

FVST kontaktperson	Sten Mortensen, Sisse Berg Wulff
--------------------	----------------------------------

Dato for henvendelse	10. juni 2020
----------------------	---------------

FVST Journalnummer	
--------------------	--

Projektleder KU/SSI	Anette Bøtner
Projektgruppe	Thomas Bruun Rasmussen og Graham J. Belsham Anne Sofie Hammer, Anette Boklund, Tariq Halasa, Brian Kristensen, Helle Daugaard, Tinna Ravnholt Urth
Fagfællebedømmer	
Kontaktperson i FVST	Sten Mortensen, Sisse Berg Wulff

Dato for henvendelse	Dato for svarfrist	Dato for afsendelse	Versionsnummer
10. juni 2020	19. juni 2020	19. juni 2020	

Journalnummer/sagsnummer	FVST	KU	SSI
		061-0107/20-3680	20/06094

Svar vedr.

- Vurdering af zoonotisk betydning af spredning af SARS-COV-2 til danske minkfarme

Beskrivelse af bestilling (opgaveformulering, formål, afgrænsning)

- Hvad er risikoen for at SARS-COV2 spredes til danske minkfarme? Er der risiko for spredning af SARS-COV2 til personer i minkfarmen, hvis minkene er smittede med SARS-COV2?

Baggrund/kontekst for bestilling (hvorfor, til brug for hvad)

- Den hollandske regering har besluttet at aflive SARS-COV2 smittede minkfarme ud fra et hensyn til at forhindre en permanent kilde til spredning af SARS-COV2 tilbage til mennesker. I alt er nu 13 mink farme konstateret smittede i Holland og hollandske ekspertgrupper har vurderet, at der er risiko for, at mink farme bliver et permanent reservoir for SARS-COV2. I Danmark har en stor produktion af mink. Det er afgørelsen for valg af strategi for overvågning af SARS-COV2 i mink og eventuelle restriktioner på minkfarme om SARS-COV2 spredes fra mink (og eventuelt andre dyr) til mennesker. Bestillingen her er vedlagt offentliggjort materiale modtaget fra de hollandske myndigheder. OMT-Z (Outbreak Management Team for Zoonoses) forventes at offentliggøre en rapport med deres vurdering (Annex 6). Hvis den bliver tilgængelig, vil den blive eftersendt.

Besvarelse

Som besvarelse har vi udarbejdet vedhæftede 2 notater.

Risikovurderings notatet var indledningsvis udarbejdet af Brian Kristensen, Helle Daugaard, Tinna Ravnholt Urth fra Infektionsberedskab på SSI og sendt til Sundhedsstyrelsen men blev revideret i den samlede arbejdsgruppe bl.a. efter yderligere informationer var blevet tilgængelige fra Holland. Det er denne reviderede udgave der er vedhæftet her.

COVID-19 og mink

I april 2020 blev de første to minkfarme i Holland, begge med respiratoriske symptomer hos minkene fundet positive for SARS-CoV-2. På begge farme blev mindst én person fundet positiv for COVID-19. Ved obduktion blev påvist interstitiel pneumoni. Både organ og svaberprøver blev fundet positive for SARS-CoV-2 RNA ved PCR (Oreshkova, N et al. 2020).

Efterfølgende er SARS-CoV-2 påvist på i alt 13 farme i Holland. De første 4 farme blev angiveligt smittet i slutningen af april. Symptomer på farmene varierer fra asymptomatiske eller milde til alvorlige (pneumoni, død). Én af de første 4 farme havde ikke symptomer og infektionen blev kun påvist på grund af forbindelse med en af de andre farme.

