



Rijksinstituut voor Volksgezondheid  
en Milieu  
*Ministerie van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport*

## **Gonokokken Resistentie tegen Antibiotica Surveillance Programma in Nederland, GRAS**

Protocol voor gegevensverzameling

(Herziening augustus 2024)

## Colofon

© RIVM 2024

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

Het RIVM hecht veel waarde aan toegankelijkheid van haar producten. Op dit moment is het echter nog niet mogelijk om dit document volledig toegankelijk aan te bieden. Als een onderdeel niet toegankelijk is, wordt dit vermeld. Zie ook [www.rivm.nl/toegankelijkheid](http://www.rivm.nl/toegankelijkheid).

Dit is een uitgave van:  
**Rijksinstituut voor Volksgezondheid  
en Milieu**  
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven  
Nederland  
[www.rivm.nl](http://www.rivm.nl)

## Inhoudsopgave

**Colofon 2**

**Inhoudsopgave 3**

**In deze herziening 4**

**1 Inleiding GRAS 5**

1.1 Achtergrond en relevantie voor de publieke gezondheid 5

1.2 Doelstellingen GRAS 5

**2 Opzet en werkwijze GRAS 6**

2.1 Deelnemers 6

2.2 Werkwijze GRAS op de GGD 6

2.3 Werkwijze GRAS in het laboratorium 8

2.4 Kwaliteitsborging 9

2.5 gegevensverzameling via SOAP 9

2.6 Verwerking en rapportage van gegevens 10

**3 Aanbevelingen monitoring van resistentie naast GRAS 11**

3.1 Test of Cure 11

3.2 Rapportage van therapiefalen 11

**4 Samenwerking en projectorganisatie 13**

**Referenties 14**

**Bijlage 1 ECDC voorbeeldformulier voor rapportage van therapiefalen 16**

**Bijlage 2 WASS advies kweekbeleid voor GRAS 18**

**Bijlage 3 Samenstelling GRAS stuurgroep (2024) 20**

## In deze herziening

Gewijzigd in de herziening augustus 2024 ten opzichte van de vorige versie:

1. Het gehele protocol is geüpdatet; de nieuwe richtlijnen (MDR soa en de LCI-richtlijnen) zijn opgenomen en inhoudelijk is het geüpdatet naar de praktijk, met recente achterliggende theorie.
2. De bijlage bij de LCI-richtlijn gonorrhoe 'Onderbouwing transporttijd, behandeling en controlediagnostiek' is op relevante onderdelen overgenomen in dit protocol en vervolgens gearchiveerd.
3. In de paragraaf 'Werkwijze GRAS op de GGD' zijn verschillende onderdelen toegevoegd: swabafname, lichaamslocaties en bewaarcondities en transport
4. Toegevoegd dat Etesten besteld kunnen worden bij het referentielaboratorium.
5. Tetracycline is toegevoegd als extra antibioticum gedurende 2025.
6. De bewaartermijn van de isolaten is vastgesteld voor 5 jaar.
7. Toegevoegd dat het referentielaboratorium eventueel de isolaten voor het laboratorium kan bewaren.

## 1 Inleiding GRAS

### 1.1 Achtergrond en relevantie voor de publieke gezondheid

Gonorrhoe is de op één na meest voorkomende bacteriële soa in Nederland. Wanneer gonorrhoe niet of te laat wordt gediagnosticeerd en behandeld kan dit ernstige complicaties veroorzaken. Bij mannen kan het ontstekingen van urinebuis, endeldarm en bijballen veroorzaken. Bij vrouwen zorgt de bacterie voor ontstekingen van de urinebuis, baarmoederhals, eileiders en endeldarm, wat als gevolg PID, infertiliteit, gedissemineerde infecties en abortus kan hebben. De belangrijkste klachten zijn pijn of branderigheid bij het plassen, moeizaam plassen en/of afscheiding. Adequate behandeling van gonorrhoe is van belang om de infectieuze periode te verkorten, waardoor verspreiding wordt beperkt.

*N. gonorrhoeae* is in staat resistentie te ontwikkelen tegen de antibiotica die gebruikt worden voor behandeling van gonorrhoe. Ten behoeve van de behandeling en de keuze van antibiotica wordt een drempelwaarde van 5% resistentie gehanteerd om een middel als primaire keus voor te schrijven. Het is daarom belangrijk om zicht te houden op resistentiepatronen bij gonorrhoe om op tijd de behandelrichtlijnen aan te kunnen passen. Mede met dit doel wordt sinds 2006 in Nederland surveillance van resistentie bij gonorrhoe uitgevoerd binnen de Centra Seksuele Gezondheid (CSG's) via het Gonokokken Resistentie tegen Antibiotica Surveillance (GRAS) programma.

### 1.2 Doelstellingen GRAS

Het doel van GRAS is het uitvoeren van een landelijke surveillance om inzicht te krijgen in het voorkomen en de verspreiding van gonorrhoe resistentie in Nederland. In concreto houdt dit in: het bepalen van resistentie van *N. gonorrhoeae* tegen bepaalde antibiotica, signalering van gonorrhoe resistentie tegen nieuwe antibiotica, het monitoren van veranderingen in resistentiepatronen over tijd, en het vaststellen van mogelijke risicofactoren die hier een rol bij spelen. Hierdoor wordt inzicht verkregen in de epidemiologie van gonorrhoe resistentie, en kunnen behandeladviezen tijdig worden bijgesteld. GRAS verloopt via de Centra Seksuele Gezondheid en bijbehorende laboratoria omdat deze een groot deel van alle gonorrhoe-infecties in Nederland diagnosticeren, een bestaande infrastructuur voor soa-surveillance hebben, en omdat – naar verwachting – de eerste aanwijzingen voor veranderingen in resistentiepatronen bij de hoog-risicogroepen gevonden zullen worden.

