



# Gonorrhoe Richtlijn

## Samenvatting

**Verwekker:** *Neisseria gonorrhoeae* (gramnegatieve bacterie).

**Besmettingsweg:** Horizontaal (seksueel) of verticaal (moeder op kind).

**Incubatieperiode:** 2 dagen - 3 weken, gemiddeld 5 dagen.

**Besmettelijke periode:** Onduidelijk, tijdens de incubatietijd tot aan 24 uur na start behandeling.

**Maatregelen:** Bron- en contactopsporing.

**Symptomen:** Ziektebeeld afhankelijk van de locatie. Urogenitale en anogenitale infecties, faryngitis, neonatale infecties.

## Versiebeheer

Vastgesteld LOI-seksuele gezondheid: januari 2020

### Wijzigingen:

- Juli 2019: de richtlijn is begin 2019 aangepast naar de laatste versie van de [Multidisciplinaire Richtlijn soa's](#) (februari 2019). Deze update is goed bevonden door de redactieraad seksuele gezondheid op 28 februari 2019 en vervolgens online gepubliceerd in juli 2019. (Vaststelling door LOI-seksuele gezondheid volgde op 28 januari 2020.)

## Ziekte & Besmettelijkheid

### Verwekker

De bacterie *Neisseria gonorrhoeae* (Ng) is een gramnegatieve, niet-beweeglijke en niet-sporenvormende diplokok. In Nederland varieerde de resistentie tegen penicilline de afgelopen jaren tussen de 10 en 20% (onder andere wegens penicillinase-vormende gonokokkenstammen (PVG)) (Van den Broek 2016). Resistentie tegen tetracycline en chinolonen was hoger en lag > 30%. Resistentie tegen derdegeneratiecefalosporines is nog zeldzaam, al zijn in diverse landen al patiënten met klinisch resistente derde generatie cefalosporines beschreven (de Vries 2009, Monfort 2009, Koedijk 2010, Vriend 2011, Ison 2010; Unemo 2010; Unemo 2011; Unemo 2012). De afgelopen jaren zijn er echter, behalve sporadische infecties met dergelijke resistente Ng, geen meldingen geweest van uitbraken of verdere verspreiding. In Nederland zijn nog geen goed gedocumenteerde stammen met resistentie tegen ceftriaxon gekweekt. Desalniettemin bestaat er een reëel risico dat in de toekomst ook deze groep antibiotica niet meer als eerste keus kan worden ingezet. Bij gebrek aan andere effectieve antibiotica die in een eenmalige dosering per os of i.m. gegeven kunnen worden, bestaat er een dreiging voor lastig te behandelen gonorrhoe, zeker in de public-healthsetting.

### Pathogenese

Gonokokken invaderen epitheelcellen van slijmvliezen waarmee ze in contact komen. De pili van de gonokok bewerkstelligen aanhechting aan slijmvliezen van de tractus urogenitalis (vaak urethra- of cervixslijmvlies) gevolgd door opname van gonokokken in epitheelcellen. De primaire

infectie kan ook in proctum of farynx plaatsvinden.

Gonokokken vermenigvuldigen zich vervolgens intracellulair. Na ongeveer 2 à 3 dagen komen de bacteriën vrij in de submucosale weefsels. Op de plaats van de infectie verzamelen zich polymorfonucleaire granulocyten, wat kan leiden tot kleine abscessen in de submucosa, met exsudaat en pusvorming. In sommige gevallen kan de bacterie zich direct of via de bloedbaan verplaatsen naar andere delen van het lichaam en aldus complicaties veroorzaken.

## Incubatieperiode

Meestal 2 dagen tot 3 weken (gemiddeld 5 dagen) (Korenromp 2002).

De maximale incubatietijd beschreven bij de man is 57 dagen (95% van de mannen ontwikkelt symptomen binnen 21 dagen), bij de vrouw tot 180 dagen na een risicocontact (Sherrard 1996, Nielsen 1975).

## Ziekteverschijnselen

Bij de vrouw: bij een groot deel (30-60%) van vrouwen met urogenitale gonorroe en bij de meerderheid van orofaryngeale en rectale gonorroe (70-90%) blijft de infectie asymptomatisch (Morris 2006).

Als er bij de vrouw klachten optreden, gaat het meestal om een toegenomen hoeveelheid vaginale afscheiding. Andere verschijnselen zijn tussentijds bloedverlies, pijn en branderigheid bij het plassen (dysurie). Complicaties bij de vrouw zijn bartholinitis en pelvic inflammatory disease (PID).

PID is de meest voorkomende complicatie van onbehandelde urogenitale gonorroe. PID is een verzamelnaam van infecties in het kleine bekken, zoals endometritis, salpingitis, tuba-ovarieel abces en zelfs peritonitis. Salpingitis komt voor bij ongeveer 10% van de vrouwen met een onbehandelde gonorroe. Vrouwen met PID kunnen klagen over pijn in de onderbuik, abnormale vaginale afscheiding, koorts en onregelmatige menstruaties. PID, vooral de non-gonorroïsche PID, kan ook asymptomatisch verlopen en in een aantal gevallen op langere termijn leiden tot complicaties, zoals onvruchtbaarheid en buitenbaarmoederlijke zwangerschappen. In Nederland wordt het merendeel van de PID veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis* en/of door een combinatie van aerobe en anaerobe bacteriën.

Bij de man: circa 10% van de urogenitale infecties bij de man verloopt asymptomatisch (Jungmann 2004, Kent 2005). Bij rectale infecties kan dit oplopen tot 85% (Ken 2005).

Urethritisklachten staan op de voorgrond en ontstaan meestal binnen enkele dagen na de transmissie. De klachten bestaan uit een branderig gevoel, pijn bij het plassen en een veelal pussige (geelgroene) afscheiding, die gering maar ook heel hevig kan zijn ('druiper').

Complicaties bij de man kunnen zijn epididymitis, prostatitis en (bij chronische urethrale infectie) urethrale stricturen.

Symptomen van anale infectie kunnen zijn irritatie, jeuk en soms slijmerige afscheiding, diarree, obstipatie en loze aandrang bij het defeceren. Bij infectie van de keel is meestal sprake van geen of weinig uitgesproken klachten. Soms is er sprake van purulente faryngitis (Bro-Jorgensen 1973).

Zowel bij de man als bij de vrouw komt het een enkele keer voor dat de gonokokken in de bloedbaan terecht komen (bacteriëmie) en een gegeneraliseerde infectie veroorzaken. De gonokokken komen dan op andere plaatsen in het lichaam terecht en veroorzaken daar een ontsteking. Voorbeelden hiervan zijn een septische artritis, bijvoorbeeld in de knie, een zeer pijnlijke (meestal verspringende) polyartralgie in extremiteiten, sepsis, endocarditis en meningitis.

Wanneer *N. gonorrhoeae* in het oog terechtkomt, kan een purulente conjunctivitis ontstaan. Dit komt voor bij volwassenen wanneer geïnfecteerd materiaal (o.a. sperma) direct op het gezicht komt, of na overdracht via de handen.

Een andere ernstige, maar zeldzame complicatie van gonorroe is perihepatitis, een ontsteking van het leverkapsel die voornamelijk bij vrouwen voorkomt. Deze complicatie gaat gepaard met pijn in de rechterbovenbuik, koorts en verhoogde leverenzymen in het bloed.

