

houders en landbouwpersoneel. Vooral bij beroepsgroepen met frequente blootstelling aan organisch materiaal of frequent dierlijk contact is de alertheid op diepe huidinfecties belangrijk.

Conclusie

Deze casus illustreert de diagnostische en therapeutische complexiteit van diepe huidinfecties, zeker wanneer sprake is van co-infecties of atypisch beloop. De combinatie van beroepsgebonden blootstelling, gebrekkige klinische respons op standaardbehandelingen, en pas laat geïdentificeerde verwekkers vereist een systematische, volhardende aanpak en nauwe samenwerking tussen dermatoloog, arts-microbioloog en apotheker.

Belangenconflict en/of financiële ondersteuning: geen gemeld.

Dit artikel is een aangepaste versie van een eerder verschenen publicatie in het Nederlands Tijdschrift Voor Dermatologie En Venereologie 26(5):284-6, 2016.

Referenties

1. Barros MB, de Almeida Paes R, Schubach AO. Sporothrix schenckii and Sporotrichosis. Clin Microbiol Rev. 2011;24(4):633-54.
2. Van de Sande WWJ, Fahal AH. An updated list of eumycetoma causative agents and their differences in grain formation and treatment response. Clin Microbiol Rev. 2024;37(2):e0003423.
3. Queiroz-Telles F, de Hoog S, Santos DW, et al. Chromoblastomycosis. Clin Microbiol Rev. 2017;30(1):233-76.
4. Franco-Paredes C, Marcos LA, Henao-Martínez AF, et al. Cutaneous Mycobacterial Infections. Clin Microbiol Rev. 2018;32(1):e00069-18.
5. SWAB Guidelines for the Management of Invasive Fungal Infection. 2017. Available online at <https://swab.nl/exec/file/download/86>.
6. Luong ML, Al-Dabbagh M, Groll AH, et al. Utility of voriconazole therapeutic drug monitoring: a meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2016;71(7):1786-99.
7. Hendriks L, van Hees CLM, de Steenwinkel JEM, et al. Treatment and Outcome of Culture-Confirmed Mycobacterium marinum Disease. Open Forum Infect Dis. 2022;9(4):ofac077.

Diagnostiek en behandeling van huidinfecties door niet-tuberculeuze mycobacteriën

Wouter Peeters, Hannelore Bax, Arjan van Laarhoven, Juul van den Reek, Lisa Kurver, Claire van Houdt, Lindsey te Brake, Reinout van Crevel, Jakko van Ingen, Jurriaan de Steenwinkel, Colette van Hees

Samenvatting

Aan de hand van drie casus beschrijven we de uitdagingen in de diagnostiek en behandeling van huid- en wekedeleninfecties door niet-tuberculeuze mycobacteriën. Deze infecties worden geregeld voorafgegaan door trauma of een chirurgische ingreep. Uitgebreide infecties gaan vaak gepaard met een verminderde afweer. De diagnostiek en identificatie van de veroorzakende mycobacteriële species zijn uitdagend, maar belangrijk om tot een gericht antibioticus behandelplan te komen, waarbij tevens chirurgische nettoyage geïndiceerd kan zijn. Als laesies onder behandeling uitbreiden dient antibioticus falen te worden onderscheiden van een hyperinflammatoire respons, waarbij immuunmodulatoire therapie werkzaam kan zijn. Onderzoekers van het Radboudumc en Erasmus MC zijn gezamenlijk met een onderzoek begonnen 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. Resultaten worden medio 2027 verwacht.

Summary

Based on three case descriptions, we discuss the challenges in the diagnosis and treatment of non-tuberculous mycobacterial skin and soft tissue infections. These infections are often preceded by trauma, surgical procedures, or predisposed by an immuno-compromised state. To determine a specific antibiotic treatment regimen, it is important to identify the causative mycobacterial species and its antibiotic susceptibility. Additionally, pre-emptive surgery may be indicated for mycobacterial load reduction. If lesions worsen during treatment, antibiotic failure should be distinguished from a hyperinflammatory response, in which immunomodulatory therapy may be indicated.

Researchers from the Radboudumc and Erasmus MC initiated a joint study on the pathophysiology of skin and soft tissue infections caused by non-tuberculous mycobacteria, with the aim to better understand clinical failures and to be able to better decide on treatment plans. Results are expected by mid-2027.

