

The prevalence and dynamics of beta-lactamase-producing *Neisseria gonorrhoeae* strains in 2010–2020

Częstość występowania szczepów dwoinek rzeżączki wytwarzających beta-laktamazę. Dynamika w latach 2010–2020

Beata Młynarczyk-Bonikowska¹, Ewa Bukowska¹, Grażyna Przedpelska², Aleksandra Szot², Lidia Rudnicka¹

¹Department of Dermatology, Warsaw Medical University, Warsaw, Poland

²Department of Dermatology UCK WUM, Warsaw, Poland

¹Katedra i Klinika Dermatologiczna, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

²Klinika Dermatologiczna UCK WUM, Warszawa, Polska

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2022, 109, 337–343

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2022.125681>

ABSTRACT

**CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:**
dr hab. n. med. Beata Młynarczyk-
-Bonikowska
Katedra i Klinika Dermatologiczna
Warszawski Uniwersytet
Medyczny
Warszawa, Polska
e-mail: beata.mlynarczyk@wum.edu.pl

Introduction: Gonorrhea is the second most common bacterial sexually transmitted disease after chlamydiosis, and its incidence in both Europe and the United States has been increasing recently. Treatment of gonorrhea is made more difficult by the increasing resistance of the causative agent, *Neisseria gonorrhoeae* to antibiotics. Resistance to penicillin and, in particular, the production of beta-lactamase has led to the discontinuation of penicillin in the treatment of gonorrhea. However, monitoring the production of this enzyme is still important if only as part of the characterization of individual strains and because of the potential risk of extended-spectrum beta-lactamases in *N. gonorrhoeae*.

Objective: To investigate the production of beta-lactamase in *N. gonorrhoeae* isolated from patients of the Department of Dermatology and Venereology of the Medical University of Warsaw in 2010–2020.

Material and methods: A total of 1997 *N. gonorrhoeae* isolates routinely cultured from outpatients of the Department of Dermatology and Venereology, Medical University of Warsaw, from 2010 to 2020 were examined. Cefinase assay was used to test for the presence of beta-lactamase.

Results: Beta-lactamase was produced by an average of 5.66% of the isolates tested. A significant increase in the percentage of strains producing this enzyme, to a maximum of 18.8%, was observed in 2018, with a sharp decline in subsequent years. In 2020, beta-lactamase was produced by 0% of the strains tested.

Conclusions: The percentage of *N. gonorrhoeae* strains that produce beta-lactamase shows a high variability over time, which is probably related to the spread of strains belonging to different genogroups and differing significantly from one another.

Key words: *Neisseria gonorrhoeae*, resistance, PPNG, beta-lactamase production.

STRESZCZENIE

Wprowadzenie: Rzeżączka jest drugą co do częstości występowania po chlamydiozie bakteryjną chorobą przenoszoną drogą płciową, a zacho-

rowalność zarówno w Europie, jak i w Stanach Zjednoczonych ostatnio rośnie. Leczenie rzeżączki utrudnia narastająca oporność czynnika wywołującego – dwoinek rzeżączki (*Neisseria gonorrhoeae*) – na antybiotyki. Oporność na penicylinę, zwłaszcza wytwarzanie beta-laktamazy, doprowadziło do zaprzestania stosowania penicyliny w terapii rzeżączki. Monitorowanie wytwarzania tego enzymu wciąż ma jednak znaczenie, jako część charakterystyki poszczególnych szczepów oraz ze względu na potencjalne ryzyko powstania u *N. gonorrhoeae* beta-laktamaz o rozszerzonym spektrum.

Cel pracy: Zbadanie wytwarzania beta-laktamazy u dwoinek rzeżączki izolowanych od pacjentów poradni Kliniki Dermatologii i Wenerologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2010–2020.

Materiał i metody: Zbadano łącznie 1997 izolatów *N. gonorrhoeae* wyhodowanych rutynowo od pacjentów poradni Kliniki Dermatologii i Wenerologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2010–2020. Do badania obecności beta-laktamazy wykorzystano test z cefinazą.