Binnen GRAS zijn een aantal specifieke vraagstellingen geformuleerd:

- Hoeveel van de geteste isolaten (in de CSG) zijn resistent tegen verschillende antibiotica?
- Zijn er verschillen in resistentiepatronen per bemonsterde lichaamslocatie te onderscheiden?
- Zijn er regionale verschillen te onderscheiden in de resistentiepatronen?
- Zijn er veranderingen in de resistentiepatronen over tijd?
- Zijn er risicofactoren voor resistentie te identificeren?
- In welke mate is er sprake van multidrugresistentie?

## 2 Opzet en werkwijze GRAS

### 2.1 Deelnemers

Voor GRAS wordt gebruik gemaakt van de structuur van de reguliere soa surveillance. Deze surveillance is gebaseerd op de registratie van soa-consulten binnen het landelijk dekkende netwerk van de Centra Seksuele Gezondheid. Gecombineerde epidemiologische en microbiologische surveillance in deze selecte groep hoog-risico patiënten is de meest efficiënte manier om zo snel mogelijk zicht te krijgen op relevante trends in resistentiepatronen van gonorrhoe. Voor het verzamelen van gegevens ten behoeve van GRAS wordt gebruik gemaakt van de CSG's en de bijbehorende laboratoria. Deelname aan GRAS wordt gestimuleerd, maar is vrijwillig; niet alle CSG's zijn aangesloten.

### 2.2 Werkwijze GRAS op de GGD

Om gevoeligheidsonderzoek te verrichten is het noodzakelijk dat er een kweek wordt ingezet; alleen de standaard moleculaire diagnostiek (NAAT) is niet voldoende. Voor GRAS is het van belang dat er een eenduidige en systematische monsterafname plaatsvindt en dat niet alleen bij geselecteerde groepen een kweek wordt afgenomen. Er dient dus voor elke patiënt met gonorrhoe een kweek uitgevoerd te worden. Het moment van monsterafname voor GRAS verschilt afhankelijk van of de patiënt klachten heeft of niet en de behandeling van de patiënt.

- Indien er een indicatie is voor blinde behandeling op het eerste consult: direct monsters afnemen op alle lichaamslocaties (urogenitaal, oraal, anaal) voor kweek en resistentiebepaling, vóórdat de behandeling wordt ingezet.
- Overige patiënten: voer eerst NAAT diagnostiek uit. Indien NAAT positief voor gonorrhoe: nieuwe monsterafname op de lichaamslocatie waar de gonorrhoe is gediagnosticeerd voor kweek en resistentiebepaling bij het behandelconsult, vóórdat de behandeling wordt ingezet.

#### Swabafname

Voor het afnemen van kweken kunnen er op drie lichaamslocaties kweken afgenomen worden;

- *Faryngeaal*: in de literatuur lijkt zelfafname van een faryngeale swab net zo goed te zijn als afname door een professional (Chow 2020). Echter is een NAAT (PCR) test een veel sensitievere test dan een kweek. Bij een goede swabafname van de keel worden zowel de tonsillen als de orofarynx uitgestreken, dit levert dikwijls een kokhalsreflex op (Bissessor 2015). Bij voorkeur wordt de keel dan ook uitgestreken door een professional.
- *Urogenitaal*: voor een vaginale uitstrijk kan de swab afgenomen worden op dezelfde manier als bij een NAAT (PCR) test. Bij urethrale purulente afscheiding, kan de urethra leeggestreken worden (door de cliënt) en de purulente afscheiding opgestreken worden met een swab bij de meatus. Bij een persoon zonder urethrale klachten, kan de swab door de urine worden geroerd.

Urine insturen voor een kweek is geen mogelijkheid, omdat de *N. gonorrhoeae* niet kan overleven in urine.

- *Anorectaal*: voor een anorectale uitstrijk kan de swab afgenomen worden op dezelfde manier als bij een NAAT (PCR) test.
- *Oculair*: als een cliënt zich aandient met een purulente keratoconjunctivitis, kan met een dunne swab het onderste ooglid uitgestreken worden. Er is (nog) geen mogelijkheid een GRAS-kweek van het oog in SOAP te registeren.

### **Lichaamslocaties**

Door de fragiliteit van *N. gonorrhoeae* is de sensitiviteit van de kweek niet altijd hoog en onder andere afhankelijk van de locatie van de infectie. Faryngeale kweken hebben vaak de laagste opbrengst. Dit komt met name door de lage bacteriële load in de farynx en omdat de farynx minder toegankelijk is voor grondig kweken (Priest 2017, Bissessor 2011). Echter zijn juist de resistentiedata afkomstig uit de orofarynx van belang voor goede surveillance, omdat veruit de meeste gevallen van therapiefalen met ceftriaxon zich voordoen in personen met een keelinfectie (WHO 2022).