Inleiding

Tot de niet-tuberculeuze mycobacteriën (NTM) behoren alle mycobacteriën uitgezonderd *Mycobacterium tuberculosis* complex, *M. leprae* en *M. lepromatosis*, de veroorzakers van tuberculose en lepra. Er zijn inmiddels meer dan 200 verschillende NTM-species geïdentificeerd, die rijkelijk aanwezig zijn in de leefomgeving [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

Radboudumc, Nijmegen, afdeling Interne Geneeskunde en Radboud Community for Infectious Diseases, drs. W. Peeters, onderzoeker, L. Kurver BSc, onderzoeker; dr. A. van Laarhoven, internist-infectioloog; prof. dr. R. van Crevel, internist-infectioloog. Erasmus MC, Rotterdam, afdeling Interne Geneeskunde en afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, dr. H.I. Bax, internist-infectioloog. Radboudumc, Nijmegen, afdeling Dermatologie, dr. J.M.P.A. van den Reek, arts-epidemioloog; afdeling Plastische Chirurgie, dr. C.I.A. van Houdt, plastisch chirurg; afdeling Apotheek en Radboud Community for Infectious Diseases, dr. L.H.M. te Brake, onderzoeker; afdeling Medische Microbiologie en Radboud Community for Infectious Diseases, dr. J. van Ingen, arts-microbioloog. Erasmus MC, Rotterdam, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, dr. J.E.M. de Steenwinkel, arts-microbioloog; afdeling Dermatologie, drs. C.L.M. van Hees, dermatoloog. Correspondentieadres: drs. C.L.M. van Hees (c.vanhees@erasmusmc.nl).

een gestoorde systemische immuniteit en/of anatomische veranderingen zoals een verstoorde huidbarrière bij huid- en weke deleninfecties (*skin and soft tissue infections*, SSTI) [2]. NTM veroorzaken voornamelijk pulmonale infecties, en de incidentie hiervan is in veel ontwikkelde landen hoger dan die van pulmonale tuberculose [3]. NTM SSTI komen minder vaak voor, maar ook hiervan lijkt de incidentie toe te nemen [4,5]. Een rol hierin speelt het toenemende gebruik van immuunsuppressieve medicatie, in combinatie met een verouderende samenleving, met als gevolg een toename van de kwetsbare populatie [6].

De meest bekende verwekker binnen de langzame groeiers is *M. marinum*, maar ook *M. haemophilum* en *M. avium* complex kunnen SSTI veroorzaken. De meest voorkomende veroorzakers van SSTI onder de snelle groeiers zijn *M. chelonae*, *M. abscessus* en *M. fortuitum*. De diagnose van NTM SSTI wordt vaak vertraagd door relatieve onbekendheid bij zorgverleners en een diverse klinische presentatie [7]. Dit overzichtsartikel beschrijft drie patiëntencasus die de uitdagingen laten zien in de diagnostiek van specifiek *M. marinum*-infecties (casus 1) en behandeling van NTM SSTI onder immuunsuppressie (casus 2 en 3). Daarna volgt een overzicht van de klinische presentatie, diagnostiek, en behandeling van NTM SSTI, met een focus op de rol van immuunsuppressie. Ook beschrijven we een recent gestart prospectief onderzoek waarvan de resultaten kunnen helpen bij de uitdagende diagnostiek en behandeling van NTM-SSTI.

Figuur 1. Infectie van de rechterpols op basis van *M. marinum*. **A.** (links) Scherp begrensde erythemateuze plaque op moment van presentatie. **B.** (rechts) Verbetering van symptomen na acht weken antibiotische behandeling.



Casus

Casus 1

Een 51-jarige man werd gezien met een sinds zeven jaar bestaande niet-pijnlijke huidafwijking op de rechterpols. Deze was begonnen als een puistje waarna een steeds groter wordende geïndureerde plaque ontstond. In de loop van de tijd varieerde het klinische beeld, waarbij er wisselend sprake was van een genezingstendens danwel juist uitbreidende roodheid, zwelling en ulceratie. Patiënt heeft eczeem, maar is verder gezond en gebruikt geen medicatie. Hij werkt als lasser in de metaalindustrie en houdt koi-karpers als hobby. Eerdere diagnostiek via histologie en mycobacterieel onderzoek van huidbiopten in twee verschillende ziekenhuizen toonde een granulomateuze ontsteking maar leverde geen specifieke diagnose op. Voorgaande behandeling met lokale en systemische corticosteroïden gaf verbetering van het eczeem maar had geen effect op de huidafwijking op de pols. Eerdere behandeling met doxycycline (voor zowel anti-inflammatoir als antibiotisch effect) gedurende drie maanden bij werkdiagnose granulomateuze huidontsteking gaf verbetering, maar werd gestaakt vanwege bijwerkingen waarna de laesies langzaam weer groter werden. Bij presentatie in het Erasmus MC twee jaar later werd op de dorsale zijde van de rechterpols een scherp begrensde erythemateuze plaque van circa 5 x 6,5 cm gezien, met crustae ter plekke van de meest geïndureerde delen (zie *figuur 1A*). Centraal was er minder induratie en aan de mediale zijde waren hypopigmentatie en littekenvorming zichtbaar. Histologisch onderzoek van

