

# Population dynamics of antibiotic-resistant *Neisseria gonorrhoeae*

**Doctoral Thesis**

**Author(s):**

Fingerhuth, Stephanie Maria

**Publication date:**

2017

**Permanent link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-010893793>

**Rights / license:**

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#)

DISS. ETH NO. 24056

Population dynamics of antibiotic-resistant  
*Neisseria gonorrhoeae*

A thesis submitted to attain the degree of  
DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH

(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

Stephanie Maria Fingerhuth

MSc ETH UZH CBB, ETH Zurich and University of Zurich

born on 29.08.1988

citizen of  
Nottwil/Malters, LU, and Germany

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Sebastian Bonhoeffer  
Dr. Christian Althaus  
Prof. Dr. Nicola Low  
Prof. Dr. Roger Kouyos

2017

# Summary

This thesis investigates the population dynamics of antibiotic-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *N. gonorrhoeae* is a human pathogen that causes the sexually transmitted infection gonorrhea. It is a versatile bacterium and very successful at developing resistance against antibiotics used to treat it. This poses a public health problem: in some countries, only a single treatment regimen is left as first-line treatment of gonorrhea. In this thesis, I use mathematical models to contribute to improved public health management of antibiotic-resistant *N. gonorrhoeae*.

In Chapter 1, I introduce *N. gonorrhoeae*, gonorrhea, antibiotic resistance, and mathematical models that have been previously used to describe the transmission of *N. gonorrhoeae* between humans.

In Chapter 2, I look at the spread of antibiotic-resistant *N. gonorrhoeae* in human populations. Some groups of human populations have a higher average number of sexual partners than others. They contribute disproportionately to *N. gonorrhoeae* transmission and are also thought to contribute to the spread of resistance. In Chapter 2, I first analyze antibiotic resistance surveillance data from two groups of the population: men who have sex with men, a group with a relatively high average number of sexual partners, and heterosexual men, a group with a smaller average number of sexual partners. I find that resistance spreads faster in men who have sex with men than in heterosexual men. Second, I reproduce the observed dynamics of antibiotic-resistant *N. gonorrhoeae*

in a mathematical model. I find that the spread of resistance does not depend on the number of sexual partners. Instead, resistance spreads faster in men who have sex with men because they receive treatment more frequently than heterosexual men and women.

In Chapter 3, I evaluate the possible impact of point-of-care tests that detect gonorrhoea. Point-of-care tests are diagnostic tests that provide results immediately and allow the prompt treatment of all patients. Point-of-care tests that diagnose gonorrhoea within 90 minutes are on the market, but so far no commercially available point-of-care test can detect antibiotic resistance. In Chapter 3, I extend the mathematical model from Chapter 2 to describe the clinical pathway of gonorrhoea diagnosis and treatment. I find that currently available point-of-care tests that cannot detect antibiotic resistance accelerate resistance spread because they lead to more frequent treatment. On the other hand, prospective point-of-care tests that can detect resistance can slow down the spread of resistance.

In Chapter 4, I take a look at the within-host population dynamics of *N. gonorrhoeae* under antibiotic treatment. Many antibiotics have been used for the treatment of gonorrhoea in the past, and the last first-line regimen in many countries consists of the antibiotics ceftriaxone and azithromycin. I investigate how antibiotics act alone or in combination with azithromycin. I find that antibiotic combinations generally lead to less treatment failure than single antibiotics at the same doses. I also find that ceftriaxone benefits more than other antibiotics from combination with azithromycin. For the management of gonorrhoea, this means that returning to single therapy with ceftriaxone might increase the risk that resistance against ceftriaxone spreads.

Finally, in Chapter 5, I present an overview of the main findings of this thesis. I discuss the implications of these results for public health interventions and outline future directions in which the work of this thesis could be continued.

# Zusammenfassung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Populationsdynamik von antibiotikaresistenten *Neisseria gonorrhoeae*. *N. gonorrhoeae* ist ein Pathogen des Menschen, das die sexuell übertragbare Erkrankung Gonorrhö verursacht. Es ist ein wandelbares Bakterium und sehr erfolgreich darin, Resistenzen gegen Antibiotika, mit denen man es behandelt, zu entwickeln. Dies ist ein Problem: in manchen Ländern gibt es nur noch ein Arzneiregime, das als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung von Gonorrhö empfohlen wird. In dieser Arbeit nutze ich mathematische Modelle um dazu beizutragen, dass das Management von antibiotikaresistenten *N. gonorrhoeae* verbessert werden kann.