I Holland rapporteres det at farmene sandsynligvis er smittet af medarbejdere med COVID-19 og at der i nogen tilfælde kan være sket smitte fra mink til mennesker. Det antages at mindst en minkavler er smittet fra mink (Oreshkova, N et al. 2020). Dette er baseret på tidspunkt for smitte af hhv. dyr og mennesker, samt ud fra tæt beslægtede gensekvenser hos minkene og den/de pågældende inficerede personer på farmene, men der er ikke fremlagt endeligt evidens for smitte fra mink til mennesker. Der er også påvist SARS-CoV-2 hos katte på flere af farmene.

På farmene med symptomer så dødelighed og symptomer ud til at klinge af efter nogle uger og der er rapporteret over 90% serologisk positive mink på flere af de inficerede farme, hvilket kan være udtryk for, at der er immunitet blandt tilbageværende mink. Det vurderes dog i Holland, at der på nogle farme muligvis kan gå 1-2 måneder før farmudbruddet er stoppet. Det er uafklaret om hvalpene er beskyttet af maternelle antistoffer (se senere afsnit om dette), og det diskuteres om der kan forekomme øget sygdomsspredning, når hvalpene i slutningen af juni ikke længere er beskyttet af passiv immunitet.

I Holland er diagnostiske undersøgelser udført med serologiske metoder (serum) og PCR. Der er påvist SARS-CoV-2 i lungevæv, svælgsvabere, trachealsvabere, svabere fra næsehule/conchae, fæcessvabere og tarm med PCR. Der er kun påvist lidt eller ingen virus i prøver fra milt og lever.

15. juni, 2020 er der for første gang påvist mink smittede med SARS-CoV-2 på en dansk farm. En person med relation til farmen og dennes familie er fundet positiv for SARS-CoV-2.

Risiko for smitte til mink og mellem mink:

Der er i øjeblikket meget begrænset viden om SARS-CoV-2 infektion og sygdomsudvikling hos mink, herunder forhold af betydning for smittespredning som eksempelvis infektionsdosis og infektionsveje, tiden fra minken inficeres til den udvikler symptomer (inkubationstid), tiden fra minken inficeres til den udskiller virus, varighed af virusudskillelse, hvordan virus udskilles (eg. aerosol/udåndingsluft, spyt, gødning, urin), mængder af virus der udskilles og hvornår og hvor længe antistoffer kan påvises med serologiske tests.

En række faktorer kan forventes at påvirke risikoen for smitte til mink og mellem mink og kan være afgørende for om vi vil se samme risici for spredning til farme i Danmark som i Holland:

- *Smittebelastning blandt personer i områder, hvor farmene er lokaliseret*
- *Farmstørrelse og antal ansatte, trafik af personer på farmen*
- *Sæsonvariation i dyretæthed og management*
- *Indhusning/udendørs eller i hal*
- *Andre sygdomme/plasmacytose*
- *Andre dyr på ejendommen*
- *Alder og maternel immunitet*

Smittebelastning blandt personer i områder, hvor farmene er lokaliseret

Der har været en relativt større forekomst af COVID-19 i Holland sammenlignet med Danmark og der har været høj forekomst i områder med minkfarme, hvilket i mindre grad har været gældende i Danmark, hvor hovedparten af farmene er lokaliseret i Nordjylland og Vestjylland. Risikoen for introduktion af SARS-CoV-2 på minkfarme forventes at følge smittetrykket i befolkningen.

Farmstørrelse og antal ansatte, trafik af personer på farmen

Da minkfarme i Danmark normalt passes af få personer begrænser dette risikoen. Selvom det til dagligt kun er få personer, der passer farmen, bør det overvejes hvilke personer der besøger farmene, som dyrlæger, rådgivere, håndværkere, fodertransporter. Der er dog ikke pt nogen indikationer på, at foderproducenter eller fodertransporter har betydning for smittespredning. I Danmark er avlsdyrbestanden næsten konstant på knap 2,5 mio. avlshunner. I den periode hvor der er hvalpe på farmene vil populationen nå op på ca 15 mio mink (hvalpe og avlsdyr). Den gennemsnitlige størrelse på en minkgård i Danmark er på 2.641 avlsdyr. Antallet af gårde er faldet ca. 8,5 procent fra 1.030 til 942. Når antallet af gårde falder og avlsdyrbestanden næsten er konstant, så bliver resultatet, at den gennemsnitlige gårdstørrelse er steget fra ca. 2.417 til 2.641 (Clausen et al. 2020). Ud over det nuværende antal farme, udsættes hvalpe fra juli på såkaldte sommerfarme. Brug af sommerfarm-konceptet er nedadgående som følge af den økonomiske situation i branchen. På baggrund af tidligere år, forventes det at yderligere 100-120 såkaldte sommerfarme sættes i drift i løbet af sommeren.

