



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

Voortgangsrapportage GRAS

De meest recente gegevens van de
nationale Gonokokken Resistentie
tegen Antibiotica Surveillance

Voortgangsrapportage december 2021

Dit is een voortgangsrapportage van de Gonokokken Resistentie tegen Antibiotica Surveillance (GRAS).
In dit rapport staan de nieuwste cijfers tot en met 2021 (januari t/m juni).

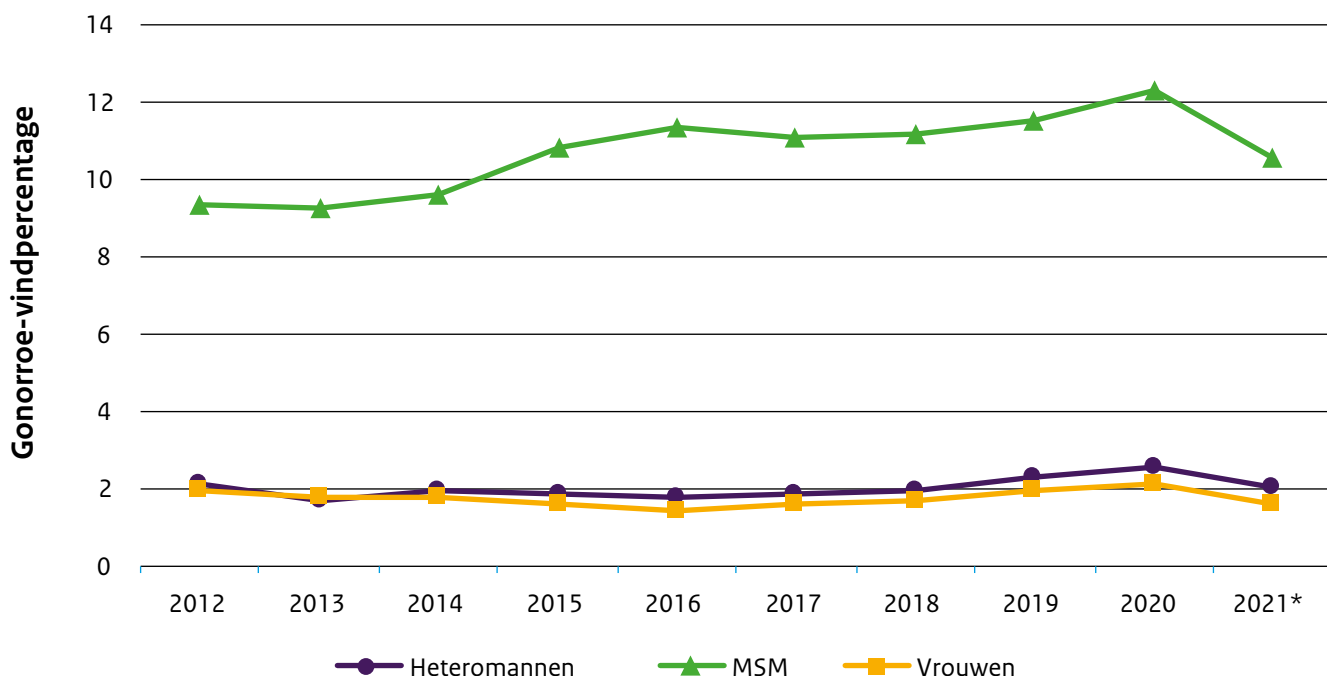
Achtergrond

Sinds 2006 wordt de gonokokkenresistentie tegen antibiotica in Nederland gevolgd met het programma GRAS. De meeste de Centra Seksuele Gezondheid (CSG's) en hun laboratoria doen hieraan mee. Zij doen kweekonderzoeken en gevoeligheidsbepalingen bij CSG-bezoekers met gonorrhoe. Deze onderzoeken zijn gericht op de resistentie voor 4 antibiotica: ceftriaxon (het eerstekeuze-antibioticum bij gonorrhoe), azitromycine, ciprofloxacine en cefotaxim. De onderzoeksresultaten worden door de CSG's gemeld aan het RIVM. Met deze gegevens onderzoeken we veranderingen in resistentiepatronen en mogelijke risicofactoren voor resistentie.