Het natuurlijk beloop van gonorroe is doorgaans zelflimiterend: de urethritis bij mannen geneest doorgaans spontaan in enkele weken en asymptomatische infecties bij vrouwen worden ook spontaan geklaard. De voornaamste klinische redenen voor antibiotische behandeling zijn de klachten bij urethritis en bij proctitis en de mogelijke complicaties, met name PID, maar ook artritis. Daarnaast bestaat er een duidelijk belang voor de volksgezondheid om ook asymptomatische infecties te behandelen en zo transmissie te voorkomen.

Tabel 1. Ziekteverschijnselen man (Bignell 2011).

Ziekteverschijnselen man	
urethraal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 90-95% symptomatisch</li> <li>• &gt; 80% heeft urethrale afscheiding en/of dysurie (&gt;50%)</li> </ul>
faryngeaal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 90% asymptomatisch</li> </ul>
anorectaal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 85% asymptomatisch</li> <li>• anale slijmerige afscheiding bij 12% en/of anale pijn/ongemak bij 7%</li> <li>• ook jeuk en irritatie kunnen voorkomen</li> </ul>
complicaties	<ul style="list-style-type: none"> <li>• transluminale verspreiding kan epididymo-orchitis of prostatitis veroorzaken</li> <li>• urethrale stricturen bij chronische urethrale infectie</li> <li>• zeldzaam hematogene dissematie</li> </ul>

Tabel 2. Ziekteverschijnselen vrouw (Bignell 2011).

Ziekteverschijnselen vrouw	
urethraal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• endocervix infecties meestal asymptomatisch</li> <li>• meer of veranderde vaginale afscheiding bij 50%</li> <li>• urethraal geeft dysurie bij 12 %</li> <li>• zelden tussentijds bloedverlies of menorrhagie</li> </ul>
faryngeaal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 90% asymptomatisch</li> </ul>
anorectaal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 85% asymptomatisch</li> </ul> <p>Zie verder bij man</p>

Ziekteverschijnselen vrouw	
complicaties	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PID</li> <li>• bartholinitis</li> <li>• perihepatitis</li> <li>• zeldzaam hematogene verspreiding</li> </ul>

### Gonorroefinfecties bij neonaten

Bij pasgeborenen kan een gonokokkenconjunctivitis ontstaan wanneer de moeder een infectie heeft. Deze conjunctivitis ontstaat meestal binnen 3 dagen na geboorte. Ook hier is onbehandeld het beeld snel progressief tot een keratitis met ulcus en perforatie tot gevolg.

### Natuurlijke immuniteit

Een eerdere infectie resulteert niet in bescherming tegen herinfectie met *N. gonorrhoeae*. Lokale antistoffen tegen *N. gonorrhoeae* zijn wel gevonden in het slijmvliesepitheel, waardoor aanhechting van gonokokken mogelijk wordt verhinderd, maar de antistoffen verdwijnen zodra de infectie is verdwenen. Systemische antistoffen worden ook gevonden, maar deze blijken niet of slechts tijdelijk en partieel tegen herinfectie te beschermen. Infecties met gonokokken zijn vaak lokaal, maar sommige stammen kunnen een gegeneraliseerde infectie veroorzaken. Ook deze gegeneraliseerde infecties resulteren niet in blijvende bescherming en immuniteit.

### Reservoir

De mens.

### Besmettingsweg

- Seksueel contact (horizontale transmissie)
- Moeder op kind (verticale transmissie)

#### Seksueel contact

De belangrijkste verspreidingsweg is onbeschermd contact waarbij slijmvliezen met elkaar in aanraking komen (horizontale transmissie), te weten contact tussen penis-vagina (genito-genitaal) en penis-anus (genito-anaal). De besmetting kan zowel via insertief als receptief contact plaatsvinden. Anale infectie met gonorroefinfectie kan ook ontstaan door geïnfecteerde genitale secreta en hoeft niet altijd door anale seks te worden veroorzaakt. Ook is de verspreiding via de handen (bij vingers en aftrekken) mogelijk. Bij orogeenitaal contact is eveneens transmissie mogelijk.

Door overbrenging via de vingers of door sperma in het gelaat kan ook conjunctivitis ontstaan.

#### Besmetting van moeder op kind

Tijdens de vaginale baring kan het kind worden geïnfecteerd. Meestal gaat het dan om een conjunctivitis gonorrhoeica.

*N. gonorrhoeae* infecteert in de meeste gevallen eerst het epitheel van de tractus urogenitalis. Primaire infectie van het rectum, de keel en bij perinatale transmissie de ogen van de pasgeborene, komt minder frequent voor.

### Besmettelijke periode

Gonorroefinfectie is tijdens de incubatietijd, tijdens de klinische fase en bij een asymptomatische infectie besmettelijk. Zie [Incubatieperiode](#). De besmettelijkheid is voorbij 24 uur na behandeling met antibiotica waarvoor de stam gevoelig is. Zie verder [Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten](#)

Het is onduidelijk of de mate van besmettelijkheid bij een asymptomatische infectie anders is dan bij een infectie waarbij zich wel klachten voordoen.

## Besmettelijkheid

De transmissiekans is afhankelijk van de plaats van infectie en van het aantal seksuele contacten met de besmette sekspartner, maar is bij gonorrhoe over het algemeen hoog. (Lycke 1980)

De transmissiekans bij een eenmalig onbeschermd vaginaal seksueel contact wordt van vrouw naar man geschat op 20-30% en van man naar vrouw op 50-90% (Lin 1998). Bij meer seksuele contacten met dezelfde partner zullen deze kansen toenemen tot ongeveer 50% bij vrouw naar man en 90% bij man naar vrouw. Voor mannen die seks hebben met mannen (MSM) werd het risico van urethraal naar rectaal op 80% geschat, van urethraal naar farynx op 60%. Van rectaal naar urethra werd uitgegaan van 2% risico, van farynx naar urethra 8% (Hui 2015). Buiten het lichaam is de bacterie slechts kort levensvatbaar, onder andere door de grote gevoeligheid voor uitdroging. Dit is van belang bij het transport van voor kweek aangeboden materialen.

## Diagnostiek

### Microbiologische diagnostiek

#### Nucleïnezuur amplificatietest (NAAT)

NAAT van de eerstestraalsurine is de eerste keus om urogenitale gonorrhoe bij de man uit te sluiten. Bij voorkeur heeft de man minimaal één uur daarvoor niet geplast. Als alternatief kan gekozen worden voor NAAT van een urethra-uitstrijk. De tweede keus is een kweek van een urethra-uitstrijk. Bij MSM dient routinematig op 3 locaties getest te worden (urethra, orofarynx en rectaal).

Bij de vrouw is de eerste keus NAAT van hetzij de cervix plus de urethra (swab door onderzoeker), hetzij van een diepvaginale wattenstok (zelfswab). In een vergelijking bleek dat de sensitiviteit van de diepvaginale wattenstok voor *N. gonorrhoeae* 100% was terwijl die van de endocervixswab 95% bedroeg (Fang 2008). Schachter et al. (2005) vinden een sensitiviteit van 96% bij beide materialen. De tweede keus bij vrouwen is een kweek of een NAAT van eerstestraalsurine. Bij zwangeren met verdenking op gonorrhoe en bij patiënten met PID dient altijd een diepvaginale swab of cervixuitstrijk afgenomen te worden voor een NAAT. Bij vrouwen wordt diagnostiek op eerstestraalsurine als minder sensitief beschouwd en dus ontraden (Bignell 2011, Cook 2005).

