

Gonokokkenresistentie tegen antibiotica

Surveillance in Nederland (2013-2022)

Maartje Visser, Alje van Dam, Birgit van Benthem

Samenvatting

Neisseria gonorrhoeae, de bacterie die de seksueel overdraagbare aandoening gonorrhoe veroorzaakt, heeft resistentie kunnen ontwikkelen tegen alle antibiotica gebruikt voor behandeling van gonorrhoe. Om opkomende gonokokkenresistentie in Nederland te monitoren is in 2006 het GRAS (Gonokokken Resistentie tegen Antibiotica Surveillance)-programma opgericht. GRAS wordt uitgevoerd door de Centra Seksuele Gezondheid (CSG's). Binnen de CSG's die deelnemen aan GRAS wordt voor gonorroepatiënten aanvullend kweekonderzoek met gevoeligheidsbepaling voor ceftriaxon, cefotaxim, azitromycine en ciprofloxacine uitgevoerd. Tussen 2013 en 2022 is er voor 33 procent van alle gonorroepatiënten bij de CSG's een gevoeligheidsbepaling gerapporteerd in GRAS. Resistentie tegen ceftriaxon, de huidige eerstekeuzebehandeling voor gonorrhoe, kwam niet voor. Wel nam resistentie tegen andere antibiotica toe tussen 2013 en 2022: tot 26,6 procent voor azitromycine en 61,5 procent voor ciprofloxacine. Daarnaast was er ook een toename te zien in isolaten die niet resistent zijn maar wel hogere MIC-waarden hebben voor ceftriaxon en cefotaxim. Dit benadrukt de noodzaak van voortdurende inspanningen om trends en de opkomst van antimicrobiële resistentie bij gonokokken in Nederland te monitoren.

Abstract

Neisseria gonorrhoeae, the bacterium causing the sexually transmitted infection gonorrhoea, has been able to develop resistance to any antimicrobial used for treatment of gonorrhoea. To monitor gonococcal resistance in the Netherlands, the GRAS (Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance) programme was established in 2006. GRAS is executed by the Sexual Health Centres (SHCs). Within SHCs participating in GRAS, additional culture and susceptibility testing is performed for gonorrhoea patients. Susceptibility is measured for ceftriaxone,

cefotaxime, azithromycin, and ciprofloxacin. Between 2013 and 2022, 33 percent of all SHC gonorrhoea patients had susceptibility results reported in GRAS. Resistance to ceftriaxone, the current first-line treatment for gonorrhoea, was not reported. However, resistance to other antimicrobials increased between 2013 and 2022: up to 26,6 percent for azithromycin and 61,5 percent for ciprofloxacin. In addition, increases were seen in isolates that are not resistant but do have higher MIC-values for ceftriaxone and cefotaxime. This calls for a continued effort to monitor trends and emergence of antimicrobial resistance in gonococci in the Netherlands.

Introductie

Gonorrhoe is een seksueel overdraagbare aandoening (soa), veroorzaakt door de *Neisseria gonorrhoeae*-bacterie. Een gonorrhoe-infectie kan leiden tot klachten als urethritis, pijn of een branderig gevoel bij het plassen en afscheiding, maar kan - met name bij vrouwen - ook asymptomatisch verlopen. Ernstigere complicaties van gonorrhoe bij vrouwen zijn pelvis inflammatory disease (PID), verminderde vruchtbaarheid en buitenbaarmoederlijke zwangerschap. Een zeldzamere complicatie die zowel bij mannen als vrouwen kan voorkomen is bacteriëmie door het verspreiden van de gonokok naar de bloedbaan, wat weer kan leiden tot artritis, endocarditis en andere complicaties [1].

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM),
Centrum voor Infectieziektebestrijding (CIb), Bilthoven,
M. Visser, Msc, epidemioloog, dr. B.H.B. van Benthem,
afdelingshoofd Soa.
Streeklaboratorium GGD Amsterdam, Amsterdam,
dr. A.P. van Dam, arts-microbioloog.
Correspondentieadres: M. Visser
(maartje.visser@rivm.nl).

