

University of Groningen

Enterococcus faecium: from evolutionary insights to practical interventions

Zhou, Xue Wei

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2018

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Zhou, X. W. (2018). *Enterococcus faecium: from evolutionary insights to practical interventions*. Rijksuniversiteit Groningen.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Nederlandse samenvatting

Dankwoord

Biografie/Biography

9

NEDERLANDSE SAMENVATTING

***Enterococcus faecium* en VRE**

Enterococci zijn facultatief anaerobe gram-positieve bacteriën die in het maag-darm stelsel van de mens, andere zoogdieren, vogels, insecten en reptielen gevonden kunnen worden. Binnen de familie enterococci zijn er zo'n 50 verschillende soorten, waarvan met name de *Enterococcus faecalis* en *Enterococcus faecium* klinisch relevant kunnen zijn bij de mens.

Een belangrijk gegeven is dat er binnen de *E. faecium* twee verschillende soorten subpopulaties zijn, namelijk de "onschuldigen" die als commensalen in de darm van (gezonde) mensen leven en de "opportunisten" die ziekteverwekkend kunnen zijn in ernstig zieke patiënten (met een verminderde afweer) en die we voornamelijk in de ziekenhuizen vinden. Dit proefschrift focust zich met name op deze opportunistische ziekenhuisgerelateerde *E. faecium*.

In de afgelopen twee tot drie decennia heeft de *E. faecium* zich tot een belangrijke en succesvolle ziekenhuis bacterie ontwikkeld. De bacterie heeft de capaciteit om zich uitermate goed en continu te kunnen aanpassen aan verschillende condities. Zo heeft de enterococ een dikke celwand, waardoor hij goed bestand is tegen uitdroging, voedingsarm milieu, hitte en desinfectie. Hierdoor kan hij uitstekend overleven in de ziekenhuisomgeving. Van nature is de *E. faecium* al resistent tegen verschillende klassen van antibiotica, zoals penicillines, cefalosporinen en (laag-level) aminoglycosiden.

Indien men een infectie door *E. faecium* wil behandelen, is de eerste keus een antibioticum van de klasse glycopeptiden. Dit kan vancomycine of teicoplanin (beide glycopeptide antibiotica) zijn. Echter, *E. faecium* kan ook resistentie verwerven tegen deze glycopeptide antibiotica en wordt dan vancomycine resistente *E. faecium* (VRE_{fm}) genoemd. De twee belangrijkste VRE soorten zijn Van-A en Van-B type VRE. Bij *vanA* VRE is er resistentie opgetreden tegen zowel vancomycine als teicoplanin, bij *vanB* VRE is er alleen resistentie tegen vancomycine. Sinds 2000 loopt de incidentie van VRE in Europa op, waarbij het grootste aandeel te danken is aan het succes van de *E. faecium*. In Nederland is de incidentie (nog) laag, maar zien we landelijk toenemende problematiek in de vorm van VRE uitbraken.

Dit proefschrift

Het doel van dit proefschrift is tweeledig. In de hoofdstukken 2, 3 en 6 wordt meer inzicht verkregen in de evolutie en epidemiologie van *E. faecium*. De snelle opmars van *E. faecium* inclusief VREfm vraagt om specifieke interventies op het gebied van diagnostiek, infectiepreventie, antibiotica stewardship en typeringsmethoden. Op basis van de eerder verkregen inzichten worden er praktische handvatten gegeven die van toegevoegde waarde zijn voor de patiëntenzorg. In hoofdstukken 2 en 4-7 worden enkele van deze onderzochte en uitgevoerde interventies beschreven.

