

Statusartikel

Behandlingsresistent dermatofytose

Morten Bue Svendsen¹, Karen Marie Thyssen Astvad², Marianne Hald³, Stine Maria Lund Andersen⁴, Mattias Arvid Simon Henning⁵, Pernille Lindsø Andersen⁶, Maria Blomberg^{7, 8} & Ditte Marie Lindhardt Saunte^{2, 5, 9}

1) Hudafdeling I og Allergicentret, Odense Universitetshospital, 2) Bakterier, Parasitter & Svampe, Statens Serum Institut, 3) Hudklinikken i Rødovre, 4) Hud- og Kønssygdomme, Aarhus Universitetshospital, 5) Afdeling for Allergi, Hud- og Kønssygdomme, Københavns Universitetshospital – Herlev og Gentofte Hospital, 6) Dermatologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde, 7) Herlev Hudklinik, 8) Valby Hudlæge, 9) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2025;187:V09240659. doi: 10.61409/V09240659

HOVEDBUDSKABER

- Dermatofytose er en hyppig infektion, som almindeligvis er let at behandle.
- Antimykotikaresistens er stigende på grund af uhensigtsmæssig brug af antimykotika og en ny art *Trichophyton indotineae*.
- Ved mistanke om resistens bør man foretage resistensundersøgelse, screene tætte kontakter og målrette behandlingen.

De seneste år er antimykotikaresistente hud- og neglesvampinfektioner (dermatofytose synonymt (syn.) med tinea) rapporteret med tiltagende hyppighed.

Indtil 2017 fandtes kun få rapporter om terbinafinbehandlingssvigt og terbinafinresistens. I de seneste år har der været fokus på et indisk udbrud af terbinafinresistent tinea corporis og tinea cruris, formodentligt som følge af ukritisk salg af topikal håndkøbsmedicin indeholdende både steroider, antibakterielle og antimykotiske midler [1]. Udbruddet skyldes en ny underart inden for *Trichophyton interdigitale*/ *T. mentagrophytes*-komplekset, der i 2020 fik navnet *T. indotineae* (syn. *T. mentagrophytes* internal transcribed spacer (ITS)-type VIII). I et indisk multicenterstudie udgjorde *T. indotineae* 94% af dyrkede isolater mod 6% *T. rubrum*. Hovedparten af *T. indotineae*-isolaterne var terbinafinresistente med påvist targetgenmutationer [2].

Den nye species *T. indotineae* er antropofil (smitter mellem mennesker), og den er kendt for at kunne give udbredt og vanskelig behandling af tinea cruris, corporis og faciei [1]. Hyppige fund af tinea cruris (også kaldet tinea inguinalis) har medført, at man har spekuleret i muligheden for seksuelt overført smitte med *T. indotineae*, hvilket ses for *T. mentagrophytes* ITS-type VII [3, 4]. Ud over rejseaktivitet kan dette være en medvirkende faktor til smittespredning af den antropofile *T. indotineae* [3].

Antimykotikaresistente dermatofytter i Danmark

Selv om *T. indotineae* for nylig er påvist i Danmark, skyldes hjemlige infektioner oftest *T. rubrum* og andre arter som *T. interdigitale*, som oftest giver anledning til infektion på hænder, fødder og negle [5-10].

En dansk undersøgelse af *Trichophyton*-isolater indsendt med henblik på resistenstest og -sekventering påviste ét tilfælde af *T. indotineae* i 2018 (første påviste tilfælde i Danmark) mod syv tilfælde (11% af indsendte isolater) i 2019-2020 [5, 6]. Resistenstest var ikke tidligere en rutineundersøgelse. Fra 2019 til 2020 steg antallet af isolater

indsendt til resistensundersøgelse sideløbende med et fald i andelen af påvist resistens [5, 6]. En del af stigningen af terbinafinresistente *T. rubrum*-isolater menes at være på grund af øget opmærksomhed på risikoen for resistens og et øget antal test. Hovedparten (81%) af 63 indsendte isolater 2019-2020 var dog stadig *T. rubrum*, og heraf var ca. 60% terbinafinresistente, hvilket antyder, at terbinafinresistente *T. rubrum*-infektioner er et reelt betydende problem i Danmark, og kun et fåtal af isolater resistenstestes.