Bij blootstelling (passief anale en/of orale seks) en/of klachten wordt zowel bij mannen als bij vrouwen een uitstrijk van keel en/of proctum en/of conjunctiva voor NAAT afgenomen. De tweede keus is een kweek.

De sensitiviteit van de NAAT is hoger dan van de kweek, waarbij het wel uitmaakt welke NAAT op welk materiaal wordt gebruikt (Luyt 2005, Schachter 2008). De specificiteit van de huidige generatie NAAT is zeer hoog en benadert voor sommige NAAT-testen de 100% (Masek 2009, Maze 2011). Bij aanhoudende klachten na behandeling is het opnieuw afnemen van een NAAT in de eerste 2 weken na behandeling niet zinvol, omdat met name DNA nog steeds aanwezig kan zijn, zonder dat dit uitsluitel geeft over al dan niet persisteren van de infectie. Voor specifieke NAAT-testen kan dit afwijken; raadpleeg hiervoor eventueel de arts-microbioloog van het laboratorium. Doorgaans zijn NAAT's voor proctum- en keeluitstrijken niet door de producent gevalideerd, maar ook hier kan de specificiteit van de testen hoog zijn. Het is de verantwoordelijkheid van het laboratorium dat de test uitvoert, om te valideren of een confirmatietest na een door het betreffende laboratorium uitgevoerde NAAT nog noodzakelijk is. Schachter et al. (2008) beschrijven een specificiteit van de StrandDisplacement Assay (BD) en de Aptima Combo 2 (Genprobe) voor deze materialen van meer dan 99%. Ook bij een specificiteit van meer dan 99% kunnen toch fout-positieve resultaten voorkomen. Bij een lage a-priorikans en grote consequenties van een positief testresultaat (bijvoorbeeld bij verdenking op seksueel misbruik bij kinderen) dient overleg plaats te vinden met de arts- microbioloog over confirmatiediagnostiek.

Omdat de transmissieroutes en de klinische symptomen van gonorrhoe en Chlamydia-infectie vergelijkbaar zijn en Chlamydia bovendien vaker voorkomt wordt naast gonorrhoe-diagnostiek ook diagnostiek op Chlamydia (middels NAAT) geadviseerd.

### **Kweek (plus resistentiebepaling)**

Een kweek op *N. gonorrhoeae* met resistentiebepaling dient in elk geval te worden verricht bij aanhoudende klachten na behandeling. Daarnaast moet altijd gekweekt worden wanneer om welke reden dan ook gekozen wordt voor een andere therapie dan ceftriaxon, omdat resistentie voor andere antibiotica geregeld waargenomen wordt. In Nederland bestaat een [continue landelijke resistentie-surveillance \(GRAS\)](#). Ruim 80% van de soacentra participeerde in 2015 in GRAS. In het licht van de toenemende frequentie van voor derdegeneratiecephalosporine verminderd gevoelige *N. gonorrhoeae*-stammen en van de dreigende introductie van resistente stammen (zie [Verwekker](#) en [Voorkomen in Nederland](#)) wordt in deze centra geadviseerd bij elke patiënt met door NAAT aangetoonde gonorrhoe kweken in te zetten voor een resistentiebepaling. Dit geldt met name voor hoogrisicopatiënten, zoals MSM, swingers, sekswerkers, klanten van sekswerkers en heteroseksuelen met wisselende partners.

Hoewel het aantal gonorrhoe-diagnoses in de soacentra de afgelopen jaren is gestegen tot bijna 5400 in 2015, is het aantal infecties met een resistentiepatroon stabiel gebleven op circa 1500 diagnoses per jaar, minder dan 30% van alle gediagnosticeerde gonorrhoe (Van den Broek, 2016). Essentieel is dat het afgenomen materiaal bij kamertemperatuur getransporteerd en bewaard wordt en binnen 6 uur in het microbiologisch laboratorium wordt verwerkt, omdat bij langere transporttijden de gevoeligheid van de kweek drastisch afneemt. (Mandell, 2015). Bij aanhoudende klachten na behandeling is het opnieuw afnemen van een NAAT in de eerste 2 weken na behandeling niet zinvol, omdat vooral DNA nog steeds aanwezig kan zijn, zonder dat dit uitsluitel geeft over al dan niet persisteren van de infectie (Hjelmevoll 2012). Voor specifieke NAAT's kan dit afwijken, raadpleeg eventueel de arts-microbioloog van het laboratorium.

### **Grampreparaat (alleen bij mannen, sneldiagnostiek)**

Grampreparaat of methyleenblauwkleuring van urine of urethraswab bij mannen met urethraal écoulement toont intracellulaire (gramnegatieve) diplokokken in neutrofiële granulocyten en heeft in dergelijke gevallen een goede sensitiviteit. Bij vrouwen heeft het directe preparaat van cervicale of vaginale materialen een geringe sensitiviteit en ook de specificiteit is lager voor de diagnostiek van gonorrhoe. Het gebruik ervan wordt daarom afgeraden bij vrouwen. Ook bij anale secreten hebben gram- en methyleenblauwpreparaten een geringe sensitiviteit en specificiteit. Bij gedissemineerde gonorrhoe is kweek en/of NAAT van pustels, bloed, synoviale vloeistof of liquor geïndiceerd.

Wanneer men bij een persoon gonorrhoe wil uitsluiten na een risicocontact, moet men rekening houden met de incubatietijd; in deze windowperiode is een vals-negatieve uitslag mogelijk. Het is onbekend of na een contact de NAAT voor *N. gonorrhoeae* positief wordt voordat er klachten ontstaan. Een andere vraag is hoe lang gonorrhoe asymptomatisch kan persisteren met positieve testen. Voor de praktijk geldt: wanneer het risicocontact langer geleden is en de persoon nog geen klachten heeft, is het zinvol om tot 2 maanden na dit contact te testen op asymptomatische urogenitale gonorrhoe bij mannen en tot 6 maanden na het risicocontact op asymptomatische urogenitale gonorrhoe bij vrouwen en op orofaryngeale en rectale gonorrhoe.

Serologische bepalingen bij de diagnostiek van een infectie met *N. gonorrhoeae* zijn niet zinvol.

Er zijn (onder andere via internet) ook commerciële zelf-/sneltesten beschikbaar die thuis kunnen worden afgenomen en dan óf naar een erkend laboratorium moeten worden gestuurd voor diagnostiek (thuisafnametesten) óf direct thuis kunnen worden afgelezen (zelftesten). De betrouwbaarheid hiervan is vooralsnog onvoldoende gevalideerd. Soa Aids Nederland werkt aan een publiek toegankelijke testwijzer waarbij zowel soathuisafnametesten als soazelftesten tegen een vaste set criteria worden getoetst.

## Overige diagnostiek

Er zijn geen andere zinvolle testen behulpzaam bij het stellen van de diagnose.

## Risicogroepen

### Verhoogde kans op infectie

- Personen met wisselende onbeschermd seksuele contacten;
- mannen die seks hebben met mannen (MSM);
- migranten;
- sekswerkers en klanten van sekswerkers.

Daarnaast pasgeborenen van wie de moeder gonorrhoe heeft.

### Verhoogde kans op ernstig beloop

Bij instrumentele intra-uteriene ingrepen, waarbij de cervixbarrière wordt doorbroken (abortus, plaatsing van een spiraaltje), is het risico verhoogd op het opstijgen van een cervicale *N. gonorrhoeae*-infectie en complicaties.

