

# De opkomst van *T. mentagrophytes* ITS-genotype VIII/*T. indotineae*

Jochem Buil, Thijs Bosch, Eelco Meijer, Willem Melchers, Paul Verweij

## Samenvatting

Terbinafineresistentie bij *Trichophyton*-species werd tot op heden slechts sporadisch gesignaleerd. Recentelijk komen er echter verschillende signalen naar buiten dat gevoeligheid voor terbinafine niet meer vanzelfsprekend is. Er is een nieuwe soort geïdentificeerd, die behoort tot het *T. mentagrophytes*/*T. interdigitale*-speciescomplex en in veel gevallen resistent is voor terbinafine. Deze soort, ook wel *T. mentagrophytes* met ITS-genotype VIII ofwel *T. indotineae* genoemd, is ontdekt in India, waar het inmiddels de meest voorkomende verwekker is van tinea corporis. Deze soort verspreidt zich nu ook razendsnel richting Europa.

## Summary

Until recently, terbinafine resistance was uncommon in *Trichophyton* species. However, the prevalence of terbinafine resistance seems to be increasing. A new species belonging to the *T. mentagrophytes*/*T. interdigitale* species complex identified as *T. mentagrophytes* with ITS-genotype VIII, also known as *T. indotineae*, is detected in India. This species has become the most common cause of tinea corporis in India and is now spreading to Europe.

## Introductie

Over het algemeen wordt ervan uitgegaan dat antifungale resistentie bij dermatofyten ongewoon is [1]. Recent zijn er echter signalen dat in-vitro-gevoeligheid niet meer vanzelfsprekend is. Sinds 2018 zijn er verontrustende berichten dat er een hoge mate van terbinafineresistentie wordt gevonden in India bij een specifieke clade uit het *Trichophyton mentagrophytes/interdigitale*-speciescomplex (SC). Inmiddels is deze clade geïdentificeerd als een *T. mentagrophytes* met een ITS-genotype VIII en is er voorgesteld om deze clade aan te duiden met *T.*

*indotineae* [2]. Epidemiologische studies uit onder andere Duitsland, Frankrijk en België tonen aan dat deze soort zich nu ook heeft verspreid naar Europa [3-6]; ook in Nederland is inmiddels een geval geïdentificeerd (signaleringsoverleg RIVM 3687, 26-08-2021). In dit artikel wordt de opkomst van *T. indotineae* beschreven.

## *T. mentagrophytes* ITS-genotype VIII/*Trichophyton indotineae*

In 2018 werden de bevindingen van een derdelijns-centrum uit Chandigarh in India gepubliceerd, waar de onderzoekers bij 88 van de 195 patiënten met een vermoeden op een dermatofytose een *T. interdigitale* konden kweken. Bij 15 van de 88 (17 procent) *T. interdigitale*-isolaten werden verhoogde MIC's voor terbinafine gevonden [7]. Vrijwel gelijktijdig werd een studie uit New Delhi in India gepubliceerd, waarin de auteurs bij 32 procent van de *T. interdigitale*-isolaten verhoogde terbinafine MIC's vonden [8].

Later werd duidelijk dat de terbinafineresistente stammen die initieel waren geïdentificeerd als *T. interdigitale*, een afzonderlijke clade uit het *T. mentagrophytes/interdigitale* SC vormden met een specifiek ITS-genotype. Sindsdien werden deze isolaten aangeduid met *T. mentagrophytes* ITS-genotype VIII. In 2020 werden twee patiënten uit Japan

Radboudumc, Nijmegen, afdeling Medische Microbiologie; Radboudumc-CWZ Expertisecentrum Schimmelinfecties, Nijmegen; J.B. Buil, arts-microbioloog, E.F.J. Meijer, arts-microbioloog in opleiding, W.J.G. Melchers, medisch moleculair bioloog, P.E. Verweij, arts-microbioloog, hoogleraar klinische mycologie. Centrum Infectieziekteonderzoek, Diagnostiek en laboratorium Surveillance, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven, P.E. Verweij, arts-microbioloog, T. Bosch, onderzoeker. Correspondentieadres: J.B. Buil (jochem.buil@radboudumc.nl).