Wyniki: Beta-laktamazę wytwarzało średnio 5,66% badanych izolatów. Znaczny wzrost odsetka szczepów wytwarzających ten enzym, maksymalnie do 18,8%, zaobserwowano w 2018 roku, z gwałtownym spadkiem w kolejnych latach. W 2020 roku beta-laktamazę wytwarzało 0% badanych szczepów.

Wnioski: Odsetek szczepów *N. gonorrhoeae* wytwarzających beta-laktamazę wykazuje dużą zmienność w czasie, co prawdopodobnie wiąże się z rozprzestrzenianiem się szczepów należących do różnych grup i znacznie różniących się od siebie.

Słowa kluczowe: *Neisseria gonorrhoeae*, oporność, PPNG, produkcja beta-laktamazy.

INTRODUCTION

Gonorrhea is the second most common bacterial sexually transmitted disease after chlamydia. According to estimates of global World Health Organization data, in 2020 there were over 82 million new infections [1]. The incidence in the European Union (based on reported cases) in 2018 was 26.9 [2] per 100,000 inhabitants, and in the United States in 2020 it was 206.5 [3]. In both of these regions, an increase in morbidity has recently been observed [2, 3]. The growing resistance of gonorrhea to drugs is also a worrying phenomenon. As a result, recommendations regarding the treatment of gonorrhea are often changed. However, the use of the currently recommended treatment of ceftriaxone and azithromycin also does not always guarantee effectiveness, as concomitant resistance of *Neisseria gonorrhoeae* to these two antibiotics has been reported. Resistance to azithromycin is more common while sensitivity to ceftriaxone is maintained. Resistance to fluoroquinolones (ciprofloxacin), tetracyclines (doxycycline) or penicillin is even more common [4].

WPROWADZENIE

Rzeżączka jest drugą co do częstości występowania po chlamydiozie bakteryjną chorobą przenoszoną drogą płciową. Według szacunkowych globalnych danych Światowej Organizacji Zdrowia w 2020 roku stwierdzono ponad 82 mln nowych zakażeń [1]. Zachorowalność w Unii Europejskiej (na podstawie zgłoszonych przypadków) w 2018 roku wynosiła 26,9 [2] na 100 tysięcy mieszkańców, a w Stanach Zjednoczonych w 2020 roku 206,5 [3]. W obu powyższych rejonach ostatnio obserwuje się wzrost zachorowalności [2, 3]. Niepokojącym zjawiskiem jest również narastająca oporność dwoinek rzeżączki (*Neisseria gonorrhoeae*) na leki. W związku z tym często zmieniane są rekomendacje dotyczące leczenia rzeżączki. Jednak stosowanie aktualnie zalecanej terapii cefriaksonem i azytromycyną również nie zawsze gwarantuje skuteczność, ponieważ opisywano jednoczesną oporność *Neisseria gonorrhoeae* na te dwa antybiotyki. Częstsza jest oporność na azytromycynę przy zachowanej wrażliwości na cefriakson. Jeszcze częściej występuje oporność na fluorochinolony (cyprofloksacynę), tetracykliny (doksycylinę) lub penicylinę [4].

Although penicillin is no longer recommended for the treatment of gonorrhoea, beta-lactamase production by *N. gonorrhoeae* should be monitored because of the potential for the development of extended-spectrum beta-lactamases. Beta-lactamases currently produced by this bacterium have a narrow spectrum of activity including penicillin, but not cephalosporins. The production of beta-lactamases is usually associated with a significant increase in the minimum inhibitory concentration (MIC) for penicillin (to > 1 mg/l, which meets the EUCAST operability criteria) [5]. The beta-lactamase most commonly produced by *N. gonorrhoeae* is TEM-1, but this bacterium can also produce TEM-135 and, less frequently, TEM-1B, TEM-220, TEM-141 or TEM-198, and new genetic variants are still being described [6–9]. These enzymes are encoded by genes contained in penicillinase plasmids, which can be transferred between bacterial cells together with conjugation plasmids. So far, 7 types of penicillinase plasmids have been found in gonorrhoea: Asia (7405–7428 bp), Africa (5597–5601 bp) [10], Johannesburg (4865 bp), Toronto/Rio (5154–5161 bp), Nimes (6798 bp), New Zealand (9309 bp), Australia (3269 bp) [10–13].