Hoofdstuk 2 geeft de achtergrond en de belangrijkste inzichten in de evolutie van *E. faecium* weer. *E. faecium* heeft een aantal succesvolle eigenschappen verworven en kan zich makkelijk aanpassen aan verschillende condities, waardoor het een ultieme ziekenhuis bacterie is geworden. Een aantal van de belangrijkste inzichten, implicaties en adviezen zijn: 1) *E. faecium* is van nature een erg hardnekkig micro-organisme, wat maakt dat ze resistent zijn tegen uitdroging en een voedingsarm milieu. Hierdoor kan de bacterie langer overleven in de ziekenhuisomgeving. Intensieve schoonmaak en desinfectie procedures in combinatie met strikte infectiepreventie maatregelen zijn daarom noodzakelijk om verdere verspreiding te voorkomen. 2) Het "genetisch kapitalisme" van *E. faecium* maakt dat hij zeer geraffineerd zijn genetisch materiaal kan afstemmen wat gekenmerkt wordt door de influx en integratie van succesvolle adaptieve eigenschappen. Dit maakt dat stammen die evolutionair gezien een voordeel hebben, zich kunnen uitselcteren en succesvol kunnen verspreiden. Epidemiologische monitoring (surveillance) is daarom noodzakelijk om deze succesvolle stammen, inclusief hun nieuw verworven eigenschappen zoals resistenties tegen antibiotica en desinfectiemiddelen, te detecteren. 3) Doordat *E. faecium* van nature al resistent is voor een aantal antibiotica klassen, kan de bacterie makkelijk uitgroeien onder antibiotica druk en resistentie verwerven tegen additionele antibiotica. Antibiotica stewardship en goede surveillance van VRE, kunnen helpen VRE controleerbaar te houden in de ziekenhuizen. 4) Er zijn VREfm stammen die detectie door de standaard laboratorium diagnostiek van VRE kunnen "omzeilen". Dit kan tot aanhoudende VRE uitbraken leiden, zonder dat dit opgemerkt wordt. Het is daarom enerzijds noodzakelijk verdachte patiënten frequent te screenen op VRE-dragerschap, anderzijds zal het laboratorium verschillende gecombineerde fenotypische en genotypische methoden moeten gebruiken om VRE te kunnen detecteren. 5) Ziekenhuis gerelateerde *E. faecium* stammen zijn geëvolueerd vanuit een gemeenschappelijk origine. Daarom verdient het de voorkeur om in het geval van uitbraken een typeringsmethode te gebruiken die een groot onderscheidend vermogen heeft,

zoals een methode die gebaseerd is op whole-genome-sequencing (WGS). Daarnaast heeft gedetailleerde analyse van het transposon, waarop de genen voor vancomycine resistentie kunnen zitten, een additionele waarde.

In **hoofdstuk 3** hebben we gekeken naar de prevalentie en moleculaire epidemiologie van extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)/plasmide gemedieerde AmpC positieve bacteriën en ziekenhuis gerelateerde *E. faecium* (inclusief VRE) in de ziekenhuizen van de Noord-Nederlandse-Duitse grens regio. Daarnaast zijn feces samples van gezonde mensen van Noord-Nederland gescreend voor dezelfde resistente pathogenen. Nederlandse ziekenhuizen hadden een prevalentie voor ESBL/AmpC, VRE en ARE (ampicilline resistente/ ziekenhuis gerelateerde *E. faecium*) van 6.1%, 1.3% en 23.6% respectievelijk. In de Nederlandse gezonde populatie waren de prevalenties 2.75%, 0.25% en 1.5% respectievelijk. Het Duitse grens ziekenhuis had een ESBL/AmpC prevalentie van 7.7% en 3.9% voor VRE. Hieruit blijkt dat *E. faecium* duidelijk een ziekenhuis gerelateerde bacterie is, terwijl in het geval van ESBL-producerende bacteriën ook gezonde mensen drager kunnen zijn. Genetische verwantschap werd aangetoond tussen twee ESBL *Escherichia coli* (*E.coli*) isolaten van Nederlandse en Duitse ziekenhuizen en tussen VRE isolaten van verschillende ziekenhuizen binnen dezelfde regio.

Een interventie op het gebied van antibiotica stewardship werd onderzocht in **hoofdstuk 4**. Bij patiënten met een hematologische maligniteit werden risicofactoren voor het ontwikkelen van een *E. faecium* bloedbaan infectie geïdentificeerd. Patiënten met een verhoogd risico zouden in aanmerking kunnen komen voor pre-emptieve antibiotica therapie. De geïdentificeerde risicofactoren in deze studie waren: voorafgaande kolonisatie met *E. faecium*, een combinatie van neutropenie en een abdominaal focus voor het ziek zijn, leeftijd >58 jaar, langdurige ziekenhuis opname (langer dan 14 dagen) en een verhoogd C-reactive protein (CRP) waarde (hoger dan 125mg/L). Deze risicofactoren kunnen in een risico stratificatie model worden gebruikt om behandeling te starten bij patiënten met een hoog risico. Hierbij is antibiotica stewardship in de zin van het voorzichtig voorschrijven van glycopeptiden mogelijk, wat kan helpen om verdere verspreiding van VRE te voorkomen.