Het behandelen van gonorrhoe, en daarmee ook het voorkomen van verdere transmissie, is afhankelijk van de beschikbaarheid van effectieve antibiotica. *N. gonorrhoeae* is zeer goed in staat om resistentie te ontwikkelen. Tot nu toe is in het verleden resistentie opgetreden tegen elk antibioticum dat is gebruikt voor behandeling van gonorrhoe [2]. In Nederland is de eerstekeuzebehandeling voor gonorrhoe op dit moment de derdegeneratiecefalosporine ceftriaxon [3]. In West-Europa is slechts sporadisch resistentie tegen ceftriaxon gerapporteerd, en dit betrof voornamelijk importinfecties [4-6]. In Azië komt ceftriaxonresistentie echter al veel regelmatig voor, wat het aannemelijk maakt dat resistentie tegen ceftriaxon in de toekomst ook in andere delen van de wereld kan toenemen [7-9]. Om deze reden is een goede surveillance van gonokokkenresistentie essentieel. Hiervoor is in 2006 GRAS opgericht: de Gonokokken Resistentie tegen Antibiotica Surveillance. Dit surveillanceprogramma heeft als doel om trends in gonorrhoe-resistentie in kaart te brengen en opkomende resistentie vroeg te signaleren. In dit overzichtsartikel beschrijven we de uitvoering van het GRAS-programma en de resultaten van de afgelopen 10 jaar.

Gonokokkenresistentie tegen antibiotica surveillance (GRAS)

Het GRAS-programma wordt uitgevoerd door de Centra Seksuele Gezondheid (CSG's) van de GGD en bijbehorende laboratoria. CSG's bieden gratis soazorg aan specifieke doelgroepen met een verhoogd risico op soa. Hieronder vallen mannen die seks hebben met mannen (MSM), personen die soasympptomen hebben of een partnertificatie hebben ontvangen, jongeren onder de 25 jaar, personen met een migratie-achtergrond, personen die in het afgelopen jaar al eerder een soa hadden, vrouwelijke partners van MSM en partners van personen met een migratie-achtergrond, sekswerkers, en slachtoffers van seksueel geweld [10].

Standaard voeren de CSG's gonorroediagnostiek uit met moleculaire (NAAT) testen. CSG's die zijn aangesloten bij GRAS verrichten aanvullend gevoeligheidsonderzoek bij gonorrhoe-patiënten, waarvoor het noodzakelijk is dat ook een kweek wordt afgenomen. Bij patiënten met klachten behorend bij gonorrhoe of patiënten die direct behandeld worden na partnertificatie wordt de kweek direct afgenomen op het

eerste consult. Bij overige patiënten wordt na een positieve NAAT-test een aanvullende kweek afgenomen op het behandelconsult, voordat de behandeling wordt ingezet. Het streven is om dit te doen voor alle gonorrhoe-patiënten en op alle lichaamslocaties waar een gonorrhoe-infectie is gevonden. Maar vanwege logistieke en/of financiële beperkingen participeert een aantal CSG's niet in deze surveillance en hanteren sommige CSG's een aangepast kweekbeleid waarbij er van slechts één of twee lichaamslocaties een kweek wordt afgenomen. De gevoeligheidsbepalingen voor GRAS worden decentraal uitgevoerd door de laboratoria horende bij de CSG's. Hier wordt voor alle geslaagde kweken de MIC bepaald met een Etest. Dit wordt in GRAS gedaan voor vier antibiotica: ciprofloxacin, cefotaxim, ceftriaxon, en azitromycine. Vanwege de gedecentraliseerde werkwijze kunnen de precies gebruikte methoden verschillen per regio.

Elke CSG deelt gegevens van alle uitgevoerde consulten met het RIVM in het kader van de landelijke soasurveillance. Ook de GRAS-resultaten worden hieraan toegevoegd. Deze gegevens worden dagelijks automatisch naar het RIVM verzonden en daar verzameld in de database van het Seksueel Overdraagbare Aandoeningen Peilstation (SOAP). Er zijn dus binnen GRAS niet alleen gegevens beschikbaar over gevoeligheidsbepalingen, maar ook van een groot aantal andere demografische, medische, en gedragskenmerken van de patiënt. Hierdoor ontstaat een uitgebreid beeld van de actuele situatie omtrent gonorrhoe en antibioticumresistentie in Nederland.