Apart from beta-lactamases, the MIC of penicillins may be affected by mutations in chromosomal genes, which determine the overproduction of MtrCDE membrane pump proteins and increased removal of antibiotics from the bacterial cell, as well as concomitant amino acid substitutions in proteins: PenA, PorB1b and PonA. The above-mentioned mutations most often determine medium sensitivity ($0.06 < \text{MIC} \leq 1 \text{ mg/l}$), but they can also lead to resistance to penicillin, as well as be associated with increased MIC or resistance to cephalosporins [14–16].

Epidemiological genotyping is useful in studying the spread of antibiotic-resistant *N. gonorrhoeae* strains. In the case of *N. gonorrhoeae*, the NG-MAST (*N. gonorrhoeae* multi-antigen sequence typing) method is most often used, based on the study of *porB* gene fragments encoding porin and *tbpB* encoding transferrin binding protein. Other methods used include MLST (multi-locus sequence typing), NG-STAR 9 (*N. gonorrhoeae* sequence typing for antimicrobial resistance) and, increasingly, whole genome sequencing (WGS) [17].

OBJECTIVE

The aim of the study was to investigate the production of beta-lactamase in gonorrhoea bacilli isolated from patients of the Department of Dermatology and Venereology of the Medical University of Warsaw in the years 2010–2020.

Mimo że penicylina nie jest już rekomendowana w leczeniu rzeżączki, wytwarzanie beta-laktamaz przez *N. gonorrhoeae* powinno być monitorowane ze względu na możliwość powstania enzymów o rozszerzonym spektrum działania. Aktualnie wytwarzane przez tę bakterię beta-laktamazy charakteryzują się wąskim spektrum działania obejmującym penicylinę, ale nie cefalosporyny. Produkcja beta-laktamaz wiąże się zwykle ze znacznym wzrostem minimalnego stężenia hamującego (*minimum inhibitory concentration* – MIC) dla penicyliny (do > 1 mg/l, co spełnia kryteria oporności według EUCAST) [5]. Najczęściej wytwarzaną przez *N. gonorrhoeae* beta-laktamazą jest TEM-1, jednak bakteria ta może wytwarzać również TEM-135, rzadziej TEM-1B, TEM-220, TEM-141 lub TEM-198, i wciąż opisywane są nowe warianty genetyczne [6–9]. Powyższe enzymy są kodowane przez geny zawarte w plazmidach penicylinazowych, które mogą być przekazywane między komórkami bakteryjnymi razem z plazmidami koniugacyjnymi. Dotychczas u dwoinek rzeżączki stwierdzono występowanie 7 typów plazmidów penicylinazowych: Asia (7405–7428 bp), Africa (5597–5601 bp) [10], Johannesburg (4865 bp), Toronto/Rio (5154–5161 bp), Nimes (6798 bp), New Zealand (9309 bp), Australia (3269 bp) [10–13].

Poza beta-laktamazami wpływ na MIC penicyliny mogą mieć mutacje w genach chromosomalnych warunkujące nadprodukcję białek pompy błonowej MtrCDE, zwiększone usuwanie antybiotyków z komórki bakteryjnej oraz jednocześnie występujące substytucje aminokwasów w białkach: PenA, PorB1b i PonA. Powyższe mutacje najczęściej warunkują średnią wrażliwość ($0,06 < \text{MIC} \leq 1 \text{ mg/l}$), jednak mogą również prowadzić do oporności na penicylinę, a także wiązać się z podwyższonym MIC lub opornością na cefalosporyny [14–16].

W badaniu rozprzestrzeniania się szczepów *N. gonorrhoeae* opornych na antybiotyki przydatne jest genotypowanie epidemiologiczne. W przypadku *N. gonorrhoeae* najczęściej wykorzystywana jest metoda NG-MAST (*N. gonorrhoeae* multi-antigen sequence typing) oparta na badaniu fragmentów genu *porB* kodującego porynę i *tbpB* kodującego białko wiążące transferynę. Inne wykorzystywane metody to MLST (*multi-locus sequence typing*), NG-STAR 9 (*N. gonorrhoeae* sequence typing for antimicrobial resistance) oraz coraz częściej sekwencjonowanie całego genomu (WGS) [17].