een huidbiopt toonde een actieve chronische ontsteking met granulomen maar geen micro-organismen. Microbiologisch onderzoek van huidbiopten (auramine, kweek, PCR) naar NTM was bij herhaling negatief. De TB1- en TB2-buizen van de TB-Quantiferontest waren sterk positief. Op basis van de anamnese, het klinisch beeld, de histopathologie en de positieve Quantiferontest werd ondanks het negatieve microbiologische onderzoek de werkdiagnose *M. marinum*-infectie gesteld en werd gestart met azitromycine en ethambutol. Na twee maanden was er een zeer goede vooruitgang te zien met afname van erytheem, induratie en crustae (zie *figuur 1B*).

Casus 2

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 (zie *figuur 2A*).

Figuur 2. Rechterhand van patiënt met *M. haemophilum*-infectie. **A.** (links en rechts) Ernstige zwelling en digitale ulcera.



Patiënt werd behandeld met methotrexaat, TNF-remmer adalimumab en 40 mg prednison voor de spondyloartritis. De symptomen in combinatie met de immuungecompromitteerde status waren verdacht voor een NTM-infectie, waarop kweken van gewrichtsvocht, ulcera en bloed *M. haemophilum* toonden. Om *M. haemophilum* betrouwbaar te kunnen detecteren werden kweken geïncubeerd bij 30 °C en met een extra ijzerbron. 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 twee maanden na start van de behandeling (zie *figuur 2B*).

B. (links) Goede klinische respons binnen twee maanden behandeling. **C.** (rechts) Klinische verslechtering na 3,5 maand behandeling (biopsielocatie aangegeven). **D.** (onder) Klinische respons één week na start prednison.



Drie maanden na start behandeling was er sprake van toegenomen zwelling van onder andere de middelvinger van de rechterhand, waarop moxifloxacin werd toegevoegd (zie *figuur 2C*) maar verbetering uitbleef. 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 60 mg prednison herstart onder de werkdiagnose hyperinflammatoire reactie met continuatie van de antibiotische therapie. Binnen twee weken verbeterde het klinisch beeld waarbij de zwelling van de vinger afnam en de overige huidafwijkingen en de conditie van de patiënt verbeterden (zie *figuur 2D, hieronder*).



De daaropvolgende maanden bleek het moeilijk om de prednisondosering 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 het 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 twee jaar werden ook de antibiotica gestaakt. Zeven maanden na het staken van de antibiotica trad een klinisch recidief op waarbij een huidbiopsie auramine-positief was. Dit kon niet worden bevestigd met kweken of een PCR. Het oorspronkelijke antibiotisch regime werd herstart met toevoeging van moxifloxacin en clofazimine waarop een goede klinische respons volgde.

Casus 3

Een 50-jarige man bekend met een myotone dystrofie type 2 en een myelodysplastisch syndroom (MDS) waarvoor hij werd behandeld met decitabine, presenteerde zich met abcederende nodi op de linkermiddelvinger, handrug en onderarm (zie *figuur 3A*). *M. marinum* werd gekweekt en er werd elders gestart met doxycycline zonder klinische respons. Bij presentatie werd de behandeling uitgebreid naar azitromycine en ethambutol, maar desondanks was het klinisch beeld snel progressief. Er was sprake van osteomyelitis van de linkermiddelvinger met snelle toename van zwelling en ulceratie (zie *figuur 3B*), waardoor amputatie van de middelvinger noodzakelijk was.