beschreven bij wie ook een terbinafineresistent *T. mentagrophytes* genotype VIII werd gevonden. Op basis van de specifieke klinische verschijnselen die de patiënten hadden, in combinatie met een afwijkend ITS-genotype en afwijkende groeikarakteristieken in vergelijking met andere soorten uit het *T. mentagrophytes/interdigitale* SC, stelden de auteurs voor om deze *T. mentagrophytes* genotype VIII aan te duiden als afzonderlijke soort, namelijk *T. indotineae* [2]. Inmiddels is het duidelijk dat *T. rubrum* in India van zijn troon wordt gestoten door *T. indotineae* als meest voorkomende verwekker van tinea corporis [9]. Het klinisch beeld van *T. indotineae* verschilt met het beeld dat wordt gezien bij *T. rubrum* of *T. interdigitale*. Tinea unguium, dat voornamelijk wordt veroorzaakt door *T. rubrum*, wordt vrijwel niet gezien bij *T. indotineae*, maar geeft juist voornamelijk tinea faciei en/of tinea cruris, waarbij grote oppervlakten zijn aangedaan met een sterke immunologische reactie [10].

### **T. indotineae in Europa**

In de afgelopen jaren werd *T. indotineae* ook regelmatig aangetroffen in Europa, waaronder in Duitsland, Griekenland, Zwitserland, Frankrijk, Denemarken, Finland en Nederland [3-6,11-14]. De publicaties uit Frankrijk geven de huidige situatie goed weer. Zo werden in 2018 en 2019 in een ziekenhuis in Parijs 2229 patiënten gezien met een dermatofytose. Bij 350 patiënten werd een dermatofyt uit het *T. mentagrophytes/interdigitale* SC gekweekt. Bij zeven patiënten was er klinisch falen op terbinafine. Deze zeven isolaten werden alle geïdentificeerd als *T. indotineae*, en gevoeligheidsbepaling toonde verminderde gevoeligheid voor terbinafine. Aangezien de rest van de 350 dermatofyten niet moleculair was geïdentificeerd, op enkele controlestammen na, is het niet duidelijk welk percentage van de *T. indotineae* daadwerkelijk resistent is voor terbinafine. Opvallend is dat de zeven patiënten met *T. indotineae* een epidemiologische link hadden met het Indische subcontinent, ofwel als recente immigrant ofwel door recente reizen terug naar het gebied. De patiënten hadden diverse grote laesies waarbij de liezen, romp, oksels en ledematen en gezicht waren aangedaan, terwijl de extremiteiten en nagels gespaard waren gebleven (foto's rechts) [3].

Simultaan werd een tweede studie gepubliceerd uit Frankrijk die 10 patiënten beschreef met een ernstige tinea corporis of tinea cruris. De zeven stammen die

moleculair waren geïdentificeerd bleken alle *T. indotineae* te betreffen. Ook deze patiënten hadden een epidemiologische link met het Indische subcontinent. Acht patiënten kwamen uit Bangladesh, één patiënt kwam uit India en één patiënt uit Myanmar [4]. Ook andere publicaties uit Europa, Canada en Japan tonen dat veel patiënten in Europa met *T. indotineae* migranten zijn, ofwel een reisgeschiedenis hadden naar India, Bangladesh, Pakistan, Bahrain, Libië, Saudi-Arabië, of Thailand [3,4,6].