In Kapitel 1 stelle ich *N. gonorrhoeae*, Gonorrhö und Antibiotikaresistenz vor. Ich stelle ausserdem mathematische Modelle vor, die bisher genutzt wurden, um die Übertragung von *N. gonorrhoeae* zwischen Menschen zu beschreiben.

In Kapitel 2 schaue ich, wie sich antibiotikaresistente *N. gonorrhoeae* zwischen Menschen verbreiten. Es gibt Gruppen von Menschen, die eine höhere durchschnittliche Anzahl von Sexualpartnern haben als andere. Diese Gruppen tragen überproportional zur Übertragung von *N. gonorrhoeae* bei und es wird auch vermutet, dass sie zur Ausbreitung von Resistenz beitragen. In Kapitel 2 analysiere ich zunächst Resistenzdaten von Männern, die Sex mit Männern haben, und von heterosexuellen Männern. Männer, die Sex mit Männern haben, sind eine Populations-

gruppe die eine höhere durchschnittliche Anzahl von Sexualpartnern hat als heterosexuelle Männer. Die Analyse zeigt, dass Resistenz sich schneller zwischen Männern, die Sex mit Männern haben, verbreitet als zwischen heterosexuellen Männern. Als weiteren Schritt reproduziere ich die beobachtete Dynamik der antibiotikaresistenten *N. gonorrhoeae* in einem mathematischen Modell. Das Modell zeigt, dass sich Resistenz in Männern, die Sex mit Männern haben, nicht deswegen schneller verbreitet, weil sie mehr Sexualpartner haben, sondern weil sie häufiger mit Antibiotika behandelt werden.

In Kapitel 3 schätze ich ab, welche Auswirkung ein Gonorrhö-Point-of-care-Test auf antibiotikaresistente *N. gonorrhoeae* haben könnte. Point-of-care-Tests sind diagnostische Tests, die innerhalb kurzer Zeit Ergebnisse liefern und die somit die sofortige Behandlung aller sich vorstellenden Patienten ermöglichen. Zurzeit sind Gonorrhö-Point-of-care-Tests auf dem Markt, die Gonorrhö innerhalb von 90 Minuten detektieren können, es gibt allerdings noch keine Point-of-care-Tests, die Antibiotikaresistenzen erkennen. Ich erweitere das mathematische Modell aus Kapitel 2 um den klinischen Weg eines Gonorrhöpatienten bis zur Behandlung zu erfassen. Es zeigt sich, dass bisher verfügbare Point-of-care-Tests, die keine Antibiotikaresistenzen erkennen, die Ausbreitung von Resistenzen beschleunigen können, da sie zu häufigerer Behandlung mit Antibiotika führen. Auf der anderen Seite könnten zukünftige Point-of-care-Tests, die Antibiotikaresistenzen erkennen, die Ausbreitung von Resistenzen verlangsamen.

In Kapitel 4 betrachte ich die Populationsdynamik von *N. gonorrhoeae* innerhalb des Wirtes Mensch. Gonorrhö wurde schon mit vielen Antibiotika behandelt und das Arzneiregime, das in manchen Ländern als letztes Mittel der ersten Wahl empfohlen wird, besteht aus den Antibiotika Ceftriaxone und Azithromycin. Ich untersuche, wie Antibiotika allein oder als Teil einer Kombinationstherapie mit Azithromycin wirken. Es zeigt sich, dass Antibiotika in Kombinationstherapie generell zu einer niedrigeren Wahrscheinlichkeit führen, dass die Therapie fehlschlägt. Ausserdem profitiert Ceftriaxone besonders von der Kombinationsthe-

rapie mit Azithromycin. Für das Management von antibiotikaresistenten *N. gonorrhoeae* bedeutet dies, dass ein Wechsel von Ceftriaxone-Azithromycin-Kombinationstherapie zur Therapie mit Ceftriaxone allein ein besonderes Risiko birgt, dass sich Resistenzen gegen Ceftriaxone verbreiten.

In Kapitel 5 präsentiere ich schliesslich einen Überblick der Ergebnisse dieser Arbeit. Ich diskutiere was die Ergebnisse dieser Arbeit für das Management von antibiotikaresistenten *N. gonorrhoeae* bedeuten und zeige zudem in welche Richtungen die vorgelegte Arbeit erweitert werden könnte.