Vanwege ototoxiciteit werd azitromycine vervangen door minocycline, en vanwege progressie werd ciprofloxacin als derde middel toegevoegd. Minocycline werd later vervangen door doxycycline vanwege blauw-paarse verkleuring van de huid (zie *figuur 3C*) [8]. Wondgenezing werd gecompliceerd door (paraneoplastische) scleroderme veranderingen van de huid. Periodes van verbetering en stabiliteit werden afgewisseld met klinische achteruitgang, waarbij de mycobacteriële kweken negatief bleven en het onderliggend MDS zich tot een acute myeloïde leukemie (AML) ontwikkelde. Intensieve chemotherapie was niet haalbaar gezien de zeer matige klinische conditie van de patiënt, mede bepaald door het onderliggend lijden in combinatie met de persisterende ernstige infectie en waarschijnlijk ook

inflammatie, die uiteindelijk opnieuw tot diepe ulcera leidde. Ondanks opnieuw chirurgisch debridement ontwikkelde de patiënt koortspieken, waarbij zelfs met brede antibiotische behandeling geen remissie kon worden bereikt en zijn transfusiebehoefte snel toenam. In goed overleg met patiënt en familie werd overgegaan op palliatieve behandeling waarna hij overleed.

Figuur 3. Patiënt met gedissemineerde *M. marinum*-infectie bij onderliggende hematologische maligniteit. **A** (links). Presentatie met osteomyelitis voor aanvang van de behandeling. **B** (rechts). Snelle achteruitgang waarvoor amputatie van de middelvinger. **C** (onder). Relatief stabiele situatie na één jaar behandeling met blauwpaarse verkleuring van de huid door minocycline.



Kliniek en diagnostiek

NTM SSTI worden vaak voorafgegaan door een huidbarrièredefect ten gevolge van trauma of een chirurgische ingreep. Daarbij gebruikt ongeveer de helft van de NTM SSTI-patiënten chronisch corticosteroïden of andere T-celremmende medicatie, terwijl ook genetische defecten of verworven immuundeficiënties voorkomen [9,10]. NTM SSTI laten klinisch een breed spectrum aan symptomen zien [7,11]. 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 (casus 1 en 3). De overige verwekkers veroorzaken ook vaak subcutane nod(ul)i en

abcessen, soms fistelgangen, die lokaal en systemisch kunnen verspreiden. Systemische disseminatie wordt met name gezien bij immuungecompromitteerde patiënten (casus 2), terwijl lokale disseminatie ook bij immuuncompetente patiënten regelmatig voorkomt [9,12].

Microbiologische bevestiging van een NTM als veroorzaker van een SSTI is niet altijd makkelijk (casus 1). NTM groeien niet of slechts heel langzaam op standaardkweekmedia, dus bij verdenking op een NTM-infectie is het belangrijk dat een combinatie van vloeibare (Middlebrook 7H9) en vaste (Löwenstein-Jensen of varianten) kweekmedia wordt gebruikt. Voor SSTI is het essentieel dat kweken niet alleen bij 37°C maar ook bij 30°C en met een extra bron van ijzer (essentieel voor *M. haemophilum*) worden geïncubeerd, tot acht weken lang. Om een zo hoog mogelijke sensitiviteit te bereiken is een voldoende groot volume van het biopsie essentieel, bij voorkeur met een diameter van minimaal 4 mm. Histopathologie van de laesies kan necrotiserende granulomen laten zien, maar afwezigheid van granulomen sluit een NTM SSTI niet uit [13]. Infecties met *M. marinum* zijn vaak lastig te bevestigen met kweken. In dit geval kan een combinatie van blootstelling aan waterreservoirs, klinische presentatie, passende histopathologische bevindingen en een positieve TB-Quantiferontest voldoende aanleiding zijn voor diagnose (casus 1) [14]. Er bestaat kruisreactiviteit van de TB-Quantiferontest tussen *M. tuberculosis*, *M. marinum* en enkele andere NTM als gevolg van gedeelde ESAT-6- en CFP-10-antigenen; een positieve TB-Quantiferontest alleen is daardoor onvoldoende voor *M. marinum*-diagnose [15].

Identificatie van gekweekte NTM tot op (sub)speciesniveau is belangrijk voor de start van een gerichte behandeling, aangezien 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 en klinisch gevalideerde EUCAST-breekpunten zijn.

Behandeling

Het antibiotisch regime kan bepaald worden na speciesidentificatie 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, specifieke behandeladviezen kunnen elders geraadpleegd worden [16].

