

En kritisk gennemgang af beslutningsgrundlaget den 4. november 2020

-opdateret med den nyeste forskning 2021-

Af Tor Mikael Lassén, (Ph.D)

Indledning

På basis af en risikovurdering fra SSI den 3. november 2020, besluttede den danske regering at kræve alle mink i Danmark nedpelset med basis i risiko for folkesundheden. Regeringen ønsker alene en vurdering af risiko, men ikke forslag til mulige løsninger.

Konklusionen i risikovurderingen er, at en fortsat minkavl under en igangværende COVID-19 epidemi indebærer en betydelig risiko for folkesundheden, herunder for mulighederne for at forebygge COVID-19 med vacciner.

Dette notat er en kritisk gennemgang af den viden der var tilgængelig på tidspunktet for beslutningen kompletteret med den viden omkring beslutningsgrundlaget som efterfølgende er blevet offentligt tilgængelig.

Beslutningsgrundlaget

Begrundelsen for dette argument er med baggrund i den stigende smitte med COVID-19 blandt mink i Danmark. Blandt disse mink blev der set op til syv forskellige mutationer i spikeproteinet. Den største bekymring havde SSI for en bestemt virus med op til 4 forskellige ændringer i spike proteinet, som blev påvist i 5 nordjyske minkfarme og i 12 patientprøver, heraf 4 med direkte forbindelse med tre af disse farme, det såkaldte cluster 5.

Der blev af SSI antydnet at dette cluster 5 ville udgøre en risiko for en kommende vaccine, fordi den i deres forsøg udviste nedsat følsomhed overfor neutraliserende antistoffer fra nogle af 8 personer med overstået infektion. SSI oplyser samtidigt at yderligere varianter (mutationer) er fundet ved sekventering, men ikke undersøgt i neutralisationstest.

På dette tidspunkt er undersøgelsen bag argumentet fra SSI og regeringens beslutning ikke blevet offentliggjort eller fremlagt til andre uvildige forskere, udover dem i SSI's egen forskergruppe. Det vil sige, at andre uvildige forskere ikke har haft mulighed for at kritisk granske forsøgsresultaterne, inden resultaterne bliver brugt af regeringen.

Risikovurderingen bliver fremadrettet beregnet på en dyrebestand af 20% af 17 millioner mink i Danmark, dvs. 3.400 000 avlsdyr der er tilbage efter pelsning. Avlsbestanden vil bestå af dyr der både har været smittet og har dannet antistoffer og af dyr som kunne blive udsat for infektion med COVID-19. Normalt vil den nyfødte hvalp være beskyttet med antistoffer overført fra moderen. Denne beskyttelse aftager dog med tid og SSI vurderer at der vil være store risici for en stor population af mink uden antistoffer mod COVID-19.

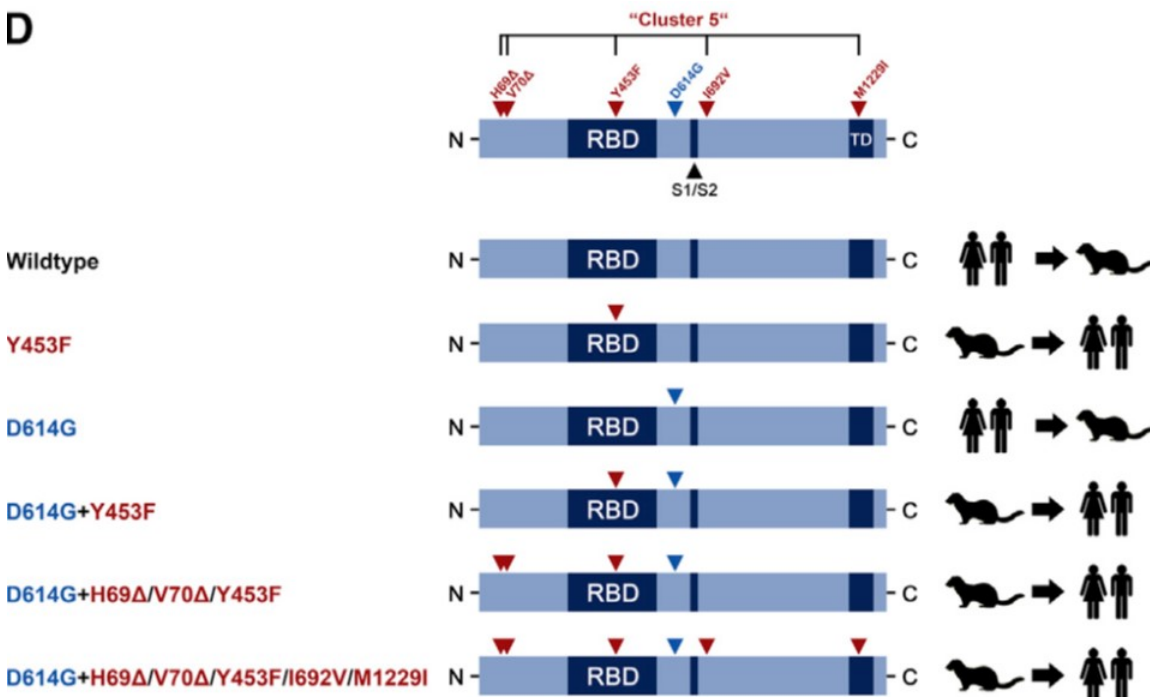
Dansk Veterinær Konsortium har fået en forespørgsel om epidemiologisk udredning i SARS-COV-2 smittede farme fra Fødevarestyrelsen den **19.juni 2021** med svarfrist den **2.oktober 2020**. Denne besvarelse har været lang tid under vej og kan også kritiseres for at der ikke har været nogen fagfællebedømmelse af besvarelsen. Det har ikke været et hurtigarbejdende udvalg med henblik på at lave både risikostyring og risikovurdering.