CEL PRACY

Celem artykułu było zbadanie wytwarzania beta-laktamazy u dwoinek rzeżączki izolowanych od pacjentów Kliniki Dermatologii i Wenerologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2010–2020.

MATERIAL AND METHODS

A total of 1997 isolates of *N. gonorrhoeae* cultured from patients of the outpatient clinic of the Department of Dermatology and Venereology of the Medical University of Warsaw in the years 2010–2020 from swabs from the urethra, cervix, throat or anus, collected as part of routine diagnostics were examined. Bacteria were cultured on chocolate agar in an atmosphere containing 5% CO₂ (Genbox, bioMérieux, France) at 37°C and were identified on the basis of colony morphology, cell morphology in Gram stained microscope slides, oxidase test results, and sugar fermentation test (API NH, bioMérieux, France).

Cefinase assay (Becton Dickinson, USA) was used to test for the presence of beta-lactamase.

Bioethics Committee approval number AKBE/267/2022.

RESULTS

On average, 5.66% of the tested isolates produced beta-lactamase. Large changes were observed in the percentage of penicillinase producing isolates between 2010 and 2020: from 6.9% in 2010 this value decreased to 1.15 in 2015, and increased to 18.78% in 2018. This was followed by a decrease again and in 2020 none of the isolates tested produced beta-lactamases (table 1).

DISCUSSION

A significant increase in the percentage of penicillinase-producing *N. gonorrhoeae* isolates was observed

MATERIAŁ I METODY

Zbadano łącznie 1997 izolatów *N. gonorrhoeae* wyhodowanych od pacjentów poradni Kliniki Dermatologii i Wenerologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2010–2020 z pobieranych w ramach rutynowej diagnostyki wymazów z cewki moczowej, szyjki macicy, gardła lub odbytu. Bakterie hodowano na agarze czekoladowym, w atmosferze zawierającej 5% CO₂ (Genbox, bioMérieux, Francja), w temperaturze 37°C i identyfikowano na podstawie morfologii kolonii, morfologii komórek w preparatach mikroskopowych barwionych metodą Grama, wyników testu oksydazowego oraz testu fermentacji cukrów (API NH, bioMérieux, Francja).

Do zbadania obecności beta-laktamazy wykorzystano test z cefinazą (Becton Dickinson, USA).

Numer zgody Komisji Bioetycznej AKBE/267/2022.

WYNIKI

Beta-laktamazę wytwarzało średnio 5,66% badanych izolatów. Obserwowano duże zmiany odsetka izolatów wytwarzających penicylinazę w latach 2010–2020: z 6,9% w 2010 roku wartość ta spadła do 1,15% w 2015 roku i wzrosła do 18,78% w 2018 roku. Następnie ponownie odnotowano redukcję, a w 2020 roku żaden z badanych izolatów nie wywarzał beta-laktamazy (tab. 1).

OMÓWIENIE

Zaobserwowano znaczący wzrost odsetka izolatów *N. gonorrhoeae* wytwarzających penicylinazę (średnio 5,66%) w stosunku do izolatów pochodzących z tego

Table 1. Production of beta-lactamase by strains of *Neisseria gonorrhoeae* isolated between 2010 and 2020

Tabela 1. Wytwarzanie beta-laktamazy przez szczepy dwoinek rzeźączki izolowanych w latach 2010–2020

Year/Rok	No. of cultures/ Liczba wykonanych posiewów	No. of positive cultures/Liczba dodatnich posiewów	No. of penicillinase-producing isolates/Liczba izolatów wytwarzających penicylinazę	% of penicillinase-producing isolates/% izolatów wytwarzających penicylinazę
2010	525	116	8	6.90
2011	699	176	7	3.98
2012	1076	134	5	3.73
2013	740	210	9	4.29
2014	985	254	4	1.57
2015	884	261	3	1.15
2016	775	212	9	4.25
2017	671	193	27	13.99
2018	685	181	34	18.78
2019	649	166	7	4.22
2020	356	94	0	0.00
Total/Łącznie	8045	1997	113	(mean/średnio 5.66%)