Bij een gonorroediagnose op meerdere lichaamslocaties, heeft het sterk de voorkeur om op al deze lichaamslocaties te kweken. Ook als er blind (syndroomaal) behandeld wordt met antibiotica op geleide van symptomen die bij gonorrhoe kunnen passen, dienen bij alle relevante lichaamslocaties een extra swab afgenomen te worden. Dit is het maximale kweekbeleid. De reden om maximaal te kweken is dat er op de verschillende lichaamslocaties verschillende stammen aangetroffen kunnen worden met mogelijk ook een verschillend resistentiepatroon (Van der Veer 2018). Tevens is de slagingskans van de kweken hoger als er op meerdere lichaamslocaties wordt gekweekt.

Het kweken op alle relevante lichaamslocaties is echter niet altijd mogelijk, bijvoorbeeld vanuit financiële of logistieke overwegingen. De WASS (werkgroep artsen seksuele gezondheid en soa) heeft een voorstel voor kweekbeleid gericht op de hoogste slagingskans gemaakt voor in het geval een deelnemende CSG niet in staat is altijd een maximaal kweekbeleid uit te voeren. In het kort: in het geval slechts 2 kweken worden gedaan, kies voor oraal + 1 andere locatie. In het geval er slechts 1 kweek wordt gedaan, kies bij voorkeur urogenitaal of anaal en op basis van klachten en/of anamnese. Een uitgebreide uitwerking van het WASS advies, ook wat betreft kweken bij klachten en blinde behandeling is te vinden in bijlage 2.

### **Bewaarcondities en transport**

*Neisseria gonorrhoeae* is een lastig kweekbaar micro-organisme, het is gevoelig voor uitdroging, temperatuur, koolstofdioxide percentage en de transporttijd (deze moet het liefste tot een minimum beperkt worden).

#### *Koelkasttemperatuur*

Wanneer gebruik gemaakt wordt van de E-swab voor GRAS monsterverzameling moeten deze op koelkasttemperatuur bewaard te worden tot verzending naar het laboratorium. Dit geeft een betere opbrengst dan bewaren bij kamertemperatuur (Serra 2018, Boiko

2020). De reden voor het bewaren in de koelkast, is dat er geen overgroei kan plaatsvinden van andere bacteriën in het monster.

#### *Gelijk afenten of transportmedium (ESwab)*

De wetenschappelijk studies die zijn gedaan naar het gelijk afenten of het gebruik van een transportmedium zijn niet eenduidig (Boiko 2020, Paris 2022). Waarschijnlijk is de transporttijd van groter belang dat gelijk afenten, dan wel het gebruik van een transportmedium.

Het specificeren van betere of slechtere transportmedia is lastig, omdat er onvoldoende literatuur over is en omdat er telkens nieuwe media op de markt komen. Wel is duidelijk dat kweken afnemen in transportmedia de opbrengst vermindert, met name een overnacht transport geeft een sterk verminderde opbrengst (Drake 2005, Olsen 1999, Rishmawi 2007, Sng 1982)

#### *Tijd totdat het monster op het laboratorium is*

Het monster dient zo snel mogelijk op kweek gezet te worden, bij voorkeur binnen 6 uur, maar in ieder geval binnen 24 uur na afname.

#### **Bij ceftriaxon resistentie**

De arts op het CSG superviseert de GRAS kweekresultaten. Stammen met een MIC voor ceftriaxon van 0.125 mg/L of hoger dienen direct doorgestuurd te worden naar het referentielaboratorium (streeklaboratorium GGD Amsterdam) ter confirmatie. De arts stemt dit af met het laboratorium. Neem ook contact op met het RIVM ([contactpersoon GRAS](#)).

### **2.3 Werkwijze GRAS in het laboratorium**

Als uitgangspunt worden de surveillance standaard en de randvoorwaarden van de Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB) gebruikt (SWAB 1999). De resistiebepalingen zullen in de perifere laboratoria worden uitgevoerd. Om datakwaliteit en vergelijkbaarheid te garanderen is het wenselijk dat men een gestandaardiseerd protocol voor gevoeligheidsbepalingen in alle labs gebruikt. Vanuit de SWAB richtlijn worden MIC waarden gevraagd voor de resistie surveillance; hiervoor wordt de Etest<sup>®</sup> gebruikt. Deze Etesten kunnen besteld worden bij het referentielaboratorium. Indien het laboratorium zelf Etesten aanschaft kan dat via Biomerieux of Liofilchem. Voor ceftriaxon en cefotaxim Etesten is het van belang om Etesten met een hoge gevoeligheid, startend met een MIC van 0.002 mg/l te gebruiken.