### Verhoogd risico bij zwangerschap

Infectie tijdens de zwangerschap kan resulteren in een septische abortus, chorioamnionitis, te vroeg gebroken vliezen en postpartumendometritis.

Bij een pasgeborene kan conjunctivitis gonorrhoeica optreden. Onbehandeld kan dit leiden tot blindheid.

## **Epidemiologie**

### **Verspreiding in de wereld**

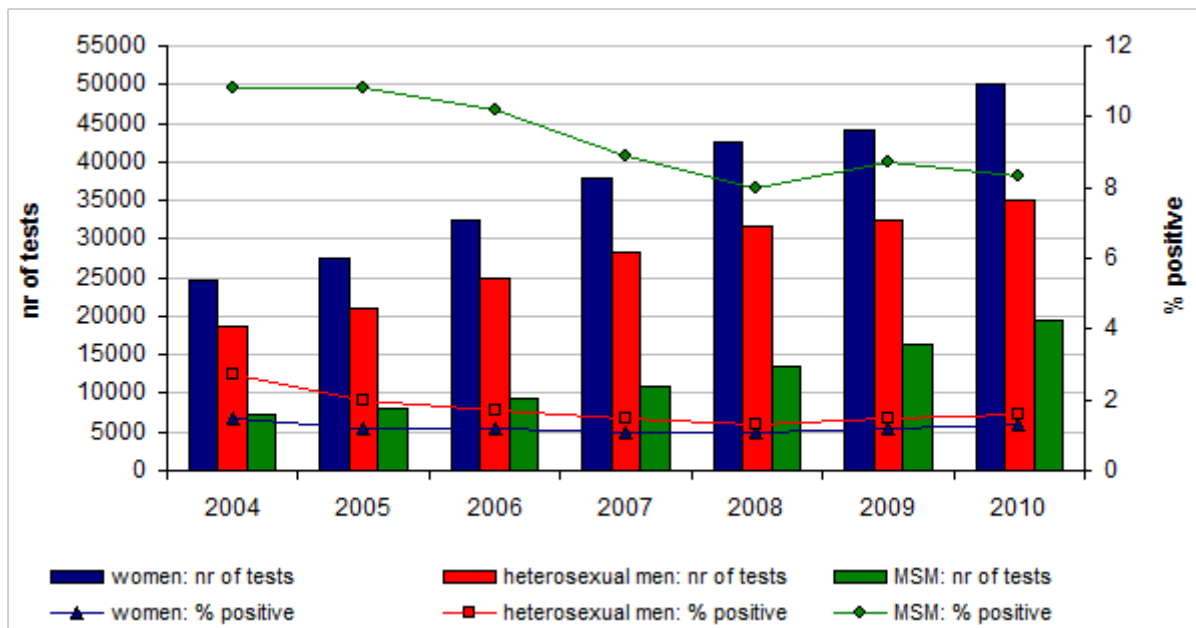
Van de jaarlijks 357 miljoen nieuwgevonden soa-infecties betreffen 87 miljoen gevallen van gonorrhoe (WHO, 2016). In 2013 werden in Europa 53.000 infecties gerapporteerd aan ECDC (waarvan 60% door het Verenigd Koninkrijk waar gonorrhoe meldingsplichtig is). Gonorrhoe werd in Europa 3 keer zo vaak bij mannen gediagnosticeerd. Bijna de helft van alle Europese infecties werd bij MSM gevonden. Na een afname tot 2008 is het aantal nieuwe diagnoses tot 2013 met 79% gestegen. Die stijging hangt overigens ook deels samen met een toename van het aantal testen bij hoogrisicogroepen. De resistentie tegen cefixime in Europa blijft stabiel terwijl resistentie tegen ceftriaxon vooralsnog uiterst zeldzaam blijft. Het aantal ceftriaxonresistente isolaten in Europa was 10 in 2011, 3 in 2012, en 7 in 2013, op een jaarlijks getest aantal van rond de 2000 monsters (ECDC, 2015). Er is ook daarna geen toename meer van resistentie tegen ceftriaxon gemeld, maar de rapportage van latere jaren is nog niet definitief.

### **Voorkomen in Nederland**

Naast de bijna 5400 gonorrhoe-infecties die inmiddels jaarlijks bij de soacentra worden opgespoord, worden jaarlijks naar schatting 6000-7000 gonorrhoe-infecties door huisartsen gevonden (Van den Broek 2016).

Van 1984-1994 is in Nederland het aantal nieuwe gevallen van gonorrhoe sterk gedaald. Dit wordt wel in verband gebracht met een verandering van het seksueel gedrag ten gevolge van de hiv-epidemie (Cairo 2001). Na 1994 stabiliseerde de incidentie zich gedurende een aantal jaren op een lager niveau. De aantallen infecties die gevonden worden bij de soacentra nemen sinds 1999 jaarlijks toe, mede door het versterkte testbeleid. Vanaf 2004 is er een lichte daling van het aantal gonorrhoe-diagnoses te zien binnen de soacentra, maar net als in de rest van Europa steeg het aantal gevallen weer sinds 2008. Net als in de rest van Europa wordt ook in Nederland gonorrhoe vaker bij mannen vastgesteld. De verhouding man- vrouw is ongeveer 4:1, vooral door de hoge frequentie bij MSM. In 2015 werd 68% van de in totaal 5391 diagnoses in de soacentra gesteld bij mannen die seks hebben met mannen. (van den Broek 2016) Bij MSM steeg zowel het absolute aantal opgespoorde gevallen van gonorrhoe als het percentage positieve testen in de periode 2008--2015.





Figuur 1. Voorkomen gonorrhoe in Nederland. Het aantal testen (staafdiagrammen) en percentage positieve testen (punten) voor gonorrhoe in verschillende risicogroepen die de soapolieklinieken bezochten, periode 2005-2010. Bron: RIVM 2011.

Zie voor actuele informatie over het voorkomen van gonorrhoe-infecties in Nederland:

- [Gonorrhoe \(RIVM.nl\)](#)

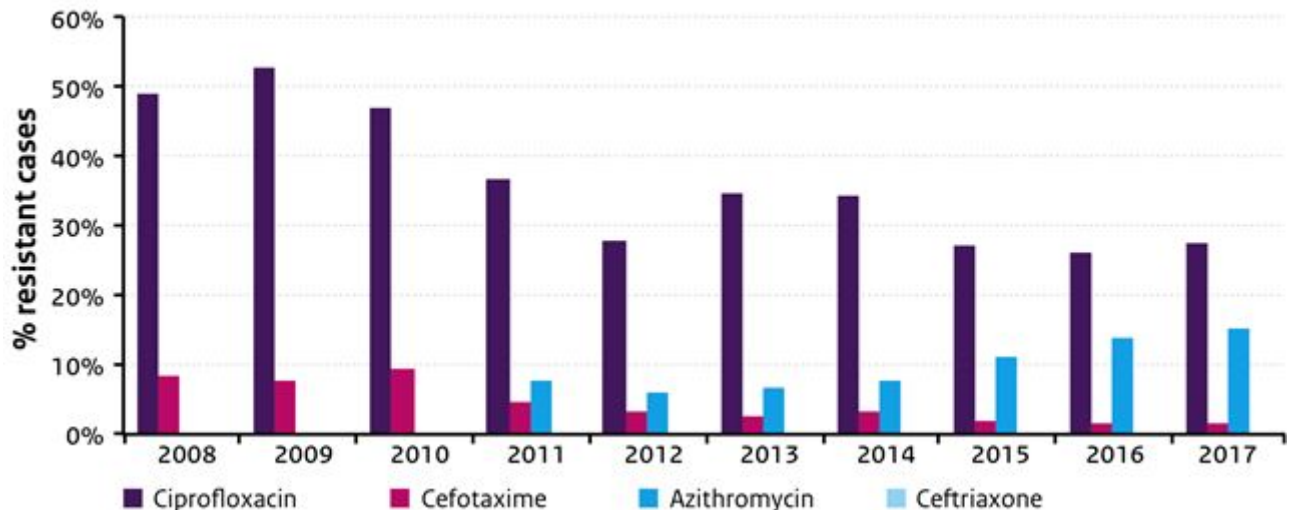
### Resistentieontwikkeling in Nederland