De konkluderer, at der forekommer smitte fra menneske til mink og fra mink til menneske, hvilket også er vist i en hollandsk undersøgelse (Oude Munnik et al., 2021) (Det hollandske studie er på dette tidspunkt præliminært og har ikke været igennem en kritisk videnskabelig granskning). Udover dette nævner de også mutationer i spike-proteinet, som er essentiel for immunitet efter overstået infektion og/eller vaccination. De har udført en epidemiologisk undersøgelse hvor potentielle smitteveje er beskrevet og de beskriver hvordan COVID-19 kom ind på den første minkfarm i Nordjylland i fase 1, hvor de også nævner, at virus er muteret og sandsynligvis også har adapteret sig til at smitte nemmere blandt mink, noget der senere er dokumenteret af andre uvildige forskere (Mallapaty, S., 2020; Andersen et al. 2020; Luring & Hodcroft, 2021; Bayarri-Olmos et al. 2021; Ren et al., 2021).

I fase 2 beskriver Dansk Veterinær Konsortium, at det påvises høje prævalenser af PCR positive mink i stort set alle af de 34 minkfarme hvor virus påvises første gang. Dette kan forklares med de tidligere nævnte studier, hvor der er påvist at mutationen i spikeproteinet Y453, resulterer i en større affinitet i ACE-2 og en hurtigere spredning blandt mink, men samtidig resulterer det også i mindre grad af kliniske symptomer på sygdom (Hoffman et al. 2021). Mutationen i spikeproteinet Y453 er ikke specifikt for mink, men er også påvist hos individer uden tilknytning til mink i Rusland, Sydafrika, Schweiz og i Storbritannien (ECDC: Stockholm, 2020). Mutationen medførte også at symptomerne på klinisk sygdom hos mink var meget milde og resulterede kun i let øget dødelighed (Boklund et al., 2021).

Mutationer, cluster 5 og indflydelsen af mutationen på folkesundheden

Her beskrives også mutationen i det receptorbindende (RBD) spike-proteinet (A22920T) for første gang, og det observeredes i 4 ud af 8 mink fra farm 1 og i alle efterfølgende sekvenser fra farm 2 til 19. Mutationen resulterer i aminosyre ændring på Y453F på position 453 i RBD-proteinet og det består af at tyrosin bliver udskiftet med fenylalanin på position 453. Dette øger virus affinitet for minkceller og bidrager til at smittespredningen blandt mink øger. I figur 1 er udviklingen af mutationerne fra den oprindelige virus til cluster 5 vist (Efter Hoffman et al., 2021).



Figur 1. Mutationerne i cluster 5 i sin helhed er vist for oven i figuren og så er der vist hvordan virus udvikler sig fra den oprindelige virus til cluster 5. (Figur fra Hoffman et al 2021).