Laboratoriumprotocol:

1. Diagnosemethodiek volgens bestaande laboratorium SOPs.
2. Methodiek gevoeligheidsbepaling: Etest<sup>®</sup> volgens instructie van de producent.
3. Beta-lactamase test (facultatief)
4. MIC waarden bepaald van de volgende antibiotica:
  - i. Ciprofloxacin
  - ii. Cefotaxim
  - iii. Ceftriaxon
  - iv. Azitromycine
  - v. Tetracycline \*



- vi. Spectinomycine (facultatief)
  - vii. Penicilline (facultatief)
5. Resultaten rapporteren als MIC waarden naar GGD

*\*Tetracycline zal gedurende kalenderjaar 2025 toegevoegd worden. Reden hiervoor is dat monitoring van resistentie van tetracyclinen noodzakelijk is i.v.m. doxyPEP.*

#### **Bij ceftriaxon resistentie**

Stammen met een MIC voor ceftriaxon van 0.125 mg/L of hoger dienen direct doorgestuurd te worden naar het referentielaboratorium (streeklaboratorium GGD Amsterdam) ter confirmatie. Neem contact op met de GGD om de uitslag en het doorsturen naar het referentielaboratorium te bespreken. Het opstuurformulier en instructies voor verzenden zijn te vinden op de website van het streeklaboratorium Amsterdam: [www.goref.nl](http://www.goref.nl).

#### **Opslag van isolaten**

De GRAS isolaten moeten worden bewaard gedurende 5 jaar, zodat de isolaten ter beschikking blijven voor landelijk wetenschappelijk onderzoek. Het unieke declaratienummer dat meegegeven wordt door de GGD dient hierbij altijd bewaard te worden. De stammen worden opgeslagen in opslagbuizen en deze dienen gelabeld te worden met het unieke declaratienummer, zodat deze op het RIVM gekoppeld kunnen worden aan de bijbehorende SOAP melding. Eventueel kan het referentielaboratorium de isolaten opslaan voor het laboratorium. Uiteindelijk is het de opzet om alle stammen op te slaan in een biobank op een centraal punt bij het GGD streeklaboratorium Amsterdam. Hoe en onder welke voorwaarden dat gaat gebeuren wordt op den duur nog uitgewerkt, uiteraard met input van de verschillende partijen (GGD, laboratoria).

## **2.4 Kwaliteitsborging**

### **Binnen laboratoria**

Hiervoor wordt verwezen naar de randvoorwaarden van de SWAB, betreffende de interne kwaliteitscontrole.

### **Tussen laboratoria – rondzending**

Het referentielaboratorium organiseert met enige regelmaat een rondzending van een panel met controlestammen aan de meewerkende laboratoria ter controle van de kwaliteit van de gebruikte methode. Uit deze rondzendingen is steeds gebleken dat de kwaliteit van GRAS laboratoria goed en vergelijkbaar is. De meest recente rondzending was in 2022. In 2024 is een nieuwe rondzending gepland.

## **2.5 gegevensverzameling via SOAP**

De GRAS uitslagen worden verzameld in SOAP, gecombineerd met de overige gegevens die voor elk soa consult gemeld worden. De gegevens die in SOAP verzameld worden zijn te vinden op het [SOAP registratieformulier](#).

De gegevens die specifiek voor GRAS verzameld worden zijn:

- Zijn er gevoeligheidsbepalingen uitgevoerd?

- Zo ja: voor welke anatomische locaties zijn gevoeligheidsbepalingen uitgevoerd?
- Uitslagen (MIC waarden) per lichaamslocatie voor de volgende antibiotica:

**Verplicht:**

- Cefotaxim
- Ceftriaxon
- Azitromycine
- Ciprofloxacin
- Tetracycline (gedurende 2025)

**Facultatief:**

- Beta lactamase (pos/neg)
- Spectinomycine
- Penicilline

## 2.6 Verwerking en rapportage van gegevens

Met behulp van statistische analyses wordt gekeken naar, onder andere, trends, verschillen in geografische spreiding, en verschillen in epidemiologische kenmerken. Ook worden nationale en regionale prevalenties van gonokokken resistentie voor elk antibiotica berekend.

### Belangrijkste uitkomstmaten

- Prevalentie (aantal resistente ten opzichte van geteste isolaten) van gonokokken resistentie voor de verschillende antibiotica getest in Nederland
- Veranderingen in resistentiepatronen over de tijd.
- Relevante demografische en epidemiologische kenmerken geassocieerd met gonokokken resistentie.

### Rapportage

- Jaarlijkse voortgangsrapportage (ook voor Ministerie VWS)
- Rapportage in het jaarlijkse soa/hiv rapport.
- Individuele rapportage per soa-centrum en laboratorium (op aanvraag).
- Publicaties in IB of andere nationale tijdschriften.
- Internationale wetenschappelijke publicaties
- Ad hoc rapport bij incidenten
- EUROGASP en Nethmap rapport

### 3 Aanbevelingen monitoring van resistentie naast GRAS

In 2019 heeft het European Centre for Disease Control (ECDC) een nieuw responseplan voor controle en management van antibioticaresistente gonorrhoe uitgebracht (ECDC 2019). In dit response plan worden twee belangrijke adviezen gegeven:

- a. Het uitvoeren van Tests Of Cure om therapiefalen bij gonorrhoe zo goed mogelijk te kunnen signaleren.
- b. Het correct registreren, rapporteren en monitoren van therapiefalen bij gonorrhoe.

In Nederland worden zowel de Tests of Cure (TOC) als de registratie van therapiefalen niet standaard en systematisch uitgevoerd. Om dit meer te stimuleren en faciliteren worden deze twee punten wel opgenomen in het GRAS protocol, op facultatieve basis.

#### 3.1 Test of Cure

De Nederlandse soa-richtlijnen ([LCI](#), [MDR](#)), specificeren dat nacontrole (test of cure) na therapie voor gonorrhoe niet nodig is wanneer is behandeld met de 1e keus standaardtherapie (ceftriaxon intramusculair).