Microsporum-arter er en hyppig årsag til tinea capitis hos børn. *M. canis* (zoofil med kat/hund som vært) var tidligere den hyppigste infektiøse agens til tinea capitis, men de seneste år er den antropofile dermatofyt *M. audouinii* påvist i forbindelse med småepidemier i børneinstitutioner [11, 12]. Griseofulvin er førstevalgsbehandling til *Microsporum*-infektioner, men i et dansk studie fra 2024 blev der rapporteret om behandlingssvigt med både griseofulvin og fluconazol [11, 13].

Antimykotikaresistens

Der findes forskellige klasser af systemiske og topikale svampemidler til behandling af dermatofytose: allylamin (terbinafin), morfolinderivat (amorolfen, topikal) og azoler (f.eks. fluconazol og miconazol), som hver især påvirker forskellige enzymatiske trin i ergosterolbiosyntesen. Herudover findes antimetabolitten griseofulvin (systemisk), der hæmmer nukleinsyresyntese og celledeling samt hydroxypyridon (ciclopirox (olamin), topikal), der bl.a. binder trivalente kationer og medfører øget oxidativt stress [14,15].

Dermatofytarterne har varierende medfødt følsomhed for svampemidlerne (primær resistens), og artsdiagnostik er vanligvis nok til at vejlede et behandlingsvalg [13]. Dermatofytter kan også udvikle resistens over for svampemidler efter eksponering (sekundær resistens) [16]. Især *Trichophyton*-arter kan udvikle resistens overfor terbinafin og azoler, der hæmmer biosyntesen af ergosterol på forskellige trin [17]. Terbinafinresistens skyldes overvejende mutationer i terbinafin targetgenet squalene epoxidase (SQLE). Særligt alterationer F397L og L393F medfører høje minimum inhibitory concentration (MIC)-værdier i forhold til terbinafin. Forhøjede MIC-værdier mod et/ flere azoler kan skyldes flere mekanismer, bl.a. øget ekspression af effluxpumper, mutationer i azol targetgenet ERG11 samt den dobbelte SQLE-mutationen A448T/F397L, der er beskrevet i *T. indotineae*-isolater med nedsat følsomhed for både terbinafin og azoler [6, 17, 18].

Klinisk bør man mistænke antimykotisk resistens ved infektioner, der ikke responderer på standarddosering og -behandlingslængde. Man bør også overveje resistens ved recidiv inden for fire uger efter behandlingsophør, ved relevant rejseanamnese og/eller kontakt til personer med lignende hudforandringer [3].

Klinik

Ved klassisk tinea cruris og tinea corporis ses velafgrænset »ringorm« med annulære, ofte let kløende elementer med skæl perifert og central opheling. Det kan også præsentere sig mere inflammatorisk med udtalt erytem og vesikel/pusdannelse [19]. Ved *T. rubrum*-infektion kan inflammationen være mere diskret med perifer skældannelse og follikulært center eller præsentere sig som skarpt afgrænsede plaques med skæl, som kan forveksles med eksem eller psoriasis [19].

Antimykotikaresistente dermatofytter kan, som de øvrige dermatofytter, forårsage infektioner i hud, hår og negle og præsentere sig på tilsvarende måde. Der findes dog visse kliniske karakteristika, som særligt ses ved terbinafinresistente dermatofytoser [20].

Infektion forårsaget af *T. indotineae* vil ofte medføre udbredt inflammatorisk ringorm inddragende flere anatomiske lokalisationer samtidigt (**Figur 1**) med moderat-svær kløe og øget risiko for spredning til ansigtet (hos ca. 20%) [1, 21, 22].