Een interventie op het gebied van diagnostiek werd onderzocht in **hoofdstuk 5**. Hierin werd een PCR (polymerase chain reaction) methode, de zogenaamde Xpert *vanA/vanB* assay, geëvalueerd en geoptimaliseerd ten behoeve van de detectie van *vanB* VRE dragerschap. Eerder is gebleken dat directe detectie van *vanB* VRE in feces tot veel vals-positieve resultaten leidt door de aanwezigheid van *vanB* genen afkomstig van anaerobe bacteriën in de darm. Om deze "ruis" zoveel mogelijk te voorkomen, is er voor gekozen

om de PCR uit te voeren op overnacht geïncubeerde verrijkte bouillons, in plaats van op direct feces materiaal. Deze bouillon bevatte als basis "brain heart infusion" bouillon waarin de antimicrobiële middelen amoxicilline (16mg/L), amphotericine B (20mg/L), aztreonam (20mg/L) en colistine (20mg/L) waren toegevoegd. Het gebruik van de Xpert *vanA/vanB* assay op deze bouillons resulteerde in een daling van de C_T waarden voor het merendeel van de terecht-positieve gevallen vergeleken met de C_T waarden die verkregen werden van directe feces samples. Voor terecht-negatieve gevallen werd zoals verwacht het tegenovergestelde gezien. Daarnaast hebben we gebruik gemaakt van aangepaste C_T afkapwaardes: een C_T waarde van ≤ 25 werd aangehouden voor terecht-positieve gevallen en C_T waarde van >30 voor terecht-negatieve gevallen. Materialen met C_T waardes tussen de 25-30 dienden bevestigd te worden met kweek. Deze aanpak resulteerde in een sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatieve voorspellende waarde in de detectie van *vanB* VRE van 96.9%, 100%, 100% en 99.5%, respectievelijk.

In **hoofdstuk 6** worden voorbeelden gegeven van verschillende bijzonder resistente micro-organismen (BRMOs) die de laboratorium diagnostiek kunnen omzeilen. Elk voorbeeld wordt vervolgens voorzien van praktische adviezen op het gebied van laboratorium detectie. Voor VRE in het bijzonder, kan met name *vanB* VRE ondetecteerbaar blijven in de routine diagnostiek. Naast het feit dat detectie van VRE dragerschap lastig is door lage hoeveelheden hiervan in de feces, wordt de vancomycine resistentie in *vanB* VRE niet altijd tot expressie gebracht. VanB-type VRE isolaten kunnen een vancomycine minimale inhibitie concentratie (MIC) hebben die lager uitvalt dan het breekpunt van ≤ 4 mg/L die door de EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) is gesteld. Hierdoor lijkt het dus dat het om een gevoelige in plaats van resistente *E. faecium* stam gaat. Een belangrijke valkuil bij VanA-type VRE is dat isolaten fenotypisch gevoelig zijn voor vancomycine door "stil" gevallen *vanA* genen. Door kleine DNA fouten in dit gen, komt de resistentie voor vancomycine niet tot expressie. In enkele gevallen van vancomycine therapie, kunnen deze stil gevallen genen toch weer hun werk gaan doen. Deze omschreven fenotypes van VanA en VanB-type VRE kunnen beide leiden tot ongecontroleerde uitbraken. Daarom adviseren we om een combinatie van fenotypische (vancomycine disk diffusie, chromogene agars) en moleculaire diagnostiek (PCR) strategieën te gebruiken voor de detectie van VRE.