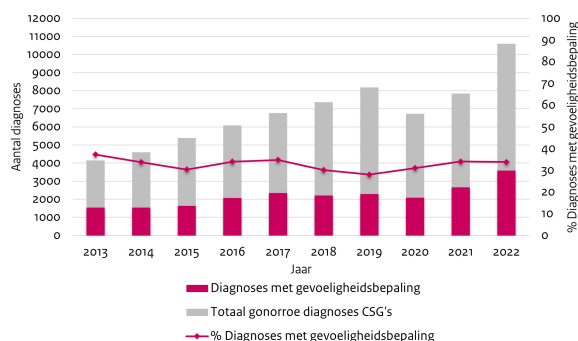
Resultaten GRAS

Uitvoering

Tussen 2013 en 2022 nam het jaarlijkse aantal gonorroediagnoses gesteld door de CSG's toe van 4.153 naar 10.600. Er rapporteerden per jaar gemiddeld 15 van de 24 CSG's gevoeligheidsbepalingen in het kader van GRAS (16 CSG's in 2022). Omdat voornamelijk de grotere CSG's aan GRAS deelnemen was het aantal gonorroediagnoses gesteld door deze CSG's elk jaar meer dan 80 procent van het landelijke aantal gonorroediagnoses. Het aantal diagnoses waarbij ook daadwerkelijk een gevoeligheidsbepaling wordt gerapporteerd, ligt lager.

Dit komt doordat in de praktijk niet bij iedere patiënt een kweek wordt ingezet en het kweken van *N. gonorrhoeae* niet altijd slaagt. Het percentage gonorroediagnoses waarvoor ook een gevoeligheidsbepaling is gerapporteerd schommelde in de afgelopen 10 jaar rond de 30 procent en was 33,8 procent in 2022 (figuur 1).

Figuur 1. Totaal aantal gonorroediagnoses en aantal en percentage gonorroediagnoses waarvoor een gevoeligheidsbepaling is gerapporteerd bij de Centra Seksuele Gezondheid, 2013-2022.



Tabel 1 laat het aantal consulten zien met een gonorroediagnose, een ingezette kweek en een MIC-waarde gerapporteerd bij alle CSG's. Tussen 2013 en 2022 werd er bij 65.725 consulten een gonorroediagnose gesteld, waarbij er bij 63 procent van de consulten ook een kweek is ingezet. De kweek slaagde in 53 procent van de gevallen, waardoor er voor 33 procent van alle consulten ook een MIC-waarde is gerapporteerd in GRAS. Gonorrhoe werd bij de CSG's het vaakst gediagnosticeerd bij MSM: 75 procent van de diagnoses werd gesteld in deze groep. Het percentage patiënten voor wie ook een kweek werd ingezet verschilde niet sterk tussen geslacht en seksuele voorkeur (58-65 procent), maar het percentage kweken waarbij ook een MIC-waarde was gerapporteerd verschilde meer. Dit was 71 procent voor heteroseksuele mannen, 53 procent voor MSM, 50 procent voor genderdiverse personen en slechts 41 procent voor vrouwen. Dit verschil is waarschijnlijk te verklaren door het verschil in kweeksucces per anatomische locatie. Heteroseksuele mannen worden bij de CSG's alleen urethraal op soa getest. Urethrale kweken waren in 77 procent van de gevallen succesvol,

Tabel 1. Aantal consulten met een gonorrhoe (NG) diagnose, waarbij een kweek is ingezet en waarbij een MIC-waarde is gerapporteerd bij de centra seksuele gezondheid, 2013-2022.

	NG-diagnose		Kweek ingezet		MIC-gerapporteerd	
	N	n	% van totaal NG	n	% van kweek ingezet	% van totaal NG
Totaal	65.725	41.101	63	21.759	53	33
Geslacht en sekspartner						
Vrouw	10.305	5.972	58	2.426	41	24
Heteroseksuele man	5.844	3.619	62	2.558	71	44
MSM	49.074	31.189	64	16.614	53	34
Genderdivers	480	311	65	157	50	33
Leeftijd						
< 25	18.817	11.343	60	6.170	54	33
≥ 25	46.907	29.758	63	15.589	52	33
Anatomische locatie						
Urethraal	18.523	10.921	59	8.377	77	45
Vaginaal	7.026	3.714	53	1.721	46	24
Anaal	35.486	18.472	52	10.040	54	28
Oraal	31.022	14.017	45	2.961	21	10
Soagerelateerde klachten						
Nee	38.218	23.508	62	10.795	46	28
Ja	27.293	17.477	64	10.927	63	40
Partnernotificatie						
Nee	44.174	28.736	65	15.584	54	35
Ja	21.457	12.321	57	6.158	50	29

