



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

GRAS

**Gonokokken Resistentie tegen Antibiotica
Surveillance Programma in Nederland**

Protocol voor gegevensverzameling

(Update december 2015)

Inhoudsopgave

Samenvatting	3
1. Inleiding	4
1.1 Achtergrond.....	4
2. Doel en vraagstelling	5
2.1 Achtergrond en relevantie voor de publieke gezondheid	5
2.2 Internationale surveillance systemen voor resistentie	5
2.3 Doelstellingen.....	6
3. Opzet en werkwijze van GRAS	7
3.1 Deelnemers: Soa-centra en bijbehorende laboratoria	7
3.2 Isolaten: selectie criteria	7
3.3 Periode van data verzameling.....	7
3.4 Diagnostiek van gonorrhoe	7
3.5 Gevoeligheidsonderzoek	8
3.6 Kwaliteitsborging	8
3.7 Gegevensverzameling via SOAP	9
3.8 Verwerking en rapportage van gegevens.....	9
4. Samenwerking en projectorganisatie	10
Bijlage 1.	11
Bijlage 2.	13
Bijlage 3.	14
Bijlage 4.	15
Samenstelling stuurgroep GRAS (update 2015)	15
Referenties	19

Samenvatting

Gonorrhoe is de op één na meest voorkomende bacteriële seksuele overdraagbare aandoening in ons land. Voor de publieke gezondheid is gonorrhoe van belang vanwege de toename in het aantal gerapporteerde gevallen en het voorkomen van resistentie tegen antibiotica. Deze resultaten/indicaties over toenemende dreiging van (multi)resistente gonorrhoe vormden de aanleiding tot de opzet van een hernieuwde resistentie surveillance bij gonorrhoe.

Het doel van het Gonokokken Resistentie tegen Antibiotica Surveillance (GRAS) programma in Nederland is het uitvoeren van een landelijke resistentie surveillance met behulp van de gonokokken isolaten die via de soa-centra en bijbehorende laboratoria zijn getest om zo inzicht te krijgen in het voorkomen van resistentie in Nederland. Hierbij wordt nagegaan hoeveel van de geteste isolaten (in soa consultaties) resistent zijn tegen verschillende antibiotica; tevens wordt gekeken naar mogelijke regionale verschillen en risicogroepen en naar veranderingen in resistentiepatroon over de tijd.

Er is een landelijke stuurgroep GRAS opgericht met vertegenwoordigers van de deelnemers (laboratoria en soa-centra), de NVDV, Soa AIDS Nederland, de SWAB en de WOGIZ van de NVMM. Deze stuurgroep evalueert resultaten uit de surveillance en geeft advies geven over wijzigingen in de surveillance.

1. Inleiding

1.1 Achtergrond

In Nederland is in eerste instantie van 1976 tot 1999 surveillance van resistentie van gonokokken verricht. De aanleiding om in 1976 een surveillance op te zetten was het ontstaan van penicillinase vormende gonokokken (PVG). In 1999 verdween de meldingsplicht voor gonorrhoe, en hiermee ook de resistentie surveillance, waardoor nadien inzicht in resistentie van gonokokken ontbrak. Om inzicht te krijgen in het resistentiepatroon van gonokokken in Nederland is resistentiepeiling van gonokokken over 2002-2005 verricht door middel van het uitzetten van vragenlijsten bij medisch microbiologische laboratoria. In 2003 is de surveillance van soa inclusief gonorrhoe hervat door gegevens over soa-consulten en het voorkomen van soa te verzamelen en sinds 2004 is deze surveillance binnen soa-centra landelijk dekkend. Sinds 2006 wordt de surveillance van resistentie bij gonorrhoe via GRAS uitgevoerd