Een gecombineerde typeringsmethode voor VRE wordt beschreven in **hoofdstuk 7**. Zoals eerder beschreven is accurate en snelle typering in uitbraaksituaties noodzakelijk om genetische verwantschappen aan te tonen dan wel uit te sluiten. Dit om goede en snelle infectiepreventiemaatregelen te kunnen nemen. In deze studie wordt WGS toegepast om

VREfm uitbraken te analyseren. In totaal werden 36 VREfm isolaten waarvan de sequentie data beschikbaar waren van uitbraken in 2014 getypeerd middels core-genome multi-locus sequence typing (cgMLST). Daarnaast werden *vanB* bevattende transposons van alle isolaten gekarakteriseerd. Hiervoor werden data afkomstig van WGS gebruikt. CgMLST verdeelde de 36 isolaten in zeven cluster types (CT); CT16 (n=1), CT24 (n=11), CT60 (n=1), CT103 (n=11), CT104 (n=8), CT105 (n=1) en CT106 (n=3). Daarnaast werden er vier verschillende *vanB* transposons gevonden. Binnen de VREfm isolaten die tot CT103 behoorden, werden er twee verschillende transposons gevonden, wat suggereert dat het om twee verschillende uitbraken gaat. Aan de andere kant hadden de VREfm isolaten die tot CT104 en CT106 behoorden, een identiek *vanB* transposon, wat suggereert dat het om een enkele uitbraak gaat. Hierbij komt duidelijk naar voren dat de combinatie van cgMLST en transposon analyse beter inzicht geeft in de complexe transmissie routes bij VREfm uitbraken, omdat hierbij zowel klonale verspreiding als verspreiding door mobile genetische elementen (MGE) worden onderzocht.

Conclusie en toekomstperspectief

Samenvattend beschrijft dit proefschrift het evolutionaire succes van *E. faecium* en de opmars van VREfm. Op basis van epidemiologische en evolutionaire inzichten hebben we verscheidende praktische handvatten en adviezen gegeven om verdere verspreiding van de succesvolle ziekenhuis gerelateerde *E. faecium* stammen te weerstaan.

We voorzien echter dat de evolutie van deze bacterie nooit zal stoppen. Daarom is, naast meer samenwerking en surveillance, ook het optimaliseren van diagnostiek en onderzoek naar nieuwe behandelingsmogelijkheden nodig om het continue succes van *E. faecium* te tackelen.

BEGRIPPENLIJST

AmpC beta-lactamase = dit is een enzym behorende tot bepaalde klasse (klasse C) beta-lactamase dat bepaalde soorten antibiotica (penicillines en cefalosporines) kan afbreken

(facultatief) Anaeroob = (zowel met als) zonder zuurstof

Antibiotica stewardship = prudent/beleidvol/verstandig omgaan met antibiotica gebruik

cgMLST (core-genome multi-locus sequence typing) = hierbij worden DNA volgordes van een groot aantal genen van verschillende bacteriën met elkaar vergeleken, met als doel om naar de genetische verwantschappen te kijken

Chromosoom = drager van het erfelijk materiaal (DNA) van een micro-organisme. Bij bacteriën ligt dit in de vorm van ringvorming DNA los in (het cytoplasma van) de cel

Commensaal = een organisme dat in of op een gastheer leeft zonder deze te schaden of ziek te maken. Deze commensalen behoren tot de natuurlijke flora van een gezond lichaam

CRP (C-reactive protein) = zogenaamd acutefase-eiwit, wat toeneemt in het lichaam bij een ontsteking.

CT (cluster type) = verwante genomen van bacteriën die samen "clusteren" op basis van cgMLST

C_t waarde (cycle threshold) = het aantal cycli tijdens een PCR dat nodig is voor een signaal, hoe meer DNA wordt omgezet, des te sterker het signaal

ESBL (extended-spectrum betalactamase) = Dit is een enzym dat bepaalde soorten antibiotica (penicillines en cefalosporines) kan afbreken

Escherichia coli = een bacterie die in de darmen voorkomt, ook wel "poep" bacterie genoemd

EUCAST = Europese commissie die breekpunten/gevoeligheden voor antibiotica vaststelt. Dit wordt voor verschillende antibiotica en bacteriën gedaan