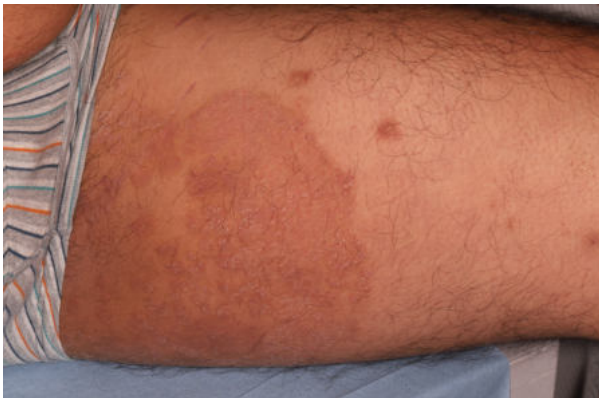
Hoewel zeldzaam is er ook een vermoeden van lokale verspreiding in Europa. Een recente studie uit Frankrijk toont dat *T. indotineae* ook bij de autochtone populatie kan voorkomen. Drie van de zes patiënten die werden beschreven waren niet buiten Frankrijk geweest en hadden geen migratieachtergrond [5]. Dit zou er dus op kunnen wijzen dat er lokale transmissie heeft plaatsgevonden. In tabel 1 (zie pagina 170) is een overzicht gegeven van de epidemiologische link van de patiënten die zijn geïdentificeerd met een *T. indotineae*.

Retrospectief lijkt *T. indotineae* al ruim voor 2018 infecties te veroorzaken. Analyse van ITS-sequenties die waren verkregen uit de NCBI GENBANK-database, toont dat *T. indotineae* al aanwezig was in India, Australië, Iran en Oman in de periode tussen 2004 en 2013 [4]. Moleculair onderzoek uit Duitsland toonde ook al een eerdere aanwezigheid van *T. indotineae* in Duitsland. Het eerste isolaat dateerde al van 2011.

### **Bij foto's (rechts)**

*Typische laesies van een infectie met T. indotineae bij een 27-jarige patiënt afkomstig uit Frankrijk. De patiënt had in 2018 gereisd door Thailand en zes maanden nadien merkte hij de eerste laesies op. De afwijkingen werden initieel foutief gediagnosticeerd als afwijkingen bij scabiës en later als psoriasis, waarvoor hij topicale corticosteroïden had gekregen. In 2021 werd hij gezien in de polikliniek Dermatologie van het Hôpital Saint-Louis in Parijs, waar een infectie met T. indotineae werd aangetoond. SQLE-sequentieanalyse toonde een L397F-mutatie. De patiënt is succesvol behandeld met 200 mg 1dd itraconazole. Zijn broer was later ook geïnfecteerd. Zijn laesies waren minder uitgebreid.*

*De foto's zijn aangeleverd door Sarah Dellière (Parasitology/Mycology - Hôpital Saint-Louis) en Estelle Charvet (Dermatology Hôpital Saint-Louis), met instemming van de patiënt.*



**Tabel 1.** Afkomst van patiënten bij wie een *T. indotineae* werd geïdentificeerd.

Land	Aantal	Afkomst/reisgeschiedenis	Lokale transmissie	Commentaar
Zwitserland [26]	1	1x India		
Duitsland [16]	1	1x Bahrein		
Japan [2]	2	1x Nepal 1x India		
Duitsland [27]	3	2x India, 1x Jemen		
Zwitserland [11]	11	3x India, 1 Bangladesh, 1x Thailand		2x Europese afkomst, geen reisgeschiedenis vermeld; 3x afkomst niet vermeld.
Griekenland [14]	9	1x Iran, 1x Syrië		6x Griekenland, geen reisgeschiedenis vermeld; 1x afkomst niet vermeld.
Frankrijk [5]	6	3x India	3 patiënten zonder reisgeschiedenis/ buitenlandse afkomst.	
Denemarken [12]	7			7x reisgeschiedenis/afkomst niet vermeld
Canada [28]	8	7x India, 1x Thailand		
Frankrijk [3]	11	3x Bangladesh, 1x Sri Lanka, 3x India		
Frankrijk [4]	7	6x Bangladesh, 1x Myanmar		

Deze patiënten in Duitsland hadden ook een reisgeschiedenis naar India. Opvallend is dat deze stammen wel gevoelig waren voor terbinafine, terwijl ze juist een iets verhoogde MIC hadden voor azolen [15].

Niet alle *T. indotineae*-isolaten zijn resistent voor terbinafine. In India was 71,3 procent van de 279 isolaten terbinafineresistent, in Iran 71,8 procent van 32 isolaten, terwijl slechts 50 procent van de 29 en 57,1 procent van de zeven isolaten resistent was in Duitsland en Frankrijk [4]. Een volledig overzicht is gegeven in *figuur 1* (zie pagina 171). Terbinafineresistentie bij *T. indotineae* wordt voornamelijk veroorzaakt door Leu393Ser- en Phe397 Leu-mutaties in het SQLE-gen [2,3,6-8].