FIGUR 1 Udbredt behandlingsresistent tinea corporis. **A.** Lyske og lår. **B.** Nates. Fotos gengivet med patientens tilladelse.



Tinea pseudoimbricata er en variant af tinea incognita (atypisk udseende svampeinfektion på grund af utilsigtet behandling med immunsupprimerende medicin), hvor der ses flere (ofte 2-3) koncentriske, skællende ringe (ring-within-a-ring). Tinea pseudoimbricata (**Figur 2**) ses ved overforbrug af topikal steroid, hos immunsvækkede patienter og hyppigt ved infektioner forårsaget af *T. indotineae* [23, 24]. Man bør derfor overveje resistens, hvis man ser denne kliniske variant.

FIGUR 2 Tinea pseudoimbricata med koncentriske skællende ringe (ring-within-a-ring) på lår. Foto gengivet med patientens tilladelse.



Diagnostik

Ved mistanke om dermatofytose tages repræsentativt materiale til mykologisk undersøgelse – afklip/skrab fra negl, skrab fra hud og skrab/udtræk af hår fra hårbund til afsendelse i eppendorfrør (PCR) eller anbringes mellem to objektglas eller i specialkonvolut (Dermapak) til mikroskopi og dyrkning. Morfologisk og PCR-baseret artsdiagnostik har udfordringer ift. identifikation af *T. indotineae*, der ofte detekteres som *T. interdigitale*/*T. mentagrophytes*. Yderligere diagnostik (f.eks. sekventering) af kultur kan være nødvendig. Resistenstest er relevant ved behandlingssvigt. I 2020 kom en ny resistentestmetode for *Trichophyton*-arter (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST) [25]. Der er ingen kliniske brydepunkter, men epidemiologiske »cut-off« MIC-værdier for *T. rubrum* og *T. indotineae* kan bidrage til påvisning af erhvervet resistens over for terbinafin og udvalgte andre antimykotika. Fænotypisk resistens kræver dyrkning og kan tage flere uger. Direkte påvisning af SQLE-mutationer (på kultur) kan bidrage til hurtigere påvisning af sandsynlig terbinafinresistens [6, 26]. Screening af tætte relationer er vigtig, særligt ved antimykotikaresistente antropofile arter.

Behandling

Medicinsk

Oral behandling er forbeholdt udbredte infektioner eller hår- og negleinvolvering på grund af potentialet for bivirkninger og lægemiddelinteraktioner. Ved behandlingsresistente infektioner målrettes antimykotikaarten indtil resistenssvar foreligger. *T. indotineae* er ofte terbinafinresistent, hvorfor førstelinjebehandling i litteraturen har været itraconazol med daglig dosis op til 200 (-400) mg [27]. Der har været rapporteret om stigende azolresistens [28]. Desuden har itraconazol mange lægemiddelinteraktioner og absorberes ikke altid optimalt fra mavetarmkanalen, hvorfor terbinafin i dobbeltdosis har vist sig at være et behandlingsalternativ. Andre antimykotika som griseofulvin, fluconazol og voriconazol eller kombinationsbehandlinger har også været benyttet, men kan på nuværende tidspunkt ikke anbefales pga. utilstrækkelige data. Behandlingen regnes som en specialisopgave. Generelt bør man forvente en længere behandlingsvarighed, og man bør fortsætte indtil klinisk opheling og negativ mykologi.

Forebyggelse og andre tiltag

Antimykotikaresistens udgør et betydeligt sundhedsproblem, og der er brug for en mangefacetteret indsats [29]. Dermatofytose kan smitte ved tæt kontakt eller via genstande f.eks. badeværelsesgulve, hårbørste, brugte sko m.m. Der bør derfor ikke kun fokuseres på medicinsk behandling, men også på at eliminere svampereservoirer. Afspritning af overflader, vask af tekstiler (minimum 60 °C) og iblødsætning i kvaternære ammoniumforbindelser f.eks. Rodalon er dokumenteret effektivt [29].