Nacontrole is wel geïndiceerd bij:

- Alternatieve behandeling die niet conform richtlijn is
- Persisterende klachten
- Re-expositie aan onbehandelde bron

De richtlijnen noemen daarnaast expliciet dat er bij de Centra Seksuele Gezondheid plaats zou moeten zijn voor nacontrole bij orale gonorrhoe infecties, met het oog op monitoring van optredende resistentie. Dit omdat bekend is dat de behandeling van orale gonorrhoe minder effectief is dan van anogenitale infecties. De hogere kans op resistentie in de keel komt enerzijds doordat antibiotica hier het weefsel minder goed kan penetreren en anderzijds doordat er vele andere niet-pathogene bacteriën op deze locatie voorkomen en kunnen bijdragen aan resistentie via plasmiden (Mandell 2019, Visser 2022).

De controletest dient indien NAAT o.b.v. RNA plaatsvindt minimaal 1 week na het beëindigen van de behandeling plaats te vinden voor anogenitale gonorrhoe, en minimaal 2 weken na het eindigen van de behandeling voor orofaryngeale gonorrhoe. Indien NAAT o.b.v. DNA plaatsvindt, dienen controlemonsters pas na 2, resp. 3 weken afgenomen te worden (Wind 2016). Kweekonderzoek met resistentiebepaling bij persisterende klachten kan al 3-4 dagen na het beëindigen van de behandeling gedaan worden (De Vries 2022). Sinds 1 januari 2021 moeten uitgevoerde TOC's ook in SOAP gemeld worden.

#### 3.2 Rapportage van therapiefalen

De opname van TOC's in de SOAP surveillance kan ook gebruikt worden voor zicht op (mogelijk) therapiefalen op nationaal niveau. Dit systeem zal alleen niet volledig sluitend zijn, omdat er achterliggende informatie

van de patiënt en de behandelaar nodig zijn om een geval van therapiefalen te kunnen onderscheiden van een herinfectie. Monitoring van therapiefalen is daarom niet volledig mogelijk op basis van de landelijke surveillance data.

In het ECDC Response plan wordt een cruciale rol gezien voor de artsen van patiënten met (mogelijk) therapiefalen. Zij kunnen gevallen van (mogelijk) therapiefalen melden aan de Gezondheidsautoriteiten wanneer ze deze in de praktijk tegenkomen. Dit zal op individueel niveau snellere en completere informatie opleveren dan via een geautomatiseerd surveillance systeem. Om deze reden wordt het CSG verzocht om contact op te nemen met het RIVM ([contactpersoon GRAS](#)) bij (een sterke verdenking op) therapiefalen.

De definitie van therapiefalen volgens de ECDC is als volgt:

1. Er is een test of cure uitgevoerd óf patiënt komt terug naar aanleiding van persisterende klachten en patiënt is behandeld volgens de richtlijnen.  
En
2. Patiënt test opnieuw positief voor *N. gonorrhoeae* middels kweek of NAAT (in een op het juiste moment afgenomen test of cure (zie 3.1)).  
En
3. Herinfectie is voor zover mogelijk uitgesloten.  
En
4. Er is resistentie gevonden tegen de antibiotica die gebruikt zijn voor behandeling (voor en/of na de eerste behandeling)\*

*\* Wanneer er geen gevoeligheidsbepalingen voor en/of na behandeling beschikbaar zijn om resistentie aan te tonen maar wel sprake is van de eerste 3 punten wordt gesproken van mogelijk therapiefalen.*

Het ECDC heeft een formulier opgesteld dat gebruikt kan worden voor het melden van (mogelijk) therapiefalen (bijlage 1). De meeste gegevens die hierop uitgevraagd worden, worden ook al geregistreerd in SOAP. Het is dus ook voldoende om het consult te melden in SOAP, en alleen contact op te nemen met het RIVM ([RIVM contactpersoon](#)) om door te geven dat er sprake is van (mogelijk) therapiefalen. Alleen de reisgeschiedenis en mogelijkheid van besmetting in het buitenland van de patiënt zouden aanvullend verzameld moeten worden.

## 4 Samenwerking en projectorganisatie

Er is een landelijke stuurgroep Gonokokken Resistentie tegen Antibiotica Surveillance (GRAS) opgericht met vertegenwoordigers van de deelnemende laboratoria en Centra Seksuele Gezondheid. Deze stuurgroep zal resultaten uit de surveillance evalueren en advies geven over toekomstige wijzigingen in de surveillance. Tevens kan de stuurgroep de resultaten aanbieden aan relevante beroepsgroepen ter bijstelling van het behandeladvies.

In bijlage 3 staat de samenstelling van de stuurgroep GRAS per 202~~2~~<sup>4</sup>.

### Organisatie en verantwoordelijkheden

1. **Medisch microbiologische laboratoria:** rapporteert diagnose en resistentiegegevens (MICs) en uitslag beta-lactamase test aan CSG.
2. **CSG:** verzorgt de gegevensverzameling bij de CSG patiënt en voert dit in SOAP/EPD in.
3. **Referentielaboratorium:** biedt extra ondersteuning met betrekking tot diagnostiek en het confirmeren van resistentie voor 3e generatie cefalosporines, voert de kwaliteitsronzending uit.
4. **RIVM IDS:** microbiologische expertise.
5. **RIVM Cib- EPI:** beheer van gegevens, rapportage, bijstelling protocol, en eindverantwoordelijkheid voor het project.