Meget store farme med en større trafik af ansatte og højere dyretæthed kan potentielt udgøre en relativt større risiko for introduktion af smitte. Farmene i Holland er generelt større og har en højere

dyretæthed (flere dyr i burene). Der er dermed også flere ansatte på de enkelte farme i Holland sammenlignet med danske farme.

Sæsonvariation i dyretæthed og management

På den nordlige halvkugle starter året på minkfarmene efter pelsning ved udgangen af november og begyndelsen af december. Efter pelsning er kun avlsdyrene tilbage på farmene, hvilket betyder at der er betydeligt lavere dyretæthed på farmene i perioden fra november til maj, hvor hvalpene fødes. Minkene håndteres normalt meget lidt, bortset fra perioderne omkring sortering/pelsning, ved parring omkring 1-20 marts, inden fødsel i april samt ved udsætning af hvalpe sidst i juni /begyndelsen af juli.

Andre sygdomme/smitte med plasmacytose

Hos mennesker er det kendt at sygdomsforløb med COVID-19 påvirkes af andre samtidige immunsupprimerende lidelser. Infektion med plasmacytose virus hos mink forårsager immunsuppression, som øger modtagelighed for andre sygdomme. I Holland bekæmpes plasmacytose ikke længere og alle hollandske farme anses for værende smittet. I Danmark er det lykkedes at få størstedelen af landets farme sygdomsfrie bl.a. som følge af et nationalt bekæmpelsesprogram. Dette har resulteret i et basisniveau på ca. 95 % farme uden fund af reagerer. Friheden for plasmacytose på størstedelen af de danske minkfarme kan muligvis have betydning for udvikling af kliniske symptomer i mink smittet med SARS-CoV-2 på danske minkfarme, således at der på danske minkfarme vil optræde færre kliniske symptomer end hvad der er observeret i Holland. Risikoen for at SARS-CoV-2 inficerede mink i danske minkfarme ikke udvikler kliniske symptomer kan således være større end i hollandske minkfarme. Bekæmpelsesprogrammet for plasmacytose I Danmark omfatter rådgivning om smittebeskyttelse på minkfarme og bla. fokus på risici ved trafik af personer og ting mellem farme, hvilket ikke i samme grad gør sig gældende i Holland hvor sygdommen ikke bekæmpes.

Alder og maternal immunitet

Alder synes hos mennesker at være af stor betydning for komplikationer i sygdomsforløbet. Således er mortaliteten af indlagte patienter over 65 år 30%, mens den kun er 2% for de 0-64 årige (Israelsen et al. 2020). Det er ikke belyst om der er aldersforskel i modtagelighed overfor SARS-CoV-2.

Minkhvalpe fødes inden for en kort periode omkring 1. maj (sidst i april og begyndelsen af maj). Hvalpene fødes med et umodent immunforsvar og med en meget lav serum koncentration af IgG (Coe og Race 1978, Mathiesen et al. 2018). Det er vigtigt for minkhvalpene, at de efter fødslen absorberer IgG fra kolostrum og mælken, og derved forsynes med forsvar mod en række mikroorganismer og opretholder passiv immunitet indtil minkhvalpene selv kan producere antistoffer 7-8 uger efter fødsel (Coe og Race 1978). Den væsentligste immunoglobulin i minkmælk er IgG (Coe og Race 1978). I minkhvalpe kan IgG overføres fra mælken i tarmen til blodbanen indtil hvalpene er mindst 47 dage gamle [Coe og Race 1978, Uttenthal et al. 1999]: Dette er således forskelligt fra forholdene i andre produktionsdyr som ruminanter og svin, hvor passagen