Diskussion

Antimykotikaresistente dermatofytter er en tiltagende udfordring i Danmark og globalt.

Siden det primære udbrud i Indien med *T. indotineae* er den blevet konstateret i alle seks WHO-regioner [3].

En international standardiseret spørgeskemaundersøgelse fra 2024 sammenlignede kliniske erfaringer med antimykotikaresistente dermatofytter hos fagpersoner (primært dermatologer) fra Indien (gruppe 1) og de øvrige fem WHO-regioner fraset Europa (gruppe 2: Afrika, Amerika, Sydøstasien, den østlige Middelhavsregion og den vestlige Stillehavsregion) [3, 30].

I 34 ud af 36 lande var behandlingsrefraktære eller recidiverende infektioner med dermatofytter observeret gennem de seneste tre år. Generelt var truncus og underekstremiteterne de hyppigste anatomiske lokalisationer for infektionerne i begge grupper. En høj procentdel af patienterne (84,2% gruppe 1 vs. 74,3% gruppe 2) var forudgående blevet behandlet med topikale lokalsteroider og/eller topikal antimykotika. Flere havde også modtaget systemisk antimykotisk behandling (hyppigst itraconazol efterfulgt af terbinafin) forud for diagnosen. Det er bekymrende, at op imod en tredjedel af patienterne havde modtaget forudgående systemisk terapi med itraconazol, der er et af de præparater, der anvendes ved behandlingsrefraktære/recidiverende infektioner med dermatofytter [3]. I Danmark lader andelen af påvist itraconazolresistens for *Trichophyton* aktuelt til at være lav (0-5%) [6].

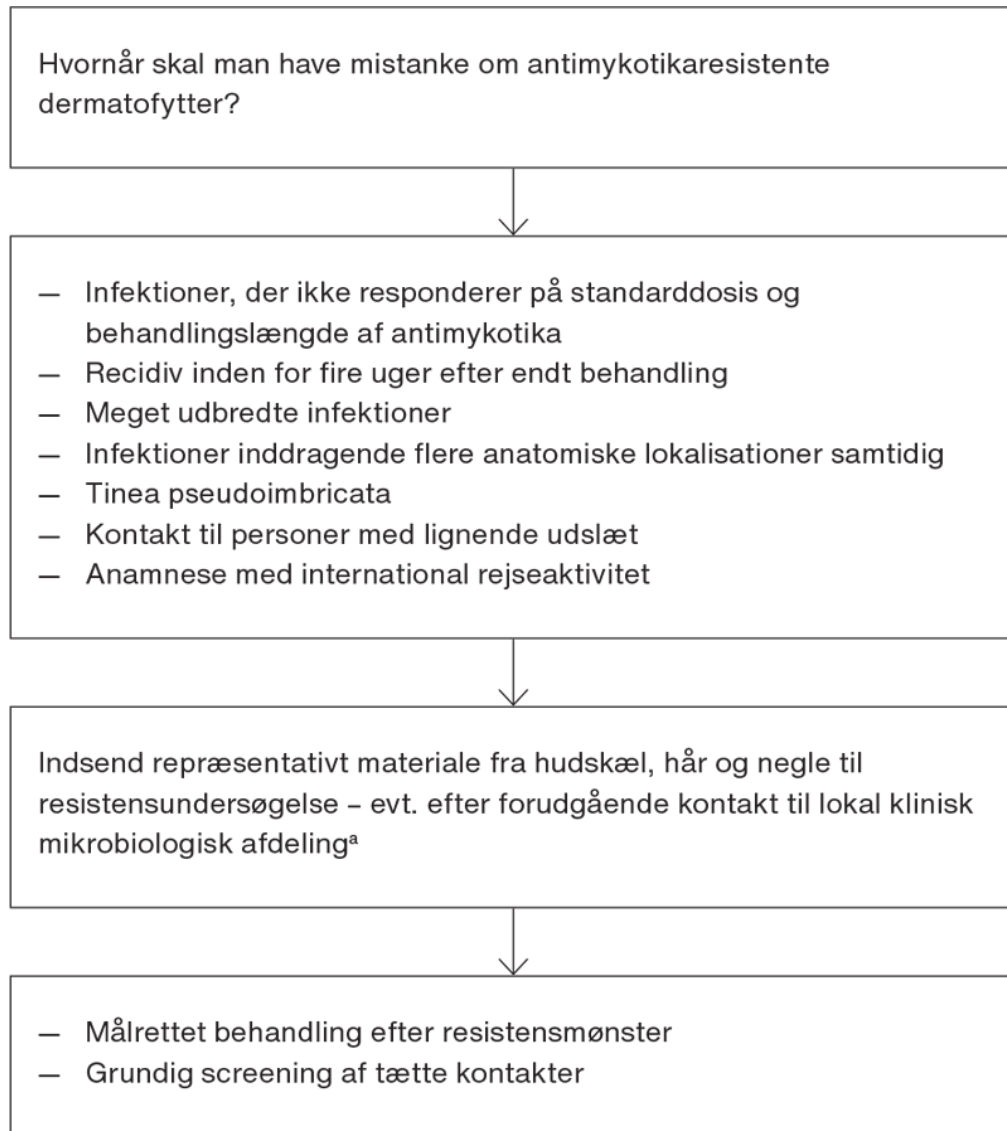
I en europæisk undersøgelse fra 2021 blandt primært dermatologer fandt man klinisk og/eller mykologisk verificeret antimykotikaresistens fra 17 ud af 20 deltagende europæiske lande, og efterfølgende rapporterede yderligere to lande om tilfælde af resistens [30]. Hyppigste arter var *T. rubrum* (n = 33/96), *M. canis* (n = 23/96), *T. mentagrophytes* (n = 6/96) samt *T. indotineae* (n = 11/96). Man fandt også tilfælde af *M. audouinii*, *T. interdigitale*, *T. tonsurans*, *T. violaceum* og *T. verrucosum*. De fleste cases af *T. indotineae* havde i undersøgelsen fra 2021 tilknytning til Sydøstasien eller Mellemøsten [30]. *T. indotineae* har formodentligt nu etableret sig i flere europæiske lande, og løbende monitorering er nødvendig for at vurdere