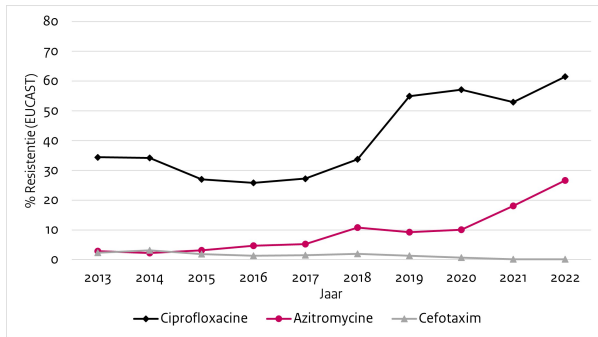
terwijl dit percentage voor vaginale en anale kweken rond de 50 procent lag en voor orale kweken slechts 21 procent was. Ook het hogere slagingspercentage bij cliënten met soagerelateerde klachten is waarschijnlijk hieraan toe te schrijven; bij een gonorrhoe-infectie zijn voornamelijk de urogenitale infecties symptomatisch.

Antibioticumresistentie in GRAS

Antibioticumresistentie in GRAS wordt gedefinieerd aan de hand van de klinische breekpunten opgesteld door de European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) [11]. Resistentie tegen ceftriaxon (MIC > 0,125 mg/l) is tot op dit moment nog niet gerapporteerd in GRAS. Resistentie tegen cefotaxim (MIC > 0,125 mg/l) kwam tussen 2013 en 2019 voor bij rond de 2 procent van de isolaten in GRAS, maar nam daarna af tot slechts 0,1 procent in 2022. In tegenstelling tot deze afname nam resistentie tegen ciprofloxacine (MIC > 0,064 mg/l) toe. Tussen 2013 en 2018 was het al veelvoorkomend en lag de ciprofloxacineresistentie rond de 30 procent. Vanaf 2019 steeg het verder, tot 61,5 procent in 2022. Voor

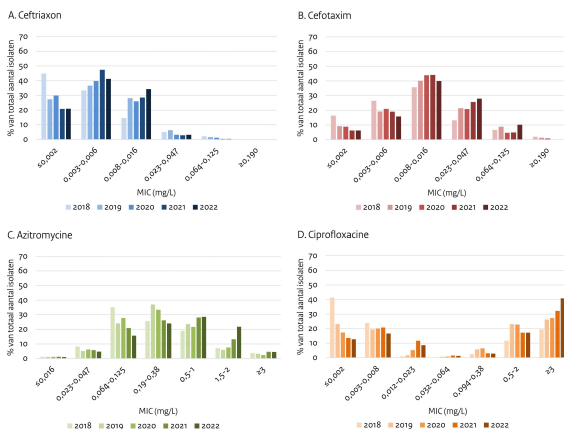
azitromycine is geen klinisch breekpunt beschikbaar, alleen een epidemiologisch breekpunt (MIC > 1 mg/l). Het percentage stammen dat boven het breekpunt lag in GRAS nam toe van 2,8 procent in 2013 tot 26,6 procent in 2022 (figuur 2).

Figuur 2. Resistentie tegen ciprofloxacine, azitromycine en cefotaxim in GRAS, 2013-2022.



Naast trends in het percentage resistentie kan er ook worden gekeken naar veranderingen in de verdeling van MIC-waarden door de tijd heen. Hierin is duidelijk te zien dat de MIC-curve voor azitromycine en ciprofloxacine de laatste jaren steeds meer naar rechts verschuift, en er dus vaker isolaten met hogere MIC-waarden worden gezien (figuur 3C en 3D). Maar ook voor ceftriaxon en cefotaxim is een dergelijke