### Kruisresistentie

Een deel van de *T. indotineae*-isolaten toont niet alleen resistentie voor terbinafine maar ook voor azolen [7-9,13,16,17]. Deze resistentie voor azolen wordt niet veroorzaakt door de SNP's in het SQLE-gen die terbinafineresistentie veroorzaken, maar meestal door SNP's in het Erg11B-gen [13]. Naast de Erg11B-mutaties worden er ook stammen gevonden die een

verminderde gevoeligheid hebben voor azolen waarbij er wel een mutatie wordt gevonden in het SQLE-gen. Stammen met deze Ala449Thr-substitutie in SQLE hebben een iets hogere MIC voor azolen in vergelijking met isolaten zonder deze Ala449Thr-substitutie, terwijl deze mutaties zowel in terbinafinegevoelige als in terbinafineresistente stammen worden gevonden [9].

### Klinische implicaties van terbinafineresistentie

Het is niet duidelijk in welke mate *T. indotineae* aanwezig is in Nederland. Er vindt geen epidemiologisch surveillanceonderzoek plaats voor dermatofyten, laat staan specifiek voor *T. indotineae*. Wel is duidelijk dat in vitro gevonden verhoogde MIC's voor terbinafine geassocieerd zijn met een verhoogde kans op falen bij behandeling met terbinafine [18]. Indien resistentie wordt aangetoond, wordt geadviseerd te beginnen met een alternatieve antifungale behandeling. Als het een milde infectie van de huid betreft, kan er worden uitgeweken naar een topicaal middel van een andere geneesmiddelgroep. Beschikbaar zijn een lokaal imidazoolderivaat zoals clotrimazol, ketoconazol, miconazol of sulconazol; mocht dat niet werken, dan kan ciclopirox worden

overwogen [1]. Bij ernstige infecties waarbij terbinafineresistentie is aangetoond of wordt vermoed, kan gestart worden met itraconazol, hoewel het ophogen van de terbinafine-dosering naar 2 x 250 mg/dag ook wordt gesuggereerd door enkele auteurs [19]. Daarnaast kan bij ernstige gevallen systemische therapie worden gecombineerd met topicale behandeling, waarbij ciclopirox en miconazol of sertaconazol als opties worden gegeven [19]. Bewijs voor effectiviteit van combinatietherapie is er echter niet [15]. De beste behandeloptie bij verminderde gevoeligheid voor zowel terbinafine als azolen is niet bekend.

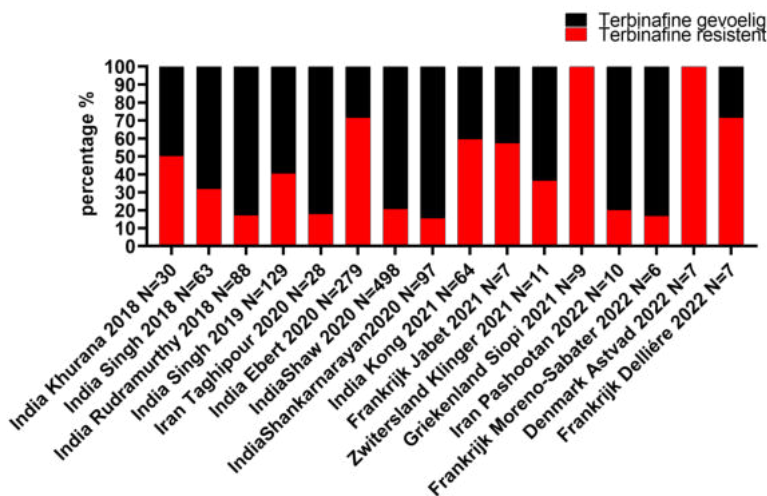
### Identificatie van *T. indotineae*

*T. indotineae* is met microscopie en groei-karakteristieken niet betrouwbaar te onderscheiden van andere species in het *T. mentagrophytes/interdigitale* SC. De stam groeit op Sabouraud dextrose-agar als een witte kolonie met een geel tot zwart pigment op de achterzijde. De microconidia zijn traanvormig en er kunnen spiraalvormige hyfen