Gonorroetrends

Tussen januari en juni 2021 meldden de CSG's 3.261 gonorroediagnoses. Gonorroe kwam het vaakst voor (83%) bij mannen die seks hebben met mannen (MSM). Tussen 2016 en 2020 steeg het gonorroevindpercentage bij heteroseksuele mannen van 1,7% naar 2,5% en bij vrouwen van 1,4% naar 2,1%. In de eerste helft van 2021 daalden deze percentages weer naar respectievelijk 2,0% en 1,6%. Het gonorroevindpercentage onder MSM lag tussen 2015 en 2019 steeds rond de 11%. In 2020 steeg het naar 12,2% en daalde in de eerste helft van 2021 naar 10,6% (figuur 1).

De hogere vindpercentages in 2020 komen waarschijnlijk door de COVID-19-pandemie. In een groot deel van 2020 konden alleen mensen die noodzakelijke zorg nodig hadden bij de CSG's terecht. Dit waren bijvoorbeeld mensen met soaklachten of mensen die een partnertificatie hadden ontvangen. Omdat deze groepen mensen een hoger risico op soa hebben, was het vindpercentage voor gonorroe hoger. Ook in de eerste helft van 2021 lag het aantal afspraken bij de CSG's nog lager dan in 2019, vooral bij vrouwen en heteroseksuele mannen.



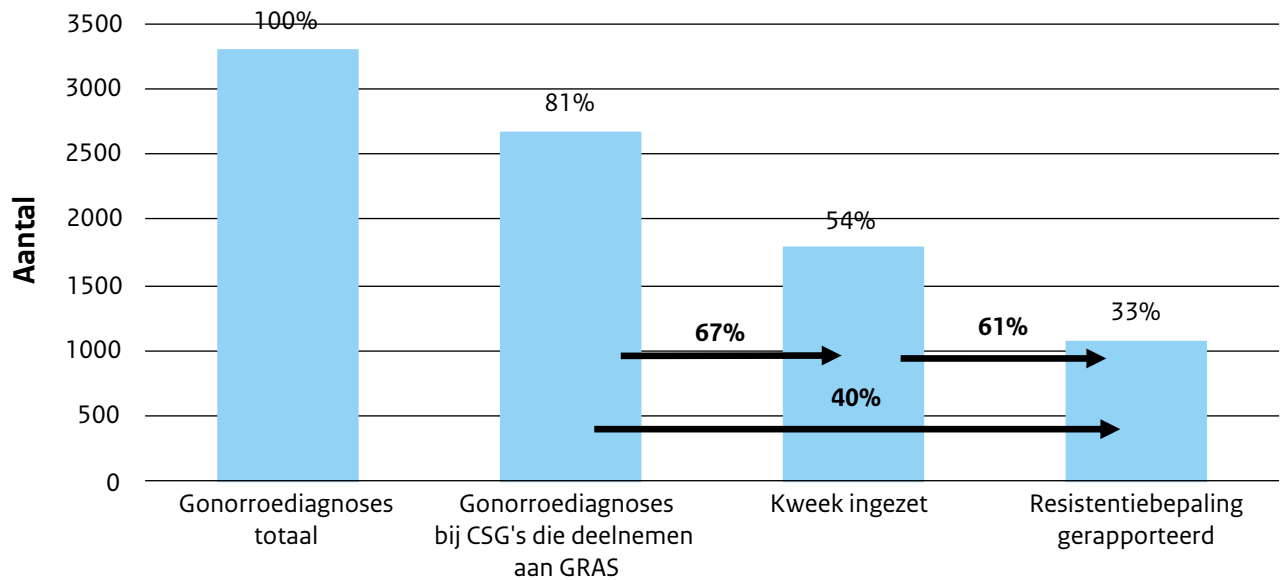
Figuur 1: Gonorroevindpercentage naar geslacht en seksueel contact per jaar, 2012-2021*