spredningspotentialer. Der er i år oprettet en database ved The International League of Dermatological Societies og American Academy of Dermatology hvor læger kan indtaste anonymiserede data med henblik på at overvåge udviklingen.

Konklusion

Dermatofytose er i de fleste tilfælde let at behandle efter korrekt artsbestemmelse. De seneste år er der set en global stigning i antimykotikaresistens. Dette skyldes især en ny underart, *T. indotineae*, som er primær resistent for terbinafin. Ved mistanke om resistent dermatofytose bør man foretage en resistensundersøgelse. Det er vigtigt at målrette behandling efter resistensmønster og screene tætte kontakter for at undgå yderligere smittespredning (**Figur 3**).

FIGUR 3 Behandling og screening af antimykotikaresistente dermatofytter.



a) Ikke alle kliniske mikrobiologiske afdelinger udfører resistenstest (dyrkning eller PCR) lokalt. Kontakt den lokale afdeling ved behov.

Fokus på overvågning af antimykotikaresistente infektioner samt skærpet fokus på at undgå unødigt brug af lokale antimykotika bliver afgørende for, hvordan udviklingen bliver fremadrettet.

Korrespondance Ditte Marie Lindhardt Saunte. E-mail: ditte.marie.saunte@regionh.dk

Antaget 9. januar 2025

Publiceret på ugeskriftet.dk 31. marts 2025

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med

Open Access under Creative Commons License CC BY-NC-ND 4.0

Side 7 af 9

artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2025;187:V09240659

doi 10.61409/V09240659

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](#)

SUMMARY

Recalcitrant dermatophytosis

In recent years, we have witnessed a rise in antifungal resistance, notably due to the emergence of *Trichophyton indotineae*, which is highly resistant to terbinafine. In Denmark, *Trichophyton rubrum* remains the most frequent causative agent. Antifungal susceptibility testing when resistance is suspected is critical for guiding treatment decisions. To prevent recalcitrant dermatophytosis from becoming endemic, it is essential to implement surveillance programs, screen close contacts, and restrict the use of topical antifungal agents.

