonae* - *Mycobacterium marinum*

GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

De toekenning van een grant van de LEO Foundation (LF-OC-23-001300) voor de recent gestarte prospectieve studie naar NTM SSTI is van toepassing voor meerdere auteurs van dit artikel. Auteur AvL kreeg ondersteuning via een clinical fellowship van ZonMw (9032212110006).

ACKNOWLEDGEMENT

Sander van Leuven, reumatoloog en Charlotte de Bree, internist-infectioloog, voor hun bijdrage aan beschrijving van casus 2.

LITERATUUR

1. Honda JR, Viridi R, Chan ED. Global environmental nontuberculous mycobacteria and their contemporaneous man-made and natural niches. *Front Microbiol.* 2018;9:2029.
2. Loebinger MR, Quint JK, Laan R van der, Obradovic M, Chawla R, Kishore A, et al. Risk factors for nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: A systematic literature review and meta-analysis. *CHEST.* 2023;164(5):1115–24.
3. Namkoong H, Kurashima A, Morimoto K, Hoshino Y, Hasegawa N, Ato M, et al. Epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Japan. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(6):1116–7.
4. Nohrenberg M, Wright A, Krause V. Non-tuberculous mycobacterial skin and soft tissue infections in the Northern Territory, Australia, 1989–2021. *Int J Infect Dis.* 2023;135:125–31.
5. Kothavade RJ, Dhurat RS, Mishra SN, Kothavade UR. Clinical and laboratory aspects of the diagnosis and management of cutaneous and subcutaneous infections caused by rapidly growing mycobacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32(2):161–88.
6. Pennington KM, Vu A, Challener D, Rivera CG, Shweta FNU, Zeuli JD, et al. Approach to the diagnosis and treatment of non-tuberculous mycobacterial disease. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2021;24:100244.
7. Gonzalez-Santiago TM, Drage LA. Nontuberculous mycobacteria skin and soft tissue infections. *Dermatol Clin.* 2015;33(3):563–77.
8. Renfree KJ, Scott KL, Polveroni TM, Mead-Harvey C, Vikram HR. Nonmarinum, nontuberculous mycobacterial infections of the upper extremity: A multi-institutional descriptive report. *J Hand Surg.* 2023;48(11):1159.e1–1159.e10.
9. Philips RC, Hoyer PE, White SM, Tinkey KT, Loeffelholz M, Andersen CR, et al. Cutaneous nontuberculous mycobacteria infections: A retrospective case series of 78 patients from the Texas Gulf Coast region. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(3):730–9.
10. Bartralot R, Pujol RM, García-Patos V, Sitjas D, Martín-Casabona N, Coll P, et al. Cutaneous infections due to nontuberculous mycobacteria: histopathological review of 28 cases. Comparative study between lesions observed in immunosuppressed patients and normal hosts. *J Cutan Pathol.* 2000;27(3):124–9.
11. Hendrikx L, Hees CLM van, Steenwinkel JEM de, Bax HI, Sprong T, Mulder B, et al. Treatment and outcome of culture-confirmed mycobacterium marinum disease. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(4):ofac077-.
12. Lange C, Böttger EC, Cambau E, Griffith DE, Guglielmetti L, Ingen J van, et al. Consensus management recommendations for less common non-tuberculous mycobacterial pulmonary diseases. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(Clin Infect Dis 38 2004):e178–90.
13. Stemkens R, Cobussen M, Laat E de, Hoefsloot W, Crevel R van, Aarnoutse RE, et al. Successful addition of topical antibiotic treatment after surgery in treatment-refractory nontuberculous mycobacterial skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2023;67(12):e0078823.
14. Abdelwahab MT, Court R, Everitt D, Diacon AH, Dawson R, Svensson EM, et al. Effect of clofazimine concentration on QT prolongation in patients treated for tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65(7):e02687-20.

CORRESPONDENTIEADRES

Juul van den Reek

E-mail: juul.vandenreek@radboudumc.nl

Colette van Hees

E-mail: c.vanhees@erasmusmc.nl