*1 januari t/m 30 juni 2021

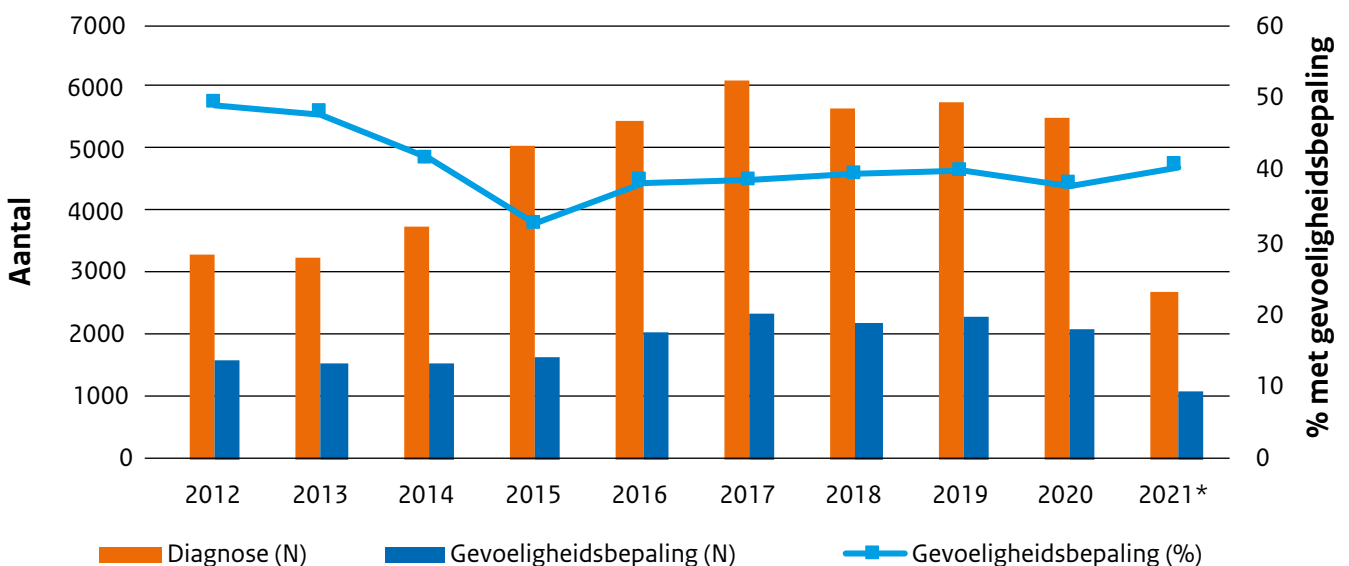
GRAS op de CSG's

Het aantal CSG's dat deelneemt aan GRAS is gedaald. In 2017 en 2018 meldden 16 van de 24 CSG's gevoeligheidsbepalingen in GRAS. In de eerste helft van 2021 meldden 14 CSG's gevoeligheidsbepalingen. Deze CSG's stelden samen 81% (n=2.678) van alle gonorroediagnoses. Bij 67% (n=1.790) van de gonorroepatiënten werd kweekonderzoek uitgevoerd en bij 40% van hen werd ook een gevoeligheidsbepaling gedaan (**figuur 2**).

Het percentage patiënten bij wie kweekonderzoek is uitgevoerd is gedaald van 78% in 2019 naar 67% in 2021. Dit komt mogelijk door de afgeschaalde zorg tijdens de COVID-19-pandemie. Tegelijk nam het slagingspercentage van de kweekonderzoeken toe (van 51% in 2019 naar 61% in 2021). Hierdoor is er weinig verschil over tijd in het aantal beschikbare gevoeligheidsbepalingen. Het percentage gonorroepatiënten waarbij een gevoeligheidsbepaling is gedaan, ligt sinds 2016 rond de 39% (**figuur 3**).