REFERENCER

1. Uhrlaß S, Verma SB, Gräser Y et al. *Trichophyton indotineae*-an emerging pathogen causing recalcitrant dermatophytoses in India and worldwide-a multidimensional perspective. *J Fungi (Basel)*. 2022;8(7):757. <https://doi.org/10.3390/jof8070757>
2. Ebert A, Monod M, Salamin K et al. Alarming India-wide phenomenon of antifungal resistance in dermatophytes: a multicentre study. *Mycoses*. 2020;63(7):717-728. <https://doi.org/10.1111/myc.13091>
3. Khan SS, Hay R, Saunte DML. An international survey of recalcitrant and recurrent tinea of the glabrous skin-a potential indicator of antifungal resistance. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024. <https://doi.org/10.1111/jdv.20146>
4. Jabet A, Dellièvre S, Seang S et al. Sexually transmitted trichophyton mentagrophytes genotype VII infection among men who have sex with men. *Emerg Infect Dis*. 2023;29(7):1411-1414. <https://doi.org/10.3201/eid2907.230025>
5. Saunte DML, Hare RK, Jørgensen KM et al. Emerging terbinafine resistance in trichophyton: clinical characteristics, squalene epoxidase gene mutations, and a reliable EUCAST method for detection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(10):e011236-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.01126-19>
6. Astvad KMT, Hare RK, Jørgensen KM et al. Increasing terbinafine resistance in Danish trichophyton isolates 2019-2020. *J Fungi (Basel)*. 2022;8(2):150. <https://doi.org/10.3390/jof8020150>
7. Foged EK, Nielsen T. Etiology of dermatophytoses in Denmark based on a material of 1070 cases. *Mykosen*. 1982;25(3):121-5. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.1982.tb02726.x>
8. Saunte DM, Svejgaard EL, Haedersdal M et al. Laboratory-based survey of dermatophyte infections in Denmark over a 10-year period. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(6):614-6. <https://doi.org/10.2340/00015555-0507>
9. Svejgaard E, Onsberg P, Rosman N et al. Dermatophytes and dermatophytosis in Denmark 1979. *Mykosen*. 1982;25(5):263-9. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.1982.tb02754.x>
10. Veien NK, Hattel T, Justesen O, Nørholm A. [Superficial fungal infections of the skin]. *Ugeskr Læger*. 1982;144(37):2706-8.
11. Johansen CD, Shen JJR, Astvad KMT et al. Exploring treatment and antifungal resistance in an outbreak of tinea caused by *Microsporum audouinii*. *Mycoses*. 2024;67(7):e13760. <https://doi.org/10.1111/myc.13760>
12. Calander S, Saunte DML, Polesie S. Tinea capitis caused by *microsporum audouinii*: lessons from a Swedish community outbreak. *Acta Derm Venereol*. 2021;101(9):adv00551. <https://doi.org/10.2340/00015555-3909>
13. Chen X, Jiang XJ, Yang M et al. Systemic antifungal therapy for tinea capitis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(5):Cd004685. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004685.pub3>
14. Durdu M, Ilkit M, Tamadon Y et al. Topical and systemic antifungals in dermatology practice. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(2):225-237. <https://doi.org/10.1080/17512433.2017.1263564>
15. Poojary SA. Topical Antifungals: A review and their role in current management of dermatophytoses. *Clinical Dermatology Review*. 2017;1(Suppl 1):p S24-S29. https://doi.org/10.4103/CDR.CDR_34_17