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. Aanvankelijk werd penicilline als eerste keus behandeling voor gonorrhoe aanbevolen, totdat hier resistentie tegen optrad. De therapierichtlijnen van de NVDV, daterend uit 1997, adviseerden daarna een eenmalige dosis ciprofloxacin of ceftriaxon. Toen in Nederland in 2002 in toenemende mate gonokokken chinolonresistentie werd waargenomen[1], werden daarom in september 2003 de therapierichtlijnen aangepast: eerste keus was cefotaxim (intramusculair) en als tweede keus werd ciprofloxacin (oraal) geadviseerd. De NVDV therapierichtlijnen werden in december 2004 weer aangepast: eerste keus bleef, net als in 2003, cefotaxim (intramusculair) en als tweede keus werd cefuroxim axetil (oraal) geadviseerd.[2] Inmiddels zijn de richtlijnen weer gewijzigd en is sinds 2011 de eerste keus therapie 500 mg ceftriaxon (intramusculair). De tweede keus blijft cefuroxim axetil [3].

2. Doel en vraagstelling

2.1 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. Veranderingen in resistentiepatronen moeten dan ook snel op landelijk niveau detecteerbaar zijn om op tijd in te kunnen grijpen.

In een aantal landen in Zuidoost Azië werd in 1998 al een resistentiepercentage voor chinolonen boven de 30% gevonden. In 2003 rapporteerde de WHO een toename in chinolon resistentie van 56% in Singapore tot 99% in Hongkong [4]. Verspreiding vanuit Zuidoost Azië levert een belangrijke bijdrage aan de verspreiding van chinolon resistente stammen in Europa. De toename in antibiotica resistentie in Nederland wordt mogelijk mede veroorzaakt door importgevallen, die voor verdere secundaire verspreiding zorgen.

In Japan worden al sinds 2002 stammen met een verminderde gevoeligheid voor cefixim, een oraal derde generatie cefalosporine, beschreven [5]. Dergelijke (multidrug) resistente stammen zijn in de afgelopen jaren ook in Nederland gevonden [6-8]. Inmiddels zijn er ook een zeer beperkt aantal die resistent zijn voor het standaard in Nederland gebruikte ceftriaxon beschreven, zowel in Japan als in Spanje en Frankrijk [9-11]. Verdere verspreiding van dit soort stammen kan leiden tot falen van de standaard behandeling van gonorrhoe met een eenmalige ceftriaxon-gift, en een oncontroleerbare verspreiding van de infectie, tenzij gericht alternatieve antibiotische therapie aangeboden wordt aan patiënten met infecties met resistente stammen. Gezien de dreigende resistentie tegen ceftriaxon en daarmee dreigend therapiefalen van gonorrhoe heeft het ECDC een formulier ontworpen om dit falen te rapporteren [12]. Dit formulier is toegevoegd in bijlage 1.

Een extra complicatie bij de behandeling van gonorrhoe is dat sinds het midden van de jaren 90 de diagnostiek van deze infectie voornamelijk verricht wordt met nucleïnezuur-amplificatietechnieken (nucleic acid amplification technique, NAAT). NAATs zijn weliswaar gevoeliger dan de conventionele kweekmethoden, maar geven geen resistentieprofielen van stammen bij patiënten. Dit bemoeilijkt het opsporen van infecties met resistente *N. gonorrhoeae*-stammen.

2.2 Internationale surveillance systemen voor resistentie

Nationale prevalentie en trend gegevens over resistentie kunnen helpen bij het formuleren van goede interventiemethoden. In 1986 heeft het CDC in de Verenigde Staten het GISP project (Gonococcal Isolate Surveillance Project) opgezet om nationale trends in antibiotica resistentie bij gonokokken te monitoren. Met behulp van door GISP verzamelde gegevens wordt inzicht verkregen in de resistentiepatronen, waardoor behandelmethoden tijdig kunnen worden aangepast. In Engeland en Wales wordt sinds 2000 een soortgelijke surveillance uitgevoerd, GRASP (Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Programme). In GRASP worden ook gegevens per isolaat opgevraagd met betrekking tot demografische,

epidemiologische en therapeutische kenmerken. Sinds 2006 coördineert de ECDC het Europese gonokokken resistentie project Euro-Gasp, waarin 17 Europese landen participeren.