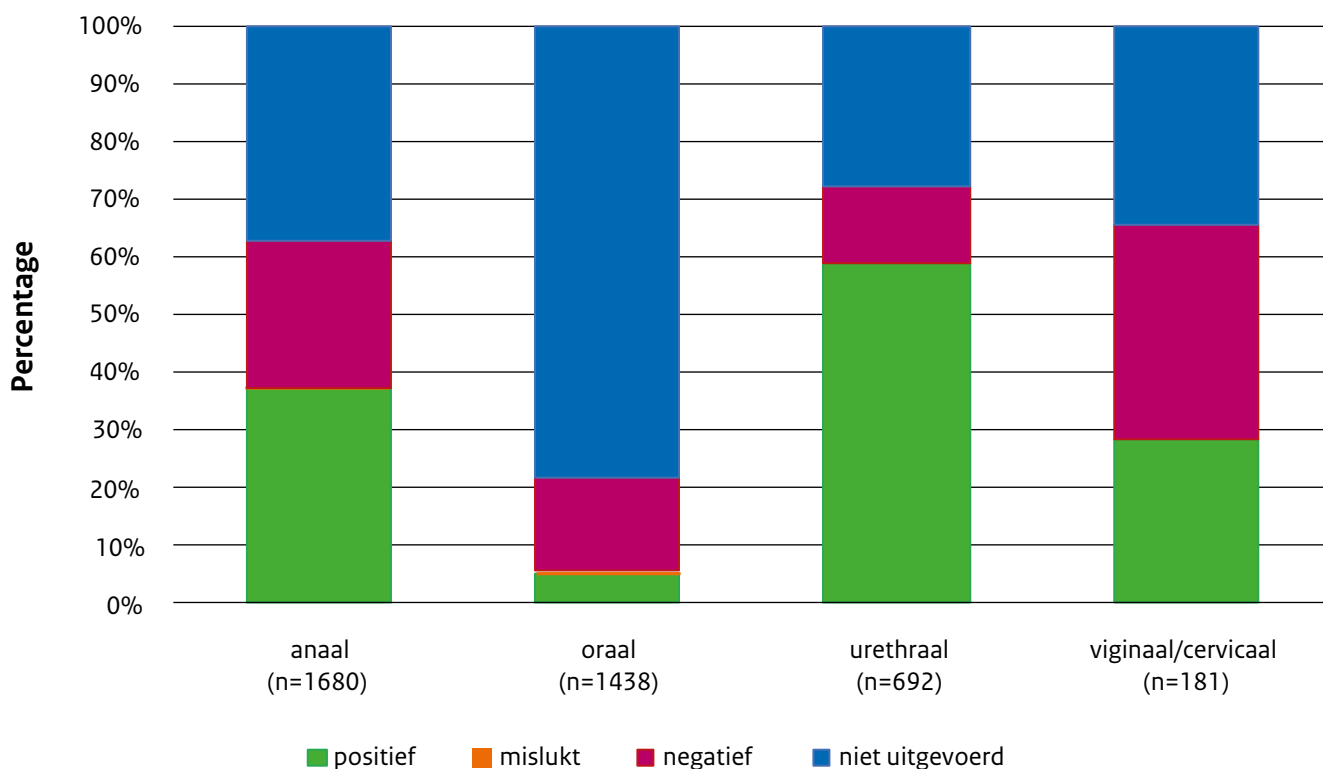
Figuur 2: Aantal diagnoses, kweken en gevoeligheidsbepalingen gemeld in GRAS, 1 januari t/m 30 juni 2021



Figuur 3: Aantal gonorroediagnoses en gevoeligheidsbepalingen gemeld in GRAS, 2012-2021*

*1 januari t/m 30 juni 2021

Of na een gonorroediagnose ook een kweekonderzoek wordt uitgevoerd hangt af van de lichaamslocatie van de gonorroe. In de eerste helft van 2021 kwam anale gonorroe het meeste voor. Er werd bij 63% van de patiënten met anale gonorroe kweekonderzoek gedaan. Er zijn ook veel patiënten met gonorroe in de keel. Bij slechts 22% van deze groep patiënten werd kweekonderzoek gedaan. Bij patiënten met urethrale gonorroe was dit 72% en bij patiënten met vaginale/cervicale gonorroe was dit 66% (figuur 4). Ook de kans van slagen van kweekonderzoek heeft te maken met de lichaamslocatie van de gonorroe. 82% van de ingezette kweken van urethraal materiaal was positief, 59% van het anale materiaal, 44% van het vaginale/cervicale materiaal en 24% van het orale materiaal. Dit betekent dat binnen GRAS vooral urethrale en anale gevoeligheidsbepalingen kunnen worden uitgevoerd.