Tot nu toe wist Ng na kortere of langere tijd resistentie te ontwikkelen tegen alle gebruikte antibiotica (Koedijk, 2010; Peerbooms, 2001; Van Dam, 2014). Daarom is het zeer wel mogelijk dat het slechts een kwestie van tijd is eer ook resistentie tegen het enige nog empirisch effectief te gebruiken middel (ceftriaxon) ontstaat (ECDC, 2015; Unemo, 2012; Ohnishi, 2011).

In Nederland wordt resistentieontwikkeling sinds 2006 systematisch in kaart gebracht bij de soapolieklinieken via GRAS (Hofstraat 2016). Hieruit blijkt dat er in Nederland nog geen resistentie tegen ceftriaxon is vastgesteld, al worden er wel minder gevoelige stammen aangetroffen.

Therapiefalen na gebruik van derdegeneratiecefalosporines is in Nederland nog niet gerapporteerd, echter in Europa wel al in Engeland, Frankrijk, Oostenrijk, Noorwegen en Zweden (Unemo 2010, Ison 2011, Unemo 2011a en 2011b, Unemo 2012). De resistentie tegen ciprofloxacine die in Nederland in 2009 rond de 50% lag is inmiddels gedaald tot rond de 25%. Resistentie tegen azitromycine stijgt geleidelijk (figuur 1).

Zolang er geen alternatief middel beschikbaar is, is vroegopsporing van eventuele verminderd gevoelige en resistente stammen essentieel om verspreiding te voorkomen en tijd te winnen. Het ontbreken van kweken is met name een risico bij asymptomatische infecties bij hoogrisicopatiënten. Faryngale infecties geven het hoogste risico op resistentievorming (Weinstock, 2009; Tapsall, 2009; Unemo, 2010; Unemo, 2011; Unemo, 2012; Chen, 2013; Read, 2013; Golparian, 2014). Asymptomatische NAAT-positieve patiënten komen niet altijd terug en bij diegenen die enige tijd na een positieve NAAT wel terugkomen, is de kans op een positieve kweek kleiner.



Figuur -1. Resistentie van gonokokken, gekweekt in Nederland, voor verschillende antibiotica, met gebruik van de EUCAST-grenswaarden 2008-2017. De gevoeligheid voor ceftriaxon en azithromycine wordt getest sinds 2011. Bron: Sexually transmitted Infections in the Netherlands in 2017 (RIVM, 2018).

## Preventie Immunisatie

Een vaccin tegen gonorrhoe is niet beschikbaar.

### Algemene preventieve maatregelen

Vermijden van onveilig seksueel contact ofwel vermijden dat geïnfecteerd urethraal, vaginaal, rectaal of faryngeaal vocht van de ene partner in aanraking komt met het slijmvlies van de andere partner. Seksuele overdracht van gonorrhoe kan sterk worden verminderd door het gebruik van condoms en/of beflapjes. Verschillende factoren kunnen van invloed zijn op het al dan niet gebruiken van een condoom (attitude, gedrag, vaardigheden). Het is van belang om deze te bespreken tijdens counseling.

### Desinfectie

Conform de richtlijn [Reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg](#).

## Maatregelen Meldingsplicht

Voor individuele gonorrhoe infecties bestaat geen meldingsplicht. Voor alle artsen geldt een meldplicht aan de GGD als zij een voor hun praktijk ongewoon aantal gevallen van gonorrhoe vaststellen, als die een gevaar vormen voor de volksgezondheid (Wet Publieke Gezondheid, Hfdst V paragraaf 2, Artikel 21.3).

## **Inschakelen van andere instanties**

Ter ondersteuning van bron en contactopsporing kan een beroep op de lokale GGD worden gedaan.

## **Bronopsporing**

Vaak niet is vast te stellen wie de uiteindelijke infectiebron is geweest. Daarom wordt in de soabestrijding niet meer gesproken van bronopsporing, maar van partnerwaarschuwing en contactonderzoek.

## **Contactonderzoek**

Zie voor dit onderdeel tevens het [draaiboek Partnermanagement](#).

Indien alleen een waarschijnlijkheidsdiagnose gesteld is, maar er wel met behandeling wordt begonnen, moet worden aangeraden wel de huidige partner(s), maar nog niet de vorige partner(s) te waarschuwen en daarmee te wachten tot de definitieve diagnose bekend is. Als duidelijk is dat de infectie al langer bestaat, wordt zo mogelijk verder teruggegaan in de tijd.

Bij een man met symptomatische gonorrhoe vindt partnerwaarschuwing plaats van alle seksuele partners in de 4-6 weken voorafgaand aan de klachten. Bij asymptomatische gonorrhoe en bij vrouwen worden alle sekspartners tot 6 maanden terug gewaarschuwd. Het meegeven (en toelichten hoe te gebruiken) van zogenaamde contactstroken en schriftelijk informatiemateriaal kan ondersteunend zijn bij het waarschuwen van partner(s).

Indien uit een patiënt een ceftriaxonresistent *N. gonorrhoeae*-isolaat wordt gekweekt ligt er een grote verantwoordelijkheid bij behandelaars en public-healthofficials om zorg te dragen voor een optimale opsporing van risicocontacten, zodat bij hen diagnostiek en eventueel behandeling plaats kan vinden. Een ongecontroleerde uitbraak van een ceftriaxonresistente stam zou aanleiding kunnen geven tot een groot public-healthprobleem.

In een vervolgspraak kan worden nagegaan of de partner(s) gewaarschuwd zijn.

## **Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten**

Bij een adequate therapie is het risico van overdracht waarschijnlijk, maar niet geheel zeker, binnen 24 uur verdwenen. Over het algemeen wordt geadviseerd tot een week na de behandeling geen seksueel contact te hebben. Om pingponginfecties te voorkomen moet(en) ook de seksuele partner(s) onderzocht, getest en behandeld worden. Tot een week nadat cliënt en partner behandeld zijn, wordt seksueel contact afgeraden. Indien de patiënt dit advies niet op wil volgen, wordt aangeraden in elk geval een condoom (of bij beffen een beflapje) te gebruiken, ook als de partner gelijktijdig wordt behandeld.

## **Maatregelen ter preventie van recidiefinfecties en ter voorkoming van andere soa**

Het is van belang dat er zo snel mogelijk een gesprek wordt gehouden met de cliënt en voorlichting wordt gegeven over de besmettingsweg, de besmettelijke periode, de

besmettelijkheid, behandeling en preventie. Daarnaast is het belangrijk om gedragsverandering te ondersteunen door counseling. Motivational interviewing kan hierbij een goed hulpmiddel zijn.