2.3 Doelstellingen

Het doel van het Gonokokken Resistentie tegen Antibiotica Surveillance (GRAS) programma in Nederland is het uitvoeren van een landelijke resistentie surveillance met behulp van de isolaten die via de soa-centra en bijbehorende laboratoria zijn gediagnosticeerd en onderzocht om inzicht te krijgen in het voorkomen en de verspreiding van resistentie in Nederland. In concreto houdt dit in: het bepalen van resistentie van *N. gonorrhoeae* tegen bepaalde antibiotica, het monitoren van veranderingen in resistentiepatronen en mogelijke risicofactoren die hier een rol bij spelen. Hierdoor wordt ook beter inzicht verkregen in de epidemiologie van resistente gonorrhoe en kunnen behandeladviezen tijdig worden bijgesteld. Signalering verloopt primair via de soa-centra, omdat – naar verwachting – de eerste aanwijzingen voor veranderingen in de resistentiepatronen bij de hoog-risicogroepen gevonden zullen worden.

Specifieke vraagstellingen

- Hoeveel van de geteste isolaten (in soa consultaties) 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 resistentiepatroon over de tijd?
- Welke risicogroepen zijn te identificeren?
- In welke mate en bij welke risicofactoren is sprake van multidrug resistentie?

3. Opzet en werkwijze van GRAS

3.1 Deelnemers: Soa-centra en bijbehorende laboratoria

Voor GRAS wordt gebruik gemaakt van de structuur van de reguliere soa surveillance. Deze surveillance is gebaseerd op de registratie van soa-consulten en het voorkomen van soa binnen het landelijk dekkend netwerk van soa-centra. Gecombineerde epidemiologische en microbiologische surveillance in deze selecte groep hoog-risico patiënten is de meest effectieve manier om zo snel mogelijk zicht te krijgen op relevante trends in gevoeligheidspatronen. Voor het verzamelen van gegevens ten behoeve van GRAS wordt gebruik gemaakt van de soa-centra en de bijbehorende laboratoria.

3.2 Isolaten: selectie criteria

Voor GRAS is het de bedoeling dat van elke patiënt met gonorrhoe binnen de soa-centra het eerste isolaat voor resistentiebepaling wordt verzameld.

3.3 Periode van data verzameling

Gegevens over gevoeligheid bij isolaten van gonokokken zullen continu gedurende het hele jaar in de deelnemende laboratoria worden verzameld. Uit besprekingen met de microbiologen en behandelaren bleek een duidelijke voorkeur voor een continue gegevensverzameling vanwege logistieke redenen op de kliniek en het laboratorium. Vanuit de epidemiologie is er ook een voorkeur voor een continue monitoring om eventuele seizoen fluctuaties te bestuderen. Daarnaast kan signalering van resistentie tijdig gebeuren door directe rapportage van de gegevens.

3.4 Diagnostiek van gonorrhoe

Om gevoeligheidsonderzoek te verrichten, is het noodzakelijk dat er een kweek wordt ingezet; alleen moleculaire diagnostiek is dus niet voldoende. Voor GRAS is het van belang dat een eenduidige en systematische monsterafname plaatsvindt en dat niet alleen bij geselecteerde groepen een kweek wordt afgenomen.

Diagnostisch protocol voor gonorrhoe:

- Indien iemand komt **met klachten** → direct monster afnemen voor kweek¹ en resistentiebepaling (klachten man: urethritis of proctitis; klachten vrouw: fluor, contactbloeding, buikpijn), voordat de behandeling wordt ingezet.
- Indien iemand komt **zonder klachten** → kweek* en/of screening met NAAT. Indien NAAT positief → nieuwe monsterafname voor kweek en resistentiebepaling voordat de behandeling wordt ingezet.

¹ Het monster dient zo snel mogelijk op kweek te worden gezet, bij voorkeur binnen 4 uur na afname.

3.5 Gevoeligheidsonderzoek

Als uitgangspunt worden de surveillance standaard en de randvoorwaarden van de Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB) gebruikt[13]. De resistentiebepalingen 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 resistentie surveillance; hiervoor wordt de Etest® gebruikt. Naast de MIC waarden dient ook bij iedere patiënt een beta-lactamase test te worden gedaan.