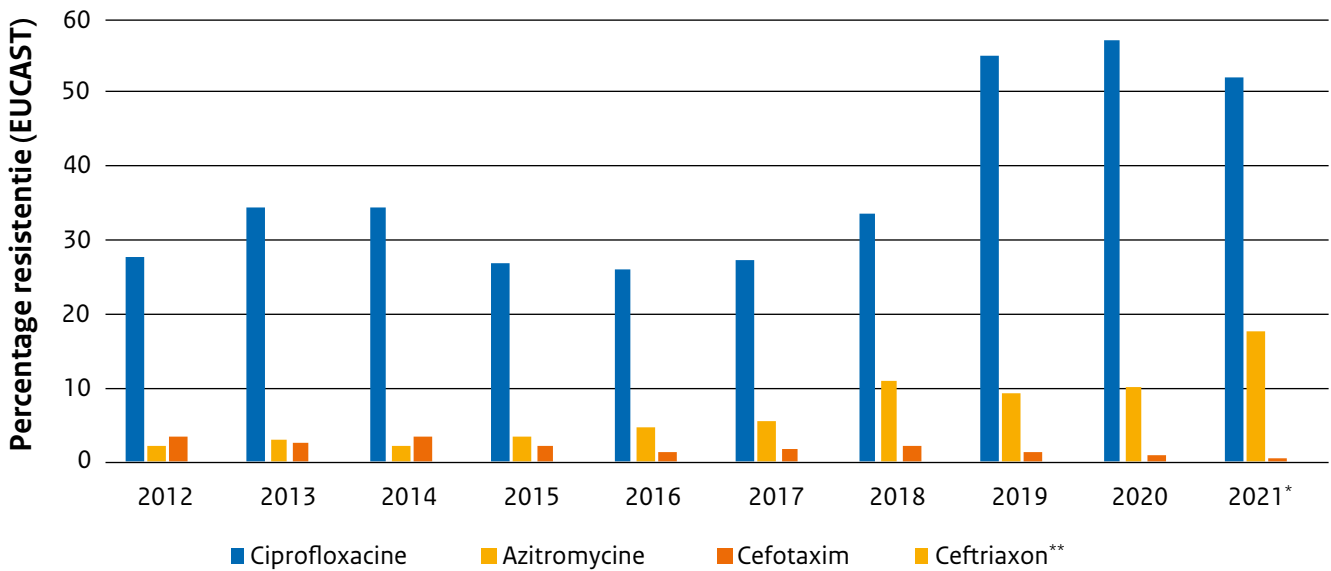


Figuur 4: Percentage uitgevoerde kweekonderzoeken - negatief, mislukt en positief - per lichaamslocatie van gonorroe, 1 januari t/m 30 juni 2021

Resistentie

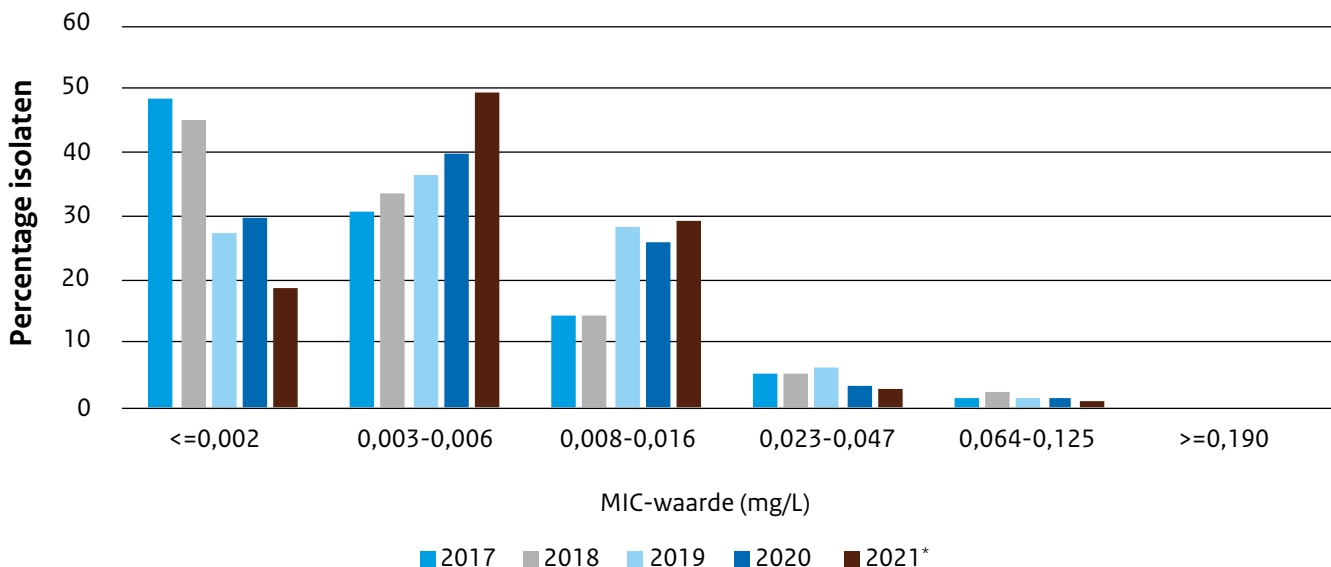
Ceftriaxon

Er is tot nu toe geen resistentie tegen ceftriaxon -het eerstekeuze-antibioticum bij gonorrhoe - gemeld in GRAS (**figuur 5**). De Minimum Inhibitory Concentration (MIC)-curve voor ceftriaxon laat zien dat het percentage volledig gevoelige isolaten ($MIC \leq 0,002$) daalt en dat het percentage isolaten met een MIC-waarde tussen de 0,003 en 0,016, stijgt. Daarentegen daalt het percentage isolaten met MIC-waarden boven de 0,023 (**figuur 6**). Als er in GRAS een gonokokkenstam met een MIC-waarde van 0,125 - de grenswaarde voor resistentie – of hoger wordt gemeld moet deze opnieuw getest worden door het referentielaboratorium. Dit is in de eerste helft van 2021 2 keer gebeurd. Er werd 1 stam gemeld met een MIC van 0,125 en 1 met een MIC van 0,190. Na het opnieuw testen van deze stammen werden lagere MIC-waarden gevonden (0,094 en 0,004).



