

Dermatologie 2025 · 76:551–564
<https://doi.org/10.1007/s00105-025-05553-6>
Angenommen: 24. Juni 2025
Online publiziert: 12. August 2025
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2025



Trichophyton mentagrophytes ITS Genotyp VIII/*Trichophyton indotineae* in Deutschland – Neubewertung nach 5 Jahren

Silke Uhrlaß¹ · Rüdiger Panzer² · Daniela Koch¹ · Hanna Mütze¹ · Susanne Richter³ · Lena Müller⁴ · Michael Ardabili⁵ · Marko Averbek⁶ · Claudia Baldauf⁷ · Janina Batel⁸ · Sophia Bender-Säbelkamp⁹ · Martin Braun¹⁰ · Elisabeth Bröse¹¹ · Cornelia Deutsch¹² · Eleni Fischer¹³ · Antje Ganser¹⁴ · Walter Geißdörfer¹⁵ · Philipp Grigorjan¹⁶ · Christina Hawlitschek¹⁷ · Oliver Hirschsteiner⁷ · Johanna Maria Hoffmann¹⁸ · Michael Hoffmann¹⁹ · Silke C. Hofmann⁴ · Uta Hradetzky²⁰ · Julia Huynh¹² · Martin Jansen²¹ · Eva Kämmerer²² · Esther Klonowski¹ · Lars Köhler²³ · Constanze Krüger¹ · Friederike Lange²⁴ · Andreas Maronna⁹ · Isabell Marxsen²⁵ · Christine Meder⁹ · Andreas Montag²⁶ · Valentina Laura Müller²⁷ · Georgios Nikolakis¹⁴ · Astrid Odon²⁸ · Marie Rabe²⁹ · Susanne Rausch³⁰ · Lena Ressler³⁰ · Linda Richter³¹ · Martin Schaller²⁸ · Tim Schäfer³² · Tobias Sinnberg¹² · Cassian Sitaru³³ · Michael Sticherling⁹ · Shyam B. Verma³⁴ · Floras Voigt¹ · Birgit Walker²⁸ · Carolin Wamsler³⁰ · Tino Wetzig³¹ · Pietro Nenoff¹

¹ Labor Leipzig-Mölbis, labopart – Medizinische Laboratorien, Partnerschaft Dr. Michael Gerber, Prof. Frank Bühling, Prof. Pietro Nenoff, Tobias Löwe, Erik von Rein, Rötha/OT Mölbis, Deutschland; ² Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsmedizin Rostock, Rostock, Deutschland; ³ MVZ MediFalk GmbH, Falkenberg/Elster, Deutschland; ⁴ Abteilung für Dermatologie, Allergologie und Dermatochirurgie, Helios Universitätsklinikum Wuppertal, Universität Witten/Herdecke, Wuppertal, Deutschland; ⁵ Hautarztpraxis, Bochum, Deutschland; ⁶ Hautarztpraxis, Cloppenburg, Deutschland; ⁷ Hautklinik Salus Gesundheitszentrum, Bad Reichenhall, Deutschland; ⁸ MVZ Synlab Leverkusen, Leverkusen, Deutschland; ⁹ Hautklinik – Internistisches Zentrum, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland; ¹⁰ Hautarztpraxis, Überlingen, Deutschland; ¹¹ Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Dresden, Deutschland; ¹² Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt Universität zu Berlin, Berlin, Deutschland; ¹³ Hautarztpraxis Reudnitz, Leipzig, Deutschland; ¹⁴ Hochschulklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Immunologisches Zentrum. Städtisches Klinikum Dessau, Medizinische Hochschule Brandenburg Theodor Fontane und Fakultät für Gesundheitswissenschaften Brandenburg, Dessau-Roßlau, Deutschland; ¹⁵ Mikrobiologisches Institut – Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Universitätsklinikum Erlangen und Friedrich-Alexander-Universität (FAU) Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland; ¹⁶ Hautarztpraxis, Hartmannsdorf, Deutschland; ¹⁷ Hautarztpraxis, Erfurt, Deutschland; ¹⁸ Hautarztpraxis, Leipzig, Deutschland; ¹⁹ Hautarztpraxis, Köln, Deutschland; ²⁰ Hautarztpraxis, Leipzig, Deutschland; ²¹ Hautarztpraxis, Heidelberg, Deutschland; ²² Hautarztpraxis, Freiberg, Deutschland; ²³ Hautarztpraxis, Mainz, Deutschland; ²⁴ Hautarztpraxis, Leipzig, Deutschland; ²⁵ Hautarztpraxis, Leipzig, Deutschland; ²⁶ Hautarztpraxis, Hamburg, Deutschland; ²⁷ Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Helios St. Johannes Klinikum Duisburg, Duisburg, Deutschland; ²⁸ Universitäts-Hautklinik, Infektionsdermatologie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland; ²⁹ Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Leipzig, Deutschland; ³⁰ Hautarztpraxis, Donzdorf, Deutschland; ³¹ Asklepios MVZ Weißenfels GmbH, Weißenfels, Deutschland; ³² Hautarztpraxis, Seelze, Deutschland; ³³ Klinik für Dermatologie und Venerologie, Mykologisches Labor, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland; ³⁴ Nirvan & „In Skin Clinics“, Vadodara, Indien

Infolge der Globalisierung breiten sich alte und neue Dermatophyten weltweit aus [1]. *Trichophyton (T.) mentagrophytes* ITS (Internal Transcribed Spacer) Genotyp VIII/*T. indotineae* (TMVIII/TINDO) ist ein neu aufgetretener Dermatophyt, der in den Ländern des indischen Subkontinents bei der *Tinea corporis* und *Tinea cruris* inzwischen die bisherigen Erreger, v. a. *T. rubrum*, sukzessive verdrängt hat [2]. Der neue Genotyp von *T. mentagrophytes* ist in hohem Grade Terbinafin-resistent [3, 4]. Neu ist eine zunehmende Resistenz gegenüber Itraconazol [5]. Von Asien ausgehend, hat TMVIII/TINDO Australien, Europa und Amerika erreicht [6]. In Europa sind mittlerweile viele Länder betroffen, oft handelt es sich um einzelne Patienten mit Dermatophytosen durch TMVIII/TINDO. Beschrieben sind Patienten mit *Tinea* durch TMVIII/TINDO u. a. in der Schweiz und Italien, aber auch in Griechenland, Polen, Österreich, Spanien, Frankreich, Dänemark und Schweden [7–11]. In Deutschland wurde TMVIII/TINDO bereits 2019 erstmalig von einem aus Bahrain stammenden Säugling mit *Tinea corporis* isoliert [12]. Seitdem wurde der neue Dermatophyt in Deutschland zunächst nur vereinzelt nachgewiesen. Neuerdings sieht man Dermatophytosen durch TMVIII/TINDO hierzulande jedoch immer häufiger, mit steigender Tendenz seit 2 bis 3 Jahren. Seit 2018 werden im Labor Leipzig-Mölbis TMVIII/TINDO-Stämme aus ganz Deutschland klinisch und

Trichophyton (T.) mentagrophytes ITS (Internal Transcribed Spacer)-Genotyp VIII/*T. indotineae* (TMVIII/TINDO) ist ein neuer anthropophiler Dermatophyt aus dem *T. mentagrophytes/T. interdigitale*-Komplex, der in den letzten Jahren weltweit zunehmend an Bedeutung gewonnen hat. Charakteristisch für diesen Erreger sind die häufige Terbinafin-Resistenz sowie das klinische Bild ausgeprägter, entzündlicher, juckender und therapieresistenter Dermatophytosen, die bevorzugt Leisten, Körperstamm, Extremitäten und Gesicht betreffen. Im Labor Leipzig-Mölbis wurden zwischen 2018 und Ende 2024 alle kulturell und/oder molekularbiologisch bei Patienten aus Deutschland nachgewiesenen TMVIII/TINDO-Fälle systematisch erfasst. Die Identifizierung und Genotypisierung erfolgten über Sequenzierung der ITS-Region der rDNA (ribosomale Desoxyribonukleinsäure). Die In-vitro-Resistenztestung gegenüber Terbinafin und Itraconazol wurde mit einem Breakpoint-Test durchgeführt. Zusätzlich erfolgte eine Sequenzierung des SQLE (Squalenepoxidase)-Gens zur Analyse resistenzassoziierter Punktmutationen. Insgesamt wurden 242 Isolate von 196 Patienten identifiziert – bei einigen Patienten erfolgte konsekutiv ein wiederholter Nachweis. Die Mehrheit der betroffenen Patienten hatte einen Migrationshintergrund, insbesondere aus Südasien (v. a. Indien) und den arabischen Ländern. Nur vereinzelt wurden Infektionen bei deutschstämmigen Patienten diagnostiziert. Im Rahmen der Diagnostik erfolgte ein Breakpoint-Test zur In-vitro-Empfindlichkeitstestung, die bei 61,8 % der TMVIII/TINDO-Stämme eine Terbinafin-Resistenz nachwies. Punktmutationen des Gens der SQLE, die mit der Resistenz korrelierten, fanden sich bei insgesamt 161 von 188 Stämmen. Am häufigsten wurde die Mutation Phe³⁹⁷Leu nachgewiesen, die in sämtlichen Fällen mit einer Terbinafin-Resistenz und einem klinischen Therapieversagen unter Terbinafin assoziiert war. Darüber hinaus wurden in 26 Stämmen Doppelmutationen detektiert. Eine Itraconazol-Resistenz in vitro wurde bei 11 von 186 getesteten Isolaten festgestellt, entsprechend 5,9 %. Itraconazol gilt derzeit als Mittel der Wahl zur systemischen Therapie von TMVIII/TINDO-Dermatophytosen. Die empfohlene Dosierung beträgt 100 mg 2-mal täglich über einen Zeitraum von 4 bis 8 Wochen, bei Bedarf bis zu 12 Wochen. Gleichzeitig ist immer auch topisch mit Azolen, Amorolfen oder Ciclopirox zu behandeln. Im Falle eines Therapieversagens von Itraconazol existieren derzeit keine standardisierten Behandlungsempfehlungen. In Einzelfällen wurde „off-label“ der Einsatz von Voriconazol berichtet, daneben bestehen experimentelle Erfahrungen mit weiteren Wirkstoffen. Die Ausbreitung von TMVIII/TINDO in Deutschland und der Welt ist v. a. mit Blick auf die Terbinafin- und Itraconazol-Resistenz des Dermatophyten besorgniserregend.

Schlüsselwörter

Dermatophyt · *Tinea corporis* · Terbinafin-Resistenz · Squalenepoxidase · Genotypisierung

➤ Zusatzmaterial online

Die Online-Version dieses Artikels (<https://doi.org/10.1007/s00105-025-05553-6>) enthält 3 zusätzliche Tabellen. Beitrag und Zusatzmaterial stehen Ihnen im elektronischen Volltextarchiv auf <https://www.springermedizin.de/die-dermatologie> zur Verfügung.



Zusatzmaterial online – bitte QR-Code scannen

mykologisch charakterisiert. Alle Isolate wurden molekular mittels Sequenzierung identifiziert. Eine In-vitro-Empfindlichkeitstestung sowie die Punktmutationsanalyse zum molekularen Nachweis einer Terbinafin-Resistenz erfolgten ebenfalls.