Laboratorium protocol:

1. Diagnosemethodiek volgens bestaande laboratorium SOPs.
2. Methodiek gevoeligheidsbepaling: Etest® volgens instructie van de producent.
3. Beta-lactamase test
4. MIC waarden bepaald van de volgende antibiotica:
 - i. Ciprofloxacin
 - ii. Cefotaxim
 - iii. Ceftriaxon
 - iv. Azithromycine
 - v. Spectinomycine (*facultatief*)
 - vi. Tetracycline (*facultatief*)
 - vii. Penicilline (*facultatief*)
5. Resultaten rapporteren als MIC waarden naar GGD
6. Alle niet-gevoelige isolaten voor derde generatie cephalosporines dienen bewaard te worden voor nader onderzoek ($MIC \geq 0.125$ mg/l).
7. Alle voor ceftriaxon resistente stammen ($MIC \geq 0.125$ mg/l) dienen direct doorgestuurd te worden naar het GGD streeklaboratorium Amsterdam ter confirmatie.
8. De isolaten worden door de laboratoria zelf bewaard, 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, zodat koppeling met de bijbehorende SOAP melding mogelijk blijft. Indien een lab niet zelf isolaten opslaat, kunnen deze jaarlijks naar het GGD streeklaboratorium Amsterdam verzonden 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. Uitgangspunt is dat deze stammencollectie ook toegankelijk is voor andere aan GRAS deelnemende laboratoria voor wetenschappelijk onderzoek. Aanvragen voor dit wetenschappelijk onderzoek lopen via het RIVM en het streeklaboratorium Amsterdam (zie contactpersonen).

3.6 Kwaliteitsborging

Binnen laboratoria

Hiervoor wordt verwezen naar de randvoorwaarden van de SWAB, betreffende de interne kwaliteitscontrole [13].

Tussen laboratoria – ringonderzoek

In 2007 en in 2010 is vanuit het RIVM een panel met controlestammen rondgestuurd aan de meewerkende laboratoria ter controle van de kwaliteit van de gebruikte methode. Uit deze rondzendingen bleek dat de kwaliteit tussen laboratoria goed en vergelijkbaar was [14]. Daarnaast heeft er in 2011 een rondzending van de Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoriumdiagnostiek (SKML) met daarin diagnostiek en gevoeligheidsbepaling van

gonorroe plaatsgevonden. De resultaten van deze rondzending waren minder uniform. Hierbij moet worden opgemerkt dat bij deze rondzending zowel laboratoria die meedoen aan GRAS, als andere laboratoria waren betrokken. In 2013 is een nieuwe rondzending georganiseerd waarbij alleen GRAS laboratoria waren betrokken en de resultaten eenduidiger waren.

3.7 Gegevensverzameling via SOAP

Zowel de epidemiologische gegevens, als de resistentiegegevens worden in SOAP verzameld. Epidemiologische gegevens die verzameld worden zijn onder andere geboortjaar, geslacht, etniciteit, seksuele voorkeur, eerdere soa, eerdere hiv-test en -status, prostitutie, aantal partners en condoomgebruik.

Wanneer de diagnose gonorroe gesteld is en wordt ingevoerd in SOAP/EPD, verschijnt er een extra scherm waarin naar deelname aan het GRAS project wordt gevraagd. Indien dit het geval is, zal worden gevraagd wat de locatie van de gevoeligheidsbepaling was (urethraal, vaginaal, cervicaal, oraal of anaal). Daarnaast worden de MIC waarden en de uitslag van de beta-lactamase test zoals gerapporteerd door het laboratorium in SOAP/EPD ingevoerd (zie bijlage 2: GRAS flowchart, en bijlage 3: GRAS vragen). De MIC waarden zijn volgens de Etest standaard per antibioticum voor gecodeerd in SOAP/EPD. Tevens is er een categorie "missing" (99) voor het geval er wel een gevoeligheidsbepaling is gedaan, maar deze niet gelukt is om een of andere reden.