Figuur 5: Percentage antibioticaresistentie volgens de EUCAST-criteria in GRAS, 2012-2021*

*1 januari t/m 30 juni 2021 **In GRAS is nog geen resistentie tegen ceftriaxon gemeld

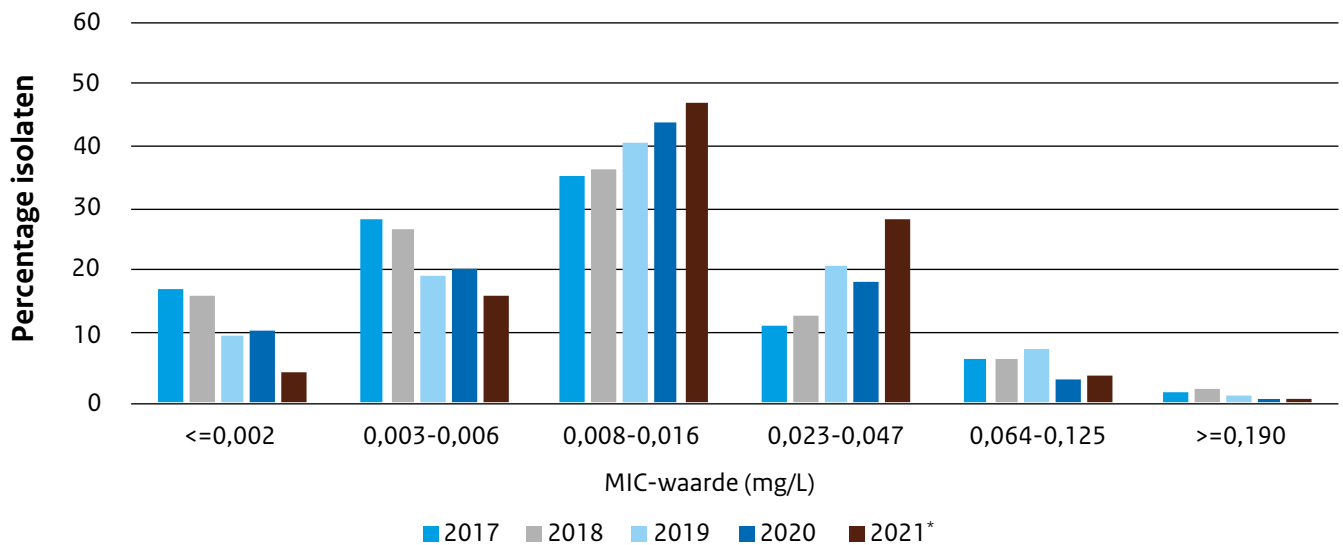


Figuur 6: MIC-curve voor ceftriaxon, 2017-2021*

*1 januari t/m 30 juni 2021

Cefotaxim

De resistentie tegen cefotaxim is vanaf 2012 langzaam gedaald van 3,2% naar 0,2% in de eerste helft van 2021 (figuur 5). Maar in MIC-curve van cefotaxim is wel een verschuiving te zien in de verdeling van MIC-waarden. Het percentage zeer gevoelige isolaten neemt af, het percentage isolaten met een MIC tussen de 0,008 en 0,047 neemt toe. Het percentage resistente isolaten (MIC >= 0,190) neemt wel af (figuur 7).