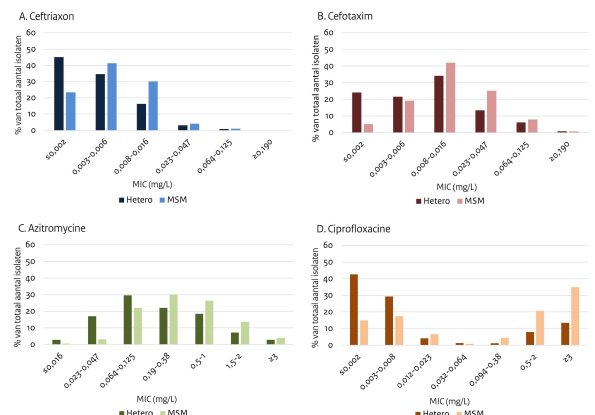
Figuur 3. Verdeling van MIC (in mg/l) voor A) Ceftriaxon, B) Cefotaxim, C) Azitromycine en D) Ciprofloxacine per jaar onder isolaten gerapporteerd in GRAS, 2018-2022.



verschuiving te zien (figuur 3A en 3B). Het percentage isolaten met de laagste MIC-waarde (MIC ≤ 0,002 mg/l) neemt af over de tijd. Tegelijk nam het percentage isolaten met hogere MIC-waarden toe. Voor ceftriaxon was vooral een stijging te zien in het percentage isolaten met een MIC tussen de 0,008 en 0,016 mg/l. Voor cefotaxim is er ook een stijging te zien van isolaten met een MIC tussen de 0,023 en 0,047 mg/l. Daartegenover staat dat het percentage isolaten met een MIC tegen het breekpunt aan (voor ceftriaxon zijn dat de stammen met een MIC tussen 0,023 en 0,125 mg/l) de laatste jaren ook gedaald is. Hoewel het percentage resistentie dus niet toeneemt zijn er wel duidelijk verschuivingen te zien door de tijd heen, die kunnen wijzen op een veranderende gevoeligheid tegen derdegeneratiecefalosporines, met name zich uitend in het minder circuleren van stammen met een zeer lage MIC.

Figuur 4 laat de MIC-curves voor de vier antibiotica in GRAS zien uitgesplitst naar seksuele voorkeur. Voor elk van de vier middelen geldt dat de hogere MIC-waarden vaker voorkomen bij MSM dan bij heteroseksuelen. Hierdoor verschilt ook het percentage resistentie tussen deze groepen. In 2022 was azitromycineresistentie 28,6 procent bij MSM en 18,6 procent bij heteroseksuelen. Ciprofloxacineresistentie was 69,7 procent bij MSM en 30,7 procent bij heteroseksuelen.

Figuur 4. Verdeling van MIC (in mg/l) voor A) Ceftriaxon, B) Cefotaxim, C) Azitromycine en D) Ciprofloxacine naar seksuele voorkeur onder isolaten gerapporteerd in GRAS, 2018-2022. (MSM = mannen die seks hebben met mannen).



Discussie

In de afgelopen 10 jaar heeft het GRAS-programma waardevolle inzichten over gonokokkenresistentie in Nederland opgeleverd. Voor een derde van alle gonorropatiënten bij de Centra Seksuele Gezondheid zijn MIC-waarden gerapporteerd, wat neerkomt op gemiddeld net iets meer dan 2.100 isolaten per jaar. Vergeleken met buitenlandse surveillance-programma's is dit een hoog aantal. Ter vergelijking; in de Europese Euro-GASP-surveillance werden in 2020 3.291 isolaten geïncludeerd [12] en in de GRASP-surveillance van het Verenigd Koninkrijk 1.449 isolaten in 2021 [13]. Ondanks de brede dekkinggraad en de grote hoeveelheid isolaten in GRAS is er sprake van een selectie in patiëntenpopulatie voor wie MIC-waarden beschikbaar zijn. Zo wordt er niet altijd een kweek afgenomen, voornamelijk als gevolg van logistieke en financiële beperkingen. Daarnaast is het succespercentage van kweken slechts 50 procent en afhankelijk van bijvoorbeeld de anatomische locatie, wat resulteert in verdere selectiebias binnen de GRAS-studiepopulatie.

Een alternatieve aanpak waarvoor geen kweek nodig is zou het bepalen van resistentiemarkers van *Neisseria gonorrhoeae* met moleculaire technieken kunnen zijn. Resistentie tegen ciprofloxacine is altijd gekoppeld aan aanwezigheid van een mutatie van het codon 91 in het gyrA-gen [14]. Het is mogelijk om met een specifieke PCR-test deze mutatie aan te tonen [15]. Voor ceftriaxon is dit echter ingewikkelder, omdat diverse mutaties in diverse genen kunnen leiden tot ceftriaxonresistentie in *N. gonorrhoeae*. Hierdoor is er tot nu toe geen specifieke PCR voor ceftriaxonresistentie ontwikkeld. Wel hebben zeer veel ceftriaxonresistente stammen die op dit moment circuleren het penA 60-gen of een sterk daarop gelijkend penA-gen met daarin een aantal mutaties geassocieerd met ceftriaxonresistentie. Een specifieke PCR om dit penA 60-gen te detecteren is beschreven en kan mogelijk een rol spelen om ceftriaxonresistentie in *N. gonorrhoeae* ook in afwezigheid van kweek te detecteren [16].