3.8 Verwerking en rapportage van gegevens

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

Belangrijkste uitkomstmaten

- Prevalentie (aantal resistente ten opzichte van geteste isolaten) van gonokokken resistentie voor de verschillende antibiotica getest in Nederland, naar locatie en seksueel gedrag.
- 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.
- Publicaties in IB of andere nationale tijdschriften.
- Internationale publicaties [7, 15].
- Ad hoc rapport bij incidenten

4. Samenwerking en projectorganisatie

Er is een landelijke stuurgroep Gonokokken Resistentie tegen Antibiotica Surveillance (GRAS) opgericht met vertegenwoordigers van de deelnemers (laboratoria, de soa-centra), de NVDV, de SWAB en de WOGIS van de NVMM. 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 1-12-2014.

Organisatie en verantwoordelijkheden:

1. **Medisch microbiologische laboratoria:** rapporteert diagnose en resistentiegegevens (MICs) en uitslag beta-lactamase test aan soa-centra.
2. **Soa-centrum:** verzorgt de gegevensverzameling bij de soapoli patiënt en voert dit in SOAP/EPD in.
3. **Streeklab-Amsterdam:** biedt extra ondersteuning met betrekking tot diagnostiek en het confirmeren van resistentie voor 3^o generatie cefalosporines.
4. **RIVM Cib-LIS:** microbiologische expertise.
5. **RIVM Cib-EPI:** beheer van gegevens, rapportage, bijstelling protocol, en eindverantwoordelijkheid voor het project.

Contactpersoon GRAS: Sanne Hofstraat (RIVM Cib-EPI), sanne.hofstraat@rivm.nl

Contactpersoon voor vragen met betrekking tot diagnostiek/hertesten: Alje van Dam (GGD-Amsterdam), avdam@ggd.amsterdam.nl

Financiering:

Etesten worden centraal ingekocht door RIVM en via Streeklaboratorium Amsterdam gedistribueerd aan de deelnemers.

Deze vergoeding van Etesten gebeurt op basis van het GRAS protocol tot een maximum van 5 antibiotica.

Bijlage 1.

Annex 1.

Template for report of treatment failure



Alert concerning *Neisseria gonorrhoeae* treatment failure

Reporting form

Please read the following instructions:

This form should be completed when a case of probable or confirmed *N. gonorrhoeae* treatment failure 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

Probable treatment failure	Confirmed treatment failure
<p>Case definition for probable treatment failure: A gonorrhoea patient who returns for test of cure or who has persistent genital symptoms after having received treatment for laboratory-confirmed gonorrhoea with a recommended cephalosporin regimen (ceftriaxone or cefixime in appropriate dose) AND remains positive for one of the following tests for <i>N. gonorrhoeae</i>:</p> <ul style="list-style-type: none">• presence of intracellular Gram-negative diplococci on microscopy taken at least 72 hours after completion of treatment; <p>OR</p> <ul style="list-style-type: none">• isolation of <i>N. gonorrhoeae</i> by culture taken at least 72 hours after completion of treatment; <p>OR</p> <ul style="list-style-type: none">• positive nucleic acid amplification test (NAAT) taken two to three weeks after completion of treatment <p>AND denies sexual contact during the post-treatment follow-up period.</p>	<p>Case definition for confirmed treatment failure: A gonorrhoea patient who returns for test of cure or who has persistent genital symptoms after having received treatment for laboratory-confirmed gonorrhoea with a recommended cephalosporin regimen (ceftriaxone or cefixime in appropriate dose) AND remains positive for one of the following tests for <i>N. gonorrhoeae</i>:</p> <ul style="list-style-type: none">• presence of intracellular Gram-negative diplococci on microscopy taken at least 72 hours after completion of treatment; <p>OR</p> <ul style="list-style-type: none">• isolation of <i>N. gonorrhoeae</i> by culture taken at least 72 hours after completion of treatment; <p>OR</p> <ul style="list-style-type: none">• positive nucleic acid amplification test (NAAT) taken two to three weeks after completion of treatment <p>AND denies sexual contact during the post-treatment follow-up period AND decreased susceptibility to cephalosporin used for treatment*: • cefixime: MIC>0.12 mg/L** • ceftriaxone: MIC>0.12 mg/L**</p>
Did the patient have any type of sexual contact between the start of treatment and the second visit?	