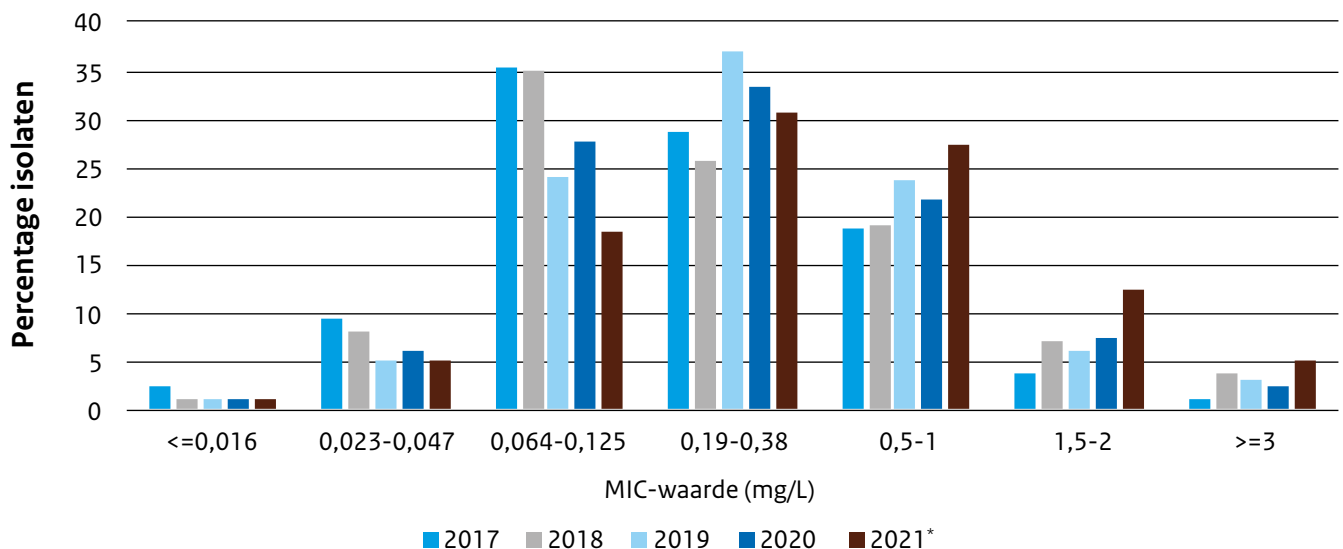


Figuur 7: MIC-curve voor cefotaxim, 2017-2021*

*1 januari t/m 30 juni 2021

Azitromycine

In 2018 steeg de resistentie tegen azitromycine van 2,1% in 2012 naar 10,8%. In 2019 en 2020 bleef het niveau gelijk en in de eerste helft van 2021 steeg de resistentie naar 17,4% (figuur 5). Ook in de MIC-curve is de toenemende resistentie te zien, waarbij de verdeling van de isolaten steeds meer richting hogere MIC-waarden verschuift. Het aantal isolaten met een MIC-waarde die rond de epidemiologische afkapwaarde voor resistentie liggen (MIC > 1), stijgt het meest. Maar ook het aantal isolaten met een MIC-waarde van 3 of hoger, neemt toe (figuur 8).

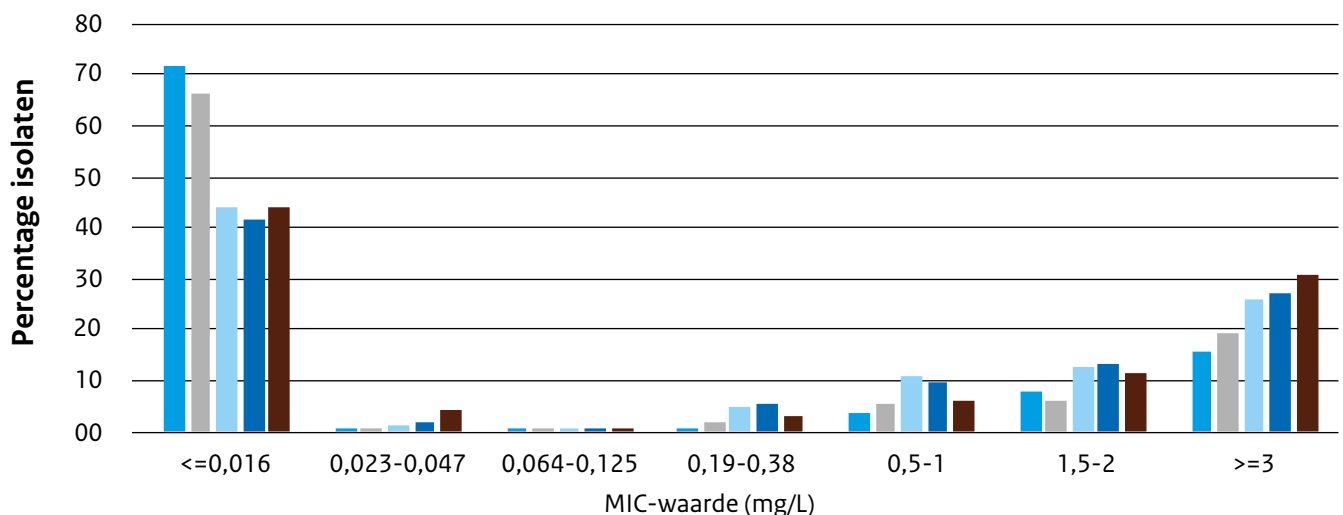


Figuur 8: MIC-curve voor azitromycine, 2017-2021*

*1 januari t/m 30 juni 2021

Ciprofloxacin

In de periode 2012-2018 was de resistentie tegen ciprofloxacin rond de 30%. Daarna nam het toe tot 52% in de eerste helft van 2021 (figuur 5). De MIC-curve voor ciprofloxacin verschilt sterk van die van de andere 3 antibiotica. Er is een duidelijke tweedeling te zien tussen de isolaten die niet en die wel resistent zijn (afkapwaarde MIC >0,064). In lijn met de trends in figuur 5 nam het percentage niet resistente isolaten af in 2019 en stijgt het percentage isolaten met een hoge MIC-waarde (figuur 9).