Fenotypisch = op uiterlijke kenmerken gebaseerd

Genotypisch = op DNA gebaseerd

Gram-positief = gramkleuring is een methode om bacteriën te kleuren om ze onder een lichtmicroscop zichtbaar te maken. Gram-positieve bacteriën hebben een dikke celwand, die tijdens de gramkleuring de (paarse) kleurstof vasthoudt

Moleculaire typering = hierbij worden op gedetailleerd niveau de verwantschappen van bacteriën met elkaar vergeleken op basis van genetische kenmerken. Men kan bijvoorbeeld kijken naar (een groot aantal) volgordes van genen. Een voorbeeld van moleculaire typering die men kan doen, is cgMLST

Incuber = laten groeien van bacteriën (kweken) in een thermostaat

Isolaat = Een isolaat is een cultuur van bacteriën die zuiver is, in betekenis dat alle bacteriën in die cultuur afstammen van één enkele bacteriële kolonie, één bacteriële kolonie is een klein rond vlekje op een voedingsbodem ontstaan uit één enkele bacterie.

Klonaal = bij bacteriën betekent klonale verspreiding, verspreiding vanuit een voorouder waarbij al het genetisch materiaal wordt overgeërfd.

Kolonisatie = ook wel dragerschap, de aanwezigheid van micro-organismen op een anatomische lokatie, zonder daar ziek van de worden.

MIC (minimale inhibitie concentratie) = De laagste concentratie van een antibioticum waarbij de groei van de bacterie wordt geremd.

MGE = mobile genetische elementen, voorbeelden hiervan zijn een plasmide en een transposon, die los van het chromosomale DNA ook tussen bacteriën overdraagbaar zijn.

Neutropenie = tekort aan witte bloedcellen. Witte bloedcellen heeft een mens nodig voor een goede afweer.

Pathogeen = micro-organismen die ziekte-makend kunnen zijn

PCR (polymerase chain reaction) = is een manier om uit zeer kleine hoeveelheden DNA (enkele basen) specifiek een of meer gedeeltes te multipliceren (amplificeren) tot er genoeg van is om het te analyseren.

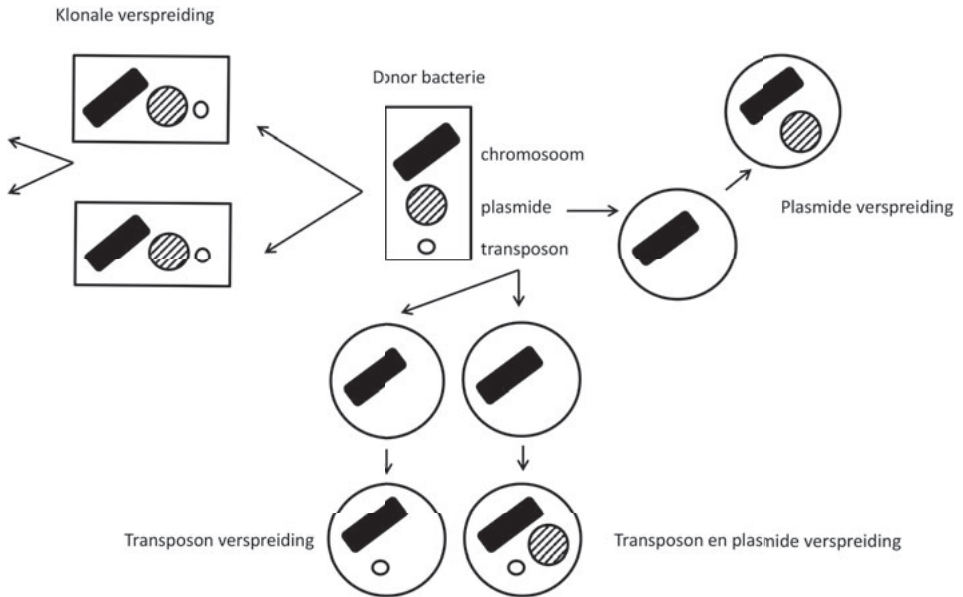
Plasmide = Een plasmide is een cirkelvormige streng DNA die zich buiten het chromosomaal DNA bevindt van sommige eencellige organismen. Met dit DNA kan genetische informatie tussen bacteriën, ook tussen soorten, worden uitgewisseld.