lukker 24 timer efter fødslen (Hurley and Theil 2011). Passiv immunisering med antistoffer fra moderdyr til afkom er dokumenteret for influenza virus infektion hos fitter (Sweet et al. 1987; Husseini et al 1984) og plasmactyose infektion hos mink (Aasted et al. 1988). I forhold til coronavirus/ SARS-CoV-2 er det ikke undersøgt om minkhvalpe er beskyttet af maternelle antistoffer, men det er muligt. Det vil i så fald betyde at der i smittede besætninger potentielt kan ses en øgning i smittespredning, når den passive immunitet bortfalder i 6-7 ugers alderen og indtil der opbygges immunitet hos hvalpene. Minkvalpene kan således forventes at opnå fuld modtagelighed i løbet af juni måned.

Risiko for smitte til andre dyr på farmen

I smitteforsøg har en række andre dyrearter vist sig at kunne inficeres med SARS-CoV-2. I disse forsøg er det vist at virus replikeres i respirationsvejene hos aber, fitter, katte og hamstre (Shi et al. 2020, Munster et al. 2020, Lu et al. 2020, Kim et al. 2020, Sia et al. 2020, Chan et al. 2020, Halfmann et al. 2020). Aber, juvenile katte og hamstre udviser milde symptomer. Smitte fra mennesker til dyr er beskrevet i få tilfælde, herunder til katte og hunde (Margaret et al. 2020, Sit et al. 2020). Katte er tilsyneladende blandt de mest modtagelige arter og viser i nogle tilfælde kliniske symptomer. På hollandske farme med COVID-19 er flere katte fundet positive for SARS-CoV-2, og det er vist at katte kan smitte andre katte. Hunde kan smittes men tilsyneladende i mindre grad end katte. Mus og rotter smittes ikke. Det er ikke ualmindeligt at katte og hunde har adgang til minkfarme.

Risiko for smitte mellem farme.

Analyse af variationer i det viral genom på isolater fra farmene tyder på, at SARS-CoV-2 smitter mellem minkene på farmene, men ikke mellem farmene. Dog er der rapporteret at katte kan have overført smitte mellem to farme i Holland. SARS-CoV-2 er påvist i støv i luften indsamlet på farmene, men ikke i prøver indsamlet i områder omkring farmene. Hvis der er smittede medarbejdere, der kommer på flere farme, er der risiko for at introduktion kan ske på flere farme.

Risiko for smitte mellem mink og mennesker

Det mest sandsynlige scenarie for introduktion af SARS-CoV-2 i minkfarme i Holland er fra minkejere eller personale med COVID-19 (potentielt med asymptomatisk infektion). På nogle farme er seroprævalensen af COVID-19 hos mink >90%, hvilket kraftigt antyder transmission af virus mellem mink. Fra Hollandsk side rapporteres det, at der er dokumentation for at der er sket smitte fra mink til mennesker. Dette er baseret på upubliceret information om "eksponeringshistorik" og tidspunktet for påvisning af specifikke varianter af virussen. Det ser ud til, at på en af de inficerede farme blev en variant af virus påvist i mink og først senere (ca. 9 dage) blev samme variant fundet i ejeren, som tidligere var testet negativ, samt i familiemedlemmer på

farmen. I mangel af hyppig screening af alt personale, der har været i tæt kontakt med de inficerede mink, er det vanskeligt at fastsætte den nøjagtige tidslinje for infektionen.