Methoden

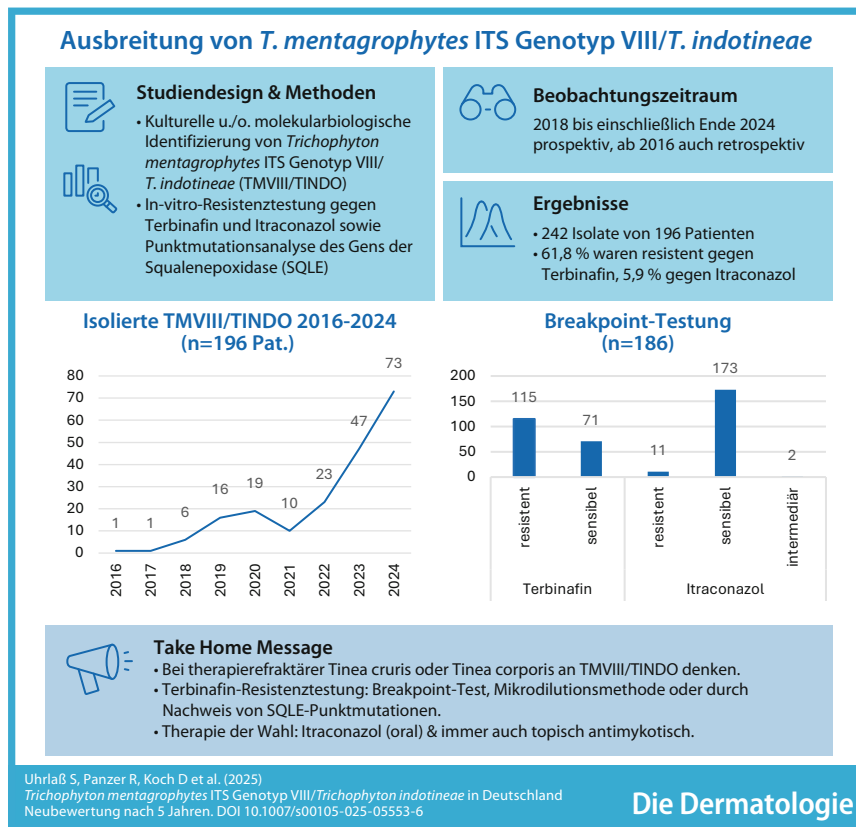
Patienten und Dermatophytenisolate

Seit 2018 bis Ende 2024 wurden alle Isolate von TMVIII/TINDO gesammelt und charakterisiert. Ein Teil der Dermatophyten entstammte der Routinediagnostik des Labors Leipzig-Mölbis. In der Regel handelte es sich um Proben von Hautschuppen zur my-

kologischen Diagnostik, gelegentlich auch um Hautabstriche. Ein wesentlicher Teil der Isolate waren jedoch Einsendungen von bereits in anderen Praxen, Laboren und Kliniken angezüchteten Dermatophyten, die zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose auf TMVIII/TINDO bzw. bei therapieresistenten Dermatomykosen aus ganz Deutschland ins Labor Leipzig-Mölbis eingeschendet wurden.

Die Dermatophyten wurden kulturell angezüchtet, molekularbiologisch identifiziert, und die In-vitro-Empfindlichkeit der Dermatophyten gegen Terbinafin und Itraconazol wurde bestimmt. Eine Mutationsanalyse des Gens der Squalenepoxidase (SQLE) der Dermatophyten zur molekular-

Graphic abstract



genetischen Resistenzbestimmung wurde ebenfalls vorgenommen.

Die spezifizierte Angabe der Tinea-Form erfolgte, wenn das möglich war, aufgrund der Angaben der Einsender der Untersuchungsmaterialien. Wenn keine Angaben zur Lokalisation der Dermatophytosen vorlagen, wurden diese pauschal als „Tinea“ eingruppiert. Die Patienten wurden hinsichtlich ihres Alters, des Geschlechts, des Migrationshintergrundes, des Wohnortes in Deutschland, der geografischen Herkunft (d.h. des Heimatlandes, wenn dieses angegeben war) sowie der topischen und systemischen antimykotischen Vortherapie charakterisiert.

Mykologische Diagnostik zum Nachweis von *Trichophyton mentagrophytes* ITS Genotyp VIII/*Trichophyton indotineae*

Die Proben wurden fluoreszenzoptisch mikroskopiert und kulturell untersucht. Die Anzucht erfolgte bei 28°C auf Sa-

bouraud 4%-Glukose-Agar mit Chloramphenicol (Sifin, Berlin, Deutschland) sowie auf dem Selektivmedium Sabouraud 4%-Glukose-Agar mit Chloramphenicol und Cycloheximid (Becton Dickinson, Heidelberg, Deutschland) [13]. Die Inkubationszeit betrug 4 Wochen. Bei anamnestischem und klinischem Verdacht auf therapieresistente Dermatophytose wurde weiter mit molekularen Methoden differenziert. Das betraf insbesondere Isolate bei Tinea cruris und Tinea corporis.

PCR-ELISA zur Bestimmung der Spezies direkt aus Hautschuppenproben

Der Dermatophyten-DNA(Desoxyribonukleinsäure)-Nachweis erfolgte mit einem In-house-PCR („polymerase chain reaction“)-ELISA („enzyme linked immunosorbent assay“) [14]. Die PCR basiert auf Verwendung der Zielregionen des Topoisomerase II-Gens, der ITS („Internal Transcribed Spacer“-)Region der ribosomalen (r) DNA. Die Proben wurden mit diesem

Uniplex-PCR-ELISA auf DNA von *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*/*T. interdigitale*-Komplex, *Microsporum (M.) canis*, *T. benhamiae* und *Epidermophyton floccosum* untersucht [5]. Im weiteren Verlauf kam anstelle des PCR-ELISAs eine RT(reverse Transkriptase)-PCR (DermaGenius® 3.0 Complete, PathoNostics BV, Maastricht, Niederlande) zum Einsatz [15]. Mit dieser RT-PCR lassen sich 14 Dermatophytenspezies identifizieren, außerdem 2 Hefepilze und ein Schimmelpilz. Zusätzlich erfasst ein Pan-Dermatophyten-Nachweis generell einen Großteil der *Trichophyton*-, *Microsporum*- und *Nannizzia*-Arten. Weder der PCR-ELISA noch die RT-PCR ist in der Lage, TMVIII/TINDO als Genotyp bzw. eigenständige Spezies zu differenzieren. Der PCR-ELISA erfasst TMVIII/TINDO lediglich als Bestandteil des *T. mentagrophytes*/*T. interdigitale*-Komplexes. Abhängig von der verwendeten Version der RT-PCR wird entweder nur *T. interdigitale* erfasst oder neuerdings auch *T. interdigitale*/*T. mentagrophytes* als Komplex [16].

Identifizierung von Dermatophytenarten durch Sequenzierung der aus der Kultur isolierten Pilz-Desoxyribonukleinsäure

Alle Isolate wurden mittels Sequenzierung der ITS-Region der rDNA untersucht und die Identifizierung als TMVIII/TINDO bestätigt [17]. Die Identifizierung der Dermatophytenspezies und des Genotyps basierte auf einem Datenbankabgleich der Sequenzen mit Referenzsequenzen, die in der NCBI-Datenbank (National Center for Biotechnology Information, Bethesda, Maryland, USA) sowie der ISHAM-Datenbank (The International Society for Human & Animal Mycology, Utrecht, Niederlande) hinterlegt und öffentlich verfügbar sind.

Evolutionäre Analyse mittels Maximum-Likelihood-Methode zur Erstellung eines phylogenetischen Baums von *Trichophyton mentagrophytes* ITS Genotyp VIII/*Trichophyton indotineae*

Die Evolutionsgeschichte wurde mithilfe der Maximum-Likelihood-Methode und

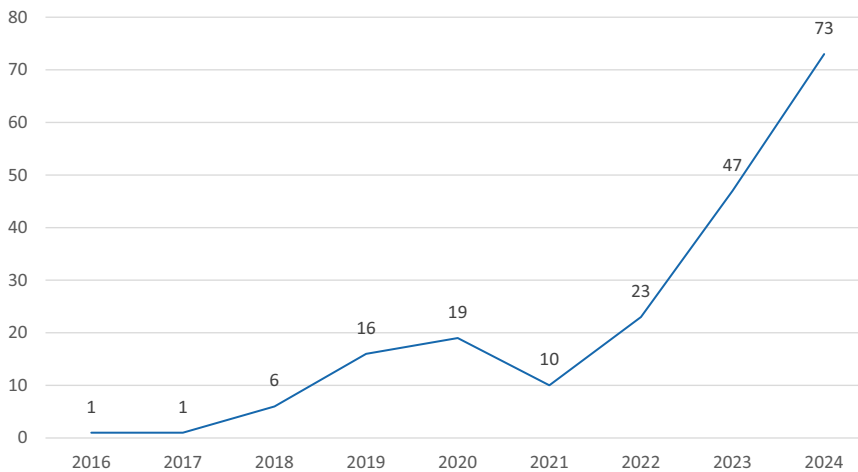


Abb. 1 ▲ Anzahl der im Labor Mölbis isolierten *Trichophyton (T.) mentagrophytes* ITS (Internal Transcribed Spacer)-Genotyp VIII/*T. indotineae* (TMVIII/TINDO) von 2016 bis 2024 ($n = 196$ Patienten)

des Tamura-Nei-Modells [18] abgeleitet. Der phylogenetische Baum mit der höchsten Log-Likelihood ($-1598,37$) ist dargestellt. Der Prozentsatz der Bäume, in denen die zugehörigen Taxa gruppiert sind, ist neben den Zweigen angegeben. Die Ausgangsbäume für die heuristische Suche wurden automatisch durch Anwendung von Neighbor-Join- und BioNJ-Algorithmen auf eine Matrix paarweiser Distanzen, die mit dem Tamura-Nei-Modell geschätzt wurden, erstellt. Anschließend wurde die Topologie mit dem höchsten Log-Likelihood-Wert ausgewählt. Der Baum ist maßstabsgetreu dargestellt, wobei die Astlängen anhand der Anzahl der Substitutionen pro Stelle gemessen werden. Diese Analyse umfasste 36 Nukleotidsequenzen. Der endgültige Datensatz umfasste insgesamt 1015 Positionen. Die evolutionären Analysen wurden in MEGA11 durchgeführt [19]. Die folgende Tabelle enthält die verwendeten Referenzstämme und Isolate mit den Accession Numbers für die Hinterlegung in Stammsammlungen und der Gendatenbank (Online-Tab. 1).

In-vitro-Empfindlichkeitstestung der Dermatophyten mittels Breakpoint-Agardilutionsmethode

Die In-vitro-Empfindlichkeit von TMVIII/TINDO gegen Terbinafin und Itraconazol wurde mittels Breakpoint-Methode als In-house-Test, modifiziert nach Yamada et al., bestimmt [20, 21]. Als Grundlage dient

ein Sabouraud-Glukose-Agar in Plastik-Petrischalen mit mehreren Vertiefungen. Das Nährmedium enthält Terbinafin in unterschiedlichen Konzentrationen ($0,1$; $0,2$; $0,5 \mu\text{g ml}^{-1}$; erweitert ggf. um 8 und $16 \mu\text{g ml}^{-1}$), hinzu kommt eine Negativkontrolle (Wachstumskontrolle) ohne Terbinafin-Zusatz. Beobachtet wird das Pilzwachstum in den 4 Vertiefungen über 5 bis 7 Tage, dann wird das Ergebnis des Wachstums bzw. der Hemmung desselben visuell abgelesen.

Die In-vitro-Empfindlichkeit gegenüber Itraconazol wurde mit demselben Breakpoint-Test mit Itraconazol-Konzentrationen von $0,125$, $0,25$ und $0,5 \mu\text{g ml}^{-1}$ getestet [5]. Als Kontrolle diente Sabouraud-Dextrose-Agar ohne Antimykotika. Auf der Grundlage von epidemiologischen Cut-off-Werten (ECOFF) aus früheren Untersuchungen wurden die Stämme als resistent oder empfindlich gegenüber Terbinafin (epidemiologischer Cut-off-Wert oder ECOFF von $0,125 \mu\text{g ml}^{-1}$) und gegenüber Itraconazol (ECOFF $0,25 \mu\text{g ml}^{-1}$) eingestuft [3, 22]. Terbinafin und Itraconazol wurden von Sigma-Aldrich, Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland, bezogen.

Punktmutationsanalyse mit Sequenzierung zur genetischen Resistenztestung

Durch Punktmutationsanalyse der Squalenepoxidase mittels Sequenzierung ließen sich die für eine Terbinafin-Resistenz charakteristischen Aminosäuresubstitutionen

ermitteln. Aus den TMVIII/TINDO-Kulturen wurde die DNA isoliert und für die Amplifizierung des Gens der Squalenepoxidase (Erg1) eingesetzt [23]. Die eingesetzten Primer entsprechen den Oligonukleotiden, die von Yamada et al. 2017 [20] beschrieben worden sind.