Pre-emptief = het preventief voordat de ziekte is vastgesteld, maar wel op basis van beleidsmatige criteria of risicofactoren, voorschrijven van antibiotica.

Transposon = ook wel springend gen (jumping gene) genoemd. Een stukje DNA wat in het genoom van plaats kan wisselen en wat, in geval van bacteriën, resistentie genen kan bevatten.

WGS (Whole-genome-sequencing) = sequenzen is het bepalen van de volgorde van nucleotiden in de DNA-moleculen die het genoom vormen. In geval van WGS, wordt al het genetisch materiaal van een micro-organisme gesequenced.

Figuur 1: begrippen klonale verspreiding en verspreiding door mobiele genetische elementen (MGEs) zoals plasmides en transposons



DANKWOORD

Na ruim 6 jaar is hier dan het eindresultaat in de vorm van een proefschrift. Wat eerst zo makkelijk leek door mijn enthousiasme, was zo makkelijk nog niet. Zeker de combinatie met een opleiding en gezin bleek toch iets pittiger dan gedacht. Zonder de hulp en steun van velen, inclusief collega's, familie en vrienden was dit nooit gelukt. Ik wil hen dan ook graag bedanken.

Allereerst veel dank aan Jan Arends. De wetenschappelijke stage bij jou was de start van een nieuw begin. Ik wil je bedanken voor deze fijne tijd en de inspirerende rol die je hebt gespeeld voor zowel het vak Medische Microbiologie als voor dit PhD traject, waar je een cruciale rol in hebt gespeeld.

Beste Alex, ik weet nog goed dat je bij mijn eerste presentatie kwam kijken waarin ik de resultaten van de wetenschappelijke stage presenteerde. Al snel daarna nam je mij aan als AIOS Medische Microbiologie en ben je promotor van mijn PhD project geworden. Je bent altijd enorm ondersteunend en motiverend geweest ("expose yourself"). Bezoeken aan congressen heb je altijd gefaciliteerd. Ik ben je ontzettend dankbaar voor alle mogelijkheden die je mij hebt gegeven, niet alleen tijdens mijn opleiding en PhD traject, maar ook voor de periode daarna, om te blijven als stafid.

John, ik ben ontzettend blij met jouw komst bij de afdeling en als promotor van mijn PhD project. Mijn proefschrift heeft daardoor een mooie wending gekregen wat in een aantal mooie manuscripten heeft geresulteerd. De begeleiding van de manuscripten was altijd heel prettig. Pragmatisch, kritisch en altijd met een glimlach. De laatste loodjes waren zwaar, bedankt dat je mij hier door heen hebt gesleept.

Mijn co-promotor Erik: je hebt ontzettend veel input geleverd en hield bovendien de grote lijnen van het manuscript goed in de gaten. Wat vond ik jouw snelle en behulpzame responsen fijn! Hierdoor kon ik, zeker in de laatste fase, vaart maken. Yes, we hebben de deadline die ik (uiteindelijk) gesteld had, gehaald! Veel dank hiervoor.

Heel erg bedankt voor de mooie analyses en fijne samenwerking, Monika. Lekker enthousiast als we waren en nog steeds zijn, hebben we een mooi werk geleverd en zijn we nog lang niet klaar. Laten we verder gaan samenwerken aan onze theorieën en nog meer mooi werk afleveren.

Ik weet nog dat mijn PhD traject begon met werken bij de Moleculaire bacteriologie (MolBac). Ik vind het nog steeds jammer dat het traject een andere wending heeft aangenomen Jan Maarten, maar desondanks wil ik je bedanken voor alle input, ideeën en steun. De tijd op het lab was ontzettend leerzaam en gezellig, mede dankzij alle (ex-)PhD studenten.

Bart Span, ik was aangenaam verrast toen ik hoorde dat ons algoritme nu ook in de praktijk wordt gebruikt. Bedankt voor jouw kritische blik en input.

I have learned a lot at the Robert Koch Institute Wernigerode. It was a good start for this PhD project and I had a very good time and enjoyed the city during Männertag. Thank you Guido and Carola for your time and experience. Wolfgang and Ingo, it was very nice to meet you.