På trods af disse overvejelser skal ethvert dyr, der udskiller infektiøs SARS-CoV-2, betragtes som en potentiel infektionskilde for mennesker, der kommer i forholdsvis tæt kontakt med inficerede dyr i en betydelig periode. Der skal således være en vis risiko for transmission fra inficeret mink til mennesker, der arbejder med dem. Det ser ikke ud til, at virus vil blive overført uden for minkfarmene, da der ikke blev fundet nogen spor af virus i prøver af støv i luften, der blev opsamlet uden for minkhusene. Risikoen for mennesker er således kun for personale med kontakt til dyrene.

Samlet vurdering

Coronavirus fra dyr kan sprede sig til mennesker og sandsynligvis vice versa. Den konkrete smittevej er uafklaret for SARS-CoV-2 som omfatter personer tilknyttet minkproduktion. Det er meget sandsynligt at der er sket smitte af SARS-CoV-2 i forbindelse med minkavl, og at smitten går både fra menneske til mink samt fra mink til mink, samt sandsynligt at der kan ske smitte fra mink til menneske. Den direkte risiko for smitte mellem mink og mennesker vil i så fald være relateret til kontakt med minkene og vil derfor begrænse sig til personer der færdes på smittede minkfarme.

Referencer

Chan, J.F., et al., Simulation of the clinical and pathological manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility. Clin Infect Dis, 2020.

Clausen, J., Avlsdyrtælling 2020.

Coe JE, Race RE. Ontogeny of Mink IgG, IgA, and IgM (40039). Proc Soc Exp Biol Med. 1978;157: 289–92.

Halfmann, P.J., et al., Transmission of SARS-CoV-2 in Domestic Cats. N Engl J Med, 2020.

Hurley WL, Theil PK. Perspectives on immunoglobulins in colostrum and milk. Nutrients. 2011;3:442–74.

Husseini RH, Sweet C, Overton H, Smith H. Role of maternal immunity in the protection of newborn ferrets against infection with a virulent influenza virus. Immunology. 1984;52:389–94.

Israelsen SB, Kristiansen KT, Hindsberger B, Ulrik CS, Andersen O, Jensen M, et al. Characteristics of patients with COVID-19 pneumonia at Hvidovre Hospital, March-April 2020. Dan Med J. 2020;67(6).

Israelsen SB, Kristiansen KT, Hindsberger B, Ulrik CS, Andersen O, Jensen M, et al. Characteristics of patients with COVID-19 pneumonia at Hvidovre Hospital, March-April 2020. *Dan Med J.* 2020;67(6).

Kim, Y.I., et al., Infection and Rapid Transmission of SARS-CoV-2 in Ferrets. *Cell Host Microbe*, 2020. 7.

Lu, S., et al., Comparison of SARS-CoV-2 infections among 3 species of non-human primates. *bioRxiv*, 2020: p. 2020.04.08.031807.

Margaret J. Hosie, K.H., Regina Hofmann-Lehmann, Diane D. Addie, Uwe Truyen, Herman Egberink, Séverine Tasker, Tadeusz Frymus, Maria Grazia Pennisi, Karin Möstl et al. SARS-Coronavirus (CoV)-2 and cats. 2020.

Mathiesen R, Chriél M, Struve T, Heegaard PMH. Quantitative immunoassay for mink immunoglobulin in serum and milk. *Acta Vet Scand.* 2018;60:1–9.

Munster, V.J., et al., Respiratory disease and virus shedding in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2. *bioRxiv*, 2020: p. 2020.03.21.001628.

Oreshkova, N. Robert-Jan Molenaar, Sandra Vreman, Frank Harders, Bas B. Oude Munnink, Renate Hakze¹, Nora Gerhards¹, Paulien Tolsma⁴, Ruth Bouwstra², Reina Sikkema³, Mirriam Tacken¹, Myrna M.T. de Rooij⁵, Eefke Weesendorp¹, Marc Engelsma¹, Christianne Brusckke⁶, Lidwien A.M. Smit⁵, Marion Koopmans³, Wim H.M. van der Poel^{1,7}, Arjan Stegeman⁸. SARS-CoV2 infection in farmed mink, Netherlands, April 2020. *Rapport Eurosurveillance*.