16. Cañete-Gibas CF, Mele J, Patterson HP, et al. Terbinafine-resistant dermatophytes and the presence of trichophyton indotineae in North America. *J Clin Microbiol*. 2023;61(8):e0056223. <https://doi.org/10.1128/jcm.00562-23>
17. Sardana K, Sharath S, Khurana A, Ghosh S. An update on the myriad antifungal resistance mechanisms in dermatophytes and the place of experimental and existential therapeutic agents for Trichophyton complex implicated in tinea corporis and cruris. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2023;21(9):977-991. <https://doi.org/10.1080/14787210.2023.2250555>
18. Moreno-Sabater A, Normand AC, Bidaud AL et al. Terbinafine resistance in dermatophytes: a French multicenter prospective study. *J Fungi (Basel)*. 2022;8(3):220. <https://doi.org/10.3390/jof8030220>
19. Kane J, Summerbell, Sigler, L et al. Laboratory Handbook of Dermatophytes: a clinical guide and laboratory handbook of dermatophytes and other filamentous fungi from skin, hair and nails. Star Pub. 1997
20. Rengasamy M, Shenoy MM, Dogra S et al. Indian association of dermatologists, venereologists and leprologists (IADVL) task force against recalcitrant tinea (ITART) consensus on the management of glabrous tinea (INTACT). *Indian Dermatol Online J*. 2020;11(4):502-519. https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_233_20
21. Jabet A, Normand AC, Brun S et al. Trichophyton indotineae, from epidemiology to therapeutic. *J Mycol Med*. 2023;33(3):101383. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2023.101383>
22. Shen JJ, Arendrup MC, Verma S, Saunte DML. The emerging terbinafine-resistant trichophyton epidemic: what is the role of antifungal susceptibility testing? *Dermatology*. 2022;238(1):60-79. <https://doi.org/10.1159/000515290>
23. Singal A, Jakhar D, Kaur I et al. Tinea pseudoimbricata as a unique manifestation of steroid abuse: a clinico-mycological and dermoscopic study from a tertiary care hospital. *Indian Dermatol Online J*. 2019;10(4):422-425. https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_385_18
24. Kansal NK. Tinea pseudoimbricata: a striking "Ring-Within-a-Ring" form of corticosteroid-modified dermatophytosis. *Indian Dermatol Online J*. 2019;10(3):354-355. https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_169_18
25. Arendrup MC, Kahlmeter G, Guinea J et al. How to: perform antifungal susceptibility testing of microconidia-forming dermatophytes following the new reference EUCAST method E.Def 11.0, exemplified by Trichophyton. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(1):55-60. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.042>
26. Singh A, Singh P, Dingemans G et al. Evaluation of DermaGenius® resistance real-time polymerase chain reaction for rapid detection of terbinafine-resistant Trichophyton species. *Mycoses*. 2021;64(7):721-726. <https://doi.org/10.1111/myc.13271>
27. Khurana A, Sharath S, Sardana K et al. Therapeutic updates on the management of tinea corporis or cruris in the era of trichophyton indotineae: separating evidence from hype-a narrative review. *Indian J Dermatol*. 2023;68(5):525-540. https://doi.org/10.4103/ijd.ijd_832_23
28. Kruithoff C, Gamal A, McCormick TS, Ghannoum MA. Dermatophyte infections worldwide: increase in incidence and associated antifungal resistance. *Life (Basel)*. 2023;14(1):1. <https://doi.org/10.3390/life14010001>
29. Skastrup KN, Astvad KMT, Arendrup MC et al. Disinfection trials with terbinafine-susceptible and terbinafine-resistant dermatophytes. *Mycoses*. 2022;65(7):741-746. <https://doi.org/10.1111/myc.13468>
30. Saunte DML, Pereiro-Ferreirós M, Rodríguez-Cerdeira C et al. Emerging antifungal treatment failure of dermatophytosis in Europe: take care or it may become endemic. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(7):1582-1586. <https://doi.org/10.1111/jdv.17241>