

Ph.d. thesis - Summaries in English, Greenlandic and Danish

Tuberculosis in East Greenland

– Epidemiologic and Genomic Insight into a TB high incidence setting

By Karen Bjørn-Mortensen



English summary

In East Greenland, the incidence of tuberculosis increased dramatically after 2008. Prior to this, tuberculosis-endemic areas and areas free of *Mycobacterium tuberculosis* transmission had been documented. Subsequent population-wide screenings for *M. tuberculosis* infection revealed that a high percentage of the population was infected - especially in a previously transmission-free settlement. Simultaneously, high numbers of erythema nodosum, a skin rash of the lower extremities, were registered at the local hospital. Almost all *M. tuberculosis* strains were from two major clusters with very similar genotypes, all in all adding to a general belief, that an outbreak of TB was occurring in East Greenland. The aim of this thesis is to study the factors driving the tuberculosis outbreak after 2008 in this unique, isolated Arctic setting. The thesis aims to identify groups at risk during the outbreak and to evaluate whether erythema nodosum was associated with subsequent tuberculosis. Additionally, the thesis aims to characterise transmission patterns by using whole-genome sequencing of all *M. tuberculosis* strains from the area and by this, to evaluate if contact tracing had correctly identified a potential source of infection

for individuals with tuberculosis. Tuberculosis and erythema nodosum incidences in East Greenland were high. *M. tuberculosis* infection prevalence increased dramatically, especially among teenagers and individuals from the previously transmission-free settlement. Among infected individuals, erythema nodosum was significantly associated with a subsequent diagnosis of tuberculosis. Whole-genome sequencing analysis demonstrated that the transmission was geographically confined and that the majority of East Greenlandic *M. tuberculosis* strains derived from a common ancestor introduced into the region approximately 100 years ago. The two most important clusters expanded in the 1990s, a time of lowered tuberculosis awareness. Comparing whole-genome sequencing data with contact-tracing data only identified a source of infection for 50% of tuberculosis cases.

By providing information on specific risk groups and long-term transmission patterns in a high tuberculosis incidence setting, this thesis suggests implications to tuberculosis control in East Greenland as well as in similar tuberculosis-burdened settings worldwide.

Kalaallisut eqikkarnera

2008-p kingorna Tunumi tuberkulosertut amerliar-tupiluulerput. Taanna sioqqullugu inoqarfiit amer-lasuunik tuberkulosertuqartut (TB-eertoqartut) kii-salu inoqarfiit *Mycobacterium tuberculosis*imik (TB-ip bakteriaa) tunillatsiffiuneq ajortut tamaasa sumiiffissillugit nalunaarsorsimalereerput. Inuit amelasuutillugit aammalu siamasissumik *M. tuberculosis*imik tunillanneqarsimanersut misissuisar-nertigut erserpoq innuttaasut ilarpassui bakteri-emik tassanga tunillanneqarsimasut – pingaar-tumik nunaqarfimmi ataatsimi tunillaassuuffiujun-naarsimasutut nalunaarsorneqarsimasumi. Tama-tuma nalaani aamma najukkap napparsimmave-qarfittaani nalunaarsorneqarsimapput inuit amer-lasuut amerluummik erythema nodosumimik ajo-quteqartut. Bakteriet *M. tuberculosis*it nassaarisat tamangajammik genotypet (uumassusillit sunngor-fii) eqimattat marlunnit assigiissuteqaqisunit kingoqqiffeqarput. Paasisat tamakku tamarmik ili-manarsisippaat Tunumi TB-mik nappaalasoqalersi-masoq. Uuma ilisimatusarluni misissuinerup ingerlannera-nut allaatigineranullu pissutaavoq misissuiffigeru-sunneqarmata suut pissutaasimanersut 2008-p kingorna tamaani asseqanngitsumi avinngarusima-sumilu Issittup ilaani TB-mik tunillaassuuttoqalersi-maneranut. Misissuinermi kinaassusersineqaru-supput tunillaassuuttoqalernerani tunillatsinnissa-mut qanittut kiisalu nalilersorniassallugu erythema nodosumimik ajoquteqarneq taassumalu kingorna TB-qalerneq imminnut attuumassuteqarnersut. Tamakku saniatigut misissuinermi erseqqissumik takuneqarsinnaalerserussuppoq tunillaassuunnerit qanoq ingerlasarnersut tamaani inoqarfinni tamani nassaarisat bakteriet *M. tuberculosis*it sorlaasa sukumiisumik nalunaarsornerisigut helgenom sek-ventering atorlugu (DNA-ta tamakkerluni katiter-nerata qanorpiq tulleriissaarsimanera nalunaar-sorlugu)

taamaalillunilu inoqarfinni inuit atassute-qatigiittarnerisa nalunaarsornerisigut paasineqar-sinnaanersoq tuberkuloseqalersimasunut kina tunillaassuusimasinnaanersoq. Tunumi TB-qartut aamma erythema nodosumimik amerluutaasumik ajoquteqartut amerlapput. Inuit bakteriemik *M. tuberculosis*imik tunillatsissimasut tupaallannartumik amerleriarput, pingaartumik inuusuttuaqqat akornanni kiisalu nunaqarfiup siu-sinnerusukkut tunillaassuuffiujunnaarsimasutut nalunaarsorneqarsimasup innuttaasa akornanni. Inuit tunillatsissimasut akornanni erseqqivippoq erythema nodosumimik ajoquteqarsimasut amer-lunnermik kingorna TB-qalersimagajuttut. Helge-nom sekvensanalyset erseqqissumik takutippaat tunillaassinerit sumiiffimmi nunap ilaa annikitsumi eqiteruteqqasut, aammalu Tunumiittut *M. tuberculosis*it sorlai taamaattumit ataatsimit ukiut 100 missiliorlugit matuma siorna tamaanga tikiunne-qarsimasumit kingoqqiffeqartut. Bakteriet eqimat-tat pingaarnerit marluk amerliartulerput 1990-k-kunni, taamanikkut TB suutinneqarunnaarsima-lersoq. Helgenom sekventeringimi paasisat kater-sukkat aammalu inuit atassuteqatigiittarsimane-rannik nalunaarsukkat sanileriisillugit naleqper-suunnerisigut, nassaarineqarpoq ataaseq tunillaa-suusimasinnaasoq tunillatsissimasut 50 %-nut. Tuberkulosemik tunillanneqarnissamat qanittuul-lutik eqimattakkuutaat inoqarfimmilu annertuu-mik tuberkuloseqarfiusumi tunillaassuinermi ingerlariaatsit pillugit paasissutissat pingaarluin-nartut pissarsiarinerisigut saqqummiunnerisigullu una ilisimatusarluni misissuineq allaatigisarlu ilua-qutigineqarsinnaapput siunissami Tunumi TB-qartoqarneranik nakkutiginninnissami taamatut-taarlu Nunarsuup sinnerani annertuumik tuberkuloseqarfiusuni.

Dansk resumé

I Østgrønland steg forekomsten af tuberkulose dramatisk efter 2008. Forud for dette var områder med høj tuberkuloseforekomst og områder fri for *Mycobacterium tuberculosis* smitte blevet dokumenteret. Efterfølgende viste befolkningsundersøgelser for *M. tuberculosis* infektion, at en stor procentdel af befolkningen var smittede - især i en tidligere smittefri bygd. Samtidigt blev et stort antal personer med erythema nodosum, et hududslæt på benene, registreret på det lokale hospital. Næsten alle *M. tuberculosis* stammer var fra to store klynger med meget ens genotyper. Alt dette bidrog til en generel erkendelse af, at et tuberkuloseudbrud var i gang i Østgrønland. Formålet med denne afhandling er at studere de faktorer, som har drevet tuberkuloseudbruddet efter 2008 i dette unikke, isolerede arktiske område. Afhandlingen har til formål at identificere risikogrupper under udbruddet og at vurdere, om erythema nodosum var forbundet med efterfølgende tuberkulose. Derudover, har afhandlingen til formål at karakterisere smitemønstre ved hjælp af helgenomsekventering af alle *M. tuberculosis*-stammer fra området og via dette at vurdere, hvorvidt kontaktopsporing identificerede en potentiel smittekilde for personer med tuberkulose.

Tuberkulose- og erythema nodosumforekomsterne i Østgrønland var høje. Procentdelen af personer smittet med *M. tuberculosis* steg dramatisk, især blandt teenagere og personer fra den tidligere smittefri bygd. Blandt de smittede personer var erythema nodosum signifikant associeret med efterfølgende udvikling af tuberkulose. Helgenom-sekvensanalyser viste, at smitte var overraskende geografisk begrænset, og at størstedelen af de østgrønlandske *M. tuberculosis* stammer stammede fra en fælles forfader indført i området for ca. 100 år siden. De to vigtigste klynger udvikledes i 1990'erne, en tid med manglende opmærksomhed på tuberkulose. Ved sammenligning af helgenomsekventeringsdata og kontaktopsporingsdata fandtes kun en potentiel smittekilde for 50% af tuberkuloseilfældene.

Ved at bidrage med vigtige oplysninger om bestemte risikogrupper og smitemønstre i et område med høj tuberkuloseforekomst kan denne afhandling inddrages og anvendes i det fremtidige tuberkulosekontrolarbejde i Østgrønland samt i tilsvarende områder med høj tuberkuloseforekomst i resten af verden.