

**PRÆSENTATION TIL  
HØRING OM BESLUTNINGSGRUNDLAGET FOR  
AT SLÅ ALLE MINKBESÆTNINGER I DANMARK  
NED**

*16. November 2020*

Statens Serum Institut  
Copenhagen Denmark



---

## ❖ Mink er meget modtagelige for SARS-CoV-2 infektion

- ACE-2 receptor i luftvejenes slimhinder
- Minks følsomhed for smitte er høj, selv sammenlignet med andre dyr i mårfamilien
- Mink bliver undersøgt som den oprindelige kilde til COVID-19 pandemien
  - WHO og OIE

## ❖ Mink industrien i Danmark producerer 40 procent af verdens minkpelse

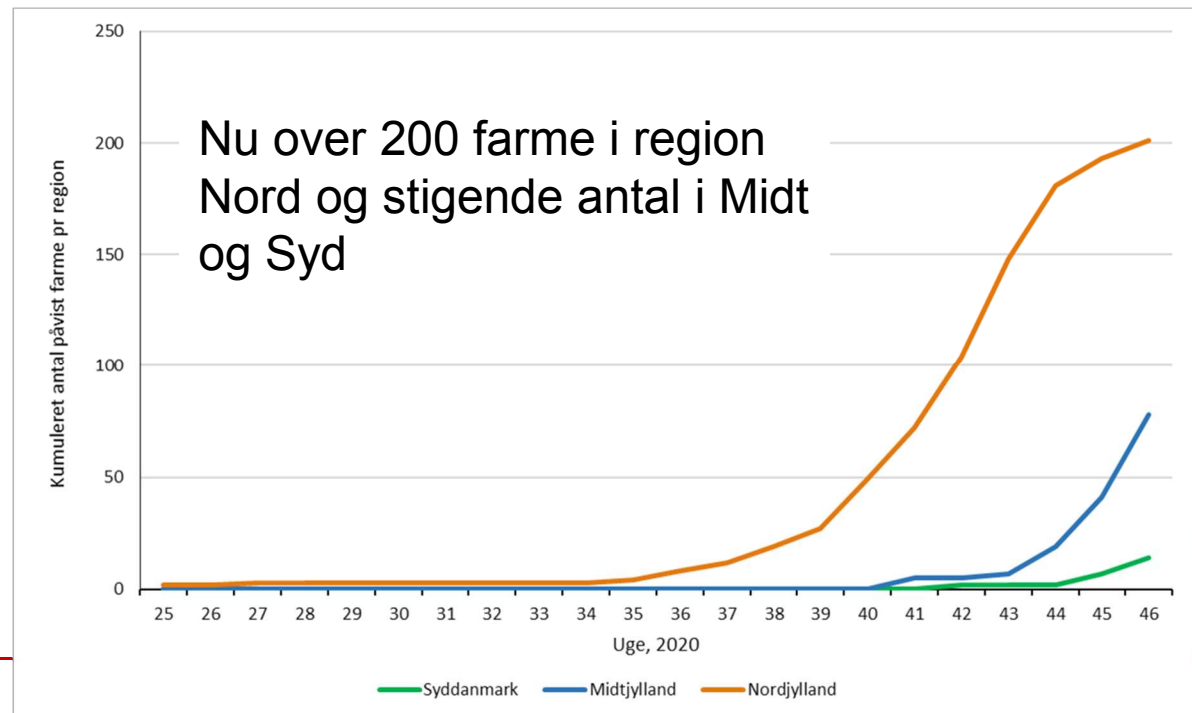
- Danmark største producent af mink i verden
- 1146 farme med 15-17 mio dyr

## ❖ Hovedsageligt familiedrevne gårde

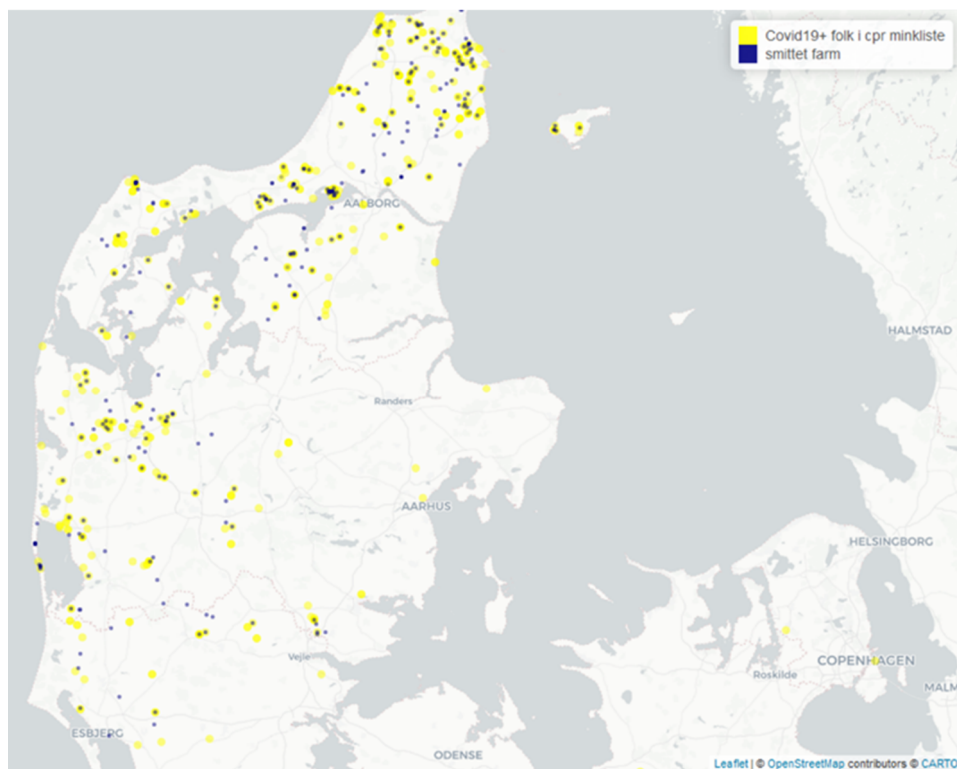
- Lokaliseret i alle dele af Danmark, men tætheden højest i Jylland

# SITUATIONEN I MINK

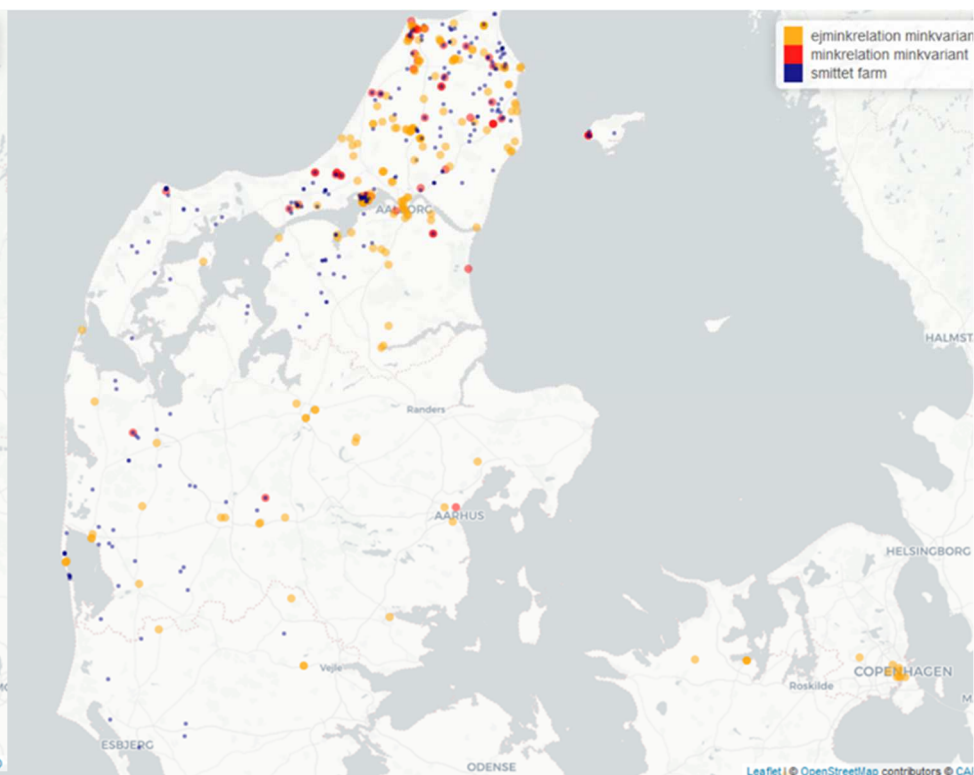
- ❖ Tre positive farme opdaget i juni
  - Spredning til ca 90 mennesker i samfundet
- ❖ Nye udbrud fra uge 34
  - Farm 4 positiv 14/8
- ❖ Eksplosion i september-oktober
- ❖ Geografisk spredning især i November
- ❖ 279 (24%) af 1146 besætninger smittet (15. november)



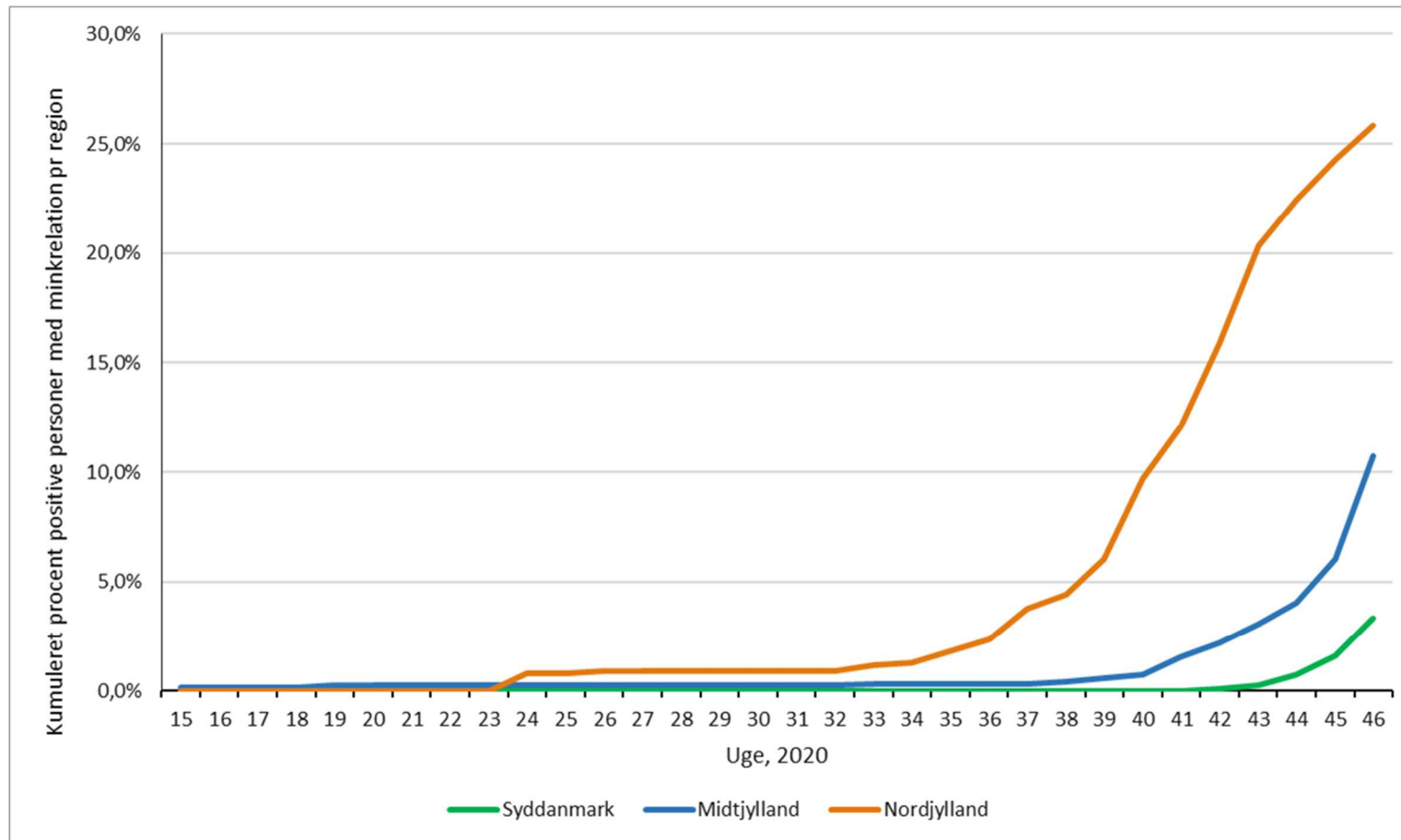
Geografisk udbredelse af smittede farme (blå) og smittede personer med tilknytning til minkproduktion (gul).



Geografisk udbredelse af smittede farme (blå) og smittede personer smittet med SARS-CoV-2 minkvariant (orange: ej relation til minkproduktion, rød: relation til minkproduktion). Bemærk: Kun en mindre delmængde af de smittede er sekventeret



# ANDEL SMITTEDE I MINKBRANCHEN



Kumuleret andel af personer med adresse/ejer-forhold til mink som er COVID-19 påviste

# TILFÆLDE BLANDT MENNESKER

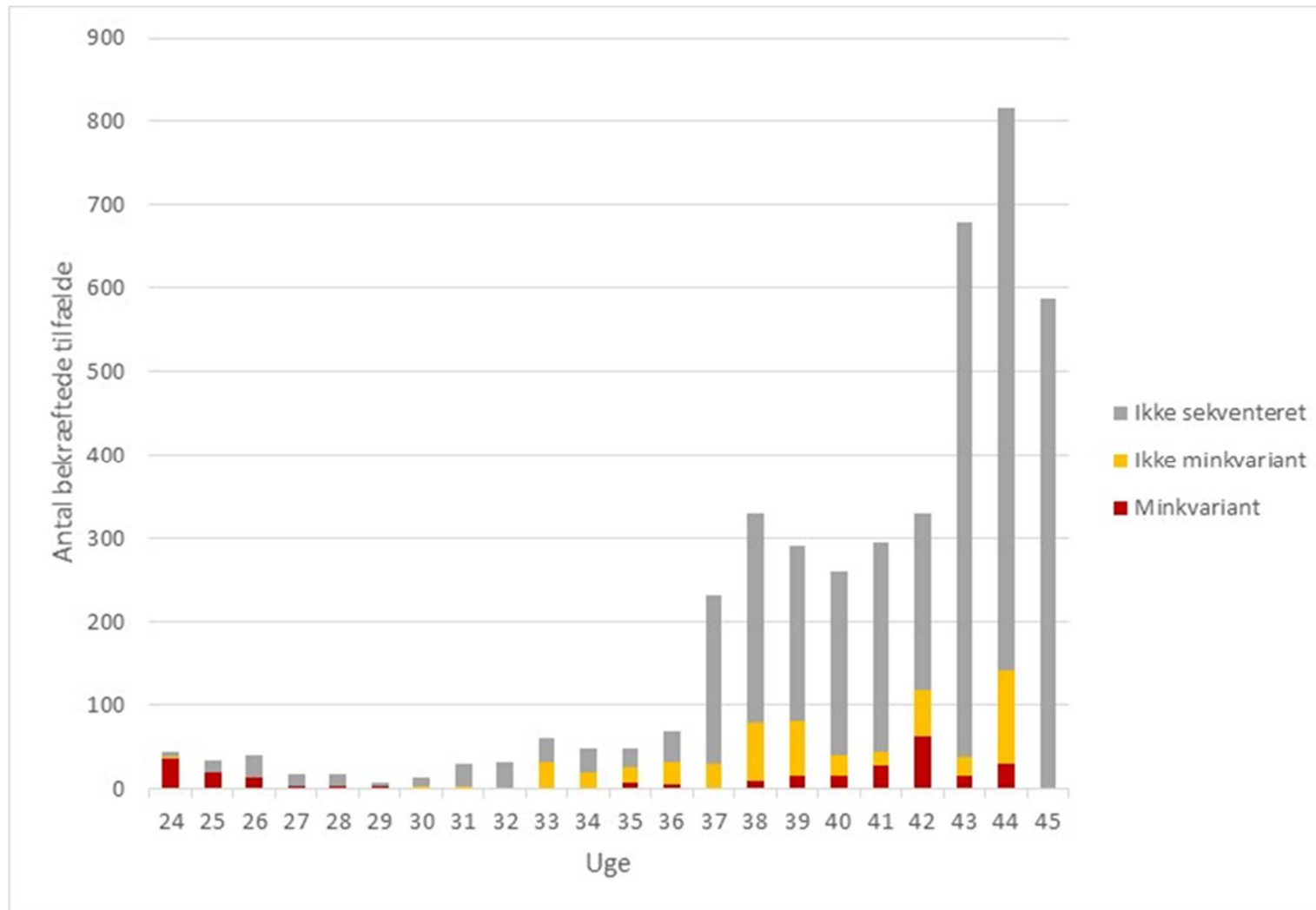
**Antal COVID-19 tilfælde uge 24-44, herunder typebestemte og minkvarianter.**

I region Nordjylland udgør minktyper 36% (272/764) af alle

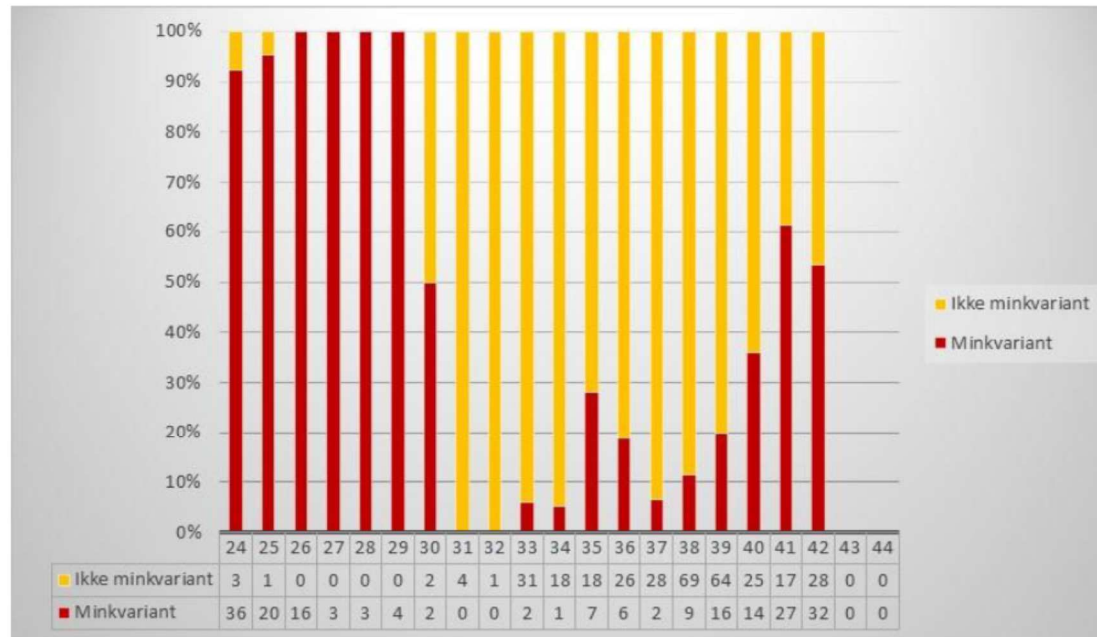
Region	Bekræftede SARS-CoV-2	Antal sekventerede	Antal Minkvariant
Nordjylland	3698	764	272
Midtjylland	7223	1265	31
Syddanmark	4968	1238	4
Sjælland	3924	766	7
Hovedstaden	16985	3000	11
Turist/løs arb.	736	75	1
Total DK	37534	7108	326

Fra "sekventeringsrapporten" uge 46

# EPIDEMIKRUEVE I REGION NORDJYLLAND



# ANDEL AF MINKVARIANTER I NORDJYLLAND



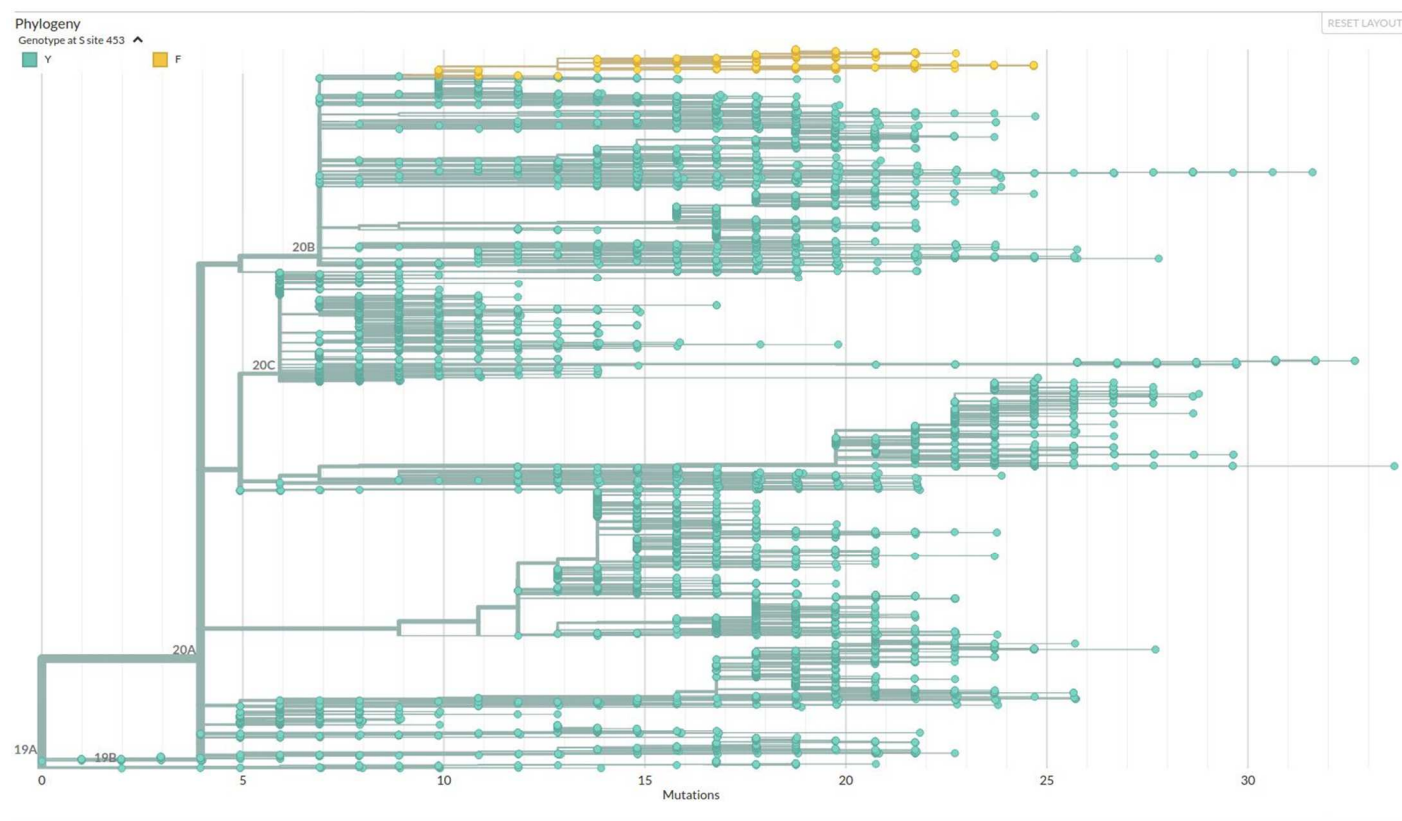
**Figur 2\*:** Fordeling af de sekventerede prøver på minkvariant (rød) og andre SARS-CoV-2-varianter (gul) pr. uge i Region Nordjylland.

\*) WGS-typning er en tidskrævende proces, og derfor vil de nyeste resultater stamme fra personer, der var positive for 2-3 uger siden. Derfor ses ingen sekvensresultater for uge 43 og uge 44 i figur 1 og 2.

Fra: Bilag 1 af 3. november 2020: **Udvikling i SARS-CoV-2 smitte blandt mennesker som følge af smittede minkfarme**

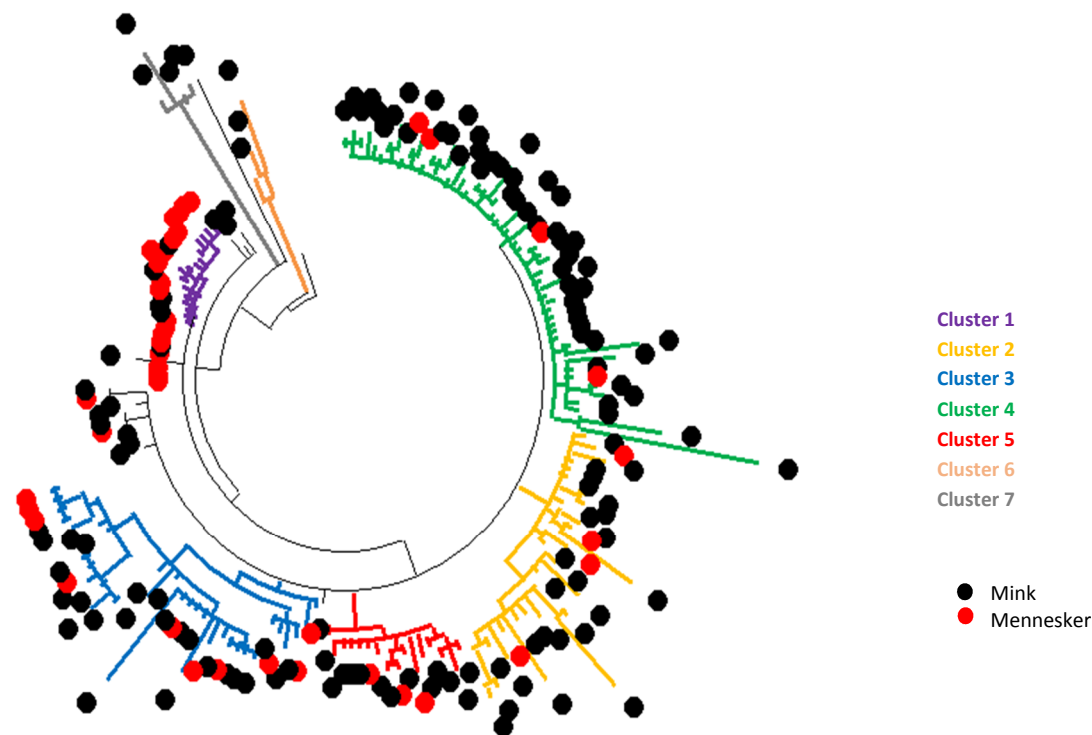


Minkvarianter defineres ud fra fylogeni (= slægtstræ)  
Dette træ er lavet på offentligt tilgængelige sekvenser



Fylogenetisk træ der viser udviklingen i mutationer blandt danske varianter sammenlignet med Wuhan sekvensen. Antallet af mutationer i minkvarianten markeret med gul spredt sig over ca 15 mutationer som er sammenlignelig med spredningen blandt ikke mink-relaterede danske varianter.

Dette træ er primært baseret på humane tilfælde bortset fra farm 1, 2 og 3 som har været offentligt tilgængelige siden 25. august



Fylogenetisk træ, der viser udviklingen og spredningen af Sars-CoV-2 på minkfarme og i mennesker. Virus har siden introduktionen på den første farm i Juni udviklet sig i 5 forskellige clustre (cluster 1 til 5) samt en mellemform der blev observeret mellem cluster 1 og 2-5. Cluster 1-5 indeholder sekvenser fra både mink og mennesker, hvilket viser at de samme 5 (fra cluster 1-5) virus stammer smitter både mink og mennesker. Derudover er der observeret farme smittet med andre stammer af SARS-CoV-2, men hvor der ikke indtil videre er fundet smittede personer.

Denne figur indeholder "minksekvenser" som er ved at blive kvalitetssikret hvorefter de lægges ud på GISAID (offentligt tilgængelig)

# MUTATIONER I SPIKE PROTEINET

- ❖ 12 forskellige mutationer i Spike-proteinet i **mink** i perioden fra 15. juni til 4. november
  - Baseret på sekvensresultater fra 76 ud af 207 smittede farme
- ❖ Der er i perioden ikke registreret mere end 5 spike mutationer i samme mink.
  - 71% ses kun 2 mutationer (ændringen i det receptorbindende domæne (453F) samt ændringen i det N terminale domæne, 69-70del).
  - 16% ses 3 mutationer: (69-70del, 453F plus én yderligere spikemutation (64L, 751Y, 912I, 1139Y eller 1147L))
  - 8% ses 4 mutationer: (Cluster 5 varianten; 69-70del, 453F, 692V, 1229I) og (cluster 3 variant; 69-70del, 453F, 836E, 1147L)
  - 2% ses 5 mutationer: (Cluster 2 variant; 5F, 69-70del, 453F, 751Y, 1250F)

# MUTATIONER I SPIKE PROTEINET

Data fra mennesker (fra SSI rapporten: <https://www.ssi.dk/-/media/arkiv/dk/aktuelt/nyheder/2020/mink-cluster-5-kort-rapport.pdf?la=da>)

A)

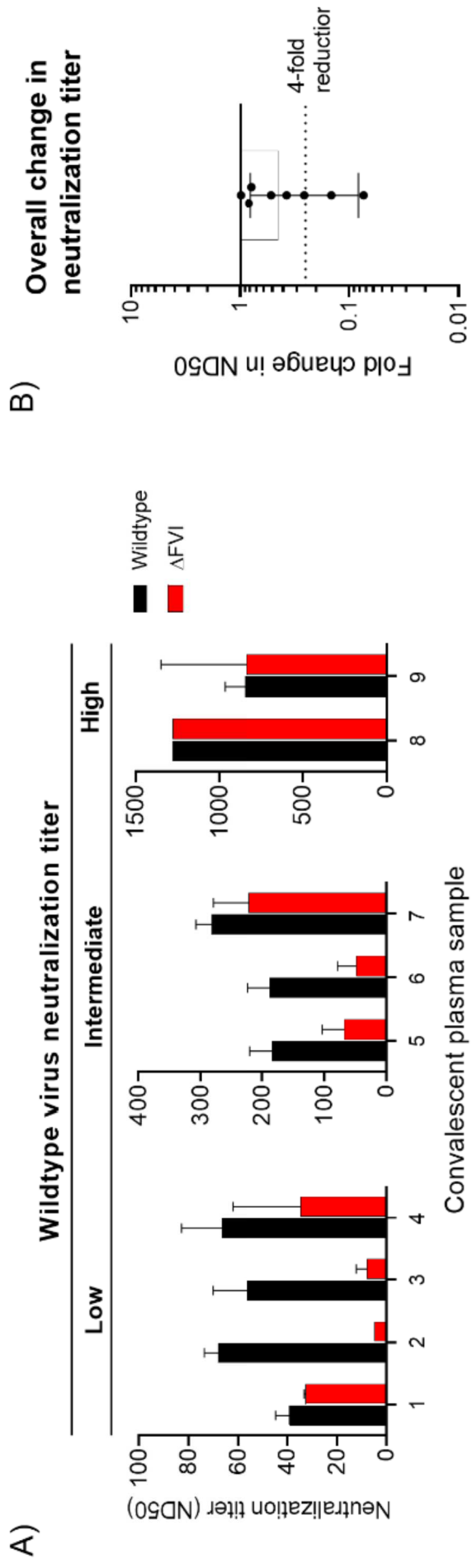
Spike mutation combinations*	Abbreviation	Number of positive clinical samples**
453F	F	N = 142
69-70delHV, 453F	$\Delta$ F	N = 162
69-70delHV, 453F, 1147L	$\Delta$ FL	N = 18
69-70delHV, 453F, 692V, 1229I	$\Delta$ FVI	N = 12

\* All SARS-CoV-2 mink-associated sequences also contained the D614G

\*\* For sequenced samples up until 31 October 2020. May include duplicate samples taken from the same person and is therefore not necessarily representative of the number of infected persons.



**Figure 3. Neutralization of the SARS-CoV-2  $\Delta$ FVI-spike mutant virus relative to an unmutated SARS-CoV-2 virus.** A) Convalescent plasma from nine individuals with known low, intermediate, or high neutralizing titers were used to assess the effect of the spike mutations on neutralization activity of antibodies induced following infection with an unmutated SARS-CoV-2 virus. The neutralization titer was determined as follows: a 50% cut-off value was calculated using quadruplicate virus controls (prepared for each virus) and cell controls included on each plate. The titer was calculated as the interpolation of a 5-parameter titration curve with the 50% cut-off value. The reciprocal serum dilution is reported as the 50% neutralization antibody titre. B) The fold-change in neutralization titer for the SARS-CoV-2  $\Delta$ FVI-spike mutant virus relative to an unmutated SARS-CoV-2 virus. The horizontal dotted line indicates a 4-fold reduction. The bars represent the mean of duplicate measurements with the standard deviation.



**Figure 3. Neutralization of the SARS-CoV-2  $\Delta$ FVI-spike mutant virus relative to an unmutated SARS-CoV-2 virus.** A) Convalescent plasma from nine individuals with known low, intermediate, or high neutralizing titers

were u  
infecti  
off val  
on eac  
off val  
in neu  
The ho  
with th

*”Foreløbige undersøgelser tyder på, at dette virus udviser nedsat følsomhed for neutraliserende antistoffer fra flere personer med overstået infektion. Dette er påvist i et laboratorieforsøg, hvor man ser, at det særlige minkvirus ikke i samme grad hæmmes i vækst af antistoffer fra mennesker, som har været smittet med en ikke-minkrelateret variant af SARS-CoV2. Igangværende undersøgelser vil afdække problemstillingen yderligere. Yderligere varianter er identificeret ved sekvensering men ikke undersøgt for neutralisation endnu.”*

wing  
cut-  
uded  
cut-  
ange  
virus.  
ments

age in  
n titer

4-fold  
reductor

A)

Neutralization titer (ND50)

Convalescent plasma sample

0.01



## Rapid Risk Assessment: Detection of new SARS-CoV-2 variants related to mink

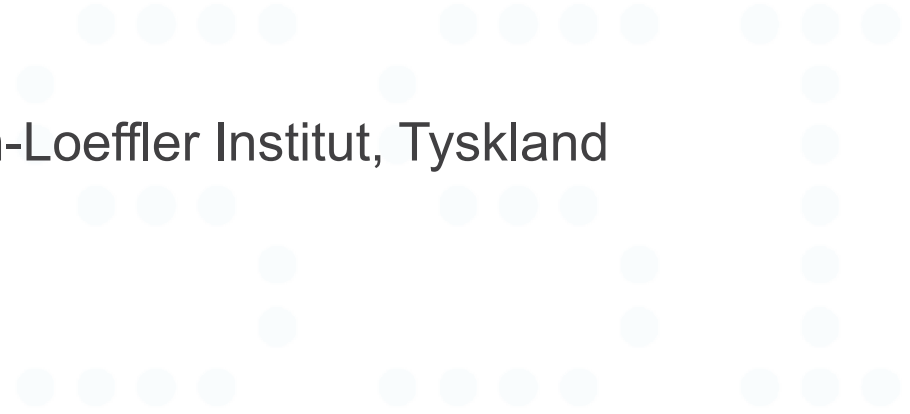
Risk assessment

12 Nov 2020

- ❖ En af klyngerne (cluster 5), der blev rapporteret som værende i omløb i august og september 2020, var en variant med fire genetiske ændringer i spike (S) proteinet.
- ❖ Da S proteinet indeholder det receptor-bindende område på virus og er det vigtigste mål for immunresponset, kunne sådanne mutationer i teorien have betydning for virus' virale fitness (evnen til at inficere mennesker og dyr), spredningspotentiale og antigenisitet (bindingsevne til fx immunceller eller antistoffer).
- ❖ En konsekvens heraf kan være en udvikling af vira med flere ændringer i det funktionelle område af S proteinet, hvilket kan have indflydelse på behandling og visse diagnostiske test.
- ❖ Det kunne også have en indvirkning på effektiviteten af de udviklede vaccinekandidater, og muligvis nødvendiggøre en opdatering af disse.
- ❖ Undersøgelser og studier er igangsat for at afklare omfanget af disse mulige konsekvenser.

# OPFØLGENDE UNDERSØGELSER MED

- NIH/NIAID / Rocky Mountain Laboratories, United States
- Erasmus MC, The Netherlands
- Imperial College London, UK
- Federal Department of Home Affairs (FDHA), Institute of Virology and Immunology IVI, Switzerland
- The University of Hong Kong
- Victorian Infectious Diseases Reference Laboratory Peter Doherty Institute for Infection and Immunity, Virus Identification Laboratory, Australien
- Institut Pasteur, France
- Public Health England, UK
- Robert Koch, Paul-Ehrlich og Friedrich-Loeffler Institut, Tyskland
- ❖ Vaccine producenter





# RISIKOVURDERINGEN 3. NOVEMBER

- ❖ *MFVM har anmodet SUM om en risikovurdering ift. human sundhed, hvis minkavlere efter aflivning af smittede dyr eller pelsning i 2020-sæsonen, fortsætter minkproduktionen ind i 2021 som normalt.*
- ❖ *Der er alene brug for en vurdering af risiko, ikke forslag til mulige løsninger.*



# RISIKOVURDERINGEN 3. NOVEMBER

- ❖ Mink med SARS-CoV-2 udgør et stort reservoir af virus
  - stor erhvervsrisiko forbundet med minkavl i smittede områder
  - det er ikke lykkedes at begrænse yderligere spredning til det omgivende samfund.
- ❖ Smitten er sket til trods for en intensiv indsats fra myndighedernes side
- ❖ Stærk geografisk og tidsmæssig sammenhæng mellem antal positive minkfarme og smitteforekomst blandt mennesker.
- ❖ Smitte med nye typer SARS-CoV-2 virus, der tilpasser sig mink (minkvarianter) i lokalbefolkningen
- ❖ Risiko for at vacciner, der er rettet imod spike proteinet ikke vil give optimal beskyttelse imod de nye virus, der opstår i mink, og immuniteten fra overstået COVID-19 infektion kan give mindre beskyttelse mod de nye virusvarianter.
- ❖ Hvis minkproduktionen fortsættes i Danmark, således at der i 2021 genetableres en stor population af mink, vurderes det for overvejende sandsynligt, at denne population vil være modtagelige for smitte.

- ❖ Spredning fra mink medfører sygdomsbyrde blandt mennesker
- ❖ Den flokimmunitet, der opnås ved vaccination eller overstået infektion, risikerer at blive svækket eller udeblive
  
- ❖ Det må samtidigt forventes at betyde en væsentlig forringelse af vores muligheder for at bevare epidemikontrol i Danmark,
  - kan medføre, at man må indføre yderligere restriktioner og begrænsninger på samfundslivet mv.
  
- ❖ **Konklusion: En fortsat minkavl under en igangværende COVID-19 epidemi indebærer en betydelig risiko for folkesundheden, herunder for mulighederne for at forebygge COVID-19 med vacciner.**