## Wering van werk, school, kinderdagverblijf en consultatiebureau

--

## Profylaxe & Behandeling

### Profylaxe

--

### Behandeling

In de huidige CDC-, BASHH- en IUSTI-richtlijnen wordt als eerstelijns therapie een combinatie van ceftriaxon en azitromycine aanbevolen. Doordat circa 10% van alle gonokokken resistent is tegen azitromycine, is het niet verwonderlijk dat er regelmatig berichten zijn uit het buitenland van Ng die resistent zijn tegen een dergelijke eerstelijns behandeling, waarbij dan vrijwel steeds alleen gedoeld wordt op azitromycineresistentie; dubbelresistente stammen zijn nog nooit beschreven (Chisholm, 2016). In het Verenigd Koninkrijk is dit wel vastgesteld bij een heteroseksuele man na een reis naar Japan. In eerste instantie was gonorrhoe gevoelig voor azitromycine en ceftriaxon, maar na behandeling met 500 mg ceftriaxon en 1 gr azitromycine werd een dubbelresistente stam uit de farynx gekweekt. Klaring trad op na behandeling met een dubbele dosis van beide antibiotica (Fifer, 2015). Uit mathematische modellering blijkt dat bij reeds aanwezige resistentie tegen azitromycine (zoals in Nederland) het routinematig gaan voorschrijven van combinatietherapie het ontstaan van multidrugresistentie niet substantieel zal vertragen.

### Primaire behandeling

Geadviseerd wordt om behandeling te starten als één van de onderstaande diagnostische testen positief is:

- een positieve amplificatietest (NAAT);
- een positieve kweek;
- een positief grampreparaat/ methyleenblauwkleuring bij mannen (cave fout-positieve testuitslag ten gevolge van aanwezigheid van andere *Neisseriaceae*) (Leeman 1996).

Eveneens kan behandeling worden gestart na afname van materiaal voor diagnostiek bij:

- syndroommanagement (behandeling instellen op basis van klachten);
- vaste seksuele partners (met onbeschermd seksueel contact) van patiënten met gonorrhoe.
- patiënten waarbij een conjunctivitis aanwezig is met vermoeden dat de cornea is aangedaan; deze patiënten dienen tevens verwezen te worden naar een oogarts voor gespecialiseerde behandeling.

### Aanbevolen behandeling van gonorrhoe:

Bij een klinisch verdachte gonorrhoe met positief grampreparaat:

- ceftriaxon 500 mg i.m. (Bignell 2011); poeder (500 mg) voor i.m. injectie oplossen in 2 ml lidocaïnehydrochloride 10 mg/ml (1%) oplossing (pijnpreventie);
- indien Ct-infectie niet is uitgesloten: PLUS azitromycine 1000 mg p.o. eenmalig.

## Contra-indicaties:

- aangetoonde allergie voor cefalosporines of anafylactische reactie op penicilline; volgens de literatuur is het risico op kruisreacties bij cefalosporines van de derde en vierde generaties (waaronder ceftriaxon) verwaarloosbaar bij personen, die penicilline-allergie hebben (Campagna, 2012; Pichichero, 2014);
- aangetoonde ernstige allergie voor lidocaïne.

Ook bij zwangere vrouwen kan ceftriaxon worden gebruikt en in lidocaïnehydrochloride (1%) worden opgelost. Dit is in tegenstelling tot wat in sommige bijsluiters wordt geschreven. (Op basis van [informatie van het TIS](#)).

Standaard toevoegen van azithromycine wordt voor de Nederlandse situatie nu alleen geadviseerd om een eventuele chlamydia-infectie mee te behandelen.

Informatie waarom in Nederland geen combinatiebehandeling met cefalosporine en azitromycine als eerste keus plaats vindt van ongecompliceerde gonorrhoe staat uitgewerkt in de MDR SOA richtlijn hoofdstuk B2. Gonorrhoe.

Op geleide gevoeligheidsbepaling (kweek), bijvoorbeeld:

- ciprofloxacin 500 mg p.o. eenmalig;  
OF
- eventueel amoxicilline 3000 mg p.o. eenmalig.

Tweede keuze bij absolute contra-indicatie voor ceftriaxon i.m. en ontbreken van resistentiepatroon van de stam:

- azithromycine, 2000 mg p.o. eenmalig (4 tabletten van 500 mg).

Hoewel deze behandeling bewezen effectief is (Handsfield 1994), is intussen resistentie voor azithromycine en therapiefalen beschreven (Ison 2011). In Nederland lag het resistentiepercentage in 2015 rond de 10%, maar te verwachten is dat dit toeneemt. Daarnaast zijn de gastro-intestinale bijwerkingen bij deze dosering aanzienlijk groter dan na een dosering van 1 g, maar deze laatste dosering is niet bewezen effectief.

Na orale behandeling met azithromycine is een controle met NAAT 4 tot 6 weken na behandeling geïndiceerd. Indien de NAAT-controle positief is, dient er alsnog een kweek verricht te worden. Hierop kan een antibioticum geselecteerd worden waar Ng nog wel gevoelig voor zou moeten zijn.

In de meest recente IUSTI/WHO-richtlijn worden als alternatieve therapie bij ceftriaxon therapiefalen combinaties geadviseerd, er is echter op dit moment geen evidence over de effectiviteit voorhanden (ri MDR SOA 2018).

## Behandeling van kinderen

Behandeling voor gonorrhoe kan worden overwogen als er een verhoogd risico voor infectie bestaat, bijvoorbeeld bij seksueel misbruik waarbij de dader mogelijk besmet is, testen niet kunnen worden gedaan of worden geweigerd en niet wordt verwacht dat het kind terug komt voor behandeling of tijdens follow-upklachten zijn ontstaan (Woods 2005).

De behandeling van prepuberale kinderen in geval van gonorroe met vulvovaginitis bestaat uit:

- ceftriaxon 50 mg/kg i.m. eenmalig, maximaal 500 mg (zie Kinderformularium)

Bij gedissimineerde gonorroe geldt:

- ceftriaxon 50 mg/kg/24 uur i.v. gedurende 7 dagen.

Therapie bijzondere situaties (bij bewezen *N. gonorrhoeae*-infectie):

1. Faryngeale *N. gonorrhoeae*-infectie:

- ceftriaxon 500 mg i.m., eenmalig (1e keus);
- ciprofloxacin 500 mg p.o. eenmalig, als op basis van kweek chinolonen gevoelig (2e keus).

2. *N. gonorrhoeae*-infectie bij borstvoeding of zwangerschap:

- ceftriaxon 500 mg i.m., eenmalig (1e keus);
- alternatief: op geleide gevoeligheidsbepaling (kweek), bijv. amoxicilline 3 gram p.o. eenmalig (tetracycline en quinolone vermijden).

3. Anafylaxie voor penicilline (contra-indicatie voor eerste en tweede generatie cefalosporines) (Campagna, 2012; Pichichero, 2014):

- ciprofloxacin 500 mg p.o. éénmalig (alleen bij door kweek bewezen gevoeligheid);
- azitromycine 2 gram p.o. eenmalig 4 tabletten van 500 mg (met nacontrole, zie boven).

4. Ophthalmia neonatorum door *N. gonorrhoeae*-infectie:

- of ceftriaxon 50 mg/kg i.v. of i.m. (max. 125 mg) (1e keus);
- cefotaxim 100 mg/kg i.m. of i.v. (2e keus)
- als additionele behandeling erythromycine 0.5% zalf in elk oog eenmalig aanbrengen.