(average: 5.66%) compared to isolates from the same center in 2006–2009 (average: 0.8%) [18]. Differences in the production of beta-lactamase in particular years may result from the spread of various clones of *N. gonorrhoeae* in Europe and Poland, characterized by the predominance of different mechanisms of drug resistance. In the years 2009–2013, the dominant NG-MAST genogroup in Europe was ST 1407, which had relatively frequent mutations in chromosomal genes causing increased MIC or resistance to penicillin and second generation cephalosporins and resistance to other antibiotics such as fluoroquinolones, tetracycline macrolides. However, the presence of penicillinase plasmids has been rarely reported [19–21]. EU studies from 2018 showed the dominance of several other genogroups at the same time, such as G11461, which may be related to other properties of the tested strains and a higher percentage of beta-lactamase producing strains [22]. In 2020, other genogroups with different characteristics may probably dominate, which translates into the rare occurrence of beta-lactamase.

It is worth noting, however, that the ability to produce beta-lactamase does not preclude the co-existence of chromosomal resistance mechanisms. *N. gonorrhoeae* strains with increased MIC for ceftriaxone (as a result of chromosomal mutations) and resistant to penicillin (producing TEM-1) have been described, among others, in Japan [23].

The percentage of penicillinase-producing strains varies over time and also varies geographically. Most beta-lactamase-positive strains were detected in the Far East countries such as Bhutan (88.9%), Thailand (84%), Sri Lanka (63.6%) and India (45%) [24]. In South China in 2016–20, 53.29% of the tested strains produced beta-lactamase [25].

In Europe, in 2016, the highest percentage of penicillinase-producing strains of *N. gonorrhoeae* was detected in Sweden (24%), Austria (23.1%), the Czech Republic (21.1%), Greece (20%) and Malta (20%) [26].

Extended-spectrum beta-lactamases in *N. gonorrhoeae* have not been described so far, however, in the case of beta-lactamases found in some strains, a single point mutation would suffice for the enzyme to extend its spectrum of activity. On the other hand, it is uncertain how the presence of such an enzyme would affect the viability and spreading capacity of *N. gonorrhoeae*.

CONCLUSIONS

The percentage of *N. gonorrhoeae* strains producing beta-lactamase shows a high variability over time,

samego ośrodka z lat 2006–2009 (średnio 0,8%) [18]. Różnice w wytwarzaniu beta-laktamazy w poszczególnych latach mogą wynikać z rozprzestrzeniania się w Europie i w Polsce różnych klonów *N. gonorrhoeae* charakteryzujących się przewagą różnych mechanizmów lekooporności. W latach 2009–2013 dominującą genogrupą NG-MAST w Europie była ST 1407, u których stosunkowo często występowały mutacje w genach chromosomalnych warunkujących podwyższone MIC lub oporność na penicylinę i cefalosporyny II generacji, a także oporność na inne antybiotyki, takie jak fluorochinolony, makrolidy lub tetracykliny. Natomiast obecność plazmidów penicylinazowych była opisywana rzadko [19–21]. Badania dotyczące Unii Europejskiej z 2018 roku wykazały dominację jednocześnie kilku innych genogrup, np. G11461, co może się wiązać z innymi właściwościami badanych szczepów i z wyższym odsetkiem szczepów wytwarzających beta-laktamazę [22]. W 2020 roku prawdopodobnie mogą dominować kolejne genogrupy o innej charakterystyce, co przekłada się na rzadkie występowanie beta-laktamazy.

Warto jednak zauważyć, że zdolność do wytwarzania beta-laktamazy nie wyklucza współistnienia chromosomalnych mechanizmów oporności. Szczepy *N. gonorrhoeae* z podwyższonym MIC dla ceftriaksonu (w wyniku mutacji chromosomalnych) i jednocześnie odporne na penicylinę (wytwarzające TEM-1) opisywano m.in. w Japonii [23].

Odsetek szczepów produkujących penicylinazę jest zmienny w czasie, a ponadto różni się w zależności od rejonu geograficznego. Najwięcej szczepów beta-laktamazododatnich wykrywano w krajach Dalekiego Wschodu, takich jak Butan (88,9%), Tajlandia (84%), Sri Lanka (63,6%) i Indie (45%) [24]. W południowych Chinach w latach 2016–2020 53,29% badanych szczepów wytwarzało beta-laktamazę [25].