Naast de afhankelijkheid van kweken is een andere grote beperking van het GRAS-programma dat het uitsluitend wordt uitgevoerd door de CSG's, terwijl de meerderheid van gonorroediagnoses in Nederland wordt gesteld in de huisartsenpraktijk [17]. In 2018 is een pilotstudie uitgevoerd om te onderzoeken of uitbereiding van GRAS naar de huisartsenzorg

gewenst is. Om huisartsen en patiënten niet extra te belasten werden door de deelnemende laboratoria kweken uitgevoerd op het initieel afgenomen patiëntmateriaal wanneer dit NAAT-positief was voor gonorroe. Het slagingspercentage van deze kweken was slechts 16,5 procent. Het opzetten van een surveillance met voldoende dekking vraagt om een grote investering. Ook waren de MIC-waarden die gezien werden bij huisartspatiënten lager dan de MIC-waarden bij CSG-patiënten [18]. Deze bevinding ondersteunt het idee dat groepen met een hoger risico op soa waarschijnlijk belangrijk zijn bij het ontstaan en verspreiden van gonorroeresistentie [19]. CSG-bezoekers zijn per definitie een hogere risicopopulatie voor soa dan huisartspatiënten omdat de triage bij de CSG's daarop is ingesteld. Maar ook binnen de CSG-populatie zien we dat MIC-waarden hoger liggen bij MSM, en bij heteroseksuelen die een hoger aantal sekspartners rapporteren [20]. Hierdoor is de verwachting dat het huidige GRAS-programma voldoende inzicht verschaft in de trends in antibioticumresistentie van gonorroe, en dat veranderingen van patronen of toenemende resistentie snel kunnen worden herkend omdat de populatie met het hoogste risico goed in beeld is.

Naast het volgen van trends is ook het signaleren van individuele gevallen van ceftriaxonresistentie een belangrijk doel van de surveillance. Zeker nu ceftriaxonresistentie nog niet eerder is gerapporteerd in Nederland is snel handelen bij introductie noodzakelijk om verdere transmissie succesvol te kunnen voorkomen. Door de dekking van ongeveer 33 procent van GRAS bij de CSG's en het ontbreken van resistentiesurveillance bij andere zorgaanbieders is het waarschijnlijk dat een individu met resistente gonorroe niet altijd ontdekt zal worden. Een andere manier om gonokokkenresistentie te signaleren is via monitoring van therapiefalen. Dit wordt ook aangeraden door het European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) [21], maar hier is in Nederland op dit moment geen meldingsplicht of systematische surveillance voor. Huidige richtlijnen adviseren om na het aanhouden van klachten na behandeling een kweek af te nemen voor resistentiebepaling. De bekendheid van deze aanbeveling onder behandelaren is echter onzeker, en ook komt gonorroe vaak asymptomatisch voor. In de richtlijnen van de CSG's wordt daarnaast nog de mogelijkheid geboden om een *test of cure* uit te voeren bij orale gonorroe-

infecties, maar ook dit wordt zelden gedaan. Binnen de huidige setting is het daarom aannemelijk dat geïsoleerde gevallen van gonorroeresistentie niet altijd herkend zullen worden.

Samenvattend laten de resultaten van het GRAS-programma zien dat er nog geen resistentie tegen ceftriaxon, de huidige eerstekeuzebehandeling voor gonorroe, is gerapporteerd. Wel neemt resistentie tegen azitromycine en ciprofloxacine toe, en is er ook een afname te zien van isolaten met zeer lage MIC-waarden voor ceftriaxon en cefotaxim. De dekking en de uitvoering van GRAS stelt ons goed in staat om trends in gonorroeresistentie te onderzoeken maar signalering van een eerste introductie van ceftriaxonresistentie is niet gegarandeerd. Een volledige dekking van alle gonorroediagnoses in GRAS is niet realistisch, maar er kan wel gekeken worden naar mogelijkheden van uitbreiding. Bijvoorbeeld door te onderzoeken hoe het slagingspercentage van kweken verhoogd zou kunnen worden of, in de toekomst, de inzet van moleculaire methoden.