Wat was het een klus om de prevalentiestudie op te zetten. Uiteindelijk hebben we er een mooie combinatie van gemaakt Silvia, Gijs, Dirk, Lieke, Nicole, Theo, Lesla, Robin Köck, Jan Weel en Jan van Zeijl. Thanks! Ook de andere betrokkenen, Wietske, Willy, Patrick, Marion, Norma, Aldert, Saskia, Age-Jan en alle andere verpleegkundigen en analisten die mee hebben geholpen met het includeren en verwerken van de patiënten en samples.

Hamideh, Brigitte en Pascal, bedankt voor jullie inzet om de Xpert *vanA/B* assay te evalueren. We zijn hier een stuk wijzer uit geworden en deze kennis wordt nog steeds gebruikt. Ook alle andere analisten die hierbij betrokken waren, dank.

Ook dank aan jou Sigrid, voor de analyses en de mooie opmaak van de figuren. Ieneke wat fijn dat je naar mijn manuscripten hebt willen kijken. Mariëtte, bedankt voor je input en spreekwerk. Natasha, your data were so nice, let's continue that!

Rob Willems, het was een waar genoegen om samen met jou een review te schrijven waar je ontzettend goede en sterke elementen in hebt gezet.

De combinatie van opleiding en PhD was pittig en dat had je altijd goed door Greetje. Als opleider had je oog voor de balans tussen werk en privé. Heel erg bedankt voor je steun tijdens de opleiding, je vertrouwen, en de ruimte en ideeën die je creëerde om het allemaal net iets makkelijker te maken. Oud-opleider Annelies en de opleidingsgroep van Izore, dank voor jullie steun tijdens mijn opleiding en PhD.

Al mijn (ex-)collega's, Júlia, Lieke, Edwina, Claudy, Loredana, Carolien, Théke, Joppe, Lisa, Geesje, Anna, Wouter, Christien, Gro, Adrian, Nataliya, Marleen, Yanka, Marjolein, Nico, Bert, Bhanu, Kasper, Rik, Marjan en Coretta, bedankt voor jullie steun, gezellige kletspraatjes en etentjes. Hetzelfde geldt natuurlijk voor mijn collega's bij de infectiepreventie.

Mijn lieve paranimfen Nicole en Esther, bedankt voor het organiseren voor deze promotiedag. Nicole, wat fijn dat je dit allemaal doet terwijl je bijna tegelijk promoveert, maar zo houden we elkaar toch op de hoogte van alle checklijsten die er bestaan. De gezellige avonden waren en

zijn nog steeds onmisbaar. Esther, zo fijn dat jij er met een ervaren oog naar kijkt. De sushi dates zijn fijn om even werk te vergeten en gewoon te genieten.

Lieve vrienden en familie, het is dan nu helemaal afgerond: "dat drukke gebeuren, wat promotie heet". Ik kan me voorstellen dat het niet altijd helemaal duidelijk is geweest waar ik mee bezig ben geweest. Maar jullie hebben voor een goede balans tussen werk en ontspanning gezorgd. Een aantal mensen wil ik in het bijzonder noemen:

Welmoed, Douwinde en Anna, onze avonden waren altijd ontzettend gezellig en geslaagd. Iris, we hebben leuke en gevarieerde vakanties samen doorgebracht die ik nooit zal vergeten. Ondanks dat we elkaar nu helaas een stuk minder zien, is onze vriendschap voor mij nog steeds ontzettend waardevol. Yvonne, wat was ik blij met jouw vriendschap toen we beiden weer in Leeuwarden waren gestrand. Wat heb ik ontzettend kunnen lachen met jou. Frederique, wat leuk dat we samen zwanger waren en nu alweer. Dorien, altijd luisterend oor voor mijn drukke gedoe, fijn dat je altijd flexibel bent geweest in het afspreken.

Lieve Yanwei, André en Mykah, onze bezoeken heb ik altijd erg gezellig en ontspannen gevonden. Zeker tijdens drukke perioden zorgden jullie ervoor dat ik even niet aan mijn werk hoefde te denken. Lieve Xiaowei, Bram, Thijmen, Kai en Lin, wat fijn dat jullie in Groningen wonen. Ik ben ontzettend dankbaar dat ik altijd welkom ben met Ize en dat onze kinderen dan lekker kunnen spelen. Hinke en Tienus, zonder jullie uitzonderlijke steun en inzet voor onze hele familie was ik nooit zover gekomen. Jullie zullen altijd een bijzonder plekje hebben.