W Europie w 2016 roku największy odsetek szczepów produkujących penicylinazę wykryto w Szwecji (24%), Austrii (23,1%), Czechach (21,1%), Grecji (20%) i na Malcie (20%) [26].

Dotychczas nie opisano beta-laktamaz o rozszerzonym spektrum u *N. gonorrhoeae*, jednak w przypadku beta-laktamaz stwierdzanych u niektórych szczepów wystarczyłaby punktowa pojedyncza mutacja, aby enzym rozszerzył swoje spektrum działania. Nie jest jednak pewne, jak obecność takiego enzymu wpłynęłaby na żywotność i zdolność rozprzestrzeniania się dwoinek rzeżączki.

WNIOSKI

Odsetek szczepów *N. gonorrhoeae* wytwarzających beta-laktamazę wykazuje dużą zmienność w czasie,

which is probably related to the spread of strains belonging to different genogroups and significantly different from each other.

co prawdopodobnie związane jest z rozprzestrzenieniem się szczepów należących do różnych genogrup i znacznie różniących się od siebie.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

References

Piśmiennictwo

1. WHO: Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077>; Date accessed: October 10, 2022.
2. European Centre for Disease Prevention and Control [ECDC]: Data from the ECDC Surveillance Atlas of Infectious Diseases 2021. <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=4>; Date accessed: October 10, 2022.
3. CDC: Sexually Transmitted Diseases – Reported Cases and Rates of Reported Cases, United States, 1941 -2020. <https://www.cdc.gov/std/statistics/2020/tables/1.htm>; Date accessed: October 10, 2022.
4. Młynarczyk-Bonikowska B., Kowalewski C., Krolak-Ulinska A., Marusza W.: Molecular mechanisms of drug resistance and epidemiology of multidrug-resistant variants of *Neisseria gonorrhoeae*. *Int J Mol Sci* 2022, 23, 10499.
5. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST): v. 12.0, 2022 https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_12.0_Breakpoint_Tables.pdf; Date accessed: October 10, 2022.
6. Gianecini R., Oviedo C., Guantay C., Piccoli L., Stafforini G., Galarza P.: Prevalence of bla TEM-220 gene in penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* strains carrying Toronto/Rio plasmid in Argentina. 2002–2011. *BMC Infect Dis* 2015, 15, 571.
7. Montibello S., Galarza P.: Identification of TEM-135 β -lactamase in *Neisseria gonorrhoeae* strains carrying African and Toronto plasmids in Argentina. *Antimicrob Agents Chemother* 2015, 59, 717-720.
8. Golparian D., Kittiyawamarn R., Paopang P., Sangprasert P., Sirivongrangson P., Franceschi F., et al.: Genomic surveillance and antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Bangkok, Thailand in 2018. *J Antimicrob Chemother* 2022, 8, 2171-2182.
9. Muhammad I., Golparian D., Dillon J.A., Johansson A., Ohnishi M., Sethi S., et al.: Characterisation of blaTEM genes and types of β -lactamase plasmids in *Neisseria gonorrhoeae* – the prevalent and conserved blaTEM-135 has not recently evolved and existed in the Toronto plasmid from the origin. *BMC Infect Dis* 2014, 14, 454.
10. Pagotto F., Aman A.T., Ng L.K., Yeung K.H., Brett M., Dillon J.A.: Sequence analysis of the family of penicillinase-producing plasmids of *Neisseria gonorrhoeae*. *Plasmid* 2000, 43, 24-34.
11. Müller E.E., Fayemiwo S.A., Lewis D.A.: Characterization of a novel β -lactamase-producing plasmid in *Neisseria gonorrhoeae*: sequence analysis and molecular typing of host gonococci. *J Antimicrob Chemother* 2011, 66, 1514-1517.
12. Trembizki E., Buckley C., Lawrence A., Lahra M., Whiley D.; GRAND Study Investigators: Characterization of a novel *Neisseria gonorrhoeae* penicillinase-producing plasmid isolated in Australia in 2012. *Antimicrob Agents Chemother* 2014, 58, 4984-4985.
13. Bush K., Bradford P.A.: Epidemiology of β -lactamase-producing pathogens. *Clin Microbiol Rev* 2020, 33, e00047-19.
14. Ohneck E.A., Zalucki Y.M., Johnson P.J., Dhulipala V., Golparian D., Unemo M., et al.: A novel mechanism of high-level, broad-spectrum antibiotic resistance caused by a single base pair change in *Neisseria gonorrhoeae*. *mBio* 2011, 2, e00187-11.
15. Unemo M., Golparian D., Nicholas R., Ohnishi M., Gallay A., Sednaoui P.: High-level cefixime- and ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in France: novel penA mosaic allele in a successful international clone causes treatment failure. *Antimicrob Agents Chemother* 2012, 56, 1273-1280.
16. Olesky M., Zhao S., Rosenberg R.L., Nicholas R.A.: Porin-mediated antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: ion, solute, and antibiotic permeation through PIB proteins with penB mutations. *J Bacteriol* 2006, 188, 2300-2308.
17. Thomas J.C., Seby S., Abrams A.J., Cartee J., Lucking S., Vidyaprakash E., et al.: Evidence of recent genomic evolution in gonococcal strains with decreased susceptibility to cephalosporins or azithromycin in the United States, 2014-2016. *J Infect Dis* 2019, 220, 294-305.
18. Młynarczyk-Bonikowska B., Przedpeńska G., Malejczyk M., Majewski S.: Penicillinase production by *Neisseria gonorrhoeae* strains isolated from the patients of Dermatology and Wenerology Clinic, Warsaw Medical University in 2006-2009. *Med Dosw Mikrobiol* 2011, 63, 115-120.
19. Chisholm S.A., Unemo M., Quaye N., Johansson E., Cole M.J., Ison C.A., et al.: Molecular epidemiological typing within the European Gonococcal Antimicrobial Resistance Surveillance Programme reveals predominance of a multidrug-resistant clone. *Euro Surveill* 2013, 18, 20358.
20. Harris S.R., Cole M.J., Spiteri G., Sánchez-Busó L., Golparian D., Jacobsson S., et al.: Public health surveillance of multidrug-resistant clones of *Neisseria gonorrhoeae* in Europe: a genomic survey. *Lancet Infect Dis* 2018, 18, 758-768.
21. Cole M.J., Ison C., Woodford N.: Transfer of a gonococcal β -lactamase plasmid into *Neisseria gonorrhoeae* belonging to the globally distributed ST1407 lineage. *J Antimicrob Chemother* 2018, 73, 2576-2577.