Referenties

1. LCI richtlijn Gonorroe: RIVM; 2015 [Available from: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/gonorroe>].
2. Unemo M, Shafer WM. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the 21st century: past, evolution, and future. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27:587-613.
3. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Seksueel Overdraagbare Aandoeningen Multidisciplinaire Richtlijn 2018 (update 2019). 2019.
4. Day M, Pitt R, Mody N, et al. Detection of 10 cases of ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in the United Kingdom, December 2021 to June 2022. *Euro Surveill*. 2022;27(46).
5. Pleininger S, Indra A, Golparian D, et al. Extensively drug-resistant (XDR) *Neisseria gonorrhoeae* causing possible gonorrhoea treatment failure with ceftriaxone plus azithromycin in Austria, April 2022. *Euro Surveill*. 2022;27(24).
6. Bercot B, Camelena F, Merimeche M, et al. Ceftriaxone-resistant, multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* with a novel mosaic penA-237.001 gene, France, June 2022. *Euro Surveill*. 2022;27(50).
7. Ouk V, Pham CD, Wi T, van Hal SJ, Lahra MM, group ECw. The Enhanced Gonococcal Surveillance Programme, Cambodia. *Lancet Infect Dis*. 2023;23:e332-e3.
8. George CRR, Enriquez RP, Gatus BJ, et al. Systematic review and survey of *Neisseria gonorrhoeae* ceftriaxone and azithromycin susceptibility data in the Asia Pacific, 2011 to 2016. *PLoS One*. 2019;14(4):e0213312.
9. Lin HH, Li JW, Yang TY, et al. Emergence of a predominant sequence type ST7363 and the increasing trend of resistance to cefixime and ceftriaxone in *Neisseria gonorrhoeae* in Southern Taiwan, 2019-2021. *J Microbiol Immunol Infect*. 2023;56:833-41.
10. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Draaiboek Consult seksuele gezondheid. Bilthoven2018.
11. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing 2021 [updated 6-1-2021, version 11.0.] [Available from: http://eucast.org/clinical_breakpoints/].
12. Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in the Europe Union/European Economic Area. Summary of results 2020. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2022.
13. Thorley K, Sun S, Ivanov Z, et al. Antimicrobial resistance in *neisseria gonorrhoeae* in England and Wales. Key findings from the Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Programme (GRASP 2021). UK Health Security Agency; 2022. Contract No.: GOV-13627.
14. Bristow CC, Mortimer TD, Morris S, et al. Whole-Genome Sequencing to Predict Antimicrobial Susceptibility Profiles in *Neisseria gonorrhoeae*. *J Infect Dis*. 2023;227:917-25.
15. Klausner JD, Bristow CC, Soge OO, et al. Resistance-Guided Treatment of Gonorrhea: A Prospective Clinical Study. *Clin Infect Dis*. 2021;73:298-303.
16. Whiley DM, Mhango L, Jennison AV, Nimmo G, Lahra MM. Direct Detection of penA Gene Associated with Ceftriaxone-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* FC428 Strain by Using PCR. *Emerg Infect Dis*. 2018;24:1573-5.
17. Kayaert L, Sarink D, Visser M, et al. Sexually transmitted infections in the Netherlands in 2022. Bilthoven: Centre for Infectious Disease Control, National Institute for Public Health and the Environment, RIVM; 2023. Contract No.: 2023-0161.
18. Visser M, van Westreenen M, van Bergen J, van Benthem BHB. Low gonorrhoea antimicrobial resistance and culture positivity rates in general practice: a pilot study. *Sex Transm Infect*. 2019.
19. Lewis DA. The role of core groups in the emergence and dissemination of antimicrobial-resistant *N gonorrhoeae*. *Sex Transm Infect*. 2013;89 Suppl 4:iv47-51.
20. Visser M, Gotz HM, van Dam AP, van Benthem BH. Trends and regional variations of gonococcal antimicrobial resistance in the Netherlands, 2013 to 2019. *Euro Surveill*. 2022;27(34).
21. 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.