Den første mutation, der sker, er mutationen i position 453 i receptor bindingsdomænet (RBD), som leder til at den får højere affinitet over minks ACE2 og dermed smitter hurtigere blandt mink og som smitter tilbage til mennesker. Herefter sker der en mutation på position 614 i spike proteinet den oprindelige virus hos mennesker, som herefter smitter tilbage til mink. Herefter sker der en række mutationer i virus hos mink som smitter tilbage til mennesker, hvor de sidste to mutationer (I692V og M1229I) sker i transmembran domænet, som højst sandsynligt fik den afgørende betydning for, at virus mutationen cluster 5 uddøde blandt mennesker og ikke resulterede i symptomer på sygdom hos hverken mennesker eller mink

En anden observation fra SSI's neutralisationsforsøg er, at cluster-5 mutanten formerede sig meget langsommere i dyrkningsforsøgene i cellekulturer end kontrolvirus fra mennesker. Det kunne skyldes, at cluster-5 mutanten er tilpasset minks højere legemstemperatur (39°C vs. vores 37°C) og derfor kan sekretorisk IgA på vores slimhinder nå at blive produceret, så infektionen forsvinder (Høiby,2021).

Udover dette er man også bekymret over to andre mutationer/deletioner som er opstået i spikeproteinet hos mink. Man beskriver dog ikke disse to mutationer i denne rapport, men påstår, at det væsentligt øger risikoen for nedsat immunitet overfor alle spike-baserede anti COVID-19 vacciner, ligesom at det kan øge sandsynligheden for, at folk der allerede har været smittet, kan blive smittet igen med disse virusvarianter, så flokimmunitet udebliver. Her spekulerer man og antyder noget, som man ikke har fundet beviser på, hverken på daværende tidspunkt eller på et senere tidspunkt.

Disse dokumenter har været tilgængelige for alle på tidspunktet for regeringens beslutning den 4. november 2020. Udover dette findes der en intern rapport fra SSI (Mink Cluster 5-kort rapport), der senere er blevet publiceret i *Frontiers in Microbiology* i juni 2021 (Lassaunière et al. 2021).

Rapporten beskriver mutationen i spike proteinet som direkte har relation til værtsorganismens ACE2 receptor for aminosyre 34. Denne ACE2 kontakt position er forskellig hos mennesker og mink, da den hos mennesker har aminosyren histidin i position 34 og tyrosin hos mink og andre dyr tilhørende mårfamilien (Damas et al. 2020), hvilket indikerer, at mutationen har adapteret sig til minkens ACE2. Udover dette fandt man yderligere mutationer i spike-proteiner, som omfattede Δ H69/V70 -en deletion af histidin og valin på positionerna 69 och 70 i N-terminal domænet af S1 subenheden og en moderat substituering på position 692 (I692V), som er lokaliseret 7 aminosyrer længere nede end furin spaltnings-positionen. I S2 subenheden ved position 1147 fandt man en ikke-moderat substituering (S1147L) og endelig en moderat substituering ved position 1229 (M1229I).

Undersøgelsen for resistens overfor neutraliserende antistoffer

Plasmaprøver fra 8 forskellige patienter, der havde overstået COVID-19 infektion uden relation til mink, blev testet overfor virus med mutationen Δ FVI-spike (en kombination af 69-70 Δ HV,453F, 692V og 1229I). Der er ingen oplysninger om, hvornår i sygdomsforløbet eller i rekonvalescensforløbet prøverne er taget. To af plasmaprøverne, som havde høje antistof værdier var stort set upåvirket af virusmutationen, mens plasmaprøver med lav og mellem antistof værdi, havde større sandsynlighed for at have reduceret neutraliserings aktivitet. Kun to af prøverne havde en større reduktion end 4 gange, hvilket er referenceværdi sat af Li et al. (2020) for reducere af neutraliseringsevne ved mutationer i spike-proteinet. Det bliver også understreget at undersøgelsen er meget præliminær og at der kræves yderligere undersøgelser for at bekræfte det.

I den endelige forskningsrapport (Lassaunière et al. 2021) nævner man at blandt de SARS-COV-2 varianter som cirkulerede blandt mink og mennesker, så fandt man mindst 35 ændringer i aminosyrer i spike protein. Disse SARS-varianter hører til linjen B.1.1.298. Man beskriver de samme mutationer som i den præliminære rapport, men tilføjer også at den nye variant cluster 5 havde udover mutationen i position 453 også to yderligere aminosyre substitutioner, I692V længere nede til spaltningsstedet for transmembran protease serine 2 (TMPRSS2)Furin og M1229I inde i selve transmembran domænet (Se figur 2) . Denne mutation konstateredes på 5 minkfarme og hos 12 patienter i alderen 7 til 79 år og alle patienter havde milde til ingen symptomer på sygdom, hvilket også er beskrevet i et notat fra SSI fra