Description of the event	
Please provide a short description of the circumstances of the event:	
Date of first notification of the treatment failure to the reporting centre:	

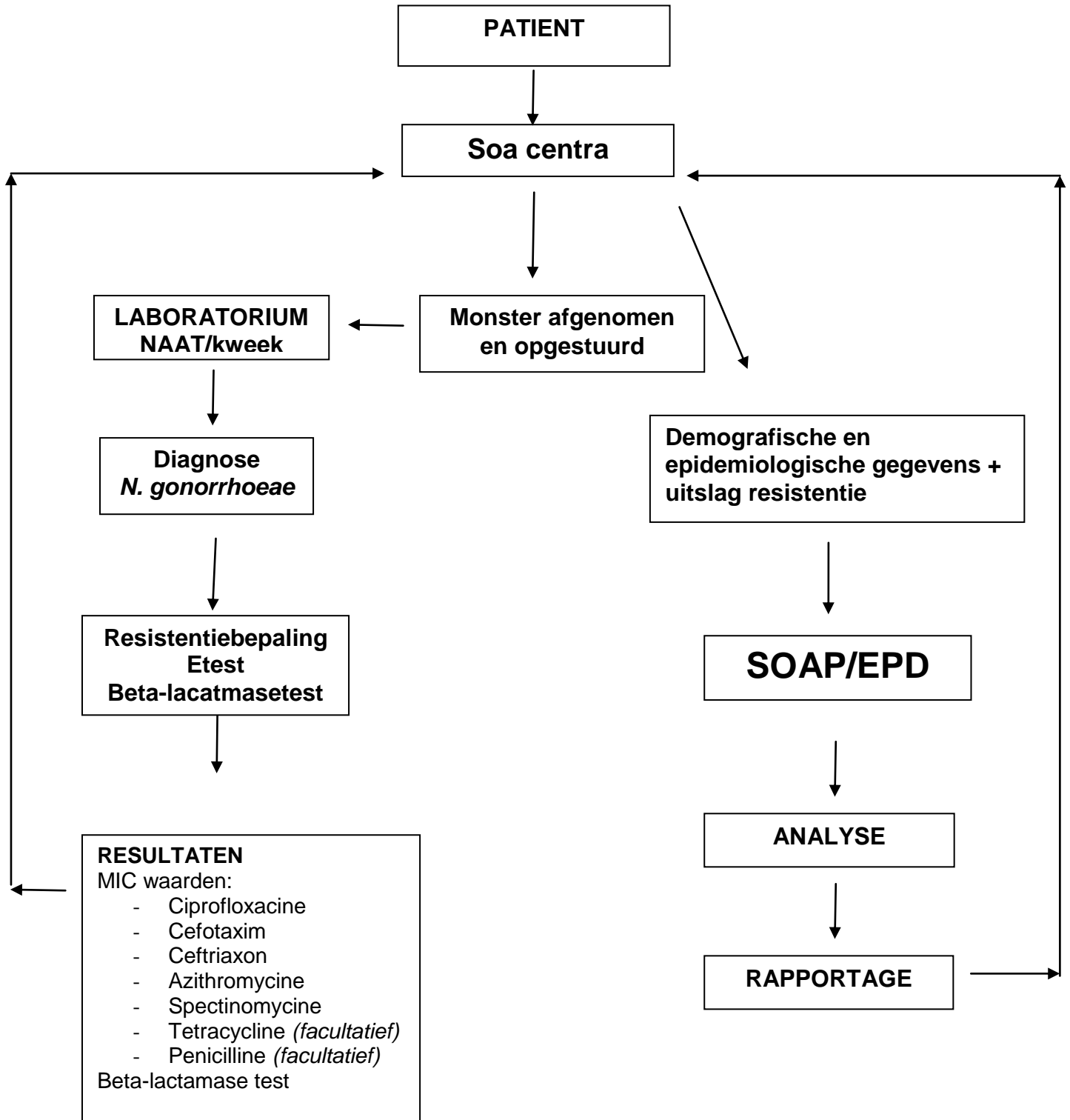
Case details	
Age	
Gender	
Sexual orientation	
Is the case likely to have acquired the infection in the country of diagnosis/reporting?	
If no, in which country?	