### Projectteam GRAS

Birgit van Benthem (RIVM-CIb)

Maartje Visser (RIVM-CIb), contactpersoon GRAS (maartje.visser@rivm.nl)

Alje van Dam (Streeklaboratorium Amsterdam), contactpersoon Referentielaboratorium (avdam@ggd.amsterdam.nl)

### Financiering

Er is geen structurele financiering voor het verrichten van kweken in het kader van GRAS voor de CSG's. In 2022, 2023 en 2024 is er wel een (gedeeltelijke) financiering, ook voor het maximaal kweekbeleid, maar deze is niet geborgd.

Etesten worden centraal ingekocht door RIVM. Deelnemers kunnen via het Streeklaboratorium Amsterdam E-testen voor GRAS bestellen.

## Referenties

- Bissessor M, Whiley DM, Lee DM, Snow AF, Fairley CK, Peel J, Bradshaw CS, Hocking JS, Lahra MM, Chen MY. Detection of *Neisseria gonorrhoeae* Isolates from Tonsils and Posterior Oropharynx. *J Clin Microbiol.* 2015 Nov;53(11):3624-6.
- Boiko I, Stepas Y, Krynytska I. Comparison of deferred and bedside culture of *Neisseria gonorrhoeae*: a study to improve the isolation of gonococci for antimicrobial susceptibility testing. *Iran J Microbiol.* 2020 Jun;12(3):216-222.
- Chow EPF, Bradshaw CS, Williamson DA, Hall S, Chen MY, Phillips TR, Fortune R, Maddaford K, Fairley CK. Changing from Clinician-Collected to Self-Collected Throat Swabs for Oropharyngeal Gonorrhoea and Chlamydia Screening among Men Who Have Sex with Men. *J Clin Microbiol.* 2020 Aug 24;58(9):e01215-20.
- De Vries HJC, de Laat M, Jongen VW, Heijman T, Wind CM, Boyd A, de Korne-Elenbaas J, van Dam AP, Schim van der Loeff MF; NABOGO steering group. Efficacy of ertapenem, gentamicin, fosfomycin, and ceftriaxone for the treatment of anogenital gonorrhoea (NABOGO): a randomised, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2022 May;22(5):706-717.
- Drake C, Barenfanger J, Lawhorn J, Verhulst S. Comparison of Easy-Flow Copan Liquid Stuart's and Starplex Swab transport systems for recovery of fastidious aerobic bacteria. *J Clin Microbiol.* 2005 Mar;43(3):1301-3.
- ECDC. Response plan to control and manage the threat of multi- and extensively drug-resistant gonorrhoea in Europe – 2019 update. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control: 2019.
- Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia, PA :Elsevier/Saunders, 2019.
- Olsen CC, Schwebke JR, Benjamin WH Jr, Beverly A, Waites KB. Comparison of direct inoculation and Copan transport systems for isolation of *Neisseria gonorrhoeae* from endocervical specimens. *J Clin Microbiol.* 1999 Nov;37(11):3583-5.
- Paris KS, Font B, Mehta SR, Huerta I, Bristow CC. 72-Hour transport recovery of antimicrobial resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates using the InTray® GC method. *PLoS One.* 2022 Jan 21;17(1):e0259668.
- Priest D, Ong JJ, Chow EPF, Tabrizi S, Phillips S, Bissessor M, Fairley CK, Bradshaw CS, Read TRH, Garland S, Chen M. *Neisseria gonorrhoeae* DNA bacterial load in men with symptomatic and

asymptomatic gonococcal urethritis. *Sex Transm Infect.* 2017 Nov;93(7):478-481.

- Resistentie surveillance standaard van de Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB), 1999, toegankelijk via <https://swab.nl/nl/publicaties>
- Rishmawi N, Ghneim R, Kattan R, Ghneim R, Zoughbi M, Abu-Diab A, Turkuman S, Dauodi R, Shomali I, Issa Ael-R, Siriani I, Marzouka H, Schmid I, Hindiyeh MY. Survival of fastidious and nonfastidious aerobic bacteria in three bacterial transport swab systems. *J Clin Microbiol.* 2007 Apr;45(4):1278-83.
- Serra-Pladevall J, Gulin Blanco C, Vila Olmo N, Arjona Camacho P, Andreu Domingo A. Preservation of *Neisseria gonorrhoeae*: should swabs be refrigerated or not?: *Neisseria gonorrhoeae* preservation. *vj Microbiol Methods.* 2018 Feb;145:37-39.
- Sng EH, Rajan VS, Yeo KL, Goh AJ. The recovery of *Neisseria gonorrhoeae* from clinical specimens: effects of different temperatures, transport times, and media. *Sex Transm Dis.* 1982 Apr-Jun;9(2):74-8.
- Van der Veer BM, Wolffs PF, Hoebe CJ, Dukers-Muijers NH, van Alphen LB. Culture-free genotyping of *Neisseria gonorrhoeae* revealed distinct strains at different anatomical sites in a quarter of patients, the Netherlands, 2012 to 2016. *Euro Surveill.* 2018 Dec;23(50):1800253.
- Visser M, Götz HM, van Dam AP, van Benthem BH. Trends and regional variations of gonococcal antimicrobial resistance in the Netherlands, 2013 to 2019. *Euro Surveill.* 2022 Aug;27(34):2200081.
- Wind CM, Schim van der Loeff MF, Unemo M, Schuurman R, van Dam AP, de Vries HJC. Test of Cure for Anogenital Gonorrhoea Using Modern RNA-Based and DNA-Based Nucleic Acid Amplification Tests: A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2016 Jun 1;62(11):1348-1355.
- World Health Organization. Sexually transmitted infections (STIs). 22 August 2022.