Voor gelokaliseerde *M. marinum*-infecties of sterke verdenking hierop (casus 1), volstaat meestal doxycycline- of minocycline-monotherapie. Bij meerdere laesies zijn twee middelen nodig, en in geval van disseminatie worden drie middelen gebruikt [13]. Voor infecties door andere langzaamgroeiende NTM vormen een macrolide (azitromycine of claritromycine) in combinatie met ethambutol de basis, en wordt vaak rifampicine toegevoegd [13,17].

Voor snelgroeiende NTM is veelal een intraveneuze opstartfase aangewezen met imipenem, waarbij als tweede middel een macrolide (azitromycine of claritromycine) de voorkeur heeft mits het antibiogram gevoeligheid bevestigt. Clofazimine is geschikt als derde middel, maar heeft vanwege een groot verdelingsvolume één tot enkele maanden nodig om *steady state* te bereiken [18]. Alleen voor *M. fortuitum* (en verwanten) zijn meer opties beschikbaar, in het bijzonder cotrimoxazol en de fluorochinolonen. Voor snelle groeiers met macrolideresistentie zijn aminoglycosiden (amikacin of tobramycine) of tigecycline (een tetracyclinederivaat) aangewezen.

Adjuvante chirurgie kan worden toegepast om de mycobacteriële load te reduceren bij bijvoorbeeld abcesvorming en om eventueel het behandeltraject te verkorten (casus 2 en 3). Aanvullend kan eventueel gebruikgemaakt worden van een spoelsysteem in combinatie met *Vacuum-Assisted Closure* (VAC)-therapie [19], hoewel dit niet in de relevante richtlijnen is opgenomen. Postoperatief worden hierbij antibiotica toegediend via een spons, waardoor lokaal hoge antibioticaspiegels bereikt kunnen worden zonder systemische blootstelling en bijbehorende toxiciteit. Deze antibioticaspelingen worden afgewisseld met negatieve druk, wat ervoor zorgt dat overig infectieus materiaal na chirurgie verwijderd wordt.

Tijdens de behandeling wordt eerder voorgeschreven immuunsuppressieve medicatie in overleg met de voorschrijver zoveel mogelijk afgebouwd (casus 2). Bij immuungecompromitteerde patiënten is de behandeling geregeld een uitdagende balans tussen het afremmen en stimuleren van het immuunsysteem (casus 2 en 3). Enerzijds is afbouwen van de immuunsuppressie van belang voor het genezen van de mycobacteriële infectie, anderzijds is het risico van

afbouwen dat er een hyperinflammatoire respons optreedt. Het klinisch beeld kenmerkt zich door uitbreiding van de huidlaesies terwijl de mycobacteriële kweken negatief blijven. Meestal wordt dit voorafgegaan door een periode van klinische respons. De pathofysiologie van deze inflammatoire reactie bij NTM SSTI is tot dusver niet opgehelderd. Deze hyperinflammatoire laesies kunnen behandeld worden met immuunsuppressieve medicatie waarbij goede respons gezien wordt op het toevoegen van middelen als corticosteroïden (casus 2), anti-IL1 of anti-TNFα [20,21]. De behandeling van NTM SSTI duurt over het algemeen minstens zes maanden. Deze langdurige behandelregimes gaan gepaard met aanzienlijke toxiciteit, wat vraagt om nauwkeurige monitoring [22]. In een groot deel van de NTM SSTI patiënten leidt deze toxiciteit tot afwijkingen van het initieel ingestelde behandelregime. De meerderheid van de NTM SSTI-patiënten laat een gestage klinische verbetering zien, vaak binnen enkele weken na het starten van behandeling (casus 1). Bij een aanzienlijk deel van de patiënten treedt echter in de loop van de behandeling stagnatie of achteruitgang op. Dit kan veroorzaakt worden door antibiotisch falen waarbij de mycobacteriële load hoog blijft. Aanpassingen van het antibiotisch regime en (herhaalde) chirurgische nettoyage kunnen hier uitkomst bieden. Bij een ander deel van de patiënten met stagnatie danwel achteruitgang blijkt er sprake van een hyperinflammatoire respons. Soms kan het een combinatie zijn van zowel persisterende infectie als hyperinflammatie, zoals waarschijnlijk het geval is geweest bij casus 3.