worden gezien. De dunwandige macroconidia zijn sigaarvormig en bevatten drie tot vier segmenten [2]. *T. mentagrophytes*, *T. interdigitale* en *T. indotineae* verschillen slechts op basis van minimale verschillen in de pigmentatie aan de achterzijde van de kolonie. *T. interdigitale* is bruin/okerkleurig, *T. interdigitale var. nodulare* juist meer gelig, *T. mentagrophytes* bruin/oker tot lichtbruin en *T. indotineae* heeft lichtbruine tot geel/oranje pigmentatie [20].

Ook genetisch zijn er veel overeenkomsten met de andere species in het *T. mentagrophytes/interdigitale* SC. De volledige ITS-regio (ITS1, 5.8s ITS2) van het ribosomale RNA vertoont voor 97,5 tot 99,5 procent overeenkomst met andere leden van het complex [2]. Hierdoor zullen (commerciële) PCR-testen *T. indotineae* detecteren als onderdeel van maar niet onderscheiden van het *T. mentagrophytes/T. interdigitale* SC. Momenteel is er nog geen (commerciële) PCR-test ontwikkeld waarmee het *T. indotineae* specifiek kan worden onderscheiden. Met malditof kan het soort wel geïdentificeerd worden, mits er gebruik wordt gemaakt van een in-house database [21].

Figuur 1. Percentage terbinafineresistentie bij *Trichophyton indotineae*.



Alle studies die resultaten van gevoeligheidsbepaling van terbinafine rapporteren en meer dan vijf isolaten hebben gebruikt. Indien er geen definitie voor terbinafineresistentie was gegeven in de studie, is 1 mg/l gebruikt als afkappunt voor resistentie [3-5,7-9,11,12,14,18,29-32].

Voor betrouwbare identificatie van *T. indotineae* moet er daarom een kweek plaatsvinden, waarna identificatie volgt op basis van sequentieanalyse van het ITS. Aangezien er in de dagelijkse routine vaak geen kweek meer wordt gedaan zullen infecties door *T. indotineae* niet of pas bij uitgebreide analyse na falen op de primaire therapie worden geïdentificeerd als er in een latere instantie wel een kweek wordt ingezet.

## Detectie van terbinafineresistentie bij *T. indotineae*

Voor de detectie van terbinafineresistentie zijn verschillende methoden gebruikt. Recent is er een EUCAST-referentiemethode ontwikkeld [22]. Voor deze bepaling kunnen isolaten worden opgestuurd naar het Radboudumc. Verschillende studies hebben een agarscreeningsmethode gebruikt [5]. Naast fenotypische methoden zou het gehele SQLE-gen kunnen worden gesequenced. Het nadeel van deze methode is dat sommige fenotypisch of klinisch resistente isolaten geen mutaties hebben in dit gen. Daarnaast is er een PCR-methode ontwikkeld om de hotspotregio van het SQLE-gen te sequensen. Zo kunnen de meest voorkomende mutaties ter hoogte van locus Leu393 en Phe397 worden aangetoond [23]. Daarnaast is directe identificatie van mutaties ter plaatste van Leu393 en Phe397 mogelijk door middel met een qPCR-test (DermaGenius) [24]. Zowel de DermaGenius als de sequentiegebaseerde methode voor het detecteren van SQLE-gen kan direct worden uitgevoerd op klinische materialen [24,25].

## Conclusies

*T. indotineae* heeft *T. rubrum* van de troon gestoten als meest voorkomende verwekker van tinea corporis in India en lijkt zich vanuit het Indische subcontinent verder te verspreiden naar onder andere Europa. De mate waarin *T. indotineae* voorkomt in Nederland is niet bekend, maar het lijkt onvermijdelijk dat dit de komende jaren zal toenemen. Men moet bedacht zijn op infecties met *T. indotineae* bij patiënten met een ernstige dermatofytose van met name de romp- en liesregio. Vooral nog is er vaak een epidemiologische link met het Indisch subcontinent maar ook lokale verspreiding is mogelijk, een ontwikkeling die waarschijnlijk zal toenemen. Daarom is het belangrijk dat er inzicht komt in het voorkomen van terbinafineresistentie bij dermatofyten en de verspreiding van *T.*

*indotineae* in het bijzonder, door middel van epidemiologische surveillance.