Lieve papa en mama, al heb ik dan niet jullie restaurant overgenomen en is het voor jullie lastig te begrijpen wat ik doe, uit jullie reacties merk ik dat jullie trots zijn en dat maakt dat ik jullie gelukkige dochter ben. Bedankt voor jullie onvoorwaardelijke liefde en steun en alle normen en waarden die jullie mij hebben meegegeven die me tot de persoon hebben gemaakt die ik nu ben.

Mijn mooie dochter Ize met je dansende krullen, wat ben jij een geschenk. Zo vrolijk en lief dat jij bent, maakt mij een trotse en gelukkige mama. Iedere dag met jou is een belevenis en we gaan nog een hoop avonturen tegemoet met je toekomstige broertje. Mama houdt zielsveel van jullie.

Mijn liefste Frank, mijn stabiele factor. Wat ben ik blij dat ik jou heb ontmoet. Jij bent alles wat ik nodig heb. Dank je voor alle liefde, steun en ruimte die je mij geeft. Ik ben zo gelukkig met jou en ons gezin. Ik hou ontzettend veel van je en wil nog heel veel jaren met je doorbrengen.

BIOGRAFIE

Xuewei Zhou is geboren te Leeuwarden in 1987. Zij ging naar de middelbare school Piter Jelles Aldlân te Leeuwarden en in 2005 behaalde zij haar VWO diploma. In 2005 begon zij aan de studie Geneeskunde aan de Rijksuniversiteit Groningen. Na de junior co-schappen in het UMCG, zijn de senior co-schappen in het Medisch Centrum Leeuwarden doorlopen. Eén van deze co-schappen was bij de Medische Microbiologie van Izore, waar de interesse voor het vak ontstond.

In het laatste jaar van Geneeskunde begon Xuewei eerst aan haar wetenschappelijke stage bij de Medische Microbiologie in het UCMG onder begeleiding van Jan Arends (toenmalig arts-microbioloog) en Bart Span (internist-hematoloog). Het doel van deze studie was om risicofactoren te identificeren bij hematologie patiënten, die een verhoogde kans geven op een *Enterococcus faecium* bacteriëmie en waarbij pre-emptieve antibiotica therapie gerechtvaardigd is. Dit heeft tot een artikel, het vierde hoofdstuk van dit proefschrift geresulteerd. Na deze wetenschappelijke periode, volgde nog de semi-arts stage bij de Interne Geneeskunde in het Martiniziekenhuis en de Klinische Genetica in het UMCG.

Contacten bij de Medische Microbiologie van het UMCG bleven. In 2012 startte de opleiding tot arts-microbioloog in combinatie met dit PhD-traject. Inmiddels is de opleiding succesvol afgerond en is Xuewei per augustus 2018 werkzaam als arts-microbioloog in het UMCG.

Xuewei Zhou was born in Leeuwarden in 1987. She attended the Piter Jelles Aldlân High School in Leeuwarden where she graduated in 2005. In 2005 she started to study Medicine at the Rijks University of Groningen. After her first year internships at the UMCG, she went to Leeuwarden for her second year of internships. One of these internships was Medical Microbiology at Izore where the interest for the profession started.

In the last year of Medicine, Xuewei started the graduation year with a Scientific project at the Medical Microbiology in the UMCG guided by Jan Arends (former Clinical Microbiologist) and Bart Span (internist-haematologist). The aim of the study was to determine risk factors for an *Enterococcus faecium* bacteriemia in haematology patients and in whom pre-emptive antibiotic therapy should be started. This resulted in a publication, the fourth chapter of this thesis. Hereafter, the last internships were Internal medicine at the Martini hospital Groningen and Genetics at the UMCG.

Xuewei was still in contact with the Clinical Microbiology at the UMCG. In 2012 she started her training as a Clinical Microbiologist and combined the residency with this PhD project. Meanwhile, Xuewei has successfully finished her trainee and from August 2018 she works as a Clinical Microbiologist at the UMCG.