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

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

Bijlage 2.

Flowchart van GRAS



Bijlage 3.

SOAP

Gonorroë Onderzoek

- | | | | | | |
|--|------------------------------------|---------------------------|--|---------------------------|---------------------------|
| <input type="checkbox"/> Gram preparaat | <input type="radio"/> pos | <input type="radio"/> neg | <input type="checkbox"/> NAAT cervicaal | <input type="radio"/> pos | <input type="radio"/> neg |
| <input type="checkbox"/> Kweek vaginaal /
cervicaal | <input type="radio"/> pos | <input type="radio"/> neg | <input type="checkbox"/> NAAT urethraal | <input type="radio"/> pos | <input type="radio"/> neg |
| | <input type="radio"/> test mislukt | | <input type="checkbox"/> NAAT anorectaal | <input type="radio"/> pos | <input type="radio"/> neg |
| <input type="checkbox"/> Kweek urethraal | <input type="radio"/> pos | <input type="radio"/> neg | <input type="checkbox"/> NAAT oraal | <input type="radio"/> pos | <input type="radio"/> neg |
| <input type="checkbox"/> Kweek anorectaal | <input type="radio"/> pos | <input type="radio"/> neg | <input type="checkbox"/> NAAT urine | <input type="radio"/> pos | <input type="radio"/> neg |
| <input type="checkbox"/> Kweek oraal | <input type="radio"/> pos | <input type="radio"/> neg | <input type="checkbox"/> NAAT vaginaal | <input type="radio"/> pos | <input type="radio"/> neg |
| | <input type="radio"/> test mislukt | | | | |

Indien positieve kweek: gevoeligheidsbepaling gedaan?

ja, GRAS nee nvt

Indien gevoeligheidsbepaling gedaan, welke locatie?

urethraal cervicaal anaal oraal onbekend

Uitslagen GRAS:

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Beta lactamase | <input type="radio"/> pos <input type="radio"/> neg |
| <input type="checkbox"/> Cefotaxim | MIC:..... |
| <input type="checkbox"/> Ceftriaxon | MIC:..... |
| <input type="checkbox"/> Azithromycine | MIC:..... |
| <input type="checkbox"/> Spectinomycine | MIC:..... |
| <input type="checkbox"/> Ciprofloxacin | MIC:..... |
| <input type="checkbox"/> Penicilline (<i>facultatief</i>) | MIC:..... |
| <input type="checkbox"/> Tetracycline (<i>facultatief</i>) | MIC:..... |

>MIC-waarden volgens GRAS-protocol

Bijlage 4.

Samenstelling stuurgroep GRAS (update 2015)

- A. van Dam, arts-microbioloog, streeklaboratorium GGD Amsterdam
- H. de Vries, dermato-venereoloog AMC, soa-polikliniek GGD Amsterdam
- E. Roelofsen, arts-microbioloog CERTE-lab voor infectieziekten
- J. van Bergen, huisarts-epidemioloog, Soa Aids Nederland *
- C. Jansen, arts-microbioloog, Microbiologie MC Haaglanden, Den Haag
- I. Linde, hoofdanalist, streeklaboratorium GGD Amsterdam
- E. Stobberingh, medisch microbioloog, UMC Maastricht, tevens Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB)
- V. Sigurdsson, dermato-venereoloog, soa-polikliniek UMCU Utrecht, tevens Ned. Ver. Dermatologie en Venereologie (NVDV)
- J. Thjie, arts-microbioloog Stichting PAMM
- M. van Westreenen, arts-microbioloog Erasmus MC
- M. van der Sande, arts-epidemioloog, centrumhoofd epidemiologie en surveillance, RIVM-CIb
- S. Hofstraat, epidemioloog SOA, RIVM-CIb
- B. van Benthem, afdelingshoofd SOA, RIVM-CIb