## Acknowledgments

We bedanken Sarah Dellière (arts-microbioloog, Mycology-Parasitology Department, Hôpital Saint-Louis, Assistance Publique Hôpitaux de Paris) en Estelle Charvet (dermatoloog, Dermatology Department, Hôpital Saint-Louis, Assistance Publique Hôpitaux de Paris) voor het beschikbaar stellen van de casus en de foto's van een patiënt met een uitgebreide *T. indotineae*-infectie.

## Referenties

1. Van Baalen J, Claassen N, en GJ, et al. Dermatomyosen. NHG-STANDAARD2022.
2. Kano R, Kimura U, Kakurai M, et al. Trichophyton indotineae sp. nov.: A New Highly Terbinafine-Resistant Anthropophilic Dermatophyte Species. *Mycopathologia*. 2020;185:947-58.
3. Dellière S, Joannard B, Benderdouche M, et al. Emergence of Difficult-to-Treat Tinea Corporis Caused by Trichophyton mentagrophytes Complex Isolates, Paris, France. *Emerg Infect Dis*. 2022;28:224-8.
4. Jabet A, Brun S, Normand A-C, et al. Extensive Dermatophytosis Caused by Terbinafine-Resistant Trichophyton indotineae, France. *Emerg Infect Dis*. 2022;28:229-33.
5. Moreno-Sabater A, Normand A-C, Bidaud A-L, et al. Terbinafine Resistance in Dermatophytes: A French Multicenter Prospective Study. *J Fungi (Basel, Switzerland)*. 2022;8:220.
6. Nenoff P, Verma SB, Ebert A, et al. Spread of Terbinafine-Resistant Trichophyton mentagrophytes Type VIII (India) in Germany-"The Tip of the Iceberg?". *J Fungi (Basel)*. 2020;5:6(4).
7. Rudramurthy SM, Shankararayan SA, Dogra S, et al. Mutation in the Squalene Epoxidase Gene of Trichophyton interdigitale and Trichophyton rubrum Associated with Allylamine Resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(5).
8. Singh A, Masih A, Khurana A, et al. High terbinafine resistance in Trichophyton interdigitale isolates in Delhi, India harbouring mutations in the squalene epoxidase gene. *Mycoses*. 2018;61:477-84.
9. Ebert A, Monod M, Salamin K, et al. Alarming India-wide phenomenon of antifungal resistance in dermatophytes: A multicentre study. *Mycoses*. 2020;63:717-28.
10. Taghipour S, Pchelin IM, Zarei Mahmoudabadi A, et al. Trichophyton mentagrophytes and T interdigitale genotypes are associated with particular geographic areas and clinical manifestations. *Mycoses*. 2019;62:1084-91.
11. Klinger M, Theiler M, Bosshard PP. Epidemiological and clinical aspects of Trichophyton mentagrophytes/Trichophyton interdigitale infections in the Zurich area: a retrospective study using genotyping. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35:1017-25.
12. Astvad KMT, Hare RK, Jørgensen KM, et al. Increasing Terbinafine Resistance in Danish Trichophyton Isolates 2019-2020. *J Fungi (Basel)*. 2022;8(2).
13. Burmester A, Hipler UC, Elsner P, et al. Point mutations in the squalene epoxidase erg1 and sterol 14- $\alpha$  demethylase erg11 gene of T indotineae isolates indicate that the resistant mutant strains evolved independently. *Mycoses*. 2022;65:97-102.