5. Gonokokkenconjunctivitis bij volwassenen:

- ceftriaxon 500 mg i.m. eenmalig;
- lokale ooglidhygiëne.

6. Geeneraliseerde infectie (bacteriëmie):

- ceftriaxon 1000 mg i.m. of i.v. om de 24 uur. Behandeling dient 7 dagen gecontinueerd te worden. Bij klinische verbetering en bewezen gevoeligheid voor ciprofloxacin kan overgegaan worden op ciprofloxacin 2 dd 500 mg na 48 uur.

### **Behandeling bij recidief/onderhoudsbehandeling**

Geen onderhoudsbehandeling. Behandeling bij recidief verschilt niet van eerste behandeling.

### **Nacontrole**

Controle na therapie is niet nodig indien behandeld is volgens de 1e keus standaardtherapie (ceftriaxon intramusculair).

Controle is wel geïndiceerd (zie onderbouwing in [bijlage 1](#)):

- na elke alternatieve behandeling van gonorroe en behandeling die niet conform bovenstaande richtlijn is geschied; bij persisterende klachten, (in dit geval ook kweek afnemen!);

- bij re-expositie aan onbehandelde bron (in dat geval ook testen op andere soa's).

Uit oogpunt van monitoring van optredende resistentie is er op soapolieklinieken wel een plaats voor het controleren na therapie van faryngeale gonorrhoe, omdat de behandeling daarvan minder effectief is dan de behandeling van ongecompliceerde anogenitale gonorrhoe. Er bestaat literatuur over het falen van cefixim (en ook bij cefuroxim-axetil) per os bij faryngeale gonorrhoe (Unemo 2010) zelfs over het falen van ceftriaxon 250 mg en 500 mg daarbij, terwijl 1000 mg i.v. wel effectief was (Unemo 2011a). Geadviseerd wordt bij het falen van de behandeling van faryngeale gonorrhoe met hogere doses ceftriaxon te behandelen en tests of cure te herhalen tot deze negatief worden.

De controletest dient indien NAAT-onderzoek plaatsvindt minimaal 2 weken na het beëindigen van de behandeling plaats te vinden. Kweekonderzoek met resistentiebepaling bij persisterende klachten kan al 1-2 dagen na het beëindigen van de behandeling gedaan worden.

n de behandeling plaatsvinden. Bij syndromale behandeling van gonorrhoe (op basis van evidente klachten of directe diagnostiek) wordt soms een mogelijke *Chlamydia trachomatis*-infectie wel al meebehandeld. Voorkeursbehandeling daarvoor is 1000 mg azitromycine eenmalig (zie ook de richtlijn [Chlamydia trachomatis](#)). Er is geen bewijs dat dit nuttig is bij een negatieve NAAT voor *Chlamydia trachomatis*

Als algemene richtlijn: vanaf 24 uur na einde van de behandeling is een patiënt met gonorrhoe niet meer infectieus. Daarna behoeft de patiënt geen beschermende maatregelen tegen overdracht meer te nemen. Om partnerbehandeling mogelijk te maken kan een langere periode noodzakelijk zijn.

## Historie

De verwekker *Neisseria gonorrhoeae* ofwel de gonokok werd in 1879 aangetoond door Neisser en in 1882 voor het eerst gekweekt door Leistikov. Voor de komst van antibiotica was deze soa slecht te behandelen.

## Literatuur

- Bachmann LH, Desmond RA, Stephens J, Hughes A, Hook EW 3rd. Duration of persistence of gonococcal DNA detected by ligase chain reaction in men and women following recommended therapy for uncomplicated gonorrhoea. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 3596–3601
- Bignell C, Fitzgerald M, Guideline Development Group, British Association for Sexual Health and HIV UK. UK national guideline for the management of gonorrhoea in adults, 2011. *Int J STD AIDS*. 2011 Oct;22(10):541-7.
- Bignell C, Ison C, FitzGerald M, United Kingdom National Guideline for Gonorrhoea Testing 2012 Clinical Effectiveness Group British Association of Sexual Health and HIV, 2012.
- Bro-Jorgensen A, Jensen T. Gonococcal pharyngeal infections. *Brit J Vener Dis* 1973; 49, 491-9
- Cairo I. Gegevens dermatologische SOA-poliklinieken 1991-2000. *SOA bulletin* 2001; 22(2): 4-6.
- Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. *J Emerg Med* 2012; 42: 612-620.
- Cook RL, Hutchinson SL, Ostergaard L, Braithwaite RS, Ness RB. Systemic Review: Non-invasive testing for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoea*. *Ann Intern. Med.* 2005;142:914-925.

- Fang J, Husman C, DeSilva L, Chang R, Peralta L. Evaluation of self-collected vaginal swab, first voided urine and endocervical swab specimens for the detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in adolescent females. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2008;21:355-60.
- Haimovici R, Rousset TJ. Treatment of gonococcal conjunctivitis with single-dose intramuscular ceftriaxone. *Am J Ophthalmol* 1989;107:511-4.
- Handsfield HH, Dalu ZA, Martin DH, Douglas JM Jr, McCarty JM, Schlossberg D. Multicenter trial of single-dose azithromycin vs. ceftriaxone in the treatment of uncomplicated gonorrhea. Azithromycin Gonorrhea Study Group. *Sex Transm Dis*. 1994 Mar-Apr;21(2):107-11.
- Hjelmevoll SO, Olsen ME, U J, Haaheim H, Melby KK, Moi H, Unemo M, Skogen V. Appropriate Time for Test-of-Cure when Diagnosing Gonorrhoea with a Nucleic Acid Amplification Test. *Acta Derm Venereol*. 2012; 92, 316-9.
- Hofstraat S, van Benthem B, van Dam A, Linde I. Trends en determinanten van resistentie van Neisseria gonorrhoeae in Nederland. *NVMM* 2016; 24: 69-74.
- Hui B, Fairley CK, Chen M, Grulich A, Hocking J, Prestage G, Walker S, Law M, Regan D. Oral and anal sex are key to sustaining gonorrhoea at endemic levels in MSM populations: a mathematical model. *Sex Transm Dis* 2015; 91: 365-369.
- Ison CA, Hussey J, Sankar KN, Evans J, Alexander S. Gonorrhoea treatment failures to cefixime and azithromycin in England, 2010. *Euro Surveill*. 2011;16(14):pii=19833.
- Jongen-Hermus F, Van Voorst Vader P. Serie: seksueel overdraagbare infecties. Aflevering 2: Gonorrhoe. *Soa Aids Magazine*. 2007;4(3):14-16.
- Jungmann E, Ison C, Martin IM, Fenton KA. Gonorrhoea in young heterosexuals attending urban STD clinics in Britain: a cross-sectional survey. *Int J STD AIDS* 2004;15: 243-8
- Kent CK, Chaw JK, Wong W, et al. Prevalence of rectal, urethral, and pharyngeal chlamydia and gonorrhea detected in 2 clinical settings among men who have sex with men: San Francisco, California, 2003. *Clin Infect Dis* 2005; 41:67-74
- Koedijk FDH, van Veen MG, de Neeling AJ, Linde GB, van der Sande MAB. Increasing trend in gonococcal resistance to ciprofloxacin in The Netherlands, 2006-8. *Sex Transm Infect*. 2010 Feb;86(1):41-5.
- Korenromp EL, Sudaryo MK, de Vlas SJ, Gray RH, Sewankambo NK, Serwadda D, Wawer MJ, Habbema JD. What proportion of episodes of gonorrhoea and chlamydia becomes symptomatic? *Int J STD AIDS* 2002; 13: 91-101.
- Leeman FWJ, van Voorst Vader PC van, Mulder JG, Tensen A. Besmetting met anogenitale meningokokken: SOA-bulletin 1996;17(3):18-20.
- Lin JS, Donegan SP, Heeren TC, Greenberg M, Flaherty EE, Haivanis R, Su XH, Dean D, Newhall WJ, Knapp JS, Sarafian SK, Rice RJ, Morse SA, Rice PA. Transmission of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae among men with urethritis and their female sex partners. *J Infect Dis*. 1998 Dec;178(6):1707-12.
- Lycke E, Lowhagen GB, Hallhagen G, Johansson G, Ramstedt K. The risk of transmission of genital Chlamydia trachomatis infection is less than that of genital Neisseria gonorrhoea infection. *Sex Transm Dis* 1980; 7: 6-10.
- Masek BJ, Arora N, Quinn N, Aumakhan B, Holden J, Hardick A, Agreda P, Barnes M, Gaydos CA. Performance of three nucleic acid amplification tests for detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae by use of self-collected vaginal swabs obtained via an Internet-based screening program. *J Clin Microbiol*. 2009 Jun;47(6):1663-7.
- Maze MJ, Young S, Creighton J, Anderson T, Werno A. Nucleic Acid Amplification of the opa Gene for Detection of Neisseria gonorrhoeae: Experience from a Diagnostic Laboratory. *J Clin Microbiol*. 2011 Mar;49(3):1128-9.
- Monfort L, Caro V, Devaux Z, Delannoy AS, Brisse S, Sednaoui P. First Neisseria gonorrhoeae genotyping analysis in France: identification of a strain cluster with reduced susceptibility to ceftriaxone. *J Clin Microbiol* 2009; Nov; 47 (11):3540-5.