Toekomst

Onderzoekers van het Radboudumc en Erasmus MC zijn een klinisch onderzoek gestart 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 bij de start van en gedurende de behandeling worden gebruikt voor *single cell RNA sequencing*, *spatial transcriptomics*, en het meten van lokale antibioticumconcentraties. Deze technieken geven inzicht in de genexpressie van de verschillende celtypen in de huid, en hoe deze zich ruimtelijk ten opzichte van elkaar verhouden. De data worden gerelateerd aan de drie mogelijke belopen van de

behandeling: (1) klinische verbetering, (2) uitblijven van klinische verbetering door persisterend hoge mycobacteriële load of (3) uitblijven van klinisch verbetering door hyperinflammatie met afname van de mycobacteriële load.

Conclusie

De diagnostiek en behandeling van NTM SSTI zijn uitdagend. Gebruik van immuunsuppressieve medicatie is een belangrijke risicofactor voor het krijgen van deze infecties en gedissemineerde infecties komen bij deze categorie patiënten vaker voor. Zelfs met langdurige intensieve behandelregimes, inclusief chirurgische nettoyage, vertoont een aanzienlijk deel van de patiënten stagnatie of achteruitgang gedurende de behandeling. Dit vindt met name plaats bij immuungecompromitteerde patiënten. Onderzoek naar de onderliggende pathofysiologie is nodig om tot betere behandelkeuzes te komen. Patiënten met complexe NTM SSTI kunnen overlegd worden met, of verwezen worden naar, expertisecentra van Radboudumc en Erasmus MC.

Financiers

WP en JvdR ontvangen ondersteuning van LEO Foundation (LF-OC-23-001300), die ook het genoemde onderzoek financiert. AvL ontvangt ondersteuning via een clinical fellowship van ZonMw (9032212110006).

Dit artikel is in een aangepaste versie ook gepubliceerd in het Tijdschrift voor Infectieziekten en het Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie, 2024;34(7):5-9.

Referenties

1. Honda JR, Virdi 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, van der Laan R, 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, et al. Epidemiology of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease, Japan1. *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. Lopez M, Croley J, Murphy KD. Atypical Mycobacterial Infections of the Upper Extremity. *HAND.* 2017;12(2):188-92.
6. 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.
7. Pennington KM, Vu A, Challener D, et al. Approach to the diagnosis and treatment of non-tuberculous mycobacterial disease. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2021;24:100244.
8. Placa ML, Infusino SD, Balestri R, Vincenzi C. Minocycline-Induced Blue-Gray Discoloration. *Ski Appendage Disord.* 2017;3(3):161-2.
9. 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.
10. Chai J, Han X, Mei Q, et al. Clinical Characteristics and Mortality of Non-tuberculous Mycobacterial Infection in Immunocompromised vs. Immunocompetent Hosts. *Front Med.* 2022;9:884446.
11. Gonzalez-Santiago TM, Drage LA. Nontuberculous Mycobacteria Skin and Soft Tissue Infections. *Dermatol Clin.* 2015;33(3):563-77.
12. Philips RC, Hoyer PE, White SM, 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.
13. Bartralot R, Pujol RM, García Patos V, 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.
14. Nachimuthu N, Ganesh SY. Diagnosis of Mycobacterium marinum Infection Based on Seroconversion of QuantiFERON-TB Gold Test. *Cureus.* 2020;12(7):e9208.
15. Kobashi Y, Mouri K, Yagi S, et al. Clinical evaluation of the QuantiFERON-TB Gold test in patients with non-tuberculous mycobacterial disease. *Int J Tuberc lung Dis : Off J Int Union against Tuberc Lung Dis.* 2009;13(11):1422-6.

16. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;175(4):367-416.
17. Hendrikx L, Hees CLM van, Steenwinkel JEM de, et al. Treatment and Outcome of Culture-Confirmed Mycobacterium marinum Disease. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(4):ofac077-.
18. Stemkens R, Lemson A, Koele SE, Svensson EM, Brake LHM te, Crevel R van, et al. A loading dose of clofazimine to rapidly achieve steady-state-like concentrations in patients with nontuberculous mycobacterial disease. *J Antimicrob Chemother.* 2024;79(12):3100-8.
19. Stemkens R, Cobussen M, Laat E de, 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.
20. Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, et al. Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS. *N Engl J Med.* 2018;379(20):1915-25.
21. Kooistra EJ, Waalders NJB, Grondman I, et al. Anakinra treatment in critically ill COVID-19 patients: a prospective cohort study. *Crit Care.* 2020;24(1):688.
22. Abdelwahab MT, Court R, Everitt D, et al. Effect of Clofazimine Concentration on QT Prolongation in Patients Treated for Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65(7):e02687-20.