* agendalid

Referenties

1. Peerbooms, P.G., et al., [*Increased Neisseria gonorrhoeae quinolone resistance in Amsterdam*]. Ned Tijdschr Geneeskd, 2001. **145**(39): p. 1899-900.
2. NVDV. *Wijzigingen in de samenvatting van de NVDV-richtlijnen 2002-2009*. 2002-2009 [cited 2012 21 November]; Available from: http://www.soaaid-professionals.nl/medische_richtlijnen/nvdv_wijzigingen.
3. NVDV. *Soa-richtlijnen Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) 2011* [cited 2012 21 November]; Available from: http://www.soaaid-professionals.nl/medische_richtlijnen/nvdv.
4. *Quinolone resistance of strains of Neisseria gonorrhoeae isolated in the WHO South - East Asia and Western Pacific Regions*. Global Atlas of Infectious Diseases [online] [cited 2005 13 November]; Available from: <http://www.who.int/globalatlas/InteractiveMapping/rmm/default.asp?cat1=020000000000&cat2=020300000000&cat3=999999999999&lev=2>.
5. Ameyama, S., et al., *Mosaic-like structure of penicillin-binding protein 2 Gene (penA) in clinical isolates of Neisseria gonorrhoeae with reduced susceptibility to cefixime*. Antimicrob Agents Chemother, 2002. **46**(12): p. 3744-9.
6. Heymans, R., et al., *Clonally related Neisseria gonorrhoeae isolates with decreased susceptibility to the extended-spectrum cephalosporin cefotaxime in Amsterdam, the Netherlands*. Antimicrob Agents Chemother, 2012. **56**(3): p. 1516-22.
7. Koedijk, F.D., et al., *Increasing trend in gonococcal resistance to ciprofloxacin in The Netherlands, 2006-8*. Sex Transm Infect, 2010. **86**(1): p. 41-5.
8. de Vries, H.J., et al., *Multidrug-resistant Neisseria gonorrhoeae with reduced cefotaxime susceptibility is increasingly common in men who have sex with men, Amsterdam, the Netherlands*. Euro Surveill, 2009. **14**(37).
9. Ohnishi, M., et al., *Is Neisseria gonorrhoeae initiating a future era of untreatable gonorrhoea?: detailed characterization of the first strain with high-level resistance to ceftriaxone*. Antimicrob Agents Chemother, 2011. **55**(7): p. 3538-45.
10. Unemo, M., et al., *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**(3): p. 1273-80.
11. Camara, J., et al., *Molecular characterization of two high-level ceftriaxone-resistant Neisseria gonorrhoeae isolates detected in Catalonia, Spain*. J Antimicrob Chemother, 2012. **67**(8): p. 1858-60.
12. *Response plan to control and manage the threat of multidrug-resistant gonorrhoea in Europe*, 2012, European Centre for Disease Prevention and Control: Stockholm.
13. SWAB. *Resistentie Surveillance Standaard van de Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid*. 1999 [cited 2012 21 November]; Available from: [http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/1920159796BAE997C125759400478DD0/\\$FILE/resstandaard.pdf](http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/1920159796BAE997C125759400478DD0/$FILE/resstandaard.pdf).
14. van de Kasstele, J., et al., *New statistical technique for analyzing MIC-based susceptibility data*. Antimicrob Agents Chemother, 2012. **56**(3): p. 1557-63.
15. Koedijk, F.D., et al., [*Further increase of quinolone resistance of gonococci in the Netherlands and proposal for a new surveillance*]. Ned Tijdschr Geneeskd, 2007. **151**(2): p. 142-3.