22. **Sánchez-Busó L., Cole M.J., Spiteri G., Day M., Jacobsson S., Golparian D., et al.:** Centre for Genomic Pathogen Surveillance and the Euro-GASP study group. Europe-wide expansion and eradication of multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* lineages: a genomic surveillance study. *Lancet Microbe* 2022, 3, e452-e463.
23. **Tanaka M., Furuya R., Kobayashi I., Ohno A., Kanosaka I.J.:** Molecular characteristics and antimicrobial susceptibility of penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Fukuoka, Japan, 1996-2018. *Glob Antimicrob Resist* 2021, 26, 45-51.
24. **Bala M., Kakran M., Singh V., Sood S., Ramesh V.:** Members of WHO GASP SEAR Network. Monitoring antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in selected countries of the WHO South-East Asia Region between 2009 and 2012: a retrospective analysis. *Sex Transm Infect* 2013, 89, iv28-iv35.
25. **Zhu B., Hu Y., Zhou X., Liu K., Wen W., Hu Y.:** Retrospective analysis of drug sensitivity of *Neisseria gonorrhoeae* in Teaching Hospitals of South China. *Infect Drug Resist* 2021, 14, 2087-2090.
26. **European Centre for Disease Prevention and Control.:** Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe, 2016. Stockholm: ECDC 2018, 22.

Received: 1.12.2022

Accepted: 18.12.2022

Otrzymano: 1.12.2022 r.

Zaakceptowano: 18.12.2022 r.

How to cite this article

Młynarczyk-Bonikowska B., Bukowska E., Przedpelska G., Szot A., Rudnicka L.: The prevalence and dynamics of beta-lactamase-producing *Neisseria gonorrhoeae* strains in 2010–2020. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2022, 109, 337-343. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2022.125681>.