14. Siopi M, Efstathiou I, Theodoropoulos K, et al. Molecular Epidemiology and Antifungal Susceptibility of Trichophyton Isolates in Greece: Emergence of Terbinafine-Resistant Trichophytonmentagrophytes Type VIII Locally and Globally. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(6).
15. Brescini L, Fioriti S, Morroni G, et al. Antifungal Combinations in Dermatophytes. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(9).
16. Stüb A, Uhrlaß S, Ludes A, et al. [Extensive tinea corporis due to a terbinafine-resistant Trichophyton mentagrophytes isolate of the Indian genotype in a young infant from Bahrain in Germany]. *Hautarzt*. 2019;70:888-96.
17. Burmester A, Hipler UC, Uhrlaß S, et al. Indian Trichophyton mentagrophytes squalene epoxidase erg1 double mutants show high proportion of combined fluconazole and terbinafine resistance. *Mycoses*. 2020 Jul 29.
18. Khurana A, Masih A, Chowdhary A, et al. Correlation of In Vitro Susceptibility Based on MICs and Squalene Epoxidase Mutations with Clinical Response to Terbinafine in Patients with Tinea Corporis/Cruris. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(12).
19. Sacheli R, Hayette MP. Antifungal Resistance in Dermatophytes: Genetic Considerations, Clinical Presentations and Alternative Therapies. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(11).
20. Tang C, Kong X, Ahmed SA, et al. Taxonomy of the Trichophyton mentagrophytes/T. interdigitale Species Complex Harboring the Highly Virulent, Multiresistant Genotype T. indotineae. *Mycopathologia*. 2021;186:315-26.
21. Normand, AC, Moreno-Sabater, A, Jabet, A, et al R. MALDI-TOF Mass Spectrometry Online Identification of Trichophyton indotineae Using the MSI-2 Application. *J. Fungi*. 2022;8:110.
22. Arendrup MC, Jørgensen KM, Guinea J, et al. Multicentre validation of a EUCAST method for the antifungal susceptibility testing of microconidia-forming dermatophytes. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75:1807-19.
22. Kano R, Noguchi H, Harada K, et al. Rapid Molecular Detection of Terbinafine-resistant Dermatophytes. *Med Mycol J*. 2021;62:41-4.
24. 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;64:721-6.
25. Burmester A, Hipler UC, Hensche R, et al. Point mutations in the squalene epoxidase gene of Indian ITS genotype VIII T. mentagrophytes identified after DNA isolation from infected scales. *Med Mycol Case Rep*. 2019;26:23-4.
26. Hsieh A, Quenan S, Riat A, et al. A new mutation in the SQLE gene of Trichophyton mentagrophytes associated to terbinafine resistance in a couple with disseminated tinea corporis. *J Mycol Med*. 2019;29:352-5.
27. Brasch J, Gräser Y, Beck-Jendroscheck V, et al. "Indian" strains of Trichophyton mentagrophytes with reduced itraconazole susceptibility in Germany. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021;19:1723-7.
28. Posso-De Los Rios CJ, Tadros E, Summerbell RC, et al. Terbinafine Resistant Trichophyton Indotineae Isolated in Patients with Superficial Dermatophyte Infection in Canadian Patients. *J Cutan Med Surg*. 2022:12034754221077891.
29. Singh A, Masih A, Monroy-Nieto J, et al. A unique multidrug-resistant clonal Trichophyton population distinct from Trichophyton mentagrophytes/Trichophyton interdigitale complex causing an ongoing alarming dermatophytosis outbreak in India: Genomic insights and resistance profile. *Fungal Genet Biol*. 2019;133:103266.
30. Kong X, Tang C, Singh A, et al. Antifungal Susceptibility and Mutations in the Squalene Epoxidase Gene in Dermatophytes of the Trichophyton mentagrophytes Species Complex. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65:e0005621.
31. Shankararayan SA, Shaw D, Sharma A, et al. Rapid detection of terbinafine resistance in Trichophyton species by Amplified refractory mutation system-polymerase chain reaction. *Sci Rep*. 2020;10:1297.
32. Shaw D, Singh S, Dogra S, et al. MIC and Upper Limit of Wild-Type Distribution for 13 Antifungal Agents against a Trichophyton mentagrophytes-Trichophyton interdigitale Complex of Indian Origin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(4).