- Morris SR, Klausner JD, Buchbinder SP, Wheeler SL, Koblin B, Coates T, Chesney M, Colfax GN. Prevalence and incidence of pharyngeal gonorrhoea in a longitudinal sample of men who have sex with men: the EXPLORE study. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1284-1289.
- [Multidisciplinaire Richtlijn soa's, versie 2018, update 2019.](#)
- Nielsen R, Søndergaard J Asymptomatic male and female gonorrhoea. *Acta Derm Venereol.* 1975;55(6):499-501.
- NVDV Richtlijn Gonorrhoe & Syndromic Management van Urethritis bij de man, juli 2006 (herziening 2012).
- Ohnishi M, Golparian D, Shimuta K, Saika T, Hoshina S, Iwasaku K, Nakayama S, Kitawaki J, Unemo M. 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 Jul;55(7):3538-45.
- Pichichero ME, Zagursky R. Penicillin and cephalosporin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112: 404-412.
- RIVM rapport 210261007. Vriend HJ, Koedijk FDH, van der Broek IVF, van Veen MG, Op de Coul ELM, van Sighem AI, Verheij RA, van der Sande MAB. Sexually transmitted infections, including HIV, in the Netherlands in 2009. 2010
- RIVM rapport 210261009. Vriend HJ, Koedijk FDH, van der Broek IVF, van Veen MG, Op de Coul ELM, van Sighem AI, Verheij RA, van der Sande MAB. Sexually transmitted infections, including HIV, in the Netherlands in 2010. 2011
- Schachter J, Chernessky MA, Willis DE, Fine PM, Martin DH, Fuller D, Jordan JA, Janda W, Hook EW. Vaginal swabs are the specimens of choice when screening for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*: results from a multicenter evaluation of the Aptima Assays for both infections. *Sex Transm Dis* 2005;32:725-8.
- Schachter J, Moncada J, Liska S, Shayevich C, Klausner JD. Nucleic acid amplification tests in the diagnosis of chlamydial and gonococcal infections of the oropharynx and rectum in men who have sex with men. *Sexually Transmitted Diseases.* 2008;35(7):637-642.
- Sherrard J, Barlow D, Gonorrhoea in men: clinical and diagnostic aspects, *Genitourin Med.* 1996 December; 72(6): 422–426
- Unemo M, Golparian D, Syversen G, Vestheim DF, Moi H. Two cases of verified clinical failures using internationally recommended first-line cefixime for gonorrhoea treatment, Norway, 2010. *Euro Surveill.* 2010 Nov 25;15(47). pii: 19721.
- Unemo M, Golparian D, Hestner A. Ceftriaxone treatment failure of pharyngeal gonorrhoea verified by international recommendations, Sweden, July 2010. *Euro Surveill* 2011; 16: pii:19792.
- Unemo M, Golparian D, Hestner A. Ceftriaxone treatment failure of pharyngeal gonorrhoea verified by international recommendations, Sweden, July 2010. *Euro Surveill.* 2011a Feb 10;16(6). pii: 19792.
- Unemo M, Golparian D, Stary A, Eigentler A. First *Neisseria gonorrhoeae* strain with resistance to cefixime causing gonorrhoea treatment failure in Austria, 2011b. *Euro Surveill.* 2011 Oct 27;16(43). pii: 19998.
- Unemo M, Golparian D, Hestner A. Ceftriaxone treatment failure of pharyngeal gonorrhoea verified by international recommendations, Sweden, July 2010. *Euro Surveill* 2011; 16: pii:19792.
- Unemo M, Golparian D, Potocnik M, Jeverica S. Treatment failure of pharyngeal gonorrhoea with internationally recommended first-line ceftriaxone verified in Slovenia, September 2011. *Euro Surveill* 2012; 17: pii:20200.
- Unemo M, Golparian D, Nicholas R, Ohnishi M, Gally A, Sednaoui P. 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 Mar;56(3):1273-80.

- Unemo M, Nicholas RA. Emergence of multidrug-resistant, extensively drug-resistant and untreatable gonorrhoea. *Future Microbiol* 2012; 7: 1401-1422. Van den Broek IVF, van Aar F, van Oeffelen AAM, Woestenberg PJ, Heijne JCM, den Daas C, Hofstraat SHI, Hoenderboom BM, van Wees D, van Sighem AI, Nielen MMJ, van Benthem BHB. *Sexually transmitted infections in the Netherlands in 2015*. RIVM Rapport 2015-0026. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2016.  
[http://www.rivm.nl/Documenten\\_en\\_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2016/juni/Sexually\\_transmitted\\_infections\\_in\\_the\\_Netherlands\\_in\\_2015](http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2016/juni/Sexually_transmitted_infections_in_the_Netherlands_in_2015)
- Vriend R et al. RIVM rapport Seksueel overdraagbare aandoeningen, waaronder HIV, in Nederland in 2010; 2011
- Vries HJ de, Helm JJ van der, Schim van der Loeff MF, Dam AP van. Multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* with reduced cefotaxim susceptibility is increasingly common in men who have sex with men, Amsterdam, The Netherlands. *Euro Surveill* 2009; 14: iss 37, Sept 17.
- WHO. Guidelines for the treatment of *Neisseria gonorrhoeae*. World Health Organization, 2016.
- Woods CR. Gonococcal infections in neonates and young children. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2005 Oct;16(4):258-70.