## Bijlage 1 ECDC voorbeeldformulier voor rapportage van therapiefalen



### Alert concerning *Neisseria gonorrhoeae* treatment failure [Reporting form](#)

#### Please read the following instructions:

This form should be completed when a case of possible or confirmed *N. gonorrhoeae* treatment failure (see detailed case definitions in the ECDC Response Plan) is identified at national level.

It is important that the form is submitted in a timely manner, so kindly report even if some data are not yet available.

The form can be updated when additional confirmation or epidemiological information becomes available.

- Please complete one report form for each treatment failure detected.
- Please attach this report form by a notification in EPIS-STI within two weeks of being informed of the treatment failure.

### 1. General information

#### Reporter details

|                          |  |        |
|--------------------------|--|--------|
| Name                     |  |        |
| Country reporting        |  |        |
| Name of reporting centre |  |        |
| Telephone:               |  | Email: |

#### Treatment failure classification

- Confirmed treatment failure (cultured isolates show resistance to administered antimicrobials)
- Possible treatment failure

##### Case definition for treatment failure:

A gonorrhoea patient who returns for test of cure or who has persistent symptoms after having received treatment for laboratory-confirmed gonorrhoea with the recommended regimen (ceftriaxone 500 mg plus azithromycin 1-2 g) or alternative regimens (ceftriaxone 500-1000 mg monotherapy; cefixime 400 mg plus azithromycin 1-2 g; or spectinomycin 2 g plus azithromycin 1-2 g)

AND

remains positive for one of the following tests for *N. gonorrhoeae*:

- isolation of *N. gonorrhoeae* by culture taken at least 72 hours after completion of treatment;

OR

- positive nucleic acid amplification test (NAAT) taken two to three weeks after completion of treatment

AND

reinfection has been excluded, as far as feasible.

AND\*

Resistance to antimicrobials used for treatment:

- ceftriaxone: MIC > 0.12 mg/L
- cefixime: MIC > 0.12 mg/L
- Non wild-type for azithromycin: MIC > 1. mg/L (ECOFF)

*\*In a case of confirmed treatment failure, the pre- and post-treatment cultured isolates should show resistance to administered antimicrobials and be examined by whole genome sequencing to confirm an indistinguishable genome sequence and presence of AMR determinants for the antimicrobials used for treatment.*



| Case details  |  |
|---|--|
| <b>Date of first notification of the treatment failure to the reporting centre:</b>             |  |
| <b>Age</b>  |  |
| <b>Gender</b>   |  |
| <b>Sexual orientation</b>   |  |
| <b>Is the case likely to have acquired the infection in the country of diagnosis/reporting?</b> |  |
| If no, in which country?  |  |

| Diagnostics and treatment – first visit  |  |
|--|--|
| <b>Was the case symptomatic?</b>   |  |
| <b>Site of infection</b>   |  |
| <b>Date of first visit</b>   |  |
| <b>Which tests at which anatomic sites were used for diagnosis (include results)?</b>                  |  |
| If culture was performed, please list available MICs for:  | Ceftriaxone:<br>Cefixime:<br>Azithromycin:<br>Gentamicin:<br>Ciprofloxacin:<br>Spectinomycin:<br><br>Other antibiotics tested: |
| <b>What was the treatment prescribed on initial diagnosis (drug, route of administration, dosage)?</b> |  |

| Diagnostics and treatment – second visit   |  |
|--|--|
| <b>Date of return to clinic</b>  |  |
| <b>Which tests at which anatomic sites were used for diagnosis (include results)?</b>                    |  |
| If culture was performed, please list available MICs for:  | Ceftriaxone:<br>Cefixime:<br>Azithromycin:<br>Gentamicin:<br>Ciprofloxacin:<br>Spectinomycin:<br><br>Other antibiotics tested: |
| <b>What treatment was prescribed following the second visit (drug, route of administration, dosage)?</b> |  |
| <b>Was a test of cure performed after re-treatment?</b>  |  |
| If yes, which test was used and what was the result?   |  |
| <b>Is any support required from the STI network for further laboratory investigations?</b>               |  |

**Please provide a short description of the circumstances of the event and on public health measures taken including on partner management:**

|  |
|--|
|  |
|--|

## Bijlage 2 WASS advies kweekbeleid voor GRAS

Voorstel door WASS voor kweekbeleid gericht op hoogste slagingskans bij beperkte financiering GRAS.

Er is overeenstemming dat er in zo veel mogelijk regio's GRAS kweken afgenomen worden.