Figuur 9: MIC-curve voor ciprofloxacin, 2017-2021*

*1 januari t/m 30 juni 2021

Test of Cure

In 2020 kregen de CSG's vanuit GRAS het advies om bij hun patiënten met gonorrhoe in de keel ook een *test of cure* (TOC) te doen. Zij kunnen de TOC-uitslagen sinds 2021 melden in GRAS.

In de eerste helft van 2021 werden 27 TOC's gemeld: 21 keer werd alleen de keel getest, 2 keer alleen de anus en 4 keer een combinatie van de keel en andere lichaamsdelen. Eén patiënt had een positieve keel TOC. Deze patiënt kwam 2 weken later opnieuw voor een TOC. Die bleek negatief. Bij hem/haar werd geen kweekonderzoek gedaan en er zijn daarom geen gevoeligheidsbepalingen beschikbaar.

Pilotstudie om GRAS te verbeteren

Uit de GRAS-resultaten blijkt dat het uitvoeren van kweekonderzoek sterk afhangt van de lichaamslocatie van gonorrhoe. Daarom is het RIVM in 2020 een onderzoek gestart om te onderzoeken welke mogelijkheden er zijn om het aantal (extragenitale) gevoeligheidsbepalingen in GRAS te verhogen. Alle deelnemende CSG's ontvingen een vragenlijst over hoe GRAS door hen wordt uitgevoerd en wat hun beleid is voor het uitvoeren van extragenitale kweekonderzoeken. De meest genoemde redenen waarom niet altijd extragenitale kweekonderzoeken ingezet worden waren:

- het lage slagingspercentage van extragenitale kweken;
- het is niet altijd mogelijk om kweken op tijd bij het laboratorium te krijgen;
- Er is niet genoeg aandacht voor het belang van extragenitale kweekonderzoeken;
- de financiën zijn ontoereikend om deelname aan GRAS goed te kunnen doen.

Er zijn 3 CSG's die deelnemen aan het tweede deel van het onderzoek. Dit loopt tot december 2021. Hierin wordt onderzocht of het zo veel mogelijk uitvoeren van kweekonderzoeken ook leidt tot een stijging van gevoeligheidsbepalingen. De eindresultaten worden in de loop van 2022 verwacht.

Conclusies

Er is nog geen resistentie tegen ceftriaxon gemeld in GRAS en de resistentie tegen cefotaxim is opnieuw gedaald. In de MIC-curve van deze 2 antibiotica is wel een verschuiving te zien richting verminderde gevoeligheid. Daarnaast steeg de resistentie tegen azitromycine en ciprofloxacine. De GRAS-resultaten uit de eerste helft van 2021 laten zien dat het aantal deelnemende CSG's en het aantal kweekonderzoeken, afneemt. Het percentage patiënten met een gevoeligheidsbepaling is vergelijkbaar met voorgaande jaren. Dit komt door een stijging van het percentage geslaagde kweekonderzoeken. Een mogelijke verklaring voor deze stijging is dat er minder vaak orale kweken zijn uitgevoerd in 2021, die een lager slagingspercentage hebben.

Deze trends onderschrijven de waarde van een goede surveillance van antibioticaresistentie van gonokokken. Om goed zicht te houden op gonokokkenresistentie moeten er genoeg gevoeligheidsbepalingen worden gedaan. Het is belangrijk dat er zo veel mogelijk verschillende CSG's meedoen en dat er van alle lichaamslocaties met gonorrhoe kweekonderzoeken worden uitgevoerd. Dit zorgt ervoor dat de resultaten van GRAS zo betrouwbaar mogelijk zijn. En dan is de kans om resistentie zo vroeg mogelijk op te kunnen sporen het grootst. Dit is noodzakelijk om gonorrhoe goed te kunnen blijven behandelen en om op tijd interventies in te kunnen zetten.

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

December 2021

013333

De zorg voor morgen begint vandaag