Ergebnisse

TMVIII/TINDO war von 2018 bis Ende 2024 bei 196 Patienten aus Deutschland nachgewiesen worden. Insgesamt handelte es sich um 242 Stämme von TMVIII/TINDO, da bei mehreren Patienten TMVIII/TINDO konsekutiv 2-mal oder mehrmals isoliert werden konnte. Eine Übersicht der Patientendaten findet sich im Supplement. Jeweils ein Stamm aus den Jahren 2016 und 2017 wurde erst im Nachhinein als TMVIII/TINDO erkannt und in die Sammlung der Isolate aufgenommen. Im Jahr 2018 fanden sich lediglich einzelne TMVIII/TINDO-Stämme, es handelte sich um insgesamt 6 Isolate. Ab 2019 bis 2022 ist ein Anstieg zu erkennen, pro Jahr fanden sich zwischen 16 und 23 TMVIII/TINDO-Stämme, wobei von 2020 auf 2021 ein Rückgang auf 10 Stämme im Jahr erkennbar ist, wahrscheinlich infolge der COVID-19-Pandemie und des Lockdowns in Deutschland und vielen Ländern der Welt, auch Indien. Ein gravierender Anstieg von Dermatophytosen durch TMVIII/TINDO wurde im Jahr 2023 verzeichnet mit insgesamt 47 nachgewiesenen Hautinfektionen (■ Abb. 1). Aber auch 2024 sind die Infektionszahlen weiter gestiegen, es fanden sich im Verlauf des Jahres insgesamt 73 Isolate von TMVIII/TINDO. Bei 6 Patienten ließ sich TMVIII/TINDO im zeitlichen Verlauf wiederholt nachweisen, teils 2-mal, teils auch 3-mal im Abstand von einem bis 2 Jahren. Erwähnt werden soll, dass der über die Jahre geschilderte Anstieg der Zahlen im Labor Leipzig-Mölbis auch die besondere Expertise des Einsendelabors widerspiegeln könnte und nicht einen tatsächlichen Anstieg in Deutschland. Dieser Bias sollte bei der Bewertung berücksichtigt werden.

Von den 196 Patienten mit Dermatophytosen durch TMVIII/TINDO waren fast zwei Drittel (64%) Männer, darunter ein männlicher Säugling. Frauen bzw. weibliches Geschlecht traf auf 33% zu. Für ein-

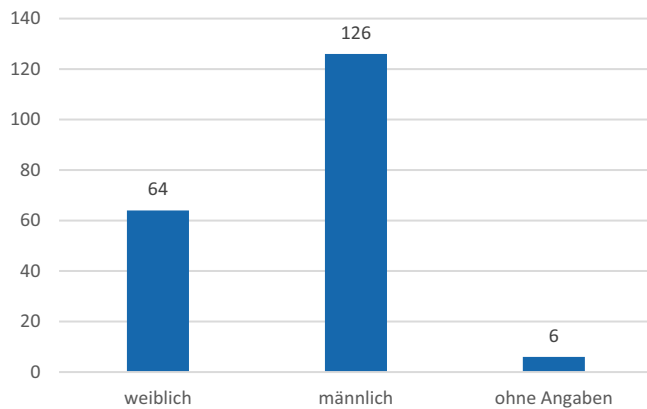


Abb. 2 ◀ Geschlechterverteilung der Patienten mit *Trichophyton (T.) mentagrophytes* ITS (Internal Transcribed Spacer)-Genotyp VIII/*T. indotineae* (TMVIII/TINDO)-Infektionen ($n = 196$)

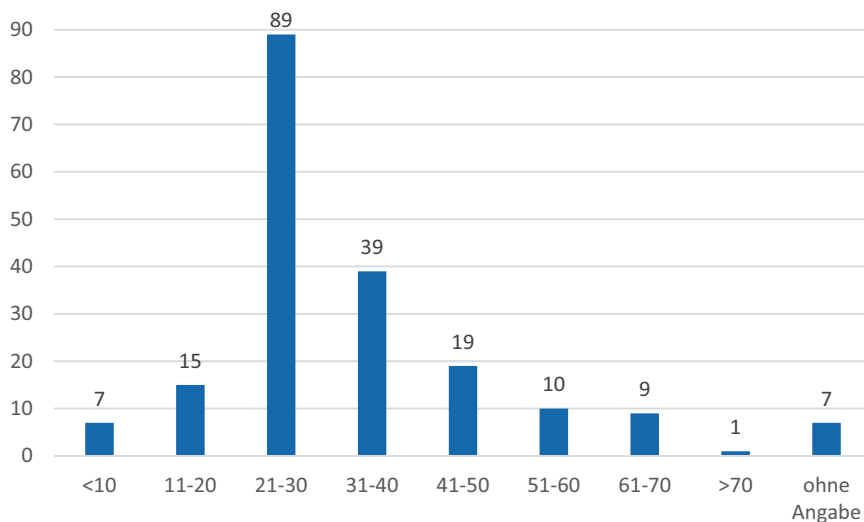


Abb. 3 ▲ Altersverteilung der *Trichophyton (T.) mentagrophytes* ITS (Internal Transcribed Spacer)-Genotyp VIII/*T. indotineae* (TMVIII/TINDO)-Fälle ($n = 196$)

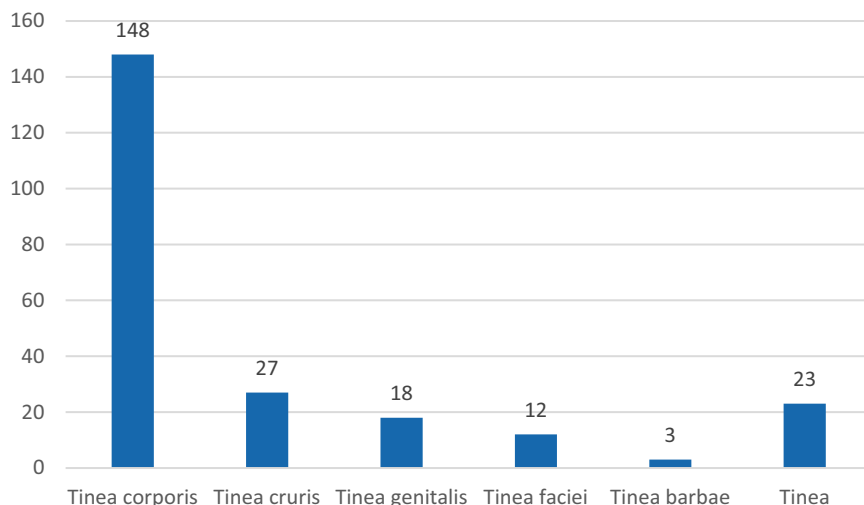


Abb. 4 ▲ Lokalisationen der *Trichophyton (T.) mentagrophytes* ITS (Internal Transcribed Spacer)-Genotyp VIII/*T. indotineae* (TMVIII/TINDO)-Infektionen. Mehrere Lokalisationen pro Patient waren möglich

zelne Patienten (3 %) lagen keine Angaben zum Geschlecht vor (■ Abb. 2).

Der Blick auf die Altersverteilung zeigt, dass mit 89 Patienten die Gruppe der 21- bis 30-Jährigen dominierte (45,4 %). Nur wenige Betroffene (13,8 %) waren älter als 50 Jahre. Ebenso waren lediglich 7 Patienten (3,6 %) jünger als 10 Jahre (■ Abb. 3).

TMVIII/TINDO verursachte bei den Patienten in Deutschland am häufigsten eine Tinea corporis (148 von 193 Patienten, 77 %). Betroffene Körperregionen hierbei waren der Körperstamm, die Arme und die Oberschenkel, häufig auch der Glutealbereich. Deutlich weniger Patienten litten an einer Tinea inguinalis (im Angloamerikanischen als Tinea cruris bezeichnet, Tinea der Leistenregion) und an einer Tinea genitalis. Auch Tinea faciei und Tinea barbae waren bei einzelnen Patienten diagnostiziert worden. In 23 Fällen wurde die Lokalisation der Tinea nicht näher beschrieben. Bei einigen Patienten manifestierte sich die Erkrankung multilokulär (■ Abb. 4). Die klinischen Zuordnungen basierten auf den Angaben der einsendenden Praxen und Kliniken, deren diagnostische Präzision im Einzelfall variieren kann.

Patientenbeschreibung 1. Ein 23-jähriger Patient aus Afghanistan kam im Januar 2023 mit einer Tinea corporis in die Hautarztpraxis. Man sah großflächige, konfluierende erythematosquamöse Plaques am Bauch sowie an der Brust um die linke Mamille, außerdem am Ellenbogen und Oberschenkel (■ Abb. 5a, b).

Weiterhin erfolgte eine Probeexzision, bei der eine oberflächliche mäßig bis starke Pilzinfektion festgestellt wurde. Es wurde sofort empirisch antimykotisch behandelt. Neben Clotrimazolhaltiger Creme kam Terbinafin 250 mg oral 1-mal täglich zur Anwendung. Wegen starken Juckreizes erhielt der Patient außerdem täglich 5 mg Desloratadin-Filmtabletten. Die mykologische Untersuchung von Hautschuppen vom Bauch erbrachte den kulturellen Nachweis von *T. mentagrophytes*. Der Hautbefund war nach 4 Wochen jedoch unverändert, starker Juckreiz bestand weiterhin. Zunächst wurde weiter mit Terbinafin oral und Beta-methasondipropionat/Clotrimazol-Creme und Ketoconazol-Shampoo behandelt. Bei Wiedervorstellung im März 2023 sah man



Abb. 5 ▲ **a** Großflächige, konfluierende erythemasquamöse Plaques bei einem 23-jährigen Mann aus Afghanistan. **b** Detailaufnahme des Bauches des 23-jährigen Patienten

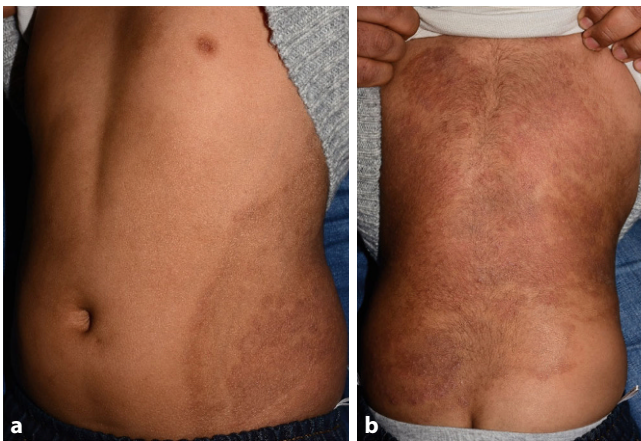


Abb. 6 ◀ **a** Flanke eines 4-jährigen Kindes aus Pakistan mit großflächigen, braunroten Plaques und markantem Rand. **b** Großflächige, braunrote Plaques am Rücken des 4-jährigen Kindes aus Pakistan

eine progrediente Dermatophytose, die sich mittlerweile auf weitere Familienmitglieder ausgebreitet hatte. Diese wurden ebenfalls mit Terbinafin behandelt, in einem Fall auch mit Itraconazol 100 mg 1-mal täglich. Bei erneuter mykologischer Diagnostik im Labor Mölbis im April 2023 war die RT-PCR aus Hautschuppen vom Indexpatienten sowie seiner Mutter reaktiv für *T. mentagrophytes/T. interdigitale*. Kulturell wuchs aus beiden Proben ein Dermatophyt. Morphologisch und mittels Sequenzierung der ITS-Region der rDNA wurden die Isolate beider Patienten als TMVIII/TINDO identifiziert. Mit dem In-house-Breakpoint-Test fand sich für Terbinafin eine minimale Hemmkonzentration (MHK) $>0,5 \mu\text{g/ml}$, entsprechend einer In-vitro-Resistenz. Für Itraconazol betrug der MHK-Wert $<0,125 \mu\text{g/ml}$, d. h. beide Stämme waren in vitro gegen Itraconazol empfindlich. Die Sequenzierung des *SQLE*-Gens erbrachte eine Punktmutation, die zur Aminosäuresubstitution F³⁹⁷L

(Phenylalanin³⁹⁷Leucin) führte. Daraufhin wurde die antimykotische Behandlung auf SUBA(Super Bioavailability)-Itraconazol 50 mg 1-0-1 umgestellt. Lokal wurde mit Octenidindihydrochlorid als Waschlotion behandelt, zusätzlich mit Flupredniden-21-acetat/Miconazolnitrat-Creme. Außerdem wurde die Basishautpflege intensiviert. Der Hautzustand besserte sich deutlich. Es kam jedoch nicht zur vollständigen Heilung. Nach Absetzen der antimykotischen Therapie, die aktuell über mehr als eineinhalb Jahre andauert, kommt es regelmäßig zu Rezidiven, sodass immer wieder antimykotisch behandelt werden muss.

Patientenbeschreibung 2. In der Ambulanz der Hautklinik stellte sich eine aus Pakistan stammende Familie vor. Vier männliche Familienmitglieder waren betroffen. Der Vater, ein Säugling (6 Monate alt), ein fast Zweijähriger (1 Jahr 11 Monate altes Kleinkind) und ein Vierjähriger wiesen

ausgeprägte und großflächige Dermatomykosen an Körperstamm, Armen, Beinen und Händen auf. Obwohl die Mutter nicht vorstellig war, deutet die Anamnese auf eine mögliche Mitbetroffenheit hin. Bei den 4 Patienten sah man großflächige, konfluierende, braunrot gefärbte, flache, zentrifugal sich ausbreitende Plaques mit peripherem Schuppensaum. Der Säugling wies nur einen dezenten Hautbefund inguinal und am Unterbauch mit 1–2 cm großen, ovalen, putriden und nässenden Plaques mit Pusteln und haarlosen Arealen in der Umgebung auf. Bei dem Kleinkind würden die Hautveränderungen seit nahezu 2 Jahren (kurz nach der Geburt) bestehen. Der Vater der Kinder wies entzündliche Plaques mit scharfer Begrenzung sowie zentral abblassendem, zentrifugalem Wachstum und gerötetem Randwall an der rechten Hand auf, weitere Läsionen am Integument bestanden nicht.

Bereits in Pakistan wurde mit einer nicht näher benannten Creme behandelt. In Deutschland kam seit einem Monat eine Ciclopiroxolamin-haltige Creme zur Anwendung. Darunter erfolgte lediglich eine geringe Besserung. Nach Vorstellung in der Hautklinik wurde eine intensive topische Behandlung unter stationären Bedingungen initiiert. Behandelt wurde antiseptisch mit Octenidin-Umschlägen und antimykotisch mit Ciclopirox-haltiger Creme. Außerdem wurden die Haare 1-mal täglich mit Ciclopirox-haltigem Shampoo gewaschen. Das 2-jährige Kleinkind und der Vierjährige erhielten beide zusätzlich leitlinienkonform eine gewichtsadaptierte Systemtherapie mit Itraconazol-Saft 10 mg/ml. Dosierte wurde 2,5–0–2,5 ml per os, entsprechend 2-mal 25 mg Itraconazol. Eine Gabe über die Dauer von 6 bis 8 Wochen wurde empfohlen, außerdem sollte für 2 Wochen über den Erhalt einer negativen Pilzkultur hinausgehend behandelt werden. Als antipruriginöse Therapie erhielten die beiden Patienten Cetirizin-Saft (2,5 ml 2-mal täglich per os). Der Vater erhielt aufgrund der geringeren Befallsstärke der Tinea nur an der Hand keine systemische, sondern lediglich eine topische antiseptische und antimykotische Behandlung – wie auch die Kinder. Als antipruriginöse Therapie erhielt der Patient Desloratadin 5 mg 3-mal täglich per os. Darunter kam es zu einer deutlichen



Abb. 7 ◀ Zentrifugal wachsende, hyperkeratotische Plaques am Nacken eines 58-jährigen aus Indien stammenden Mannes

Besserung des Hautbefundes. Eine postinflammatorische Hyperpigmentierung auf dunkler Haut resultierte wahrscheinlich aus vorausgegangener topischer antimykotischer Behandlung (▣ Abb. 6a, b).

Patientenbeschreibung 3. Ein 58-jähriger Mann, aus Indien stammend, stellte sich 2018 erstmalig mit zentrifugal wachsenden, randbetonten, hyperkeratotischen Plaques an Körperstamm sowie Hals und Nacken vor (▣ Abb. 7). Der seit 1998 in Deutschland lebende Patient berichtete über seit 12 Jahren bestehende chronisch rezidivierende und schuppene Hautveränderungen. Die mykologische Untersuchung von Hautschuppen erbrachte den Nachweis von *T. mentagrophytes*, mit Sequenzierung ließ sich TMVIII/TINDO identifizieren. In der Resistenztestung mittels Breakpoint-Methode war das Isolat Terbinafin-resistent und auf Itraconazol sensibel. Es fand sich eine Doppelmutation F³⁹⁷L (Phe³⁹⁷Leu) plus A⁴⁴⁸T (Ala⁴⁴⁸Thr) des Gens der Squalenepoxidase (SQLE). Der Patient stellte sich erneut im April 2022 mit einer Tinea corporis an den Oberschenkeln vor, dann wieder im März 2024 mit Tinea corporis. Zu diesem Zeitpunkt war das gesamte Integument betroffen einschließlich Hals (▣ Abb. 7) und Gesicht. Terbinafin zeigte keinerlei Wirkung, nur mit Itraconazol 1-mal täglich 200 mg ließ sich die Tinea wirksam behandeln. Topisch wurden antimykotische Präparate aus Indien angewendet.

Sequenzierung der Internal-Transcribed-Spacer-Region der ribosomalen Desoxyribonukleinsäure und Dendrogramm

Im phylogenetischen Stammbaum sind wesentliche ITS-Genotypen innerhalb des *T. mentagrophytes*/*T. interdigitale*-Komplexes dargestellt (▣ Abb. 8). Das sind die Genotypen I und II des anthropophilen Dermatophyten *T. interdigitale*. Zwischen diesen und dem als zoophil geltenden *T. mentagrophytes* ist der intermediäre Genotyp II* positioniert. Die Genotypen III, III* und IV von *T. mentagrophytes* sind eindeutig zoophil. *T. mentagrophytes* VIII oder *T. indotineae* (TMVIII/TINDO) grenzt sich klar von den erwähnten Genotypen des Komplexes ab. Obwohl TMVIII/TINDO im Cluster von *T. mentagrophytes* liegt, sind der Infektions- und Übertragungsweg eindeutig anthropophil. Das trifft letztlich in gleicher Weise auch auf den neuen Genotyp VII von *T. mentagrophytes* zu. Ein weiterer zoophiler ITS-Genotyp von *T. mentagrophytes* ist die Nummer XXVI.

Antimykotikaresistenz von *Trichophyton mentagrophytes* ITS Genotyp VIII/*Trichophyton indotineae* in Deutschland

Mittels Breakpoint-Test waren 115 von 186 Stämmen (61,8%) in vitro Terbinafin-resistent. Die In-vitro-Empfindlichkeitstestung von Itraconazol, ebenfalls mittels Breakpoint-Test, erbrachte eine Itraconazol-Resistenz bei 11 von 186 getesteten TMVIII/TINDO-Stämmen, entsprechend 5,9% (▣ Abb. 9).

Resistent sowohl gegen Terbinafin als auch gegen Itraconazol waren 5 Stämme. Die Diskrepanz der Anzahl der in vitro getesteten Stämme zur Gesamtzahl der nachgewiesenen Infektionen durch TMVIII/TINDO ergibt sich daraus, dass in 10 Fällen kein kultureller Erregernachweis erfolgte. Die Identifizierung der Spezies und des Genotyps bei diesen Kultur-negativen Proben basierte auf der Sequenzierung der Pilz-DNA, die direkt aus Hautschuppen extrahiert worden ist.

Die mit der Terbinafin-Resistenz assoziierten Punktmutationen und die damit verbundenen Aminosäuresubstitutionen betrafen vorzugsweise die Positionen F³⁹⁷L (75 Stämme mit Phe³⁹⁷Leu) und L³⁹³S (11 Stämme mit Leu³⁹³Ser) und L³⁹³F (2 Stämme Leu³⁹³Phe) des SQLE-Gens. Die Aminosäuresubstitution in Position A⁴⁴⁸T (Ala⁴⁴⁸Thr, Punktmutation GCT → ACT) fand sich mit 41 Stämmen als zweithäufigste Punktmutation nach F³⁹⁷L. Eine In-vitro-Terbinafin-Resistenz fand sich generell bei Stämmen mit Punktmutationen mit der Aminosäuresubstitution F³⁹⁷L und L³⁹³S.

Darüber hinaus fanden sich weitere Punktmutationen und dazugehörige Aminosäuresubstitutionen. Insgesamt wiesen 135 Stämme jeweils eine Punktmutation auf. Außerdem gab es 26 Stämme mit Doppelmutationen (s. Online-Tab. 2). Die häufigste Doppelmutation war F³⁹⁷L plus A⁴⁴⁸T, die insgesamt 19-mal auftrat. Den Wildtyp wiesen 27 Stämme auf, d.h. hier waren mittels Sequenzierung des SQLE-Gens keinerlei Punktmutationen erkennbar. In 8 Fällen konnte die Mutationsanalyse nicht durchgeführt werden. Das betraf die Patienten, bei denen der Dermatophyt nicht angezüchtet werden konnte bzw. nur molekularbiologisch mittels PCR und Sequenzierung nachgewiesen worden ist. Wenn kein kulturelles Isolat vorliegt, kann auch kein Breakpoint-Test vorgenommen werden. Die für Terbinafin-Resistenz relevante Mutation F³⁹⁷L (Phe³⁹⁷Leu) trat insgesamt 100-mal auf, einschließlich aller Varianten der Einzel- und Doppelmutationen. Bei Doppelmutationen besteht immer eine Terbinafin-Resistenz in vitro.

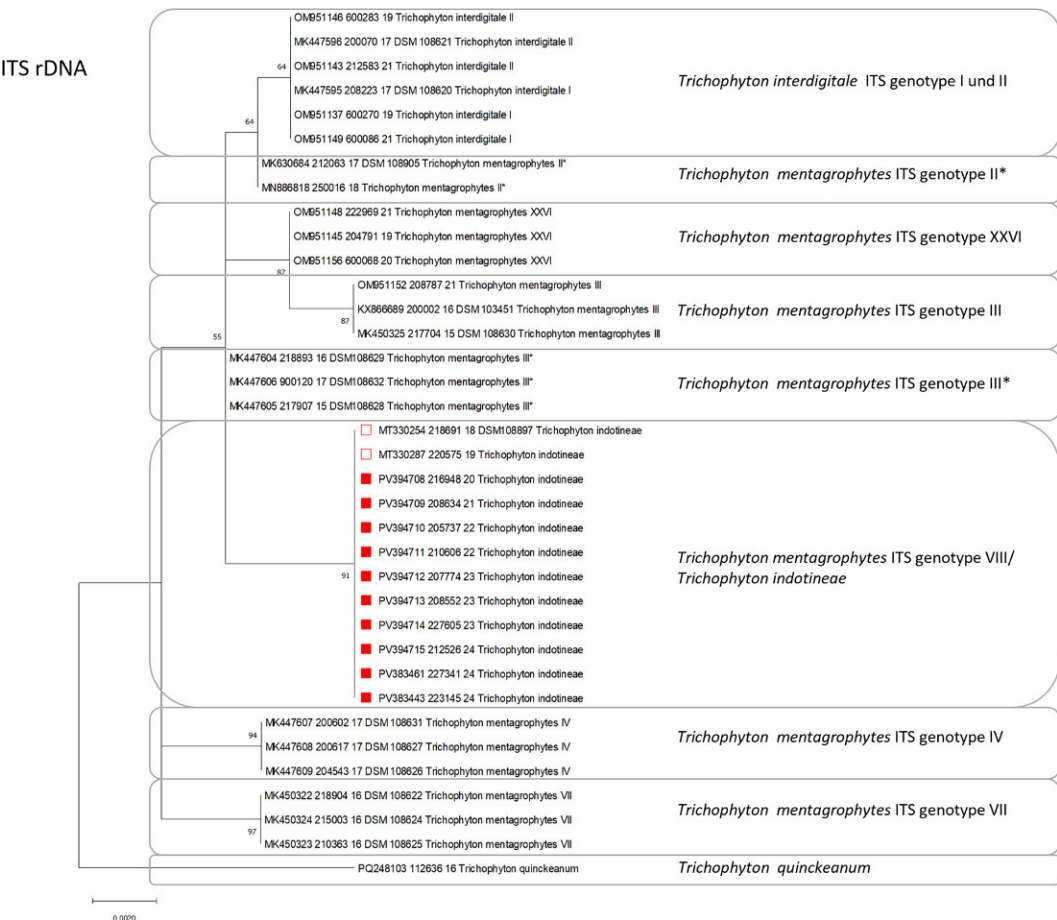


Abb. 8 ◀ Dendrogramm. ITS Internal Transcribed Spacer, rDNA ribosomale Desoxyribonukleinsäure

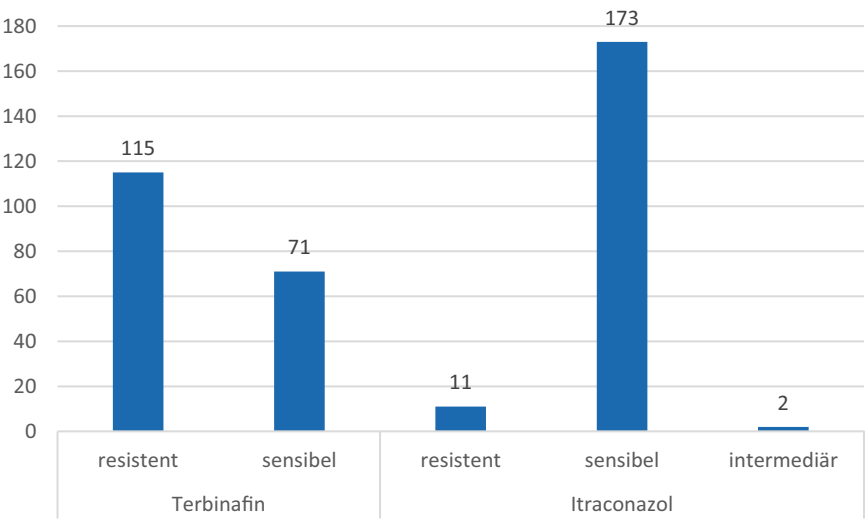


Abb. 9 ▲ Ergebnisse der Breakpoint-Testung auf Terbinafin (n = 186) und Ergebnisse der Breakpoint-Testung auf Itraconazol (n = 186)

Diskussion

Trichophyton mentagrophytes ITS Genotyp VIII/*Trichophyton indotineae* – ein neuer anthropophiler Dermatophyt

T. indotineae ist eine neue Dermatophytenspezies, die erst 2020 beschrieben wurde [24]. Letztlich handelt es sich dabei jedoch nur um einen Genotyp – ITS Genotyp VIII – innerhalb des sog. *T. mentagrophytes*/*T. interdigitale*-Komplexes [2]. Dieser Genotyp war schon vor 2018 als *T. mentagrophytes* Type Strain unter der Accession Number CBS 318.56 in der Datenbank des Westerdijk Fungal Biodiversity Institute, Utrecht, Niederlande, hinterlegt worden [9].

Der *T. mentagrophytes*/*T. interdigitale*-Komplex umfasst mittlerweile über 30 verschiedene Genotypen. Nicht alle darunter sind klinisch relevant. Zum Teil kann man bestimmte Genotypen einem bestimmten geografischen Vorkommen zuordnen. So fand sich *T. mentagrophytes*

tes ITS Genotyp V im Iran als häufigster Genotyp [25]. Genotyp V wurde in der iranischen Studie fast ausnahmslos bei Schafen nachgewiesen, jedoch auch bei Dermatophytosen des Menschen. Die Übertragung erfolgt vom Tier auf den Menschen, jedoch auch von Mensch zu Mensch. *T. mentagrophytes* ITS Genotyp VII ist ebenfalls klinisch relevant. Der ausschließlich anthrophile Dermatophyt findet sich vorzugsweise bei eitriger abszedierender Tinea pubogenitalis [26]. *T. mentagrophytes* VII wird als STI (sexuell übertragbare Infektion)-Erreger direkt von Mensch zu Mensch übertragen, neuerdings vermehrt bei MSM („men who have sex with men“) [27]. Der ITS Genotyp VIII von *T. mentagrophytes* (TMVIII/TINDO) wird als sog. „clonal offshot“ (klonaler Ableger) des *T. mentagrophytes*/*T. interdigitale*-Komplexes angesehen [28]. Aufgrund der klinischen Relevanz als neuer, fast epidemisch auf dem indischen Subkontinent vorkommender Dermatophyt, der entzündliche und juckende Tinea-Formen verursacht, und zusätzlich aufgrund der überwiegend bei einem Großteil der Stämme vorkommenden Terbinafin-Resistenz wurde dieser Genotyp als eigenständige Spezies anerkannt und beschrieben [24, 29].

Infektionsquellen und Übertragungswege von *Trichophyton mentagrophytes* ITS Genotyp VIII/*Trichophyton indotineae*

Es muss zur Kenntnis genommen werden, dass TMVIII/TINDO genetisch zum Cluster von *T. mentagrophytes* gehört, also zu einem eigentlich zoophilen Dermatophyten. Infektionsquelle und Übertragungsweg von TMVIII/TINDO sind jedoch anthrophil. Neuerdings spricht man von der sog. obligaten „Anthropisierung“ dieser Dermatophytenart durch Wirtsanpassung, also Entwicklung weg vom Tier und hin zum Menschen [30]. Erwähnt werden soll jedoch, dass es auch Hinweise auf zoophile Quellen und Übertragungen gibt. So hat man in Chandigarh und Bareilly, Indien, 6 Stämme *T. indotineae* (ITS-Genotyp VIII) und 7 *T. interdigitale* (ITS-Genotyp II) sowohl von Menschen als auch von Hunden isoliert [31]. Mittels WGS („whole genome sequencing“)/SNP („single nucleotide

polymorphism“)-Analyse konnte man die Stämme in 2 Gruppen unterteilen, beide Dermatophytenspezies hatten einen klonalen Ursprung. Bei beiden Spezies sah man nur geringe SNP-Unterschiede zwischen den Isolaten von Menschen und Hunden. Außerdem fanden sich bei den Isolaten aus den beiden untersuchten Städten/Regionen, die mehr als 350 km voneinander entfernt liegen, nur sehr geringe SNP-Unterschiede. Die Autoren der Studie vermuten einerseits eine zoophile Übertragung der Hautpilze, und sie postulieren andererseits eine sehr schnelle Ausbreitung über große Entfernungen. Alle Terbinafin-resistenten TMVIII/TINDO in Chandigarh und Bareilly wiesen die F³⁹⁷L-Substitution der SQLE auf. Die Terbinafin-empfindlichen Stämme hatten teils die SQLE S³⁹⁵P-Substitution bzw. wiesen den Wildtyp (WT) der SQLE-Sequenz auf. Gerade konnten auch Thakur et al. [32] durch molekulare Typisierung mit „amplified fragment length polymorphism“ bei 24 *T. indotineae*-Isolaten eine minimale genetische Variabilität zwischen den Stämmen von Tieren und Menschen demonstrieren. Sie schließen daraus auf eine zoonotische Übertragung des Dermatophyten.

Weltweite Ausbreitung von *Trichophyton mentagrophytes* ITS Genotyp VIII/*Trichophyton indotineae*

Mit dem neuen Dermatophyten TMVIII/TINDO muss außerhalb von Asien vermehrt gerechnet werden. Weltweit werden in immer mehr Ländern Hautinfektionen durch TMVIII/TINDO nachgewiesen [1, 33, 34]. Bislang sind Dermatophytosen durch TMVIII/TINDO in 48 Ländern weltweit dokumentiert [35, 36]. Zuletzt kamen Brasilien, Portugal, Ungarn, Neuseeland und Thailand hinzu [37–41].

In Europa kommt es aktuell zu einem Anstieg von schwer behandelbaren Dermatomykosen, die durch Antimykotika-resistente Dermatophyten verursacht werden [42]. Resistenzen finden sich nicht nur bei TMVIII/TINDO, sondern auch bei diversen anderen Spezies wie *T. rubrum*, *T. tonsurans* und *Microsporum canis*. An erster Stelle jedoch kommt es zu einem Anstieg Terbinafin-resistenter TMVIII/TINDO-

Stämme in vielen Ländern Europas [43, 44]. Ein systematischer Review von 16 Studien, die von 2019 bis 2023 publiziert wurden, ergab für Europa insgesamt 63 Patienten mit Antimykotika-resistenten Dermatophytosen durch TMVIII/TINDO. Die Empfindlichkeitstestung zeigte einen breiten Bereich der MHK für Terbinafin von 0,014 bis $\geq 16 \mu\text{g/ml}$ [45].

Trichophyton mentagrophytes ITS Genotyp VIII/*Trichophyton indotineae* in Deutschland

Die weitere Ausbreitung des neuen Dermatophyten TMVIII/TINDO hierzulande, in Deutschland, stand im Fokus der vorliegenden epidemiologischen Untersuchung. In Deutschland wurde schon früh, im Jahr 2020, über insgesamt 29 Stämme von überwiegend Terbinafin-resistenten TMVIII/TINDO berichtet, der Beobachtungszeitraum war 2018 bis 2020 [46]. Die bis 2020 isolierten Stämme von TMVIII/TINDO wurden in die vorliegende Studie eingeschlossen. Alle danach, bis zum Ende des Jahres 2024, im Labor Mölbis kulturell isolierten TMVIII/TINDO wurden hinzugefügt. Im Einzelfall, wenn keine Pilzkultur erfolgte, wurde auch der alleinige molekularbiologische Nachweis von TMVIII/TINDO mittels PCR und Sequenzierung berücksichtigt. TMVIII/TINDO war von 2018 bis Ende 2024 bei 196 Patienten nachgewiesen worden. Insgesamt ließen sich 242 Stämme von TMVIII/TINDO von 196 Patienten in Deutschland nachweisen, d. h. bei mehreren Patienten war TMVIII/TINDO konsekutiv 2-mal oder mehrmals belegbar.

Nur bei 10 der 196 TMVIII/TINDO betrafte der Nachweis ausschließlich auf dem molekularbiologischen Direktnachweis der Dermatophyten-DNA aus Hautschuppen, da in diesen Fällen lediglich eine PCR angefordert und keine Kultur angelegt wurde. Betroffen von den Dermatophytosen durch TMVIII/TINDO sind in Deutschland überwiegend Menschen mit Migrationshintergrund. Die Herkunftsländer der Patienten sind vielfältig. Ein signifikanter Anteil gab Indien als Herkunftsländer an. Weitere Herkunftsländer waren Bangladesch, Pakistan, Afghanistan und Sri Lanka. Noch zahlreicher waren jedoch Patienten aus arabischen Staaten

wie dem Irak, Syrien, Libanon, Libyen, Saudi-Arabien und Bahrain. Ein prozentual geringer Anteil der Patienten mit TMVIII/TINDO-Infektionen war deutschstämmig. Von diesen hatten einzelne angegeben, dass sie zuvor auf Reisen u.a. in Indien, Thailand, Laos, Kambodscha, aber auch in Bangladesch gewesen waren. Neuerdings, seit Anfang 2025, scheint es jedoch zu einem Anstieg deutschstämmiger Patienten mit Dermatophytosen durch TMVIII/TINDO zu kommen. Diese Daten sind noch nicht in der vorliegenden Arbeit berücksichtigt.

Unter den von der Tinea Betroffenen waren überwiegend Einzelpatienten, jedoch gab es auch Familien mit Kindern, außerdem einzelne Paare, bei denen beide Partner die Dermatophytose hatten. In Indien und auch arabischen Ländern sind oft ganze Familien oder Wohngruppen betroffen. Der Erreger ist hochkontagiös. Eine direkte Übertragung des Infektionserregers von Mensch zu Mensch infolge engen Körperkontaktes ist möglich [47]. Dem entspricht auch, dass in Pennsylvania, USA, über eine Frau mit Tinea genitalis durch TMVIII/TINDO infolge sexuellen Kontaktes berichtet wurde [48]. Weiterhin wird TMVIII/TINDO auch indirekt über Oberflächen übertragen, beispielsweise im sanitären Bereich der Wohnung, aber auch durch Handtücher und Kleidung [30]. Generell muss davon ausgegangen werden, dass TMVIII/TINDO vermehrt auch außerhalb der oben erwähnten endemischen Regionen und Länder in Asien übertragen wird. In europäischen Ländern kommt es zu einer Weiterverbreitung des Dermatophyten auch unabhängig von einem Aufenthalt oder Kontakt z. B. im indischen Subkontinent [49].

Zum Infektionszeitpunkt und -ort der Patienten in Deutschland lagen kaum Angaben vor. Wenn es dazu Informationen gab, bestand die Dermatomykose nach Angabe der Patienten bereits im ursprünglichen Heimatland.

Terbinafin-Resistenz von *Trichophyton mentagrophytes* ITS Genotyp VIII/*Trichophyton indotineae* in Deutschland

In Deutschland isolierte TMVIII/TINDO-Stämme sind zu 62 % in vitro Terbinafin-

resistent. Die Ergebnisse des Breakpoint-Agardilutionstestes korrelieren ausgezeichnet mit dem Ansprechen bzw. dem Versagen der topischen und v. a. auch der systemischen Behandlung mit Terbinafin [20]. Dem entspricht auch die Erfahrung, dass bei Terbinafin-Resistenz in vitro das Allylamin Terbinafin bei Patienten mit Dermatophytosen durch TMVIII/TINDO versagt [12, 50]. Bereits 2019 hatten Khurana et al. [51, 52] in Indien zeigen können, dass es eine Korrelation zwischen hohen MHK-Werten von Terbinafin gegen TMVIII/TINDO und einem Therapieversagen von Terbinafin gibt. So hatten Patienten mit MHK-Werten $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ im Vergleich zu höheren MHK-Werten eine 2,5fach höhere Wahrscheinlichkeit, auf die Terbinafin-Behandlung anzusprechen. Bei einem Großteil der hier vorgestellten Patienten aus Deutschland war zunächst oral mit Terbinafin behandelt worden, alle klinischen Angaben dazu wiesen auf ein Therapieversagen von Terbinafin hin.

Die Punktmutationen des *SQLE*-Gens und assoziierte Aminosäuresubstitutionen in den Positionen F³⁹⁷L und L³⁹³F stehen für eine High-level-Resistenz von TMVIII/TINDO [53]. Punktmutationen des Gens der *SQLE* und damit assoziierte Aminosäuresubstitutionen fanden sich in der vorliegenden Untersuchung bei insgesamt 161 von 188 untersuchten Stämmen von TMVIII/TINDO. Überwiegend – bei 135 Stämmen – fand sich eine einzelne Punktmutation, an erster Stelle die in Position F³⁹⁷L, die 75 Stämme betraf. Diese Punktmutation ist assoziiert mit einer In-vitro-Terbinafin-Resistenz sowie einem Therapieversagen von Terbinafin in vivo. Dasselbe trifft zu auf die Punktmutationen in den Positionen L³⁹³S (11 Stämme) und L³⁹³F (2 Stämme) des *SQLE*-Gens. Im Einzelfall fanden sich auch die folgenden Punktmutationen F⁴¹⁵L (Phe⁴¹⁵Leu), H⁴⁴⁰Y (His⁴⁴⁰Tyr) und S⁴⁴³P (Ser⁴⁴³Pro). Auch hier ist von einer Terbinafin-Resistenz auszugehen. Ebenfalls sehr häufig fand sich zudem die Aminosäuresubstitution in Position A⁴⁴⁸T (41 Stämme). Die Mutation und Aminosäuresubstitution A⁴⁴⁸T findet sich sowohl bei Terbinafin-sensiblen als auch bei Terbinafin-resistenten Dermatophytenstämmen von TMVIII/TINDO [23]. In der Pilotstudie zum Vorkommen von TMVIII/TINDO in Indien waren jedoch al-

le Stämme mit Ala⁴⁴⁸Thr-Punktmutation Terbinafin-sensibel [2].

Burmester et al. [23] fanden ebenfalls, dass bei einzeln auftretender Ala⁴⁴⁸Thr-Punktmutation der Stamm Terbinafin-sensibel ist. Aber etwa 50 % dieser Isolate mit Ala⁴⁴⁸Thr-Punktmutation wiesen eine erhöhte Fluconazol-Resistenz auf. Außerdem zeigten 95 % der Doppelmutanten (Phe³⁹⁷Leu und Ala⁴⁴⁸Thr) eine kombinierte Terbinafin- und Fluconazol-Resistenz.

Ein Zusammenhang zwischen Ala⁴⁴⁸Thr-Punktmutation und Triazol-Resistenz fand sich auch in einer eigenen früheren Untersuchung mit TMVIII/TINDO-Stämmen aus Indien. Die MHK-Werte für Itraconazol waren bei alleiniger Ala⁴⁴⁸Thr-Punktmutation doppelt so hoch im Vergleich zum Wildtyp, die von Voriconazol sogar verdreifacht [3]. Doppelmutanten – Phe³⁹⁷Leu und Ala⁴⁴⁸Thr – hatten ebenfalls höhere MHK-Werte für Itraconazol und Voriconazol. Doppelmutationen fanden sich bei 26 der in Deutschland isolierten Stämme von TMVIII/TINDO. Neben der bereits erwähnten Phe³⁹⁷Leu und Ala⁴⁴⁸Thr waren das Phe³⁹⁷Leu + Tyr⁴¹⁴His, Phe³⁹⁷Ile + Gly⁴¹⁸Arg und Val⁴⁴⁴Ile + Ala⁴⁴⁸Thr (Tab. 2). *SQLE*-Doppelmutationen führen überwiegend zu einer Terbinafin-Resistenz in vitro und in vivo [54].

Trichophyton mentagrophytes ITS-Genotyp VIII/*T. indotineae* und Glukokortikoid-haltige Combo Creams

Im tropisch warmen und feuchten Klima in Südasien und unter schlechten Lebensbedingungen sind ausgeprägte Dermatophyteninfektionen generell häufig. Neu ist jedoch der zahlenmäßig signifikante Anstieg von Patienten mit therapierefraktären und chronisch rezidivierenden Tinea-Formen durch TMVIII/TINDO, die die Praxen und Kliniken in Indien, Bangladesch, Nepal, Sri Lanka und anderen Ländern des asiatischen Kontinents aufsuchen [5, 35]. Darüber hinaus sind viele weitere Länder in das Ausbruchsgeschehen involviert. Das sind u.a. Iran und Irak, aber auch die VAE, beispielsweise Dubai, aber auch Bahrain [55, 56]. Es gibt kaum einen Zweifel, dass das massenhafte Auftreten von bis dahin an Intensität und Extensität nicht gekannten Dermatophytosen in Indi-

en (und den erwähnten weiteren Ländern auf dem indischen Subkontinent und darüber hinaus) auffällig mit der Vermarktung und der teils exzessiven Anwendung von Glukokortikoid-Kombinationscremes, beginnend 2015/2016, zusammenfällt [57].

Die Combo Creams oder auch Cocktail Creams („fixed-dose drug combinations“ [FDCs]) enthalten neben einem stark wirksamen topischen Glukokortikoid zusätzlich 3, manchmal 4 antibiotische, antimykotische, antiseptische und antiparasitäre Wirkstoffe. Die meisten der Combo Creams enthalten Clobetasolpropionat als Glukokortikoid. Nach der deutschen Klassifikation ist Clobetasol das stärkste topisch anwendbare Glukokortikoid und entspricht der Klasse IV nach Niedner [58]. Daneben kann anstelle von Clobetasol auch Betamethason oder Beclometason enthalten sein. Die Combo Creams sind in Indien, Bangladesch, aber offenbar auch in arabischen Ländern sowie übrigens auch in Teilen Afrikas ohne ärztliche Verschreibung verfügbar. Man erhält sie in Apotheken „over the counter“ (OTC). In Indien sind die Combo Creams deutlich preiswerter als Monopräparate topischer Antimykotika. Dieses Marketing führt zur missbräuchlichen, wiederholten und lang dauernden Anwendung der Combo Creams. Wenn Clobetasol-haltige Cremes über Wochen und Monate täglich aufgetragen werden, dazu noch auf entzündlich veränderter Haut bei einer Dermatophytose, muss davon ausgegangen werden, dass neben der direkten Wirkung auf das Hautmikrobiom und -immunsystem auch ein signifikanter Anteil des Kortikosteroids durch die Haut resorbiert wird. Systemische Wirkungen sind möglich, insbesondere wird die körpereigene Kortison-Bildung unterdrückt. Beschrieben sind infolge des Missbrauchs von starken Glukokortikoiden in Combo Creams iatrogenes Cushing-Syndrom [59], Striae rubrae, ulzerierte Striae [60], Hautatrophie und Hypopigmentierungen [61]. Darüber hinaus besteht ein erheblicher Resistenzdruck durch über lange Zeit unkontrolliert angewendete orale und topische Antimykotika wie Terbinafin, aber auch Azolderivate.

Therapie

Bei den chronisch rezidivierenden Dermatophytosen durch *T. indotineae* hat Terbinafin meist weder topisch noch systemisch appliziert eine Wirkung. Bei *T. indotineae* ist bei 60–70 % der Stämme mit einer Terbinafin-Resistenz in vitro und genetisch (Punktmutationen der *SQLE*) zu rechnen [3]. Bei den hier zusammengefassten Isolat aus Deutschland waren 62 % in vitro Terbinafin-resistent. Es kommt in der Regel zum klinischen Therapieversagen. Inwieweit bei den Terbinafin-sensibel getesteten Stämmen Terbinafin wirkt, ist nicht geklärt. Zumindest in Indien wird Terbinafin auch weiter bei therapierefraktären Formen der Dermatophytosen gegeben. Terbinafin wird dann in der doppelten Tagesdosis eingesetzt, 2-mal täglich 250 mg Terbinafin [4]. Trotzdem bleibt auch in Indien Itraconazol die wirksamste Therapieform bei den chronisch rezidivierenden Dermatophytosen durch TMVIII/TINDO.

Daher ist das Mittel der Wahl zur oralen Behandlung einer Dermatophytose durch diesen Erreger Itraconazol in der Dosierung von 100 mg 2-mal täglich für 4 bis 8 Wochen, im Einzelfall bis 12 Wochen [30]. Auch das besser bioverfügbare SUBA (Super Bioavailability)-Itraconazol wird hierzulande erfolgreich eingesetzt, in niedrigerer Dosierung von 50 mg 2-mal täglich für den gleichen Zeitraum. Fluconazol oder Griseofulvin sind nicht gegen *T. indotineae* wirksam [62]. Aber auch für Griseofulvin gibt es aus den USA Einzelfallberichte über den erfolgreichen Einsatz bei Terbinafin-resistenter Tinea corporis durch TMVIII/TINDO [63]. Ein in dieser Publikation aus den USA beschriebener Stamm wies für Terbinafin eine MHK von > 128 µg/ml und für Griseofulvin von 4 µg/ml auf. Die typische Punktmutation des *SQLE*-Gens in Position F³⁹⁷L (Phe³⁹⁷Leu) fand sich ebenfalls. Zweimal täglich 250 mg Griseofulvin (7 mg/kgKG [Körpergewicht]) über 20 Wochen verabreicht, führte zur kompletten Heilung der Dermatophytose. Aus Irland stammt ein Bericht von einer erfolgreichen topischen Behandlung einer Dermatophytose durch TMVIII/TINDO mit Griseofulvin [64]. Inwieweit dieser Therapieansatz reproduzierbar ist, muss sich noch herausstellen. Das Problem ist in Deutschland zudem, dass Griseofulvin – auch über die

internationale Apotheke – eher nicht verfügbar ist, weder oral noch topisch.

Für die erfolgreiche Behandlung der Dermatophytosen durch TMVIII/TINDO ist eine Kombination der oralen Behandlung mit topischen Antimykotika notwendig. Dafür kommen Ciclopirox und Azole (wie Clotrimazol, Miconazol oder auch Sertaconazol) in Betracht. Neuere topische Azolantimykotika, wie z. B. Luliconazol, haben in vitro eine bessere Aktivität gegenüber *T. indotineae*. Luliconazol ist in Indien und anderen Ländern verfügbar. In Europa und Deutschland ist dieses moderne topische Azolderivat jedoch nicht auf dem Markt.

Unter den hier vorgestellten TMVIII/TINDO-Stämmen wiesen insgesamt 5 eine Doppelresistenz gegenüber Terbinafin und Itraconazol auf. Bei einem Patienten mit einer Dermatophytose durch TMVIII/TINDO in Deutschland war der Stamm zunächst Terbinafin-resistent und Itraconazol-sensibel. Nach Langzeittherapie mit Itraconazol entwickelte sich jedoch ein klinisches Therapieversagen. Der erneut angezüchtete TMVIII/TINDO-Stamm war nun, ca. 1,5 Jahre später, nicht mehr nur Terbinafin-resistent, sondern auch resistent gegenüber Itraconazol geworden. Eine orale Voriconazol-Behandlung – im Off-label-Use – führte zu einer weiteren Besserung jedoch nicht zu einer kompletten Abheilung. Auch in Kanada wurde gerade über die ersten Patienten mit Itraconazol-Resistenz von TMVIII/TINDO berichtet [65]. So gibt es bei einzelnen Patienten jetzt auch Erfahrungen mit Voriconazol und Posaconazol. Dabei wird jedoch explizit darauf verwiesen, dass es sich um einen Off-label-Use beim Einsatz dieser neueren Triazole in der Dermatomykologie handelt. Nicht zu unterschätzen ist auch das Nebenwirkungspotential von Voriconazol. Das Spektrum der Nebenwirkungen reicht von Hepatotoxizität über Phototoxizität, Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen der Haut, Herz-Kreislauf-Wirkungen bis zur Xanthopsie, um nur einige wenige zu nennen [66]. Die Kontrolle der Leberwerte sollte vor Therapiebeginn und im ersten Monat der Behandlung wöchentlich erfolgen, danach kann das Labormonitoring nach Nutzen-Risiko-Abwägung auf 1-mal monatlich reduziert werden. Multiple Medikamenteninteraktionen müssen ebenfalls, wie gene-

rell bei Azolantimykotika, vor Beginn einer Behandlung geprüft werden.

Ein alternativer Behandlungsansatz, der aber allenfalls als experimentell angesehen werden muss, ist die gleichzeitige Gabe von Low-dose-Isotretinoin, umtägig gegeben, zusammen mit Itraconazol als intermittierende Gabe für eine Woche pro Monat, wie in einer Studie aus dem Irak gezeigt wurde [67]. Aufgrund nur einer Studie kann dieses Therapieschema aktuell nicht empfohlen werden.

Auch das bei kutaner und viszeraler Leishmaniose eingesetzte Miltefosin wirkt zumindest in vitro auch gegen Dermatophyten. So wurden in einer In-vitro-Untersuchung MHK-Werte von 0,063–0,5 µg/ml und 0,125–0,25 µg/ml für Miltefosin gegen sowohl Terbinafin-resistente als auch empfindliche Isolate von TMVIII/TINDO nachgewiesen [68]. Zumindest im Tierexperiment war 1%iges Miltefosin-Niosomal-Gel bei Terbinafin-resistenter Dermatophytose von Meerschweinchen gut wirksam [69].

Fazit für die Praxis

- In der Praxis sollte bei einer therapierefraktären Tinea cruris (inguinalis) oder Tinea corporis, insbesondere wenn Terbinafin versagt, an eine Dermatophytose durch *Trichophyton (T.) mentagrophytes* ITS (Internal Transcribed Spacer)-Genotyp VIII/*T. indotineae* (TMVIII/TINDO) gedacht werden. Das betrifft vorzugsweise Patienten mit einem Migrationshintergrund aus zentralasiatischen Ländern (indischer Subkontinent) und aus der Region östlich des Mittelmeers (arabische Länder, Iran), jedoch im Einzelfall auch deutschstämmige Patienten.
- Der direkte kulturelle Erregernachweis sollte angestrebt werden.
- Die exakte Speziesidentifizierung muss in einem spezialisierten mykologischen Labor oder einer Hautklinik erfolgen. Dazu gehört außerdem die Resistenztestung mittels Breakpoint-Test oder Mikrodilutionsmethode, alternativ können jedoch auch molekularbiologisch mit PCR („polymerase chain reaction“) oder Sequenzierung zum Nachweis der SQLE (Squalenepoxidase)-Punktmutationen bestimmt werden.
- Eine einfache „point of care testing“ (POCT) für die Resistenzuntersuchung ist momentan noch nicht verfügbar.
- Für die orale antimykotische Therapie ist nach wie vor Itraconazol das Mittel der Wahl.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Pietro Nenoff

Labor Leipzig-Mölbis, labopart – Medizinische Laboratorien, Partnerschaft Dr. Michael Gerber, Prof. Frank Bühling, Prof. Pietro Nenoff, Tobias Löwe, Erik von Rein
Mölbiser Hauptstr. 8, 04571 Rötha/OT Mölbis, Deutschland
p.nenoff@labopart.de

Datenverfügbarkeit. Alle Daten, die die Ergebnisse dieser Studie stützen, sind in diesem Beitrag und der Supplementary Information (Zusatzmaterial online) enthalten.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Uhrlaß, R. Panzer, D. Koch, H. Mütze, S. Richter, L. Müller, M. Ardabili, M. Aeverbeck, C. Baldauf, J. Batel, S. Bender-Säbelkamp, M. Braun, E. Bröse, C. Deutsch, E. Fischer, A. Ganser, W. Geißdörfer, P. Grigorjan, C. Hawlitschek, O. Hirschsteiner, J.M. Hoffmann, M. Hoffmann, S.C. Hofmann, U. Hradetzky, J. Huynh, M. Jansen, E. Kämmerer, E. Klonowski, L. Köhler, C. Krüger, F. Lange, A. Maronna, I. Marxsen, C. Meder, A. Montag, V.L. Müller, G. Nikolakis, A. Odon, M. Rabe, S. Rausch, L. Ressler, L. Richter, M. Schaller, T. Schäfer, T. Sinnberg, C. Sitaru, M. Sticherling, S.B. Verma, F. Voigt, B. Walker, C. Wamsler, T. Wetzig und P. Nenoff geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patient/-innen zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern/Vertreterinnen eine schriftliche Einwilligung vor.

Literatur

1. Dellièvre S, Jabet A, Abdolrasouli A (2024) Current and emerging issues in dermatophyte infections. *PLoS Pathog* 20(6):e1012258
2. Nenoff P, Verma SB, Vasani R et al (2019) The current Indian epidemic of superficial dermatophytosis due to *Trichophyton mentagrophytes*—a molecular study. *Mycoses* 62(4):336–356
3. Ebert A, Monod M, Salamin K et al (2020) Alarming India-wide phenomenon of antifungal resistance in dermatophytes: A multicentre study. *Mycoses* 63(7):717–728
4. Khurana A, Sharath S, Sardana K et al (2024) Clinico-mycological and therapeutic updates on cutaneous dermatophytic infections in the era of *Trichophyton indotineae*. *J Am Acad Dermatol* 91(2):315–323
5. Bhuiyan MSI, Verma SB, Illigner G-M et al (2024) *Trichophyton mentagrophytes* ITS genotype VIII/*Trichophyton indotineae* infection and antifungal resistance in Bangladesh. *J Fungi* 10(11):768
6. McTaggart LR, Cronin K, Ruscica S et al (2025) Emergence of terbinafine-resistant *Trichophyton indotineae* in Ontario, Canada, 2014–2023. *J Clin Microbiol* 63(1):e153524
7. Crotti S, Cruciani D, Spina S et al (2023) A terbinafine sensitive *Trichophyton indotineae* strain in Italy: The first clinical case of tinea corporis and onychomycosis. *J Fungi* 9(9)
8. Villa-Gonzalez JM, Ares PM, López-Soria LM et al (2024) Extensive tinea corporis caused by *Trichophyton indotineae*: Report of a case in Spain. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 38(1):e22–e23
9. Jabet A, Normand A-C, Brun S et al (2023) *Trichophyton indotineae*, from epidemiology to therapeutic. *J Mycol Med* 33(3):101383
10. Astvad KMT, Hare RK, Jørgensen KM et al (2022) Increasing terbinafine resistance in Danish *Trichophyton* isolates 2019–2020. *J Fungi* 8(2)
11. Mohseni S, Abou-Chakra N, Oldberg K et al (2025) Terbinafine resistant *Trichophyton indotineae* in Sweden. *Acta Derm Venereol* 105:adv42089
12. Süß A, Uhrlaß S, Ludes A et al (2019) Ausgeprägte Tinea corporis durch ein Terbinafin-resistentes *Trichophyton-mentagrophytes*-Isolat vom indischen Genotyp bei einem Säugling aus Bahrain in Deutschland. *Dermatologie* 70(11):888–896
13. Nenoff P, Klonowski E, Uhrlaß S et al (2024) Klinik, Erreger und Diagnostik von Dermatomykosen (Clinical picture, causative agents and diagnostics of dermatomycoses). 2023 Bd. 74. *Dermatologie, Heidelberg*, S 974–993
14. Winter I, Uhrlaß S, Krüger C et al (2013) Molekularbiologischer Direktnachweis von Dermatophyten im klinischen Material bei Verdacht auf Onychomycose und Tinea pedis—eine prospektive Studie zum Vergleich konventioneller dermatomykologischer Diagnostik und der Polymerasekettenreaktion. *Dermatologie* 64(4):283–289
15. Trovato L, Calvo M, Domina M et al (2023) Multiplex real-time PCR for skin fungal infections: The diagnostic reliability in a one-year non-interventional study. *Med Mycol* 61(9)
16. Tang C, Ahmed SA, Deng S et al (2022) Detection of emerging genotypes in *Trichophyton mentagrophytes* species complex: A proposal for handling biodiversity in dermatophytes. *Front Microbiol* 13:960190
17. Uhrlaß S, Mey S, Storch S et al (2021) *Nannizzia incurvata* as rare cause of favus and tinea corporis in Cambodia and Vietnam. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 87(4):515–521
18. Tamura K, Nei M (1993) Estimation of the number of nucleotide substitutions in the control region of mitochondrial DNA in humans and chimpanzees. *Mol Biol Evol* 10(3):512–526
19. Tamura K, Stecher G, Kumar S (2021) MEGA11: Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 11. *Mol Biol Evol* 38(7):3022–3027
20. Yamada T, Maeda M, Alshahni MM et al (2017) Terbinafine resistance of *Trichophyton* clinical isolates caused by specific point mutations in the squalene epoxidase gene. *Antimicrob Agents Chemother* 61(7):e115–e117
21. Nenoff P, Stahl M, Schaller M et al (2023) Rezidivierende Tinea corporis generalisata durch einen Terbinafin-resistenten *Trichophyton-rubrum*-Stamm: Langzeitbehandlung mit Super-Bioavailability-Itraconazol. *Dermatologie* 74(11):864–873
22. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Overview of anti-fungal ECOFFs and clinical breakpoints for yeasts, moulds and dermatophytes using the EUCAST E.Def 7.4, E.Def 9.4 and E.Def 11.0 procedures. Version 4.0.2023. <http://www.eucast.org>
23. Burmester A, Hipler U-C, Uhrlaß S et al (2020) Indian *T. mentagrophytes* squalene epoxidase *erg1* double mutants show high proportion of

- combined fluconazole and terbinafine resistance. *Mycoses* 63(11):1175–1180
24. Kano R, Kimura U, Kakurai M et al (2020) *Trichophyton indotineae* sp. nov.: A new highly terbinafine-resistant anthropophilic dermatophyte species. *Mycopathologia* 185(6):947–958
 25. Nikkholgh S, Pchelin IM, Zarei Mahmoudabadi A et al (2023) Sheep serve as a reservoir of *Trichophyton mentagrophytes* genotype V infection. *Med Mycol* 61(7)
 26. Nenoff P, Wendrock-Shiga G, Mechtel D et al *Trichophyton mentagrophytes* ITS genotype VII from Thailand. In: Bouchara J-P, Nenoff P, Gupta AK, Chaturvedi V (Hrsg) *Dermatophytes and dermatophytoses*, Bd. 2021. Springer, Cham, Switzerland, S231–256
 27. Jabet A, Dellièrè S, Seang S et al (2023) Sexually transmitted *Trichophyton mentagrophytes* genotype VII infection among men who have sex with men. *Emerg Infect Dis* 29(7):1411–1414
 28. Tang C, Kong X, Ahmed SA et al (2021) Taxonomy of the *Trichophyton mentagrophytes*/T. *interdigitale* species complex harboring the highly virulent, multiresistant genotype T. *indotineae*. *Mycopathologia* 186(3):315–326
 29. Shao Y, Shao J, de Hoog S et al (2025) Emerging antifungal resistance in *Trichophyton mentagrophytes*: insights from susceptibility profiling and genetic mutation analysis. *Emerg Microbes Infect* 14(1):2450026
 30. Verma SB, Panda S, Nenoff P et al (2021) The unprecedented epidemic-like scenario of dermatophytosis in India: III. Antifungal resistance and treatment options. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 87(4):468–482
 31. Thakur S, Spruijtenburg B (2025) Abhishek et al. Whole genome sequence analysis of terbinafine resistant and susceptible *Trichophyton* isolates from human and animal origin. *Mycopathologia* 190(1):13
 32. Thakur S, Spruijtenburg B (2025) Abhishek et al. Amplified fragment length polymorphism genotyping of *Trichophyton indotineae* indicates possible zoonotic transmission. *Med Mycol* 63(3)
 33. Jabet A, Brun S, Normand A-C et al (2022) Extensive dermatophytosis caused by Terbinafine-resistant *Trichophyton indotineae*, France. *Emerg Infect Dis* 28(1):229–233
 34. Uhrlaß S, Verma SB, Gräser Y et al (2022) *Trichophyton indotineae*—an emerging pathogen causing recalcitrant dermatophytoses in India and worldwide—A multidimensional perspective. *J Fungi* 8(7):757
 35. Madarasingha NP, Thabrew H, Uhrlass S et al (2024) Dermatophytosis caused by *Trichophyton indotineae* (*Trichophyton mentagrophytes* ITS genotype VIII) in Sri Lanka. *Am J Trop Med Hyg* 111(3):575–577
 36. Verma SB, Khurana A, Bosshard PP et al (2025) ‘*Trichophyton indotineae*’ is an inaccurate and pejorative term. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*: 1–4
 37. Sun L, Ferreira J, Vidal B et al (2025) Extensive recalcitrant tinea corporis caused by *Trichophyton indotineae*. *Mycopathologia* 190(1):20
 38. Tóth Z, Ványai B, Kovács R et al (2025) First report of *Trichophyton indotineae* infection in Hungary. *J Fungi* 11(4):248
 39. McKinney WP, Blakiston MR, Roberts SA et al (1610) Clinical alert: arrival of terbinafine resistant *Trichophyton indotineae* in New Zealand. *N Z Med J* 2025(138):31–38
 40. Veasey JV, Gonçalves RDJ, Valinoto GCJ et al (2025) First case of *Trichophyton indotineae* in

Trichophyton mentagrophytes ITS genotype VIII/*Trichophyton indotineae* in Germany—revisit after 5 years

Trichophyton (T.) *mentagrophytes* ITS genotype VIII/T. *indotineae* (TMVIII/TINDO) is a new, anthropophilic dermatophyte from the T. *mentagrophytes*/T. *interdigitale* complex that has gained increasing importance worldwide in recent years. This pathogen is characterized by frequent terbinafine resistance and a clinical picture of pronounced, inflammatory, and therapy-resistant dermatophytoses that predominantly affect the groin, trunk, extremities, and face. Between 2018 and the end of 2024, all TMVIII/TINDO cases detected in patients from Germany by culture and/or molecular biology were systematically recorded at the Leipzig–Mölbis laboratory. Identification and genotyping were performed by sequencing the internal transcribed spacer (ITS) region of the rDNA. In vitro resistance testing for terbinafine and itraconazole was performed using a breakpoint test. Additionally, the squalene epoxidase (SQLE) gene was sequenced to analyze resistance-associated point mutations. A total of 242 isolates from 196 patients were identified; some patients were consecutively detected repeatedly. The majority of affected patients had a migration background, particularly from South Asia (especially India) and Arab countries. Only a few infections were diagnosed in patients of German descent. As part of the diagnostic workup an in vitro susceptibility testing was performed using a breakpoint test, which demonstrated terbinafine resistance in 61.8% of the TMVIII/TINDO strains. Point mutations in the SQLE gene that correlated with resistance were found in a total of 161 of 188 strains. The most frequently detected mutation was Phe³⁹⁷Leu, which was associated with terbinafine resistance and clinical treatment failure with terbinafine in all cases. In addition, double mutations were detected in 26 strains. In vitro itraconazole resistance was observed in 11 of 186 tested isolates, corresponding to 5.9%. Itraconazole is currently the drug of choice for the systemic treatment of TMVIII/TINDO dermatophytoses. The recommended dosage is 100 mg twice daily for a period of 4–8 weeks, or up to 12 weeks if needed. Concurrent topical treatment with azoles, amorolfine, or ciclopirox is always recommended. In the event of itraconazole treatment failure, there are currently no standardized treatment recommendations. The off-label use of voriconazole has been reported in isolated cases, and there is also experimental experience with other active ingredients. The spread of TMVIII/TINDO in Germany and worldwide is particularly worrying in view of the dermatophyte's resistance to terbinafine and itraconazole.

Keywords

Dermatophyte · Tinea corporis · Terbinafine resistance · Squalene epoxidase · Genotyping

Brazil: clinical and mycological criteria and genetic identification of terbinafine resistance. *An Bras Dermatol*

41. Leeyaphan C, Saengthong-Aram P, Laomoleet-horn J et al (2025) Therapeutic outcomes in patients with *Trichophyton indotineae*: A systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Mycoses* 68(4):e70048
42. Saunte DML, Pereiro-Ferreirós M, Rodríguez-Cerdeira C et al (2021) Emerging antifungal treatment failure of dermatophytosis in Europe: take care or it may become endemic. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 35(7):1582–1586
43. Klinger M, Theiler M, Bosshard PP (2021) Epidemiological and clinical aspects of *Trichophyton mentagrophytes*/*Trichophyton interdigitale* infections in the Zurich area: a retrospective study using genotyping. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 35(4):1017–1025
44. Bortoluzzi P, Prigitano A, Sechi A et al (2023) Report of terbinafine resistant *Trichophyton* spp. in Italy: Clinical presentations, molecular identification, antifungal susceptibility testing and mutations in the squalene epoxidase gene. *Mycoses* 66(8):680–687
45. Ferreira CB, Lisboa C (2025) A systematic review on the emergence of terbinafine-resistant *Trichophyton indotineae* in Europe: Time to act? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 39(2):364–376
46. Nenoff P, Verma SB, Ebert A et al (2020) Spread of Terbinafine-Resistant *Trichophyton mentagrophytes* Type VIII (India) in Germany—„The Tip of the Iceberg?”. *J Fungi* 6(4):207
47. Xie W, Kong X, Liu W et al (2024) Antifungal-resistant *Trichophyton indotineae*: transmission warrants priority attention and international collaboration. *Br J Dermatol* 191(1):146–147
48. Spivack S, Gold JAW, Lockhart SR et al (2024) Potential sexual transmission of antifungal-resistant *Trichophyton indotineae*. *Emerg Infect Dis* 30(4):807–809
49. Abdolrasouli A, Hay RJ (2024) Antifungal-resistant *Trichophyton indotineae*: transmission is occurring outside previously identified endemic areas—are we prepared? *Br J Dermatol* 191(1):145–146
50. Gawaz A, Nenoff P, Uhrlaß S et al (2021) Therapie eines Terbinafin-resistenten *Trichophyton mentagrophytes* Typ VIII. *Dermatologie* 72(10):900–904
51. Khurana A, Masih A, Chowdhary A et al (2018) Correlation of in vitro susceptibility based on MICs

- and SQLE mutations with clinical response to terbinafine in patients with tinea corporis/cruris. *Antimicrob Agents Chemother* 62(12)
52. Khurana A, Sardana K, Chowdhary A (2019) Antifungal resistance in dermatophytes: recent trends and therapeutic implications. *Fungal Genet Biol* 132:103255
 53. Tamimi P, Fattahi M, Ghaderi A et al (2024) Terbinafine-resistant *T. indotineae* due to F397L/L393S or F397L/L393F mutation among corticoid-related tinea incognita patients. *J Dtsch Dermatol Ges* 22(7):922–934
 54. Koncan R, Benini A, Cascio LG et al (2024) A case of double-mutant resistant tinea indotineae. *JEADV Clinical Practice*
 55. Mirhendi H, Aboutalebian S, Jahanshiri Z et al (2025) Increasing and alarming prevalence of *Trichophyton indotineae* as the primary causal agent of skin dermatophytosis in Iran. *Mycoses* 68(1):e70013
 56. Mahmood HR, Shams-Ghahfarokhi M, Salehi Z et al (2024) Epidemiological trends, antifungal drug susceptibility and SQLE point mutations in etiologic species of human dermatophytosis in Al-Diwaneyah, Iraq. *Sci Rep* 14(1):12669
 57. Verma SB, Vasani R (2016) Male genital dermatophytosis—clinical features and the effects of the misuse of topical steroids and steroid combinations—an alarming problem in India. *Mycoses* 59(10):606–614
 58. Niedner R (1983) Klassifikation der Externkortikoiden. *ZFA* 59(7):367–369
 59. Thakran P, Agrawal S, Singal A et al (2021) Iatrogenic Cushing's syndrome in patients with superficial dermatophytosis. *Indian Dermatol Online J* 12(2):237–243
 60. Verma SB, Madke B (2021) Topical corticosteroid induced ulcerated striae. *An Bras Dermatol* 96(1):94–96
 61. Jhaj R, Asati DP, Chaudhary D et al (2021) Topical steroid containing combinations: Burden of adverse effects and why the recent regulatory action may not be enough. *Indian J Pharmacol* 53(5):371–376
 62. Kong X, Tang C, Singh A et al (2021) Antifungal susceptibility and mutations in the squalene epoxidase gene in dermatophytes of the *Trichophyton mentagrophytes* species complex. *Antimicrob Agents Chemother* 65(8):e5621
 63. Caplan AS, Chaturvedi S, Todd G et al (2025) Response to „Clinico-mycological and therapeutic updates on cutaneous dermatophytic infections in the era of *Trichophyton indotineae*“; Focus on griseofulvin. *J Am Acad Dermatol* 92(1):e11–e12
 64. Carroll E, Leahy M, Stanciu M et al (2024) *Trichophyton indotineae*: first case in Ireland and response to topical griseofulvin. *Clin Exp Dermatol* 49(12):1707–1708
 65. Gupta AK, Wang T, Mann A et al (2024) Antifungal resistance in dermatophytes—review of the epidemiology, diagnostic challenges and treatment strategies for managing *Trichophyton indotineae* infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 22(9):739–751
 66. (2023) Aktuelle Fachinformation Voriconazol-ratiopharm 50 mg/200 mg Filmtabletten. <https://www.fachinfo.de/fi/detail/021143/voriconazol-ratiopharm-50-mg-200-mg-filmtabletten>. Zugriffen: 10. März 2025
 67. Alhamdi DK, Alhamdi KI (2022) Efficacy and safety of adding low-dose isotretinoin to itraconazole in the treatment of chronic recurrent dermatophytosis among sample of Iraqi patients: An open-

labelled therapeutic clinical comparative study. *Indian J Dermatol* 67(5):624

68. Haghani I, Akhtari J, Yahyazadeh Z et al (2023) Potential inhibitory effect of miltefosine against terbinafine-resistant *Trichophyton indotineae*. *Pathogens* 12(4)
69. Haghani I, Ebrahimi FK, Abastabar M et al (2025) A novel niosomal gel for topical delivery of miltefosine against *Trichophyton indotineae* dermatophytosis in animal model. *Mycoses* 68(3):e70045

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Kongressankündigung

13th World Congress on Itch

12.-14.10.2025, Heidelberg

Major Topics

- Pathobiology of itch
- Itching in the tropics
- Itch mechanisms in inflammatory skin diseases
- Neuropathic itch concepts
- Psychic aspects of itch
- Translational aspects of itch
- New drugs and treatment concepts
- Biologics: the final solution for chronic pruritus and chronic prurigo?
- Long-term control in chronic pruritus and prurigo
- Unmet needs in pruritus medicine
- What do patients perceive as treatment goals and long-term control?

Organisation

International Forum for the Study of Itch (IFSI)

Local Organizers

Elke Weisshaar, Martin Schmelz, Sonja Ständer, Thomas Mettang

Venue

Heidelberg Congress Center
Czernyring 20
69115 Heidelberg

Industrial exhibition

Expo- und Conference Management GmbH
ECM Gruppe-Köln
An der Rechtschule 1-3, 50667 Köln

Einreichungsfrist für Abstracts und

Frühbucherrabatt:

30.6.2025

Information

www.wci2025.com