De discussie over hoeveel GRAS kweken per persoon speelt

1. bij cliënten die behandeld worden zonder dat er al een diagnose is zodat kweekafname bij het eerste consult moet gebeuren.
  - a. bij klachten = syndromale behandeling
  - b. bij voor gonorrhoe gewaarschuwden.
2. Bij cliënten met een positieve PCR op meerdere locaties.
  - Een belangrijke beleidskeuze is dat het behandelbeleid bij gewaarschuwden veel restrictiever ingezet wordt dan in het huidige protocol omschreven.
  - PCR uitslagen zijn doorgaans snel terug op een CSG en het afwachten van uitslagen heeft de voorkeur boven te vaak direct te behandelen.

Hieronder een voorstel wat richting kan geven voor het praktische kweekbeleid betreffende de keuze tot kweken op grond van klachten:

### **Go-gerelateerde klachten per anatomische locatie**

#### **Urethra man**

- Urethritis
- o Pussend ecoulement urethra
- o Ecoulement én Dipstick  $\geq ++$
- o Branderig gevoel/ pijn bij plassen

#### **Anaal**

- Proctitis
- o Pussende , slijmerige of bloedende afscheiding anaal
- o plotse aandrang, loze aandrang
- o jeuk aan/rond anus

#### **Vaginaal**

- Cervicitis
- o Pussende fluor vaginalis
- o Diepe dyspareunie
- o Intermenstrueel bloedverlies of contactbloedingen
- o Zwaar gevoel onderbuik/ bekken
- Verdenking PID
- o Klachten cervicitis plus buikpijn en/of koorts

**Oraal**

- Tonsillitis/pharyngitis NB 90% van de orale Go-infecties is asymptomatisch

Overige locaties met pussende afscheiding en/of pijn:

Klieren van Bartholini, para-urethrale klieren vrouw, urethra vrouw, oog, anders

Circa 75% van mannen met Go heeft klachten, 25% asymptomatisch

Circa 25% van vrouwen met Go heeft klachten, 75% asymptomatisch

Het GRAS protocol adviseert om altijd een maximaal aantal kweken te doen.

In het geval je slechts 2 kweken wilt/kunt doen:

kweek oraal + 1 andere locatie (op basis van klachten en/of seksuele anamnese)

In het geval je slechts 1 kweek wilt/kunt doen:

kweek op basis van klachten en/of seksuele anamnese, bij voorkeur urogenitaal of anaal (vanwege lage slagingskans oraal, "beter iets dan niets")

| Behandeling voordat PCR bekend is   |  |   | Diagnose gesteld                              |
|---|--|---|---|
|   | Klachten (en/of gewaarschuwd; klachten keuze prevaleert) | Gewaarschuwd voor Ng  | Ng pos op >1 anatomische locatie              |
| <b>MSM/Transgender</b><br><i>Wordt urogenitaal, anaal en oraal getest</i>         |  |   |   |
| A   | Alle 3 geteste locaties                                  | Alle 3 geteste locaties*  | Alle Ng pos locaties                          |
| B   | Oraal & op basis locatie klachten/blootstelling          | Oraal en op basis van blootstelling   | Oraal (indien pos) en 1 andere pos locatie    |
| C   | Locatie van klachten                                     | Op basis van blootstelling anaal/urogenitaal (?) hoogste slagingskans kweek |   |
| <b>Heteroman</b><br><i>Testbeleid is urethraal en daar ook doorgaans klachten</i> |  |   |   |
| B   | Urethraal  | Urethraal   | Urethraal                                     |
| A   | #  | #   |   |
| C   |  | Geen  |   |
| <b>Vrouw</b><br><i>Testbeleid is vaginaal en op indicatie oraal/anaal</i>         |  |   |   |
| A   | Alle geteste locaties (soms 3)                           | Alle geteste locaties (soms 3)  | Alle NG pos locaties                          |
| B   | Oraal & op basis locatie klachten/blootstelling          | Op basis van anamnese blootstelling vaginaal of anaal                       | Oraal + tweede locatie                        |
| C   | Locatie klachten (vaginaal of op indicatie anaal)        | Vaginaal/blootstelling  | Vaginaal (of locatie Ng indien niet vaginaal) |

A = maximaal kweekbeleid

B = medium kweekbeleid

C = minimaal kweekbeleid

\* Uitkomsten kweek urethraal zonder klachten is onbekend. Zinvolheid wordt betwijfeld.

# Discussie: additioneel rectaal bij gebruik speeltjes/vingers?

## Bijlage 3 Samenstelling GRAS stuurgroep (2024)

- A. Ibrahim, arts-M&G, GGD Rotterdam-Rijnmond, tevens vertegenwoordiger WASS
- A. Ott, arts-microbioloog, CERTE-lab voor infectieziekten
- A. van Dam, arts-microbioloog, streeklaboratorium GGD Amsterdam
- B. van Benthem, afdelingshoofd soa, RIVM-CIb
- D. Notermans, medisch microbioloog, RIVM-CIb, tevens Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB)
- H. de Vries, dermato-venereoloog Amsterdam UMC, GGD Amsterdam
- K. El Faouzi, Hoofdanalist, streeklaboratorium GGD Amsterdam
- K. Kampman, arts M&G GGD Twente, tevens vertegenwoordiger WASS
- M. van Westreenen, arts-microbioloog, Erasmus MC
- M. Visser, epidemioloog soa, RIVM-CIb
- P. Wolffs, medisch moleculair microbioloog, MUMC+
- S. van Veen, arts-microbioloog, Haaglanden MC