Shan, C., et al., Infection with Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Causes Pneumonia in the Rhesus Macaques. 2020, *Research Square*. 3.

Shi J, Wen Z, Zhong G, Yang H, Wang C, Huang B, et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS–coronavirus 2. *Science.* 2020;368(6494):1016-20.

Sia, S.F., et al., Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 virus in golden Syrian hamsters. 2020, *Research Square*.

Sit, T.H.C., et al., Infection of dogs with SARS-CoV-2. *Nature*, 2020.

Sweet C, Jakeman KJ, Smith H. Role of milk-derived IgG in passive maternal protection of neonatal ferrets against influenza. *J Gen Virol.* 1987;68:2681–6.

Utenthal Å, Henriksen P, Østergård J, Clausen T, Costello F. Measurement of immunoglobulins in mink. *Ann Rep Copenhagen Res Copenhagen Fur.* 1999;1999:119–23.

Aasted B, Alexandersen S, Hansen M. Treatment of Neonatally Aleutian Disease Virus (ADV) infected mink kits with gamma globulin containing antibodies to ADV reduces the death rate of mink kits. *Acta Vet Scand.* 1988;29:323–30.

Risikovurdering vedr. smitte af SARS-CoV-2 i forbindelse med produktion af mink

Baggrund

Der er konstateret SARS-CoV-2 hos både mink og medarbejdere på minkfarme i Holland i april og maj måned 2020. Helgenomssekvensanalyser samt sygdomsforløb – hos både menneske og mink – sandsynliggør at smitte sker både fra menneske til mink samt fra mink til menneske. Også katte på de berørte hollandske minkfarme er fundet positive for SARS-CoV-2. Der påvist SARS-CoV-2 fra luftprøver *inde i* minkstalden men *ikke fra luftprøver umiddelbart uden for* minkstalden. Undersøgelser i Holland har vist at der ikke er klinisk syge dyr i alle positive besætninger. I Holland er der ikke konstateret smitte fra mink til omgivelserne uden for minkfarmen ifm udbrud på minkfarme.

Data

I uge 24 er fundet en række tilfælde af SARS-CoV-2 hos en personkreds der omfatter minkavler og dennes familie samt tilhørende arbejdspladser – indtil nu 24 positive humane cases. Der er samtidig konstateret SARS-CoV-2 blandt mink tilhørende mink-avlerens produktion.

Vurdering

Coronavirus fra dyr kan sprede sig til mennesker og sandsynligvis vice versa. Den konkrete smittevej er uafklaret for SARS-CoV-2 som omfatter personer tilknyttet minkproduktion. Det er meget sandsynligt at der er sket smitte af SARS-CoV-2 i forbindelse med minkavl, og at smitten går både fra menneske til mink samt fra mink til mink, samt sandsynligt at der kan ske smitte fra mink til menneske.

Det vurderes at det er muligt at minkproduktion kan udvikle sig til et smittereservoir for SARS-CoV-2. Derfor anbefales

- Skærpede hygiejniske forholdsregler for håndtering af mink for at nedsætte risiko for spredning fra mink til samfund
- Skærpede hygiejniske forholdsregler for håndtering af mink for at nedsætte risiko for spredning fra samfund til mink
- Systematisk og kontinuerlig overvågning af SARS-CoV-2 både blandt mink, samt katte og hunde på minkfarmen, samt medarbejdere herunder hustrandsmedlemmer til medarbejdere
- Screening for SARS-CoV-2 i de berørte geografiske områder
- Iværksættelse af et dataopsamling og forskningsprogrammer vedr. SARS-CoV-2 med fokus på mink og på smitteveje i et one-health perspektiv mhp at styrke fremtidige risikovurderinger

Sendes til funktionspostkassen vet-myn@sund.ku.dk