

Projektleder KU/SSI	Anette Boklund (KU)
Projektgruppe	Anne Sofie Hammer (KU), Anette Bøtner (KU/SSI), Thomas Bruun Rasmussen (SSI), Graham John Belsham (KU), Tariq Halasa (KU), Søren Saxmose Nielsen (KU), Jens Frederik Agger (KU), Anders Fomsgaard (SSI), Morten Rasmussen (SSI), Tyra Grove Krause (SSI), Thomas Richter (SSI), Helle Daugaard Larsen (SSI), Tinna Ravnholt Urt (SSI), Brian Kristensen (SSI), Jannik Fonager (SSI), Frederikke Kristensen Lomholt (SSI)
Fagfællebedømmer	
Kontaktperson i FVST	Sten Mortensen, Karsten Aagaard, Stine Kjær-Andersen, Tenna Jensen, Francisco Fernando Calvo Artavia

Dato for henvendelse	Dato for svarfrist	Dato for afsendelse	Versionsnummer
19-06-2020	10-11-2020	13-11-2020	3

Journalnummer/sagsnummer	FVST	KU	SSI
	2020-14-81-01705	061-0115/20-3680	20/06443

Besvarelse vedr.

▸ Epidemiologisk udredning i SARS-COV-2 smittede minkfarme

▸ Conclusion and perspectives

▸ SARS-CoV-2 has not been detected in Danish mink farms until late in the within-farm epidemic in most farms. This complicates and reduces the possibility for implementing biosecurity measures with the purpose of reducing the risk of virus transmission from mink to humans. Phylogenetic analyses of viruses from infected mink and from persons connected to mink farms who have been infected with SARS-CoV-2, together with a comparison of the times of infection and the development of the infection in the mink farms show that it is extremely likely (95-99%) that both human-to-mink and mink-to-human transmission occurs. Survival analysis shows that short distance to the nearest SARS-CoV-2 positive farm and large farm size have significant association with the risk of infection. It has not been possible to identify other risk factors. In mink, changes have been detected in several regions of the virus genome, including within the sequence encoding the spike protein. This protein is important for stimulating immunity during either infection or after potential vaccination. Such changes could reduce the efficiency with which the virus is recognized in previously infected or vaccinated subjects, which potentially can result in reduced herd immunity and reduced vaccine efficacy. In addition, it has been shown that the mink-related virus variant subsequently forms chains of infection in humans.

▸ Konklusion og perspektivering

▸ SARS-CoV-2 i danske minkfarme påvises oftest sent i smitteforløbet, hvilket vanskeliggør en rettidig indsats med henblik på at reducere risikoen for, at der sker smitte fra mink til mennesker. Fylogenetiske analyser af virus fra smittede mink og fra personer, der har relation til minkfarme og har været smittet med SARS-CoV-2, sammenholdt med tidspunkter for smitte og udviklingen af infektionen i minkfarmene viser, at det er ekstremt sandsynligt (95-99%), at såvel smitte fra menneske til mink, såvel som fra mink til menneske, forekommer. En overlevelseseanalyse viser, at kort afstand til smittede minkfarme og stor besætningsstørrelse er sammenhængende med øget risiko for, at en minkfarm bliver smittet med SARS-CoV-2. Det har ikke været muligt at påvise andre risikofaktorer.

I mink er der påvist ændringer i flere områder af virusgenomet, blandt andet det område, der koder for spike-proteinet, som er essentielt for immunitet efter overstået infektion og/eller vaccination. Sådanne

ændringer kan potentielt resultere i reduceret genkendelse af virus i tidligere inficerede individer, hvilket potentielt kan medføre, at flokimmunitet ikke kan opstå, og at vacciner ikke vil virke. Derudover er det påvist, at den mink-relaterede virus-variant efterfølgende danner humane smittekæder i samfundet.

Baggrund, relevans og perspektiv

► Fødevarestyrelsen har bedt DK-VET konsortiet om at foretage en epidemiologisk udredning i minkfarme, der konstateres smittede med SARS-CoV-2. Følgende spørgsmål ønskes belyst:

- a. Afklare **hvor hurtigt infektionen spredes blandt mink** og eventuelle andre modtagelige dyrearter på farmen
- b. Om SARS-COV2 virus **ophører** med at spredes blandt minkene igen
- c. Om SARS-COV2 spredes til mennesker **på** farmen (i samarbejde m. Styrelsen for Patientsikkerhed)
- d. Om SARS-COV2 spredes til mennesker **nær** farmen (i samarbejde m. Styrelsen for Patientsikkerhed)
- e. Samt kortlægge **smitteveje** gennem analyser af positive virusprøver hos mink og udbrudsudredninger fra personer.

Desuden ønskes det beskrevet, hvor længe SARS-CoV-2 har cirkuleret på farmen, hvor stor dødeligheden på farmen har været, hvilke kontakter der har været ind og ud af farmen, om der findes virus i støv i og omkring farmen, og hvad infektionsstatus der er på hund og katte på farmen. Desuden ønskes fuldgenomsekvensanalyser af isolater fra mink og personer tilknyttet farmen.

Metode, data m.m.

► Data er indsamlet ved brug af spørgeskemaer fra farmene rekvireret fra FVST, ved analyser af prøver fra farmene, hhv. for mink og mennesker tilknyttet farmen, om muligt fra døde mink fra fryseren på farmen, fra evt. hunde og katte på farmen, og fra air-samlere der bruges på og omkring farmen. Der køres fuldgenomsekvensanalyser fra et passende antal prøver, baseret på antallet af positive på den enkelte farm og mængden af virus i de enkelte prøver. Resultaterne opgøres og afrapporteres første gang 26-06-2020 og derefter hver anden uge.

SSI opgør antallet af smittede personer i Hjørring/Frederikshavn baseret på databaseudtræk, inddelt på personer med/uden relation til mink og med/uden den virus-type, der er sekventeret fra mink-besætningerne.

På human-siden indsamles desuden data ved hjælp af et spørgeskema og testresultater fra husstande og medarbejdere på COVID-19-positive minkfarme. I et samarbejde mellem SSI, DK-VET, Styrelsen for Patientsikkerhed og Fødevarestyrelsen benyttes de indsamlede oplysninger til at afdække sandsynlige smittekæder. Ved hjælp af sekvensanalyse afgøres det, om der er tale om sammenhæng mellem konstaterede tilfælde af COVID-19 og minkfarme.

Epidemien gøres op i to faser, hhv. periode 1 frem til 18-07-2020 og periode 2 fra 19-07-2020 og frem. For at estimere risikoen for, at minkfarme smittes over tid og effekten af mulige risikofaktorer, er der blevet kørt overlevelsesanalyse med smitten som "Event" og tid til smitten som "Time". Følgende potentielle risikofaktorer blev undersøgt: besætningsstørrelse (antal mink), afstand til nærmeste farm, afstand til nærmest smittede farm (transformeret som hhv. $\log(\text{afstand})$ og $(\log(\text{afstand}))^2$), dyrlægepraksis og fodercentral. Afstand til nærmeste smittede farm blev beregnet til alle smittede farme, som var påvist i en periode ± 14 dage fra hver farm lige som forklaret i rapporten om sammenhængen mellem afstand og tid (4. november 2020; KU j.nr. 061-0157/20-3680). Data til analysen

er indhentet fra det centrale husdyrbrugsregister (CHR) og, for foderleverandører, fra København FUR. Startdato for beregning af risikoperioden blev sat til den 1. juni 2020, og sidste dato var den 4. november 2020. Vi har brugt mistankedato som infektionsdato for de smittede farme, fordi virus påvises efterfølgende og farmen derfor må formodes at have været smittet på mistanketidspunktet. Alle farme fra region Nordjylland blev inkluderet i analysen. Farme, hvori der i perioden var påvist SARS-CoV-2 eller som den 03-11-2020 var under mistanke som følge af positive prøver i early warning-overvågningen eller p.g.a. kliniske symptomer, blev inkluderet som smittede, mens alle andre farme blev antaget at være modtagelige. Farme, der er blevet aflivet som en del af kontrolstrategien, dvs. aflivning af ikke-smittede farme indenfor 7,8 km fra en smittet farm, blev inkluderet i analysen frem til aflivningsdatoen (censoring).

Analysen blev først kørt med de potentielle risikofaktorer enkeltvis og derefter i forskellige kombinationer. Interaktioner blev testet kun for de variabler, der var signifikante på en p-værdi < 0.05 . Analysen blev kørt i R (R Core Team, 2020) i pakken "coxme" (Therneau, 2020a). Forventet tid til påvisning af SARS-CoV-2 i minkfarme ("overlevelsestid") er blevet estimeret i pakken "survival" (Therneau, 2020b). Estimering af den forklarende varians var baseret på pakken "survMisc" Dardis (2018).

På basis af data fra farm 2, som blev opdaget tidligt i infektionsforløbet, er der blevet udviklet en SEIR-model med det formål at simulere smitteforløbet i øvrige minkfarme smittet med SARS-CoV-2. Fra farm 2 er der 3 gange indsamlet svælgprøver fra mink; i første prøverunde var 12.5% positive i PCR, i den anden prøverunde (4 dage senere) var 92% positive i PCR og i tredje prøverunde var 95% positive i PCR og 97% serologisk positive. Disse oplysninger blev brugt til at producere en standard infektionskurve, som siden blev brugt til bestemmelse af introduktionstidspunktet. Først blev der udviklet en simpel SIR individ-baseret model, som simulerer spredning af SARS-CoV-2 mellem dyr i en mink farm. I modellen har vi antaget, at antal dyr var 4200 svarende til farm 2, og at der er homogen blanding mellem dyr. Den infektiøse periode blev simuleret med en mest sandsynlig værdi på 5 dage (Kissler et al., 2020), men varierende mellem 4 og 6 dage. Transmissionsraten (beta), som beskriver den rate modtagelige dyr bliver smittet med SARS-CoV-2 på en tidsenhed (her én dag), blev brugt som en kalibreringsfaktor til at teste, hvor høj beta skal være for at reproducere en stigning i kumulativ incidens fra 12.5% til 92% i løbet af 4 dage, svarende til forløbet hos voksne mink på farm 2. Simuleringerne blev kørt med 12.5% af dyrene smittet initialt og med forskellige transmissionsrater. En transmissionsrate på 1.45 viste sig at repræsentere en passende stigning i den kumulative incidens (bilag, figur A).

På baggrund af denne transmissionsrate blev der udviklet en individ-baseret SEIR model, som simulerer spredning af SARS-CoV-2 imellem dyr i en minkfarm. SEIR modellen har den samme struktur, som SIR-modellen beskrevet ovenfor, men der er tilføjet en latensperiode på 1-3 dage, hvor individerne ikke udskiller virus, inden de bliver infektiøse. Modellen blev initieret med 1, 5 eller 10 smittede dyr for at afspejle forskellige typer af introduktioner af virus til farmen. Modellen blev bagefter kørt i 100 iterationer (gentagelser) for at inkludere stokastisk variation.

For at prædiktere antallet af nye smittede besætninger er der udviklet en statistisk model baseret på data med smittede farme (farm 4 - 230) samt farme som den 8-11-2020 var under mistanke som følge af positive prøver i early warning-overvågningen eller p.g.a. af kliniske symptomer (26 farme). Det daglige antal smittede farme analyseres i en Poisson regressionsmodel med start den 12. august 2020. Smittedatoen for disse farme er estimeret baseret på vores tidligere modelberegninger fra den epidemiologiske udredningsrapport indsendt den 2. oktober 2020. Selvom modellen er baseret på smittedatoen, tager vi hensyn til, at der er forsinkelse i opdagelsen af smittede farme, og det er datoen for påvisning af SARS-CoV-2, der prædiktes i modellen. Modellen bruger løbende data fra de foregående 14 dage til at forudse én dag frem. Prædiktionen for de kommende 7 dage er baseret på data fra de seneste 14 dage. Hermed tilpasser modellen sig til data over tid.

Resultater

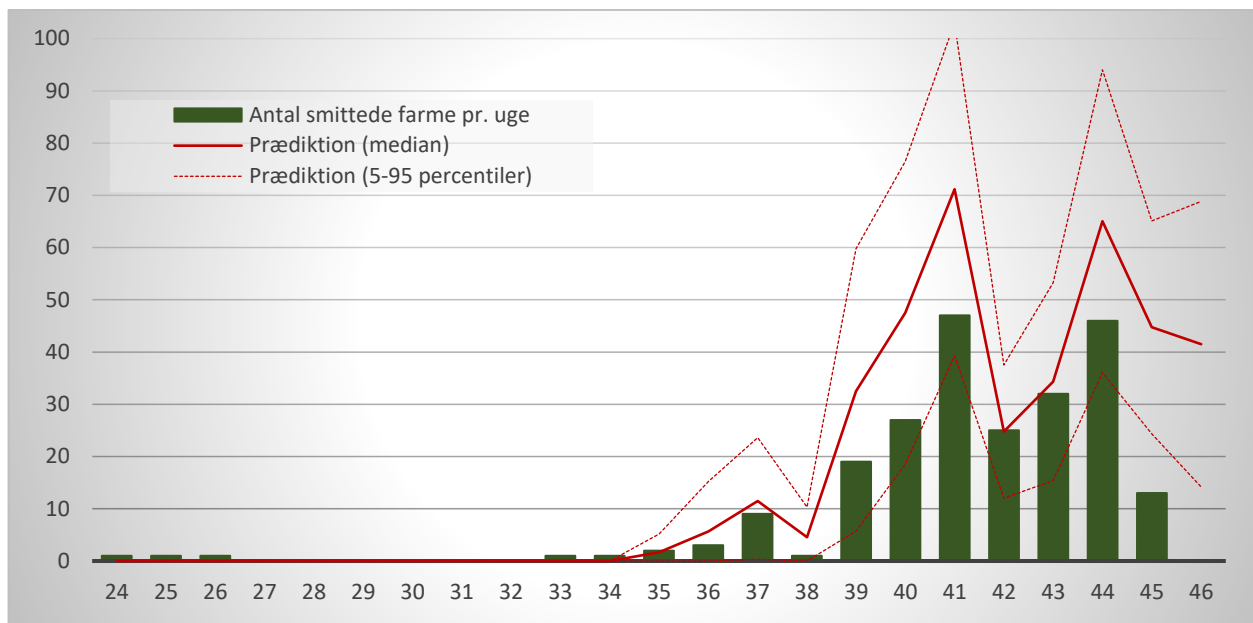
Smittede minkfarme

Indtil den 04-11-2020 var i alt 208 minkfarme blevet smittet med SARS-CoV-2. Fra at være lokaliseret til få nordjyske kommuner tilbage i august/september, er smitten nu spredt til 20 kommuner fordelt over store dele af Jylland (figur 1).

I den første fase af epidemien (frem til 18-07-2020) blev SARS-CoV-2 påvist i 3 danske minkbesætninger, heraf 2 beliggende i Hjørring kommune og 1 i Frederikshavn kommune. I perioden 04-07-2020 til 11-08-2020 blev der ikke påvist SARS-CoV-2 i yderligere danske minkbesætninger. I den efterfølgende periode fra 12-08-2020 til 06-09-2020 blev SARS-CoV-2 påvist i 7 minkfarme, alle beliggende i Hjørring kommune. I perioden fra 07-09-2020 til 04-11-2020 blev SARS-CoV-2 påvist i yderligere 198 danske minkfarme, fordelt således på følgende kommuner; 35 i Hjørring, 35 i Frederikshavn, 39 i Jammerbugt, 18 i Thisted, 16 i Brønderslev, 16 i Ringkøbing-Skjern, 10 i Aalborg, 8 i Vesthimmerland og 21 farme fordelt i Holstebro, Læsø, Herning, Ikast-Brande, Lemvig, Esbjerg, Rebild, Struer, Varde og Vejle (figur 1 & 2). Baseret på udviklingen i hele landet frem til 04-11-2020 forudses det, at der i den kommende uge påvises smitte i gennemsnitligt 5 farme pr. dag, med en variation mellem 1 og 8 farme pr. dag (figur 2).

Af de i alt 208 minkfarme, der indtil 04-11-2020 har fået påvist SARS-CoV-2, var 77 sat under mistanke som følge af kliniske symptomer i besætningen, 54 som følge af, at en person med tilknytning til besætningen var testet positiv, 59 i forbindelse med early warning af døde mink, og 17 som følge af kontakt-opsporing fra smittede minkfarme.

Figur 1: Danske minkfarme der i perioden 15-06-2020 til 06-11-2020 har fået påvist SARS-CoV-2. De røde cirkler indikerer 7,8 km aflivningszoner



Figur 2: Udvikling i antallet af danske minkfarme hvori der er påvist SARS-CoV-2 i ugerne 24 til 44 (04-11-2020) gjort op på mistankedato, inkl. prædiktion for de kommende uger. Prædiktionen inkluderer besætningsnumre, dvs. krunumre med flere besætninger indgår flere gange, ligesom mistanker baseret på klinik eller early warning er inkluderet.

Lovgivning for COVID-19 hos pelsdyr og overvågning

Den første bekendtgørelse om COVID-19 hos pelsdyr trådte i kraft den 22-06-2020. Siden da er bekendtgørelse løbende ændret undervejs i epidemien (bilag tabel A2).

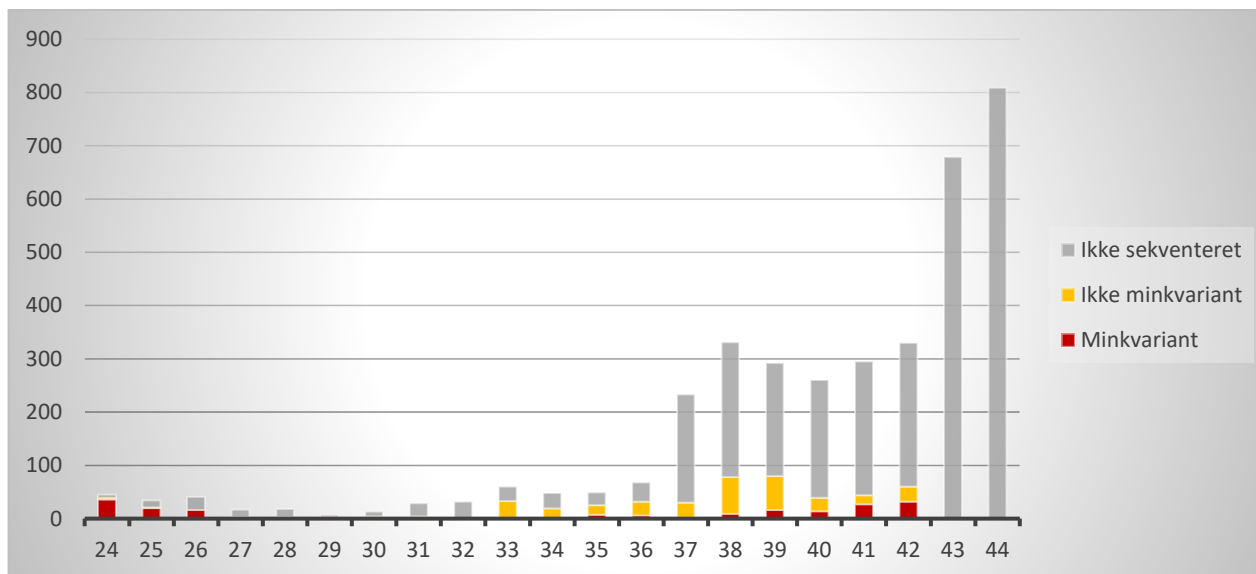
Overvågningen af SARS-CoV-2 består af fire elementer; indberetning af kliniske symptomer i besætningen, overvågning af positive prøver fra personer bosiddende på en adresse med relation til en minkfarm, indsendelse af prøver fra døde mink og kontakt-opsporing fra smittede minkfarme. Overvågningen af døde mink startede 20-07-2020. Ejere af mink skulle indsende svaberprøver fra nyligt døde mink hver 3. uge. Fra 23-09-2020 blev overvågningen af døde mink intensiveret i kommuner med smittede mink, således at minkejere i disse kommuner skulle indsende prøver fra alle døde mink to gange ugentligt. Fra 09-11-2020 indsendes prøver fra 5 nyligt døde mink én gang ugentligt (detaljeret beskrivelse i bilag 1). Siden 17-07-2020 overvåges positive prøver fra personer med relation til mink dagligt, således at FVST underrettes fra SSI om fund af positive prøver med relation til mink.

Personer smittet med SARS-CoV-2 minkvariant og andre virusvarianter i Region Nordjylland.

I den aktuelle rapport behandles den humane del af epidemien fra 1. august 2020. Perioden før 1. august er beskrevet i foregående rapporter.

I perioden fra 1. august 2020 – 18. oktober er der fundet 2009 PCR-positive SARS-CoV-2 prøver fra region Nordjylland hvoraf i alt 443 (22%) er sekventeret. Tilfælde af minkvarianten udgjorde 116 (26%). I samme periode er der i andre regioner fundet 10 humane tilfælde med minkvarianten blandt 4165 sekventerede prøver (0,2%). I denne periode er der ikke kendskab til at der er foretaget en selektion af modtagne prøver hverken fra Region Nordjylland eller andre regioner.

Figur 3 viser udviklingen i antal smittede personer i Region Nordjylland fordelt på uge for prøvetagning og sekvens (minkvariant, ikke minkvariant, ikke sekventeret).



Figur 3: Antal humane tilfælde af COVID-19 Region Nordjylland pr. uge. Fordeling mellem minkvariant (rød) og andre virus-varianter (gul) er vist. Grå: Ikke sekventeret.

Som det fremgår af tabel 2 er der variation over tid i den andel af de sekventerede prøver som indeholder minkvarianten, og der er et sammenfald mellem andelen af prøver, der indeholder minkvarianten og antallet af minkfarme, hvori der påvises SARS-CoV-2. For første halvdel af oktober udgjorde minkvarianten op mod 53% (95% CI 44-62) af det samlede antal positive prøver. Der foreligger ikke sekvensresultater efter 18. oktober 2020.

Fordelingen mellem minkvariant og andre SARS-CoV-2-varianter i de sekventerede prøver kan ses i tabel 2 i de pågældende måneder.

Tabel 2: Procentvis fordeling af minkvariant og andre typer i Region Nordjylland, samt sikkerheds interval fordelt på måned i perioden 1. august til 18. oktober.

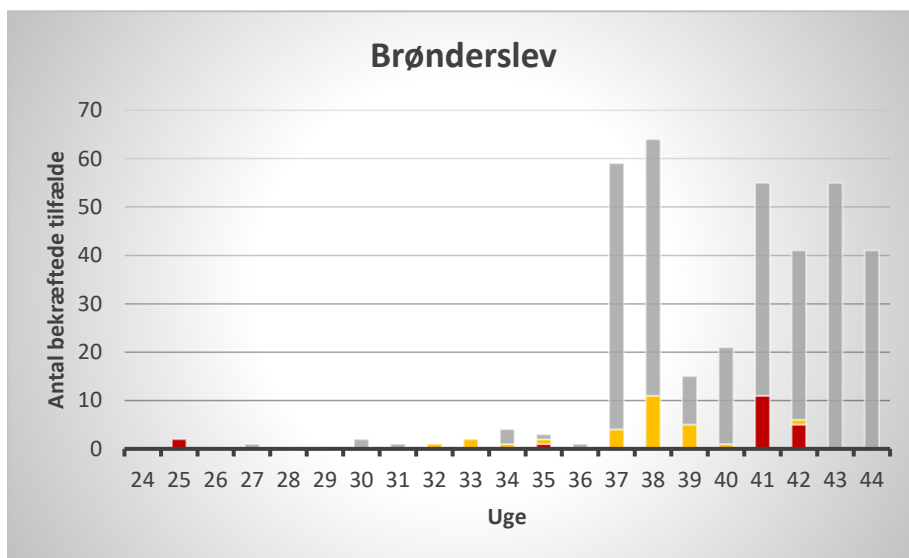
Periode	Ikke minkvariant		Minkvariant		Antal sekventerede prøver	Antal positive prøver i alt
	Antal	Andel (95% CI)	Antal	Andel (95% CI)		
1.8-31.8 2020	72	88 (79-94)	10	12 (6-21)	82	203
1.9-30.9 2020	199	82 (77-87)	43	18 (13-23)	242	1043
1.10-18.10 2020	56	47 (38-56)	63	53 (44-62)	119	763
1.8-18.10 2020	327	74 (69-78)	116	26 (22-31)	443	2009

Siden 1. august 2020 er der i alt påvist 126 tilfælde af minkvarianten i hele Danmark. Af de 126 tilfælde med minkvarianten havde 42 (33%) tilknytning til minkproduktion mens 84 (67%) ikke havde en kendt tilknytning. Tilknytning defineres som personer bosiddende på en adresse med relation til en minkfarm. Der er udført fokuserede interview af foreløbig 27 af de 84 personer uden kendt tilknytning til minkfarme. Heraf kunne der for 19 personer (70,4%) ikke findes en arbejdsmæssig-, fritids-, social-, eller husstandslignende relation til personer med kontakt til minkproduktion. Én person havde direkte daglig kontakt med mink, og én person var husstandskontakt til en person med daglig kontakt til mink. For seks personer kunne der etableres en mulig smittekæde tilbage til en smittet minkfarm.

Forekomst af SARS-CoV-2 i udvalgte nordjyske kommuner.

Brønderslev kommune

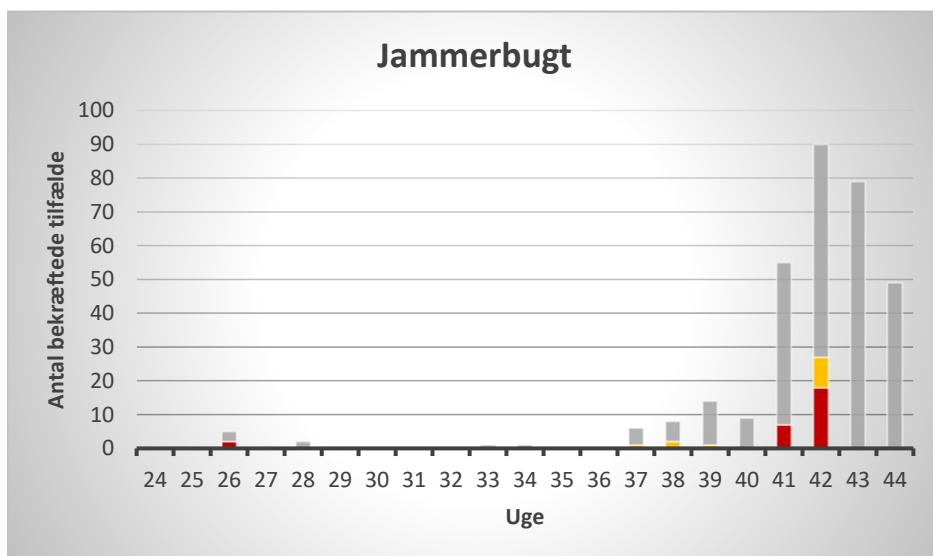
Fra uge 32-40 var andre typer end minkvarianten dominerende blandt det sekventerede prøver (figur 3). Brønderslev kommune havde i denne periode et kendt udbrud i forbindelse med "open by night" arrangement i Dronninglund. Fra uge 41 sås igen en stigning i antal bekræftede tilfælde i kommunen og minkvarianten udgjorde en stor andel af de sekventerede prøver. Den første minkfarm blev mistænkt for SARS-CoV-2 d. 29-09-20 (uge 40).



Figur 4: Antal tilfælde af SARS-CoV-2 i Brønderslev kommune pr. uge. Andel af minkvariant (rød) og andre typer (gul). Grå: Ikke sekventeret.

Jammerbugt kommune

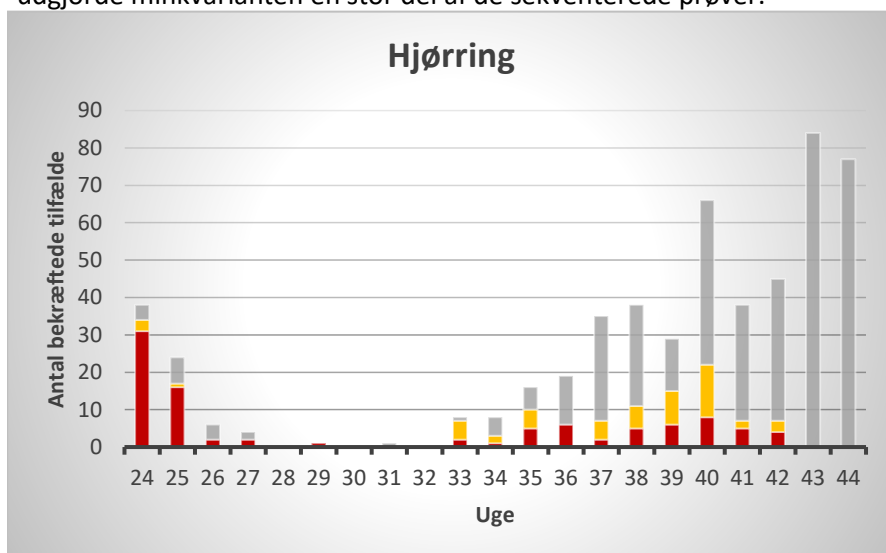
Den første SARS-CoV-2-positive minkfarm i Jammerbugt kommune blev udpeget d. 30-09-20 (uge 40). I uge 37-40 steg antallet af positive i kommunen, men ingen tilfælde af minkvarianten blev fundet i nogle sekventerede prøver. Fra uge 41 steg antal tilfælde kraftigt, og minkvarianten blev fundet i en stor andel af de sekventerede prøver (figur 5).



Figur 5: Antal tilfælde af SARS-CoV-2 i Jammerbugt kommune pr. uge. Andel af minkvariant (rød) og andre typer (gul). Grå: Ikke sekventeret.

Hjørring kommune

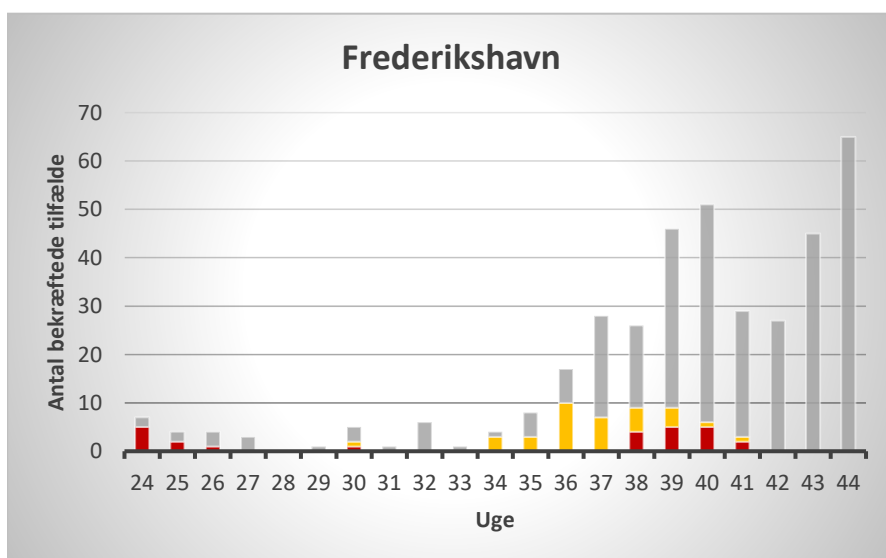
I juni dominerede minkvarianten blandt tilfælde af SARS-CoV-2 hos mennesker i Hjørring kommune. Minkvarianten opstod i den første smittede farm, som var beliggende i Sindal i samme kommune. Udbruddet var veldokumenteret, og var et eksempel på bred smitte til det omgivende samfund, som beskrevet i indledningen. I august, blev observeret en stigning i antallet af humane bekræftede SARS-CoV-2-tilfælde i Hjørring kommune, og enkelte farme blev smittet med SARS-CoV-2 (figur 6). Fra uge 33 udgjorde minkvarianten en stor del af de sekventerede prøver.



Figur 6: Antal tilfælde af SARS-CoV-2 i Hjørring kommune pr. uge. Andel af minkvariant (rød) og andre typer (gul). Grå: Ikke sekventeret.

Frederikshavns kommune

Den ene af de tre første smittede farme fra juni måned lå i Frederikshavns kommune. En stor del af de sekventerede prøver fra denne periode tilhørte minkvarianten (figur 7). I uge 34-37 blev minkvarianten ikke fundet i nogle af de sekventerede prøver, men fra uge 38 begyndte minkvarianten igen at udgøre en betydelig andel af de sekventerede prøver (figur 7). Som for de andre kommuner er der et sammenfald mellem stigningen i forekomsten af humane SARS-CoV-2-tilfælde med minkvarianten og påvisningen af SARS-CoV-2 i minkfarme i Frederikshavn.



Figur 7: Antal tilfælde af SARS-CoV-2 i Frederikshavn kommune pr. uge. Andel af minkvariant (rød) og andre typer (gul). Grå: Ikke sekventeret.

Kliniske symptomer og karakteristika ved minkfarme

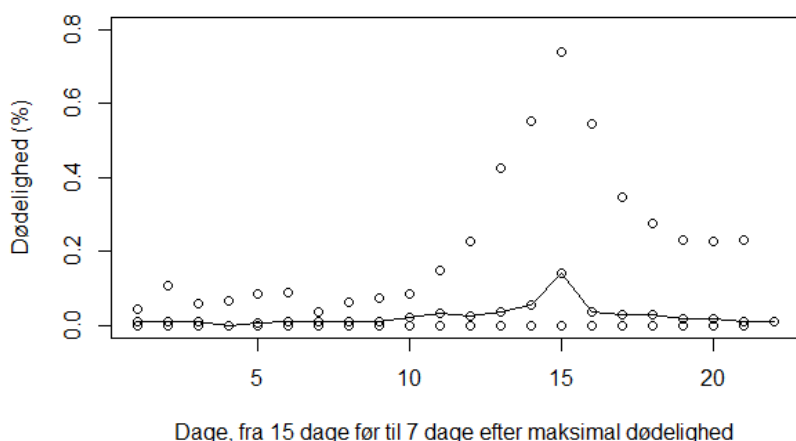
De typiske kliniske tegn i minkfarme smittet med SARS-CoV-2 var nedsat ædelyst, øget dødelighed og luftvejssymptomer, herunder "pusten". Dødeligheden var typisk øget i en periode på ca. 10 dage.

I perioden fra den 19. juli til 6. september blev der påvist SARS-CoV-2 i 7 minkfarme, mens der i perioden fra 7. september til 4. oktober blev påvist 60 smittede minkfarme, og i perioden 5. oktober til 4. november i yderligere 138 minkfarme. Fra 113 af de smittede farme i anden periode af epidemien er oplysninger fra de epidemiologiske interviews foretaget af FVST opgjort i tabel 4 og 5. Det fremgår, at en stor del af minkavlerne oplever problemer med måger på farmen (49 ud af 69), at foderbilen oftest holder uden for hegnet (62 ud af 67), og at chaufføren sjældent har kontakt til personalet på farmen (3 ud af 67). Langt de fleste farme har et område på farmen, der bruges som forrum (81 ud af 91) og en stor del har elhegn omkring farmen (52 ud af 91).

Tabel 4: Oplysninger om driftsforhold og smittebeskyttelse indsamlet af FVST i 113 minkfarme smittet med SARS-CoV-2. Det anvendte spørgeskema er revideret undervejs i epidemien, hvorfor ikke alle farme har besvaret alle spørgsmål.

	Ja	Nej	I alt
Undslupne mink	2	67	69
Måger	49	20	69
Vildkatte	13	54	67
Rotter/mus	19	46	65
Flyttet dyr	11	101	112
Antal personer dagligt, median (maks.)	2 (5)		
Personkontakt, andre	42	68	110
Social kontakt andre minkavlere	27	37	64
Dage fra sidste dyrlægebesøg	48 (4-106)		
Holder leverandør af foder udenfor hegnet	62	5	67
Kontakt til chauffør	3	64	67
Maskinstation	18	93	111
Gylletransport	38	73	111
Leverer til biogas	15	88	103
Hund	38	72	110
Kat	23	87	110
Forrum	81	10	91
Forrum rent	77	11	88
Forrum i brug	81	8	89
Elhegn	52	39	91
Passage over hegn	16	76	92
Huller i hegn	17	75	92

En tredjedel af minkavlere på smittede farme oplevede ingen kliniske tegn på sygdom blandt minkene på tidspunktet for interviewet. Blandt de minkavlere, der oplevede kliniske tegn, var nedsat ædelyst, øget dødelighed og luftvejsproblemer, herunder pusten, de oftest forekommende tegn (tabel 5). I alt oplevede 62% af avlerne øget dødelighed blandt minkene. Beregnet som antallet af døde over de seneste 30 dage divideret med total antal mink lå median dødeligheden på 0,43%, dog med en tendens til højere dødelighed i farme, der fik påvist SARS-CoV-2 mellem 5/10 og 4/11. Fra 31 farme er der indhentet daglige dødeligheds-registreringer. I de 31 farme var den observerede median af daglig dødelighed 0,14% (5-95-percentiler: 0-0,74%) den dag dødeligheden toppede, og der blev typisk observeret øget dødelighed i en periode på ca. 10 dage (figur 8).



Figur 8: Daglig dødelighed registreret i 31 minkfarme smittet med SARS-CoV-2 angivet i en periode på 14 dage før til 7 dage efter dødeligheden i farmen toppede.

Tablet 5: Antal farme smittet med SARS-CoV-2, hvor følgende kliniske tegn er observeret i forbindelse med mistankebesøg vedr. SARS-CoV-2. Det er ikke nødvendigvis de samme farme der indgår i alle kolonner.

Klinisk tegn	16/7-6/9		7/9-4/10		5/10-4/11		Samlet	
	Antal mink		Antal mink		Antal mink		Antal mink	
	15000 (5269-24745)		12100 (3120-33160)		12632 (2900-35750)		12100 (3060-35400)	
	Ja	Nej	Ja	Nej	Ja	Nej	Ja	Nej
Kliniske tegn, voksne	4 (57%)	3	29 (59%)	20	30 (59%)	21	63 (59%)	44
Kliniske tegn, hvalpe	3 (43%)	3	36 (74%)	13	30 (59%)	21	69 (65%)	38
Ingen kliniske tegn	3 (43%)	4	12 (25%)	37	14 (28%)	37	29 (27%)	78
Dødeligheds% (døde 30 dage/antal mink)	0.385 (0.164-0.489)		0.431 (0.224-1.044)		0.471 (0.127-3.276)		0.433 (0.098-2.071)	
Forøget dødelighed	4 (57%)	3	25 (51%)	24	40 (71%)	16	70 (62%)	43
Næseflåd	1 (14%)	6	16 (38%)	26	16 (32%)	34	33 (33%)	66
Nysen	0	7	13 (31%)	29	12 (24%)	38	25 (25%)	74
Luftvejsproblemer (inkl. pusten)	2 (29%)	5	14 (33%)	28	24 (48%)	26	41 (41%)	59
Nedstemthed	1 (14%)	6	5 (12%)	37	5 (10%)	45	11 (11%)	88
Manglende ædelyst	1 (14%)	6	31 (74%)	11	27 (54%)	23	59 (60%)	40
Diarré	0	7	5 (12%)	37	1 (2%)	49	6 (6%)	93
Øget dødelighed	3 (43%)	4	21 (50%)	21	33 (66%)	17	57 (58%)	42
Klinisk mistanke	1 (14%)		26 (53%)		50 (38%)		77	
Personkontakt	4 (57%)		14 (23%)		34 (30%)		54	
Overvågning af døde mink	2 (29%)		10 (18%)		46 (27%)		59	
Opsporet kontakt			6 (6%)		11 (5%)		17	
I alt	7		56		141		207*	

*For én besætning er ikke angivet mistankeårsag. I totalen er medregnet de 3 minkfarme smittet i juni.

Diagnostiske undersøgelser af mink

I størstedelen af de smittede farme er prævalensen af antistofpositive dyr 100% ved første prøveudtagning. Ligeledes er prævalensen af PCR-positive dyr 100% i størstedelen af farmene ved første prøveudtagning. Dette indikerer, at de smittede farme i de fleste tilfælde er gennemsmittede før første prøveudtagning. I kun få farme er både prævalensen af PCR positive mink og seroprævalensen lav ved første prøveudtagning, hvilket indikerer, at disse farme er påvist tidligt i infektionsforløbet. I én farm er det offentlige tilsyn blevet ophævet, efter farmen blev testet fri for SARS-CoV-2. Denne farm er 2 måneder senere igen fundet positive for SARS-CoV-2.

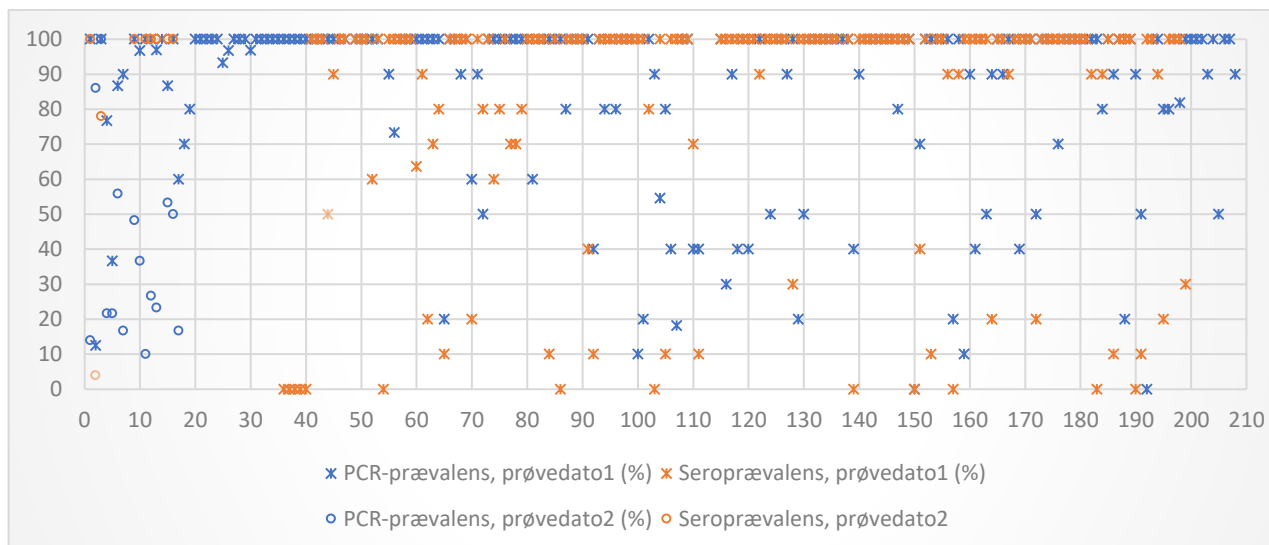
De tre minkfarme, hvori der blev påvist SARS-CoV-2 i den første periode af epidemien, blev alle tre fundet på baggrund af at personer med relation til mink blev fundet positive for SARS-CoV-2. I farm 1 blev SARS-CoV-2 påvist sent i infektionsforløbet, baseret på prævalensen af PCR-positive på prøvedato 1 og 2, samt seroprævalensen på prøvedato 2. I farm 2 blev SARS-CoV-2 påvist tidligt i infektionsforløbet, baseret på tilsvarende data.

I de senere faser af epidemien er det kun lykkedes at påvise SARS-CoV-2 tidligt i infektionsforløbet i ganske få farme. I de senere faser af epidemien var der indtil 04-11-2020 udtaget og undersøgt svælgsvaberprøver fra mink på 200 smittede farme¹, hvoraf 125 havde en prævalens af PCR-positive dyr på 100% ved første prøveudtagning (figur 9). Fra farm 36-199 ændredes prøveudtagningen, således at der blev udtaget prøver til både PCR og serologi ved første prøveudtagning (mistankeprøver). Derefter ophørte udtagning af prøver til serologi. Blandt de 154 minkfarme, hvor der blev udtaget prøver til serologi ved første prøveudtagning, var seroprævalensen 100% i 107 farme på prøveudtagningstidspunktet (tabel 5). Af disse 107 minkfarme blev 46 smittede farme sat under mistanke på baggrund af en klinisk mistanke, hvilket kun var tilfældet for 3 ud af 19 minkfarme i perioden før midt september.

I den første farm, der blev smittet i anden fase af epidemien (farm 4), blev det offentlige tilsyn hævet den 06-10-2020 på baggrund af fritestning af svælgsvaberprøver fra 300 mink, hvilket svarer til, at hvis der på det tidspunkt var smittede mink i farmen, ville prævalensen med 95% sikkerhed være mindre end 1%. I prøver indsamlet fra døde mink i samme besætning, var én af 2 pools positiv i PCR den 02-11-2020, og blandt 35 svælgsvaberprøver udtaget den 06-11-2020 var 26 positive i PCR.

Baseret på en prævalenskurve fremstillet ved simuleringer af spredning af SARS-CoV-2 i farm 2, samt prævalenserne af PCR-positive i levende mink på de to prøvedatoer, vurderes det at være sandsynligt (66-90%), at introduktionen af virus i minkfarmene skete 14-18 dage før første prøveudtagning. Dog vurderes introduktionen i farm 5 at være sket tidligere, baseret på den lave prævalens af PCR-positive ved første prøvedato og en faldende prævalens mellem dato 1 og dato 2. Figur B i bilaget viser de simulerede kumulative prævalenser af PCR-positive mink, som danner grundlag for de estimerede tidspunkter for introduktion. I farme, hvor såvel prævalensen af PCR-positive som seroprævalensen var lav ved første prøveudtagning, må introduktionen forventes at være sket tættere på påvisning af SARS-CoV-2 i minkene (markeret med fed skrift i bilag 1, tabel A1).

¹ Den 04-11-2020 var i alt 208 minkfarme registreret som smittede, heraf var 3 farme smittet i fase 1 og 5 farme blev anset for at tilhøre samme epidemiologiske enhed som en smittet farm.



Figur 9: Prævalenser af PCR og serologisk positive mink i mistanktankeprøver og opfølgende prøver Beregnet på baggrund af prøver fra levende mink.

Test af prøver udtaget i miljøet på minkfarmene og i andre dyr end mink, hhv. på og uden for farmene

På en enkelt måge skudt på en smittet farm blev SARS-CoV-2 påvist på en prøve fra foden, mens de øvrige prøver fra samme fugl, samt fra en anden måge skudt på samme farm, dødfundne måger fra 3 andre farme og høns testet fra yderligere en farm alle var negative. Fluer fra én smittet farm blev fundet positive for SARS-CoV-2, dog med lave niveauer af virus, mens fluer fra en anden smittet farm var negative. Minkhår indsamlet fra en smittet farm var positive for SARS-CoV-2 i PCR. Prøver udtaget fra foder, rovdyr, rotter og kaniner var alle negative for SARS-CoV-2. Prøver taget fra vand fra en tagrende på en enkelt farm var svagt positiv i PCR.

Luftprøver

På 16 minkfarme var der inden 04-11-2020 udtaget luftprøver forskellige steder på farmen. På fem farme blev der fundet positive luftprøver, på fire af disse udelukkende i udåndingsluft (airsampler få cm fra minkens snude), mens der på den sidste farm også blev fundet positive luftprøver i midtergangen mellem rækkerne af minkbure, og ved siloen 2 meter fra hallerne med mink (tabel 6). Ingen luftprøver indsamlet langs den indvendige side af hegnet eller uden for farmene var positive i PCR. Målingerne blev foretaget varierende tidsintervaller mellem 5 og 10 minutter.

Tabel 6: Luftprøver udtaget på danske minkfarme i forbindelse med opfølgende besøg

Farm	Antal positive prøver/antal målinger				Positive/I alt
	Udåndingsluft (<10 cm fra snude)	Midtergang (1-2 m fra mink)	Uden for/mellem haller (2-3 m fra mink)	Langs hegn/ stationær uden for haller (>3 m fra mink)	
Farm 4	0/2			0/1	0/3
Farm 5	1/2			0/1	1/3
Farm 6	3/4	1/4	1/1	0/1	5/10
Farm 7	0/4	0/4	0/1	0/1	0/10
Farm 8	0/4	0/5		0/1	0/10
Farm 10	0/2	0/3		0/2	0/7
Farm 11	0/2	0/2		0/2	0/6
Farm 12	0/2	0/2		0/2*	0/6
Farm 13	2/2	0/2	0/1	0/1	2/6
Farm 14	0/2	0/2		0/2	0/6
Farm 15	2/3	0/3		0/2	2/8
Farm 16	0/2	0/2		0/2**	0/6
Farm 17	0/2	0/2		0/2	0/6
Farm 19	0/2	0/2	0/1	0/1	0/6
Farm 21	1/3	0/2		0/1	1/6
Farm 22	0/2	0/2		0/2	0/6
I alt	9/40	1/37	1/4	0/24	11/105

*Den ene prøve er taget uden for farmens indhegning

**Begge prøver er taget uden for farmens indhegning

Vandprøver

På en enkelt farm (farm 143) blev der udtaget prøver fra tagrender og tagryg, samt fra vand i tagrender (i alt 14 prøver). En enkelt prøve var svagt positiv i PCR.

Foderprøver

Fra første fase af epidemien blev der indsendt 89 foderprøver fra den fodercentral, som havde leveret foder til 2 af de 3 første smittede besætninger. Foderprøverne var udtaget 13-07-2020 (fra batch opbevaret i fryser) og repræsenterer individuelle foderbatch produceret i perioden fra 01-03-2020 til 12-07-2020. Der kunne ved undersøgelse af de 89 indsendte foderprøver ikke påvises SARS-CoV-2 ved PCR.

Der er yderligere blevet indsendt 54 foderprøver fra samme fodercentral fra individuelle foderbatch produceret i perioden 01-07-2020 til 10-09-2020. Der kunne ved undersøgelse af de 54 indsendte foderprøver ikke påvises SARS-CoV-2 ved PCR.

For farmene 10-17 er der udtaget 3 foderprøver pr. farm. I ingen af disse prøver kunne påvises SARS-CoV-2 ved PCR.

Den 24-10-2020 blev der løbende udtaget prøver fra en foderbil på en dagsrute. Der blev udtaget prøver af fælge, hjulkasse, metalkasse, spejl, foderrør (indvendig, udvendig og kant), chaufførtrappe, foderprøver ved start og undervejs (6 prøver) og luftindtag (4 prøver) (i alt 20 prøver). I ingen af disse prøver kunne påvises SARS-CoV-2 ved PCR. Den 28-10-2020 blev der taget svaberprøver af filter ved luftindtag og hjul på en foderbil (i alt 6 prøver), ligesom der blev udtaget prøver af foderet. I ingen af disse prøver kunne påvises SARS-CoV-2 ved PCR.

Vildtlevende rovdyr.

Der er undersøgt svaberprøver fra i alt 45 vildtlevende rovdyr indsamlet af jægere i Nordjylland i perioden 01-10-2020 til 13-10-2020. De 20 rovdyr repræsenterer følgende arter: 32 ræve, 1 grævling, 1 mink, 1 brud, 3 husmår, 3 katte og 4 mårhunde. Der er ikke påvist SARS-CoV-2 i prøverne ved PCR.

Desuden er der undersøgt svælgsvabere og blodprøver fra 21 vilde katte fra Nordjylland indsamlet gennem praktiserende dyrlæger. Alle prøver har været negative for SARS-CoV-2 i PCR samt negative for SARS-CoV-2 antistoffer i ELISA. To katte indsamlet fra farm 158 var begge positive i PCR.

Rotter.

Der er undersøgt fæces, svælgsvaber samt blod fra en enkelt rotte fra smittet farm 19 med negativt resultat i PCR og ELISA.

Kaniner

Svaberprøver udtaget fra 10 levende kaniner og 5 døde kaniner udtaget på farm 19 den 17-09-2020 var alle negative i PCR. Blodprøver fra de levende kaniner var ligeledes serologisk negative. Ved opfølgingsbesøg den 02-10-2020 på farm 19 blev der udtaget nye prøver til undersøgelse. Disse prøver var ligeledes alle negative for virus og antistoffer.

Måger og andre fugle.

En svaberprøve fra foden af en måge skudt den 29-09-2020 på smittet farm 26 er testet positiv for SARS-CoV-2. Svælg, kloaksvabere samt svaber fra fjerdragt fra samme fugl er testet negative i PCR og blodprøve er negativ i ELISA. Tilsvarende prøver fra anden måge skudt samme dag på farmen er alle negative.

Prøver fra dødfundne måger på smittet farm 1 og farm 13 er undersøgt med negativt resultat i PCR. Prøver fra høns udtaget på farm 19 er ligeledes fundet negative ved PCR og ELISA. Desuden er en måge fra farm 199 fundet negativ ved PCR (svælg, fodsvaber og fæces)

Fluer

10 pools af hver 3 fluer indsamlet på smittet farm 58 blev alle fundet positive for SARS-CoV-2 med PCR. Mængden af virus (RNA) der er påvist i fluerne ligger på et lavt niveau. Fluerne var indfanget den 10-10-2020 i hal med mink eller ca. 25 meter fra mink (men inden for hegnet på farmen). Fluer fra farm 19 er undersøgt i PCR med negativt resultat.

Minkhår

Minkhår indsamlet på smittet farm 58 den 10-10-2020 er fundet positivt for SARS-CoV-2. Den største mængde af virus (målt ved PCR) er påvist i nogle af hårprøverne indsamlet under 1 meter fra dyret, især på hår der var klistret til halm. I minkhår indsamlet 4-5 meter fra dyrene, er niveauet 100-1000 gange lavere end i de hår, med størst mængde virus påvist, der er indsamlet tæt på dyrene. Halm iblandet minkhår indsamlet 06-10-2020 fra smittet farm 61 er ligeledes fundet positivt ved PCR.

Overlevelsesanalyse

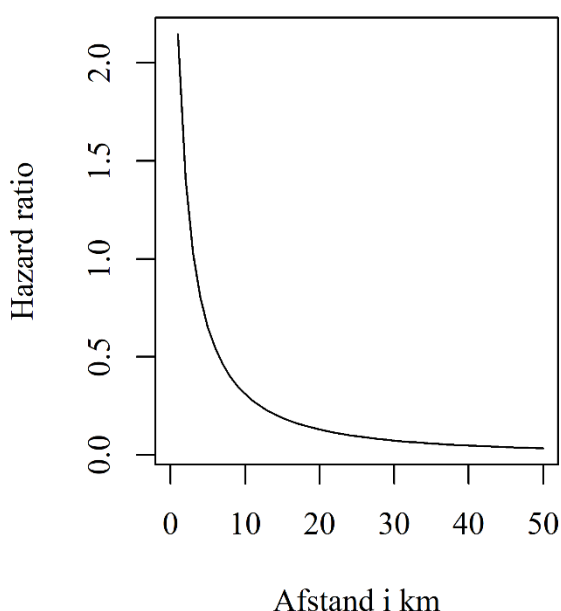
Resultater fra overlevelsesanalysen viste, at for minkfarme i Region Nordjylland er der signifikant større risiko for at blive smittet med SARS-CoV-2, hvis besætningen ligger tæt ved en smittet minkfarm (tabel 7, figur 7). Desuden var minkfarmens størrelse signifikant i analysen, dvs. jo flere mink des højere risiko for at blive smittet (tabel 7).

Der var ingen signifikant effekt af dyrlæge og foderleverandør, ligesom der ikke kunne påvises interaktion mellem afstand til nærmest smittede farm og størrelse af farmen, dvs. at betydningen af tæthed ikke ændres med stigende farmstørrelse. Modellen forklarede 39% af variationen i datasættet. Medianen (5-95-percentiler) for afstand fra ikke-smittede minkfarme til nærmeste smittede minkfarm var 5.7 km (0,37-24), mens medianen for afstanden fra smittede farme til nærmeste smittede var 1,4 km (0,06-9.5). Smittede minkfarme havde som median 9050 mink (696-30.000), mens ikke-smittede minkfarme i området i medianen havde 6000 mink (1-21.120).

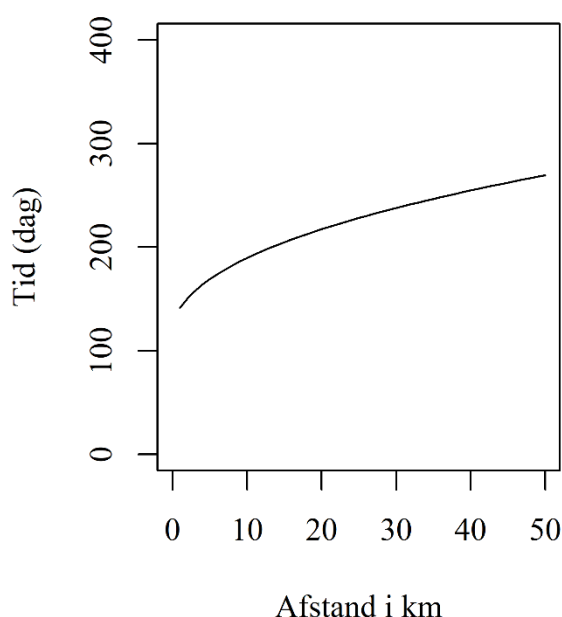
Tabel 7: Resultater af overlevelsesmodel med besætningsstørrelse og afstand til nærmeste smittede farm som sign. risikofaktorer (baseret på data for Region Nordjylland frem til 27-10-2020).

Risikofaktor	Koefficient	Eksponentiel koefficient	p-værdi
Besætningsstørrelse	0.000032	1.000032	<0.0001
Log(Afstand til nærmeste smittede minkfarm)	-17.53	$2.44 \cdot 10^{-8}$	<0.0001
Kvdr(Log(Afstand til nærmeste smittede minkfarm))	-6.53	$1.45 \cdot 10^{-3}$	<0.0001

A. Hazard ratio



B. Overlevelsestid



Figur 7: A. Sammenhæng mellem afstand til nærmeste smittede farm og hazard ratio i Nordjylland, B. Sammenhæng mellem afstand til nærmeste smittede farm og overlevelsestid i Nordjylland, hvor afstand er beregnet i forhold til alle smittede farme i en periode ± 14 dage.

Fylogenetiske analyser på mink

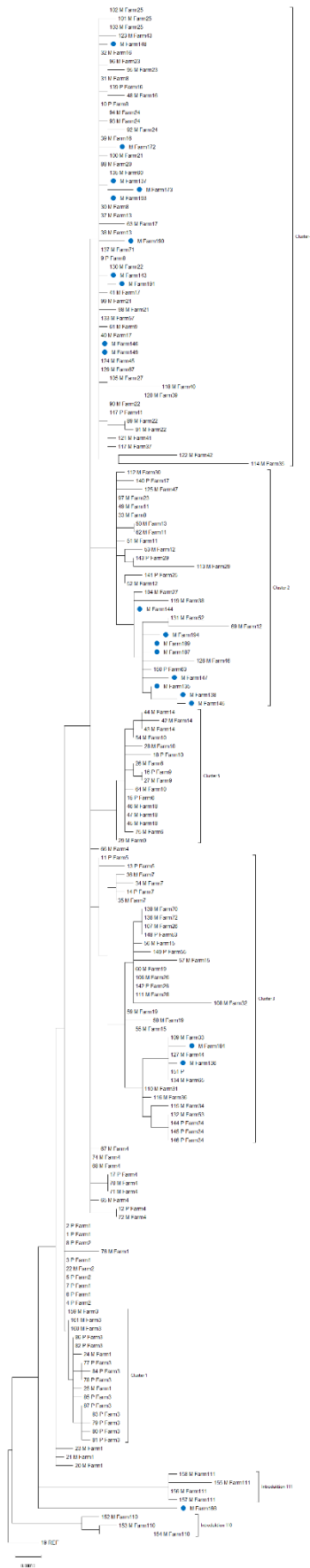
Som et resultat af den fylogenetiske analyse var det muligt visuelt at identificere 5 clustre (grupperinger, figur 8), med geografiske fordeling af clustrene i Vendsyssel vist i bilag 1 figur E, F og G. I alt 21 nye sekvenser fra smittede farme er inkluderet i det viste fylogenetiske træ (figur 8; blå cirkler). Nogle af sekvenserne fra samme farm ligger i mere end et cluster. De 3 sekvenser fra farm 1, der ligger i bunden af træet fra farm 1, repræsenterer "indeks"-sekvensen, der sås på farm 1 uden den første "mink-variant" mutation i spike genet (A22920T). Øvrige sekvenser fra farm 1 samt sekvenser fra farm 2 og 4, der ses ikke-clustrede i træet, kan muligvis indikere overgangsformer mellem varianterne på de øvrige farme. Der ses begyndende udspaltninger i nye under-clustre både i cluster 2, 3 og 4. Smitte med virus-typerne fra cluster 1, 2, 3, 4 og 5 ses også blandt personer. Sekvenser fra farm 110 (introduktion 110), farm 111 (Introduktion

111) samt farm 166 er ulig sekvenserne i cluster 1 til 5 og har heller ikke de signaturmutationer, der ses i disse. Der er derfor tale om nye uafhængige introduktioner med andre varianter af SARS-CoV-2 i mink på disse farme.

Fuldenomsekvenserne viser en række mutationer, som genfindes i både mink og personer relateret til minkfarmene og i lokalområdet efter 10. juni 2020. De mest markante ændringer er mutationen i det receptorbindende domæne i Spike-proteinet (A22920T; Y453F) samt deletionen af to aminosyrer i Spike proteinet på den genomiske position 21766-21771 (H69del, V70del). I personen relateret til farm 1, som var testet positiv i midten af maj, og som formodes at være indeks case, ses mutationen i Spike-proteinet ikke, hvilket underbygger, at ændringen er sket i mink på farm 1. Deletionen i spike proteinet observeredes første gang på farm 4 og er set blandt mink på alle farmene i cluster 2, 3, 4 og 5 samt hos personer med tilknytning til farmene. Denne ændring er derfor af nyere dato og er sket ud fra den først observerede variant med mutation i spike proteinet. Mutationen i Spike-proteinet er på tidspunktet for den første introduktion i farm1 ikke set på verdensplan udover i SARS-CoV-2 i mink fra én af de inficerede minkfarme i Nederlandene². Det kan ud fra fylogenen udelukkes, at der er en epidemiologisk sammenhæng mellem udbruddene i NL og DK, da virus fra DK tilhører en anden clade end virus fra NL.

En sandsynlig smittevej er derfor, at minkene via mennesker er blevet smittet, og at virus har udviklet sig gradvist i denne proces. Alternative smitteveje kan dog heller ikke udelukkes. De fylogenetiske analyser kan ikke alene bruges til udredning af smitteveje, men skal ses i sammenhæng med epidemiologiske undersøgelser.

² Vi følger den clade navngivning der anvendes hos Nextstrain (<https://nextstrain.org/blog/2020-06-02-SARSCoV2-clade-naming>). Der er identificeret en række clade definerende mutationer, og derfor findes der ikke et egentligt SNP cut-off –for clade tilhørsforhold, men derimod tilstedeværelsen eller fraværet af specifikke SNP. Den clade de danske minksekvenser (fra cluster 1,2,3,4,5) befinder sig i (20B) defineres helt unikt ved tilstedeværelsen af 3 SNP på position 28881, 28882 og 28883. Derudover er der nogle semi-definerende SNPs. Alle sekvenser fra danske mink og mennesker afviger 4 SNPs fra sekvenserne fra de hollandske udbrud. Derudover er der andre SNPs, hvor der er mindre forskelle. De nye minksekvenser i cluster 6 og cluster 7 tilhører hhv. 20A og 20B efter Nexstrain clade navngivningen.



Figur 8: Det fylogenetiske træ viser sekvenser fra Mink (M; n=137) og Personer (P; n=42). Nye sekvenser fra minkfarme er markeret med en blå cirkel. Sekvenserne er fra farmene 1-193 (ikke kontinuert, der er sekvenser fra 79 ud af de 208 smittede farme).

Diskussion

►Fase 1 af epidemien:

Baseret på fylogenetiske analyser og tilbagesporing af kontakter er tidspunktet for introduktion i farm 1 med stor sikkerhed bestemt, ligesom det er sandsynliggjort, at en indeks-person har introduceret virus i farmen. De fylogenetiske analyser sammenholdt med tidspunktet for påvisning af SARS-CoV-2 i forskellige personer sandsynliggør, at én person relateret til farm 1 er blevet smittet midt i maj, og virus er uforvarende introduceret til minkene fra denne eller en nært relateret person. Dernæst er virus muteret i minkene, hvilket evt. kan have øget transmissionsraten i mink. Én eller flere personer relateret til farm 1 er dernæst blevet smittet fra mink med stammen med den nye mutation, og dernæst er der opstået smittekæder i store dele af Hjørring/Frederikshavs-området. I alt er de tre signaturmutationer, som karakteriserer virusvarianten, der findes i mink og som er undersøgt ved sekventering, fundet i 57 ud af 63 prøver fra kommunerne Hjørring og Frederikshavn, i perioden 08-06-2020 til 04-07-2020. I samme periode blev minkvarianten fundet i 73 ud af 79 personer med sekventerede vira i hele Region Nordjylland. Der blev i alt fundet 136 personer smittet med SARS-CoV-2 i hele Region Nordjylland i perioden.

Senere faser af epidemien:

Introduktionen af virus i den første farm i fase 2 estimeres at være sket i slutningen af juli. På dette tidspunkt påvises der igen enkelte tilfælde af SARS-CoV-2 i personer bosiddende i kommunerne Hjørring og Frederikshavn, og minkvarianten påvises i 2 personer bosiddende i kommunerne Hjørring og Frederikshavn. Det er sandsynligt, at en person relateret til en minkfarm har bragt smitten ind i den første farm i fase 2, idet en person med direkte relation til farmen har haft symptomer foreneligt med COVID-19, uden at blive testet ved PCR, i slutningen af juli og pågældende er efterfølgende fundet positiv ved antistofundersøgelse.

I de senere faser af epidemien (efter fase 1) påvises høje prævalenser af PCR positive mink i størstedelen af farmene på det tidspunkt, virus påvises første gang. Dette skyldes formodentlig at udviklingen af infektionen inden for minkfarmene er hurtig. Over tid ser prævalensen af PCR-positive ved første prøveudtagning ud til at stige, ligesom der i en stor del af farmene er fundet antistoffer allerede ved første prøveudtagning og flere og flere farme er fundet ved klinisk mistanke, ligesom der er en tendens til højere dødelighed i den seneste fase af epidemien. Dette kan skyldes, at der er en høj dyretæthed på farmene nu, med store hvalpe, der nærmer sig pelsning, og minkene er i gang med at skifte til vinterpels. Desuden kan det tyde på, at infektionen løber hurtigere igennem farmene, og at nogle af de ændringer, der er set i virus, har medført en større tilpasning af virus til mink og dermed en højere transmissionsrate og flere symptomer i minkene. Om dette er tilfældet kan kun afgøres ved udførelse af kliniske transmissionsforsøg hos mink.

Én tidligere fritestet farm blev en måned efter fritestning igen testet positiv for SARS-CoV-2. En forklaring på, at der igen påvises SARS-CoV-2 i samme farm, kan være at farmen er blevet inficeret med en anden SARS-CoV-2 variant, som minkene ikke havde opnået immunitet imod efter første infektion. Før de fylogenetiske analyseresultater foreligger er det ikke muligt at afgøre, om der er tale om infektion med to forskellige varianter af SARS-CoV-2, og om der eventuelt kan være tale om to forskellige minkvariant, eller en ny human variant.

De fylogenetiske analyser viser begyndende udspaltninger i nye under-clustre både i cluster 2, 3 og 4, hvilket viser, at virus fortsat udvikler sig, og at en ny clusterklassifikation kan blive nødvendig. Der er også observeret udvikling og spredning af andre varianter af SARS-CoV-2, der ikke er relateret til mink. Men da færre af disse er undersøgt så detaljeret som mink-varianterne, har vi ikke datagrundlag for at vurdere, om sprednings- og udviklingshastigheden af andre typer svarer til minkvarianterne.

Den fylogenetiske analyse for farm 110, farm 111 og farm 166 viser, at sekvenserne er ulig de tidligere minkvarianter og har heller ikke de signaturmutationer, der ses i disse. Der er derfor tale om nye uafhængige introduktioner af SARS-CoV-2 i minkbesætningerne på disse tre farme.

Tidspunktet for introduktion til de enkelte minkfarme blev for størstedelen af farmene estimeret til 14-18 dage før første prøveudtagning. Der er dog en moderat usikkerhed forbundet med dette estimat, hvilket hovedsageligt skyldes, at estimatet er baseret på simuleringer, hvor input til simuleringsmodellen dels er baseret på en enkelt farm (farm 2), dels er suppleret med humane data vedr. den infektiøse periode, da parametre for mink ikke var til rådighed. Derudover kan en tilpasning af virus til mink have stor betydning for transmissionsraten, hvorfor perioden fra første prøveudtagning til introduktion må formodes at være kortere, hvis en tilpasning af virus til mink har fundet sted.

I prædiktioner af antallet af smittede minkfarme blev farme, der på analysetidspunktet var under mistanke som følge af early warning eller klinisk mistanke inkluderet i modellen, fordi det forventes, at disse farme er smittede, men deres smittestatus er ikke endnu afklaret på grund af ressourcetilførselsprioriteringer. Dette betyder, at der ses flere prædikterede smittede farme end det antal, der faktisk er registreret (figur 2 og bilag 1 figur D).

Kun risikofaktorerne besætningsstørrelse og afstand til nærmeste smittede minkfarm var statistisk signifikante i overlevelsesanalysen. I analysen indgik kun potentielle risikofaktorer, for hvilke der kunne udtrækkes registerdata. Modellen er kørt på baggrund af udbrudsdata til og med 03-11-2020, dvs. at de minkfarme hvori der var påvist SARS-CoV-2 blev anset for positive fra første mistankedato, mens alle øvrige minkfarme i Nordjylland blev anset for negative i hele perioden (01-06-2020 - 03-11-2020). Information om aflivningsdato for minkene blev inddraget i analysen for de aflivede besætninger. Også i denne analyse blev farme, der på analysetidspunktet var under mistanke som følge af early warning eller klinisk mistanke, inkluderet i modellen, fordi det forventes, at disse farme er smittede, men deres smittestatus er ikke endnu afklaret på grund af ressourcetilførselsprioriteringer. Påvisningen af tæthed til nærmeste smittede minkfarm, som en statistisk signifikant risikofaktor, siger ikke noget om, hvordan virus bringes ind i minkfarmen, men kan blot være et udtryk for, at smitten kan foregå over relative korte afstande på en eller flere måder. Det har dermed ikke været muligt at vise, om det er gentagne humane introduktioner, der smitter minkfarmene, eller om der er tale om andre smitteveje i lokalområdet.

I forbindelse med den epidemiologiske udredning af de smittede farme har adskillige potentielle risikofaktorer været foreslået og undersøgt. En vurdering af risikoen forbundet med ræv, mårhund, katte mv. er tidligere foretaget af DK-VET, hvori der konkluderes følgende: "Baseret på de nuværende oplysninger er det ikke muligt med sikkerhed at vurdere risikoen forbundet med spredning af SARS-CoV-2 mellem danske minkfarme via mårhunde, måger, katte og hunde. Baseret på den eksisterende hegning af danske minkfarme, samt eksperimentelle studier, der viser forskellige arters evne til at smitte med SARS-CoV-2 og forekomsten af arterne i Hjørring og Frederikshavn, vurderes det at være *usandsynligt* (1-10%) at SARS-CoV-2 er spredt mellem danske minkfarme med ræv, mårhund kat, mink, ilder og mår, *ekstremt usandsynligt* (0,001-0,1%) at smitten er spredt mellem danske minkfarme med måger, og *meget usandsynligt* (0,1-1%), at hunde har overført SARS-CoV-2 mellem danske minkfarme." Der er på grundlag af den epidemiologiske udredning ikke baggrund for at ændre denne tidligere vurdering. Grundet påvisning af SARS-CoV-2 på en mågefod er der dog iværksat nedskydning og test af flere måger

omkring smittede minkfarme. Og af samme grund vurderes det nu for *usandsynligt (1-10%)* at måger eller andre fugle har spredt SARS-CoV-2 mellem danske minkfarme.

På grund af manglende viden om smittevejene mellem minkfarmene er det ikke muligt at udvikle modeller, der simulerer spredning af SARS-CoV-2 mellem minkfarme og dermed forudsige antallet af nye smittede farme. Derfor blev der udviklet en simpel løsning til at prædiktere antallet af nye smittede farme i Danmark baseret på udviklingen af antallet af smittede farme i perioden 12-08-2020 til 13-10-2020. Denne model tager ikke hensyn til spatielle effekter, hvor tætheden til andre smittede farme kan påvirke sandsynligheden for at en ny farm smittes. Modellen kan således ikke prædiktere, hvor i landet de kommende udbrud kan forventes. På nuværende tidspunkt vides det ikke, hvilke smitteveje der driver epidemien. Modellen tager desuden ikke hensyn til effekten af nedslagning af smittede farme og farme i 7.8 km radius fra de smittede farm.

I oktober måned er der observeret en stigning i den andel minkvarianten udgør af de sekventerede prøver i Region Nordjylland (se Tabel 1). Personer med tilknytning til minkproduktion lader sig teste oftere; 59% er blevet testet en eller flere gange, mens det i befolkningen som helhed er 47%, der er blevet testet en eller flere gange (opgjort d. 22/10). Man vil derfor kunne forvente, at minkvarianten fremstår som lidt hyppigere end den reelt er. Da personer med minktilknytning udgør en meget lille del af befolkningen - langt under 1% i Region Nordjylland – vurderer SSI, at der ikke foregår en betydende selektion med hensyn til hvilke prøver der bliver sekventeret. Der er nogen usikkerhed omkring denne vurdering, da der ikke er tale om en egentlig randomiseret stikprøve og ikke er foretaget en repræsentativitetsanalyse.

Listen over personer med relation til mink er unøjagtig, da den dels mangler informationer om personer, der færdes på minkbesætninger, men ikke er bosiddende på farmen, dels indeholder personer, som har relation til en farm, f.eks. ved ejerskab, men aldrig færdes på farmen. Dette kan give bias i forhold til beregninger af risikoen for personer med relation til mink. Desuden kan disse fejl i listen både medføre en reduceret effekt af denne del af udpegningen af mistankebesætninger, ligesom det kan føre til udpegning af minkfarme som potentielle mistankebesætninger uden at de efterfølgende sættes under offentligt tilsyn (OT) og registreres som mistankerbesætninger. Ved enhver potentiel mistanke foretages i Fødevarestyrelsen en indledende undersøgelse af baggrunden for henvendelsen, og mistanker der ikke kan afvises ved denne indledende undersøgelse registreres og sættes under OT.

Der er et tidsmæssigt sammenfald i stigningen af antallet af SARS-CoV-2-positive personer med relation til mink (figur 4), stigningen i af antallet af positive minkfarme (figur 2) og stigningen i af antallet af personer smittet med SARS-CoV-2 generelt i Region Nordjylland (figur 3). I kommuner med mange, og tætliggende minkfarme ses et sammenfald mellem udvikling i antal SARS-CoV-2-smittede borgere og minkfarme, mens et tilsvarende sammenfald ikke var tydeligt i kommuner med større byer, uddannelsesinstitutioner, hospitaler og andre faktorer, der er kendt for at kunne drive COVID-19-udbrud i befolkningen. Sekvensdata fra flere humane prøver vil kunne bidrage til at belyse indflydelsen af henholdsvis smittede minkfarme og andre smitekilder.

Mutationen i det receptorbindende domæne i Spike-proteinet (A22920T), der blev observeret i 4 ud af 8 mink fra farm 1 samt i alle efterfølgende sekvenser fra farmene i cluster 1 til 5, er ikke tidligere set på verdensplan udover i SARS-CoV-2 i mink fra flere af de inficerede minkfarme i Nederlandene. Mutationen resulterer i aminosyreændringen Y453F på position 453 i Spike-proteinet. Denne aminosyreposition er højkonservet i SARS-relaterede coronavirus og er lokaliseret i det receptorbindende domæne, som er kritisk for interaktion mellem virus og værtsreceptor.

De observerede varianter (mutationen og deletionen), som er opstået i mink, forekommer i genet, der koder for Spike proteinet. Spike proteinet anvendes af virus til at inficere kroppens celler med og er også dette, som man udvikler vacciner imod. Ligeledes menes proteinet også at være vigtigt for udviklingen af immunitet efter en overstået infektion.

Der er konstateret en minkvariant med 4 mutationer – kaldet cluster 5. Foreløbige undersøgelser på SSI har vist, at denne type (cluster 5) har nedsat følsomhed for neutraliserende antistoffer fra sera fra personer med COVID-19 tidligt i epidemien sammenlignet med en ikke-muteret udgave af SARS-CoV-2. Cluster 5 er foreløbigt påvist i 5 minkfarme og 12 personer, såvel mink som personer med cluster 5 har fået påvist virus i august og september. De øvrige SARS-CoV-2 varianter (fundet hos mink og hos personer med tilknytning til minkfarmene) testes nu på tilsvarende måde på SSI, men resultater af dette foreligger endnu ikke. Der er en teoretisk mulighed for, at effekten af spike-baserede SARS-CoV-2-vacciner kan være påvirket, når der sker ændringer i denne del af arvematerialet.

Den fortsatte udvikling af virus i mink med flere og flere mutationer i spikeproteinet og spredning ved videresmitte til mennesker i Danmark, kan derfor udgøre en potentiel fare for folkesundheden.

References:

Dardis C, 2018. survMisc: Miscellaneous Functions for Survival Data. R package version 0.5.5.
<https://CRAN.R-project.org/package=survMisc>

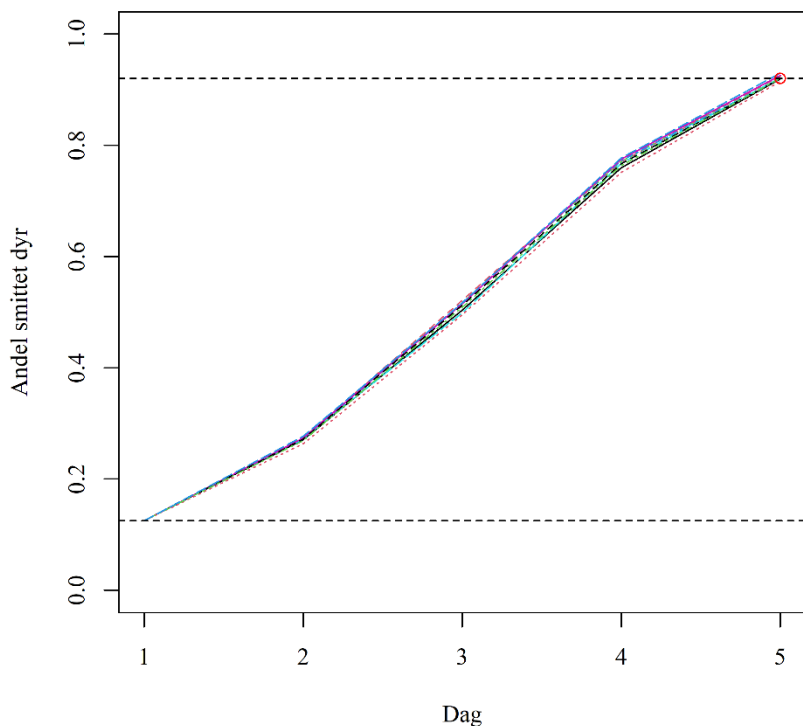
Kissler SM, Tedijanto C, Goldstein E, Grad YH, and Lipsitch M. 2020 Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. Science 368:860-868

R Core Team, 2020. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

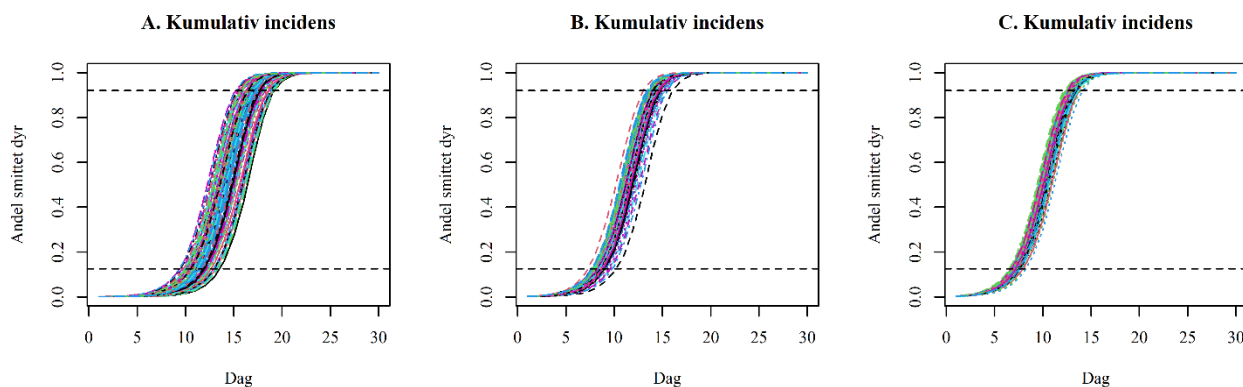
Therneau TM, 2020a. coxme: Mixed Effects Cox Models. R package version 2.2-16.
<https://CRAN.R-project.org/package=coxme>

Therneau T (2020b). `_A Package for Survival Analysis in R_`. R package version 3.2-7, <URL: <https://CRAN.R-project.org/package=survival>>.

Bilag 1:

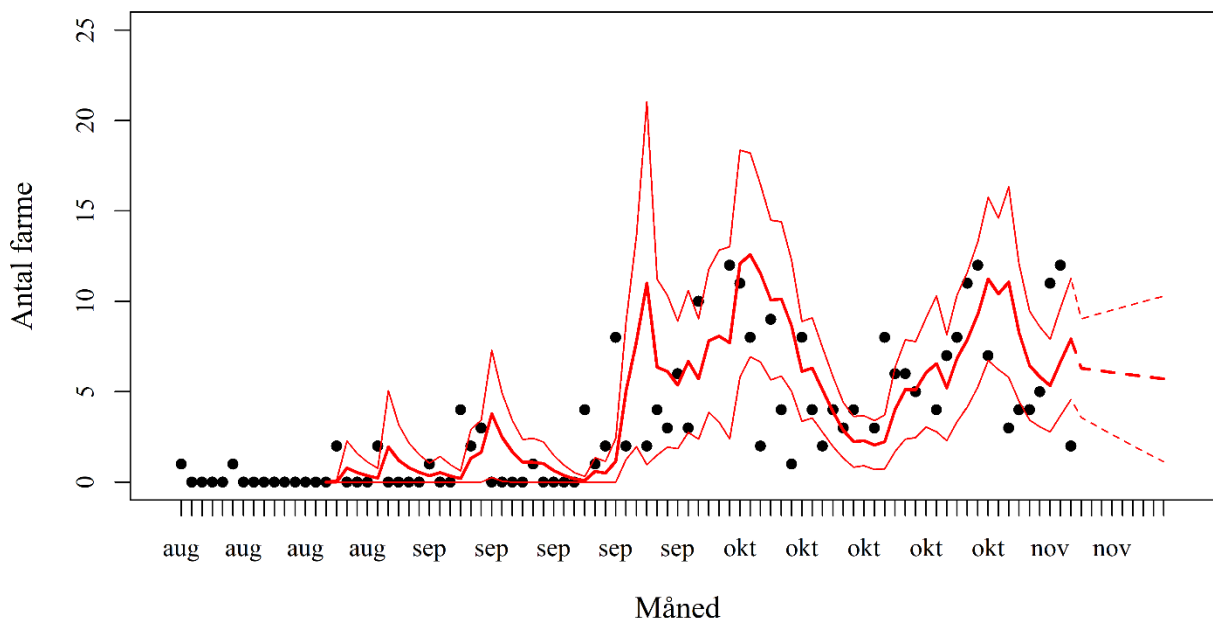


Figur A: Kumulativ incidens af positive individer simuleret for farm 2 på baggrund af prævalensen af PCR positive voksne mink på to prøvedatoer med 4 dages mellemrum. Nedenstående kurve er opnået ved en transmissionsrate (β) på 1,45.



Figur B: Simulerede kurver over kumulativ incidens af PCR-positive i en farm svarende til farm 2. Fra venstre mod højre er epidemien startet i hhv. 1, 5 eller 10 mink. De vandrette linjer angiver en prævalens på hhv. 12,5% og 92%.

Antal smittet minkfarme



Figur D: Udvikling i antallet af smittede danske minkfarme hvori der er påvist SARS-CoV-2 i ugerne 24 til 46 (08-11-2020), samt prædiktion af epidemien over de kommende 7 dage. Der er i modellen ikke taget højde for den geografiske fordeling af minkfarme.

Figur E: Geografisk placering af minkfarme smittet med SARS-CoV-2 tilhørende forskellige fylogenetiske clustre (Figur 8).

Figur F: Geografisk placering af minkfarme i Jylland, omkring Limfjorden, smittet med SARS-CoV-2 tilhørende forskellige fylogenetiske clustre (Figur 8). Grå farme er ikke sekventeret.

Figur G: Geografisk placering af minkfarme i Nordtjylland, nord for Limfjorden, smittet med SARS-CoV-2 tilhørende forskellige fylogenetiske clustre (Figur 8). Grå farme er ikke sekventeret.

Table A1: PCR- og antistofprævalenser beregnet på grundlag af svælgsvabre og blodprøver fra levende mink ved hhv. prøvetagning i forbindelse med mistanke og prøvetagning i forbindelse med opfølgende besøg (farm 1-40).

Farm	Mistanke opstået på baggrund af	Prøvedato1, mistanke	Prøvedato2, opfølgning	PCR-prævalens, prøvedato1 (%)	PCR-prævalens, prøvedato2 (%)	Antistofprævalens, prøvedato1 (farm 1-35) eller prøvedato2 (farm 36-)
1	COVID-19 positiv person	14-06-2020	17-06-2020	100	14	100
2	COVID-19 positiv person	18-06-2020	22-06-2020	13	86	4
3	COVID-19 positiv person	29-06-2020	02-07-2020	100	100	78
4	Early warning - runde 2	13-08-2020	19-08-2020	76.7	21.7	
5	Early warning - runde 2	24-08-2020	26-08-2020	36.7	21.7	
6	COVID-19 positiv person	31-08-2020	03-09-2020	86.7	55.9	
7	COVID-19 positiv person	01-09-2020	08-09-2020	90	16.7	
8	Klinisk mistanke	01-09-2020	10-09-2020	100	6.7	100
9	COVID-19 positiv person	02-09-2020	08-09-2020	100	48.3	100
10	COVID-19 positiv person	08-09-2020	15-09-2020	96.7	36.7	
11	Klinisk mistanke	09-09-2020	16-09-2020	100	10	100
12	COVID-19 positiv person	09-09-2020	17-09-2020	100	26.7	100
13	Klinisk mistanke	10-09-2020	18-09-2020	96.9	23.3	100
14	COVID-19 positiv person	14-09-2020	24-09-2020	100		
15	Early warning - runde 3	14-09-2020	23-09-2020	86.7	53.3	100
16	Early warning - runde 3	14-09-2020	22-09-2020	100	50	100
17	Early warning - runde 3	11-09-2020	25-09-2020	60	16.7	
18	COVID-19 positiv person	15-09-2020		70		
19	Early warning - runde 3	15-09-2020	02-10-2020	80	0	100
20	COVID-19 positiv person	17-09-2020		100		
21	Klinisk mistanke	22-09-2020	01-10-2020	100	0	100
22	Klinisk mistanke	22-09-2020	01-10-2020	100	3.3	100
23	Klinisk mistanke	22-09-2020		100		
24	Klinisk mistanke	22-09-2020		100		
25	COVID-19 positiv person	23-09-2020		93.3		
26	Klinisk mistanke	24-09-2020		97		
27	Klinisk mistanke	24-09-2020		100		
28	Klinisk mistanke	25-09-2020		100		
29	Klinisk mistanke	25-09-2020		100		
30	Early warning - runde 3	25-09-2020		96.8		
31	COVID-19 positiv person	25-09-2020		100		
32	COVID-19 positiv person	25-09-2020		100		
33	COVID-19 positiv person	25-09-2020		100		
34	COVID-19 positiv person	28-09-2020		100		
35	Early warning - runde 3	28-09-2020		100		
36	Klinisk mistanke	28-09-2020		100		100
37	Klinisk mistanke	28-09-2020		100		100
38	Klinisk mistanke	28-09-2020		100		100
39	Klinisk mistanke	29-09-2020		100		30
40	Klinisk mistanke	29-09-2020		100		100
41	Klinisk mistanke	29-09-2020		100		100
42	Klinisk mistanke	30-09-2020		100		100
43	Klinisk mistanke	30-09-2020		100		100
44	Klinisk mistanke	01-10-2020		100		90
45	Klinisk mistanke	01-10-2020		100		100
46	Klinisk mistanke	01-10-2020		100		100



Farm	Mistanke opstået på baggrund af	Prøvedato1, mistanke	Prøvedato2, opfølgning	PCR-prævalens, prøvedato1 (%)	PCR-prævalens, prøvedato2 (%)	Antistofprævalens, prøvedato1 (farm 1-35) eller prøvedato2 (farm 36-)
47	Klinisk mistanke	01-10-2020		100		100
48	Kontaktbesætning**	01-10-2020				
49	Klinisk mistanke	02-10-2020		100		100
50	Klinisk mistanke	02-10-2020		100		100
51	COVID-19 positiv person	02-10-2020		100		100
52	Klinisk mistanke	02-10-2020		100		60
53	COVID-19 positiv person	05-10-2020		100		100
54	Early warning - runde 4	02-10-2020		10		0
55	Klinisk mistanke	05-10-2020		90		100
56	Early warning - runde 4	05-10-2020		73.3		100
57	Klinisk mistanke	05-10-2020		100		100
58	COVID-19 positiv person	05-10-2020		100		100
59	Klinisk mistanke	05-10-2020		100		100
60	Early warning - runde 4	06-10-2020		100		63.63
61	Kontaktbesætning	06-10-2020		100		90
62	COVID-19 positiv person	06-10-2020		100		20
63	Klinisk mistanke	06-10-2020		100		70
64	Kontaktbesætning	06-10-2020		100		80
65	Kontaktbesætning	07-10-2020		20		10
66	Klinisk mistanke	07-10-2020		100		100
67	Early warning - runde 4	07-10-2020		100		100
68	Kontaktbesætning	07-10-2020		90		100
69	Klinisk mistanke	08-10-2020		100		100
70	Kontaktbesætning	08-10-2020		60		20
71	Klinisk mistanke	08-10-2020		90	100	100
72	COVID-19 positiv person	08-10-2020		50		80
73	Klinisk mistanke	08-10-2020		100		100
74	Kontaktbesætning	08-10-2020		100		60
75	Klinisk mistanke	08-10-2020		100		80
76	Klinisk mistanke	08-10-2020		100		100
77	Klinisk mistanke	07-10-2020		100		70
78	Early warning - runde 4	09-10-2020		100		70
79	COVID-19 positiv person	09-10-2020		100		80
80	Klinisk mistanke	09-10-2020		100		100
81	Klinisk mistanke	09-10-2020		60		100
82	Klinisk mistanke	12-10-2020		100		100
83	Klinisk mistanke	12-10-2020		100		100
84	Early warning - runde 4	12-10-2020		100		10
85	Early warning - runde 4	12-10-2020		100		100
86	Klinisk mistanke	12-10-2020		100		0
87	Klinisk mistanke	12-10-2020		80		100
88	Klinisk mistanke	12-10-2020		100		100
89	Early warning - runde 4	12-10-2020		100		100
90	Klinisk mistanke	12-10-2020		100		100
91	COVID-19 positiv person	13-10-2020		100		40
92	COVID-19 positiv person	13-10-2020		40		10
93	Kontaktbesætning	13-10-2020		100		100
94	Kontaktbesætning	13-10-2020		80		100
95	COVID-19 positiv person	13-10-2020		100		100
96	Early warning - runde 4	13-10-2020		80		100

Farm	Mistanke opstået på baggrund af	Prøvedato1, mistanke	Prøvedato2, opfølgning	PCR-prævalens, prøvedato1 (%)	PCR-prævalens, prøvedato2 (%)	Antistofprævalens, prøvedato1 (farm 1-35) eller prøvedato2 (farm 36-)
97	Klinisk mistanke	14-10-2020		100		100
98	Klinisk mistanke	14-10-2020		100		100
99	Early warning - runde 4	14-10-2020		100		100
100	COVID-19 positiv person	14-10-2020		10		100
101	COVID-19 positiv person	14-10-2020		20		100
102	Early warning - runde 4	14-10-2020		100		71.4
103	Kontaktbesætning	15-10-2020		90		0
104	COVID-19 positiv person	15-10-2020		55		100
105	Klinisk mistanke	15-10-2020		89		11.1
106	COVID-19 positiv person	15-10-2020		40		100
107	Early warning - runde 3	15-10-2020		18		100
108	COVID-19 positiv person	15-10-2020		100		100
109	Kontaktbesætning	15-10-2020		100		100
110	Early warning - runde 4	16-10-2020		40		70
111	COVID-19 positiv person	16-10-2020		40		10
112	Kontaktbesætning*					
113	Kontaktbesætning*					
114	Kontaktbesætning*					
115	Klinisk mistanke	19-10-2020		100		100
116	Early warning - runde 4	19-10-2020		30		100
117	Kontaktbesætning	19-10-2020		90		100
118	Early warning - runde 2	19-10-2020		40		100
119	Early warning - runde 4	19-10-2020		100		100
120	Early warning - runde 4	16-10-2020		40		100
121	Kontaktbesætning	16-10-2020		100		100
122	Klinisk mistanke	16-10-2020		100		90
123	Early warning - runde 4	16-10-2020		100		100
124	Early warning - runde 4	16-10-2020		50		100
125	Klinisk mistanke	16-10-2020		100		100
126	COVID-19 positiv person	16-10-2020		100		100
127	COVID-19 positiv person	16-10-2020		86		100
129	Early warning - runde 4	16-10-2020		20		100
130	Early warning - runde 4	19-10-2020		50		100
131	Klinisk Mistanke	20-10-2020		100		100
132	Early warning - runde 4	20-10-2020		100		100
133	COVID-19 positiv person	20-10-2020		100		100
134	Klinisk Mistanke	20-10-2020		100		100
135	COVID-19 positiv person	20-10-2020		100		100
136	Klinisk Mistanke	21-10-2020		100		100
137	Early warning - runde 4	19-10-2020		100		
138	Klinisk Mistanke	21-10-2020		100		100
139	Early warning - runde 4	21-10-2020		40		0
140	Early warning - runde 4	21-10-2020		90		100
141	Klinisk Mistanke	21-10-2020		100		100
142	Klinisk Mistanke	21-10-2020		100		100
143	Klinisk Mistanke	21-10-2020		100		100
144	Early warning - runde 4	22-10-2020		100		100
145	Kontaktbesætning	22-10-2020		100		100
146	Klinisk Mistanke	22-10-2020		100		100
147	Early warning - runde 4	22-10-2020		80		100
148	Kontaktbesætning	22-10-2020		100		100
149	COVID-19 positiv person	22-10-2020		100		100

Farm	Mistanke opstået på baggrund af	Prøvedato1, mistanke	Prøvedato2, opfølgning	PCR-prævalens, prøvedato1 (%)	PCR-prævalens, prøvedato2 (%)	Antistofprævalens, prøvedato1 (farm 1-35) eller prøvedato2 (farm 36-)
150	COVID-19 positiv person	22-10-2020		0		0
151	Klinisk Mistanke	23-10-2020		70		40
152	COVID-19 positiv person	23-10-2020		100		100
153	Kontaktbesætning	23-10-2020		100		10
154	Early warning - runde 4	23-10-2020		100		100
155	COVID-19 positiv person	23-10-2020		100		100
156	Early warning - runde 4	23-10-2020		100		90
157	COVID-19 positiv person	22-10-2020		20		0
158	Klinisk Mistanke	23-10-2020		100		90
159	Early warning - runde 4	26-10-2020*		10		100
160	Early warning - runde 4	26-10-2020		90		100
161	Klinisk Mistanke	26-10-2020		40		100
162	Klinisk Mistanke	26-10-2020		100		100
163	Early warning - runde 4	26-10-2020		50		100
164	COVID-19 positiv person	26-10-2020		90		20
165	Klinisk Mistanke	26-10-2020		100		100
166	COVID-19 positiv person	26-10-2020		90		100
167	Klinisk Mistanke	26-10-2020		100		90
168	Klinisk Mistanke	27-10-2020		100		100
169	Klinisk Mistanke	27-10-2020		40		100
170	Klinisk Mistanke	27-10-2020		100		100
171	Klinisk Mistanke	27-10-2020		100		100
172	Klinisk Mistanke	27-10-2020		50		20
173	Klinisk Mistanke	27-10-2020		100		100
174	Klinisk Mistanke	27-10-2020		100		100
175	Early warning - runde 4	27-10-2020		100		100
176	COVID-19 positiv person	27-10-2020		70		100
177	Klinisk Mistanke	28-10-2020		100		100
178	COVID-19 positiv person	28-10-2020		100		100
179	Early warning - runde 4	28-10-2020		100		100
180	0	28-10-2020		100		100
181	Klinisk Mistanke	28-10-2020		100		100
182	Klinisk Mistanke	28-10-2020		100		90
183	Klinisk Mistanke	28-10-2020		100		0
184	COVID-19 positiv person	29-10-2020		80		90
185	Klinisk Mistanke	29-10-2020		100		100
186	Early warning - runde 4	29-10-2020		90		10
187	COVID-19 positiv person	29-10-2020		100		100
188	COVID-19 positiv person	29-10-2020		20		100
189	Klinisk Mistanke	29-10-2020		100		100
190	Kontaktbesætning	29-10-2020		90		0
191	Early warning - runde 4	29-10-2020		50		10
192	Early warning - runde 4	27-10-2020		0		100
193	Klinisk Mistanke	30-10-2020		100		100
194	Klinisk Mistanke	30-10-2020		100		90
195	Early warning - runde 4	30-10-2020		80		20
196	COVID-19 positiv person	30-10-2020		80		100
197	Early warning - runde 4	30-10-2020		100		100
198	COVID-19 positiv person	30-10-2020		81.8		100
199	Klinisk Mistanke	30-10-2020		100		30
200	Early warning - runde 4	02-11-2020		100		**
201	Early warning - runde 4	02-11-2020		100		**



Farm	Mistanke opstået på baggrund af	Prøvedato1, mistanke	Prøvedato2, opfølgning	PCR-prævalens, prøvedato1 (%)	PCR-prævalens, prøvedato2 (%)	Antistofprævalens, prøvedato1 (farm 1-35) eller prøvedato2 (farm 36-)
202	Early warning - runde 4	02-11-2020		100		**
203	Early warning - runde 4	02-11-2020		90		**
204	Klinisk Mistanke	02-11-2020		100		**
205	Early warning - runde 4	02-11-2020		50		**
206	Early warning - runde 4	02-11-2020		100		**
207	Klinisk Mistanke	02-11-2020		100		**
208	Klinisk Mistanke	02-11-2020		90		**

*Besætningerne 112, 113 og 114 betragtes som én epidemiologisk enhed sammenhængende med 115.

** Efter 01-11-2020 tages ikke længere blodprøver til serologisk undersøgelse.

Tabel A2: Regulering vedr. SARS-Co-V-2 i mink

Gældende regulering:
Bekendtgørelse af Lov om hold af dyr nr. 38 af 15. januar 2020.
<ul style="list-style-type: none"> • Hjemmel til at aflive dyr, herunder inden for et område omkring et udbrudssted.
Bekendtgørelse om COVID-19 hos pelsdyr nr. 1455 af 8. oktober 2020, med senere ændringer.
<ul style="list-style-type: none"> • Første bekendtgørelse om COVID-19 hos pelsdyr.
Bekendtgørelse om lister over smitsomme sygdomme til lov om hold af dyr og anmeldeligt af sygdommene nr. 1171 af 17. juli 2020
<ul style="list-style-type: none"> • Infektion med SARS-CoV-2 (COVID-19) hos mink og ildere omfattes af liste 1 og 3.
Bekendtgørelse af lov om retssikkerhed ved forvaltningens anvendelse af tvangsindgreb og oplysningspligter nr. 1121 af 12. november 2019
<ul style="list-style-type: none"> • Overordnet hjemmel til at aflive dyr, herunder inden for et område omkring et udbrudssted, kan § 30 i lov om hold af dyr finde direkte anvendelse. Udgangspunktet er dog, at der fastsættes regler ved bekendtgørelse. Der skal foreligge en veterinærfaglig begrundelse og en proportionalitetsvurdering for at bringe disse tiltag i spil frem for andre og mindre indgribende foranstaltninger.
Tidslinje:
<u>Den 22. juni 2020</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Den første bekendtgørelse om COVID-19 hos pelsdyr træder i kraft: Bekendtgørelse nr. 921 af 20. juni 2020. • Ny listebekendtgørelse træder i kraft: Bekendtgørelse nr. 920 af 20. juni 2020. Infektion med SARS-CoV-2 (COVID-19) hos mink og ildere omfattes af liste 1 og 3 og bliver dermed anmeldelig og kan bekæmpes efter § 30 i lov om hold af dyr. Infektion med SARS-CoV-2 (COVID-19) hos <u>andre</u> dyr end mink og ildere omfattes af liste 2 og 4.
<u>Den 24. juni 2020</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Ny bekendtgørelse om COVID-19 hos pelsdyr træder i kraft: Bekendtgørelse nr. 926 af 22. juni 2020. Alene lovtekniske ændringer, ingen indholdsmæssige.
<u>Den 20. juli 2020</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Ny bekendtgørelse om COVID-19 hos pelsdyr træder i kraft: Bekendtgørelse nr. 1172 af 17. juli 2020. Hjemmel til overvågningsprogrammet tilføjes i denne bekendtgørelse og der indføres regler om udarbejdelse af en smittebeskyttelsesplan. • Ny listebekendtgørelse træder i kraft: Bekendtgørelse nr. 1171 af 17. juli 2020. Det præciseres at det alene er Infektion med SARS-CoV-2 (COVID-19) hos mink og ildere i en besætning, der har pligt til at lade sig registrere i Det Centrale Husdyrbrugsregister der er omfattet af liste 1 og 3.
<u>Den 8. oktober 2020</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Ny bekendtgørelse om COVID-19 hos pelsdyr træder i kraft. Bekendtgørelse nr. 1455 af 8. oktober 2020, med senere ændringer. Hjemlen til at påbyde aflivning af smittede mink og mink inden for en geografisk nærhed af 7.8 km, jf. § 30 i lov om hold af dyr udmøntes i bekendtgørelsen. Det følger nu direkte af § 14 og § 15, at Fødevarestyrelsen kan påbyde at minkbesætningerne skal slås ned. Desuden følger det af § 16 i bekendtgørelsen, at der ikke må indsættes eller genindsættes mink i besætninger, der er beliggende inden for de markerede områder i bilag 2 uden tilladelse fra FVST.
<u>Den 11. november 2020</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Ny bekendtgørelse om COVID-19 hos pelsdyr der er blevet ændret bl.a. med henblik på, at DTU kan bistå med at analysere prøver der er udtaget i henhold til bekendtgørelsen. Ellers er der ikke foretaget nogen nævneværdige ændringer. Bekendtgørelse nr. 1589 af 11. november 2020 om COVID-19 hos pelsdyr.

Early warning overvågning i minkfarme.

Overvågningen i minkbesætninger har kørt og kører efter følgende setup:

Overvågningen startede i uge 30 (20. juli 2020).

Overvågningen var bygget således op, at minkejerne indsendte 5 svaberprøver fra nyligt døde mink hver tredje uge.

Landet var delt op i områder som følger, for de første to runder af overvågningen:

	Besætningens beliggenhed	Prøveuge
Gruppe 1	Postnr. 7870 – 9982	Uge 30 og 33
Gruppe 2	Postnr. 6950 – 7860	Uge 31 og 34
Gruppe 3	Postnr. 3600 – 6940	Uge 32 og 35

Ved udgangen af uge 35 blev det besluttet at fortsætte overvågningen indtil pelsning var overstået. Det vil sige i en runde 3-6 startende i uge 37 (7. september 2020).

Pr. 23. september 2020 blev det besluttet, at intensivere overvågningen i de kommuner, hvor der var smittede besætninger.

Intensiveringens således at besætninger i disse kommuner indsender prøver to gange ugentligt fra samtlige mink der er døde siden sidste udtagning, således at prøverne udtages som poolede prøver á 5.

Samtidig ændres prøveudtagningen i resten af landet til også at være poolede prøver á 5 men stadig med tre ugers mellemrum.

Efterhånden som flere kommuner er blevet ramt er de blevet inkluderet i den intensiverede overvågning.

Pr. 9. november 2020 er prøvetagningsfrekvensen igen ændret.

Fra den dato skal alle minkbesætninger i Danmark udtage en pooled prøve á 5 svabre ugentligt. Indtil videre indtil starten af december måned.

Samtidig er analyserne fordelt mellem SSI og DTU – fordelingen følger fordelingen af kommuner med smittede hhv. raske besætninger pr. 9. november 2020. (<https://www.foedevarestyrelsen.dk/Dyr/Dyr-og-Covid-19/Mink-og-COVID-19/Sider/overvaagning-og-test-af-mink.aspx>)

Bilag 2: Er vedlagt rapporten som pdf og beskriver tidsforløbet for hver enkelt farm (farm 1-135).

Øverste række angiver den estimeret tid fra tidligste til seneste virus introduktion i besætningen, dernæst til mistanke og endelig til påvisning af SARS-CoV-2 i mink. Den lysteste fare angiver den periode hvori virus kan være introduceret, den lidt mørkere farve angiver "high risk period" (HRP), dvs. perioden fra besætningen er smittet til der oprettes en mistanke, dernæst følger en lidt mørkere periode fra mistanke til påvisning, og endelig er den mørke periode fra påvisning til aflivning eller dags dato. I tilfælde hvor mistanke og påvisning er samme dato, er mistanken angivet som en prik under baren.

Farverne på barerne angiver hvilken cluster virus tilhører, for de farme der er sekventeret prøver fra. Fra nogle få farme er flere virus cluster påvist. I så fald er farmen udelukkende talt med under clusteret med lavest værdi. Følgende cluster er beskrevet: cluster 1 ■, cluster 2 ■, cluster 3 ■, cluster 4 ■, cluster 5 ■, cluster 6 ■, cluster 7 ■. Farme, der ikke er sekventeret prøver fra, er angivet med grå barer. I figurerne, der samler hver cluster er kommunen farmene er beliggende i angivet med samme baggrundsfarve. Farme hvorfra, der er analyseret prøver fra forskellige cluster er i det ene cluster vist som en ensfarvet bar. Detaljer for disse farme findes i de øvrige figurer.

For farme, der har sendt ind til early warning (EW) af døde mink, er der i de næste rækker angivet negative early warning prøver med grønne prikker og positive med røde prikker.

Prøvesvar for personer relateret til farmen er angivet i de nederste rækker for hhv. PCR positive og negative svar, samt antistof (AB) positive og negative svar. For hver farm er samme person er angivet med samme farve.

Teksterne kan overlappende og derfor være svære at læse, i tilfælde af lange tekster eller mange prøver. Dette er beklageligt, og vil forsøge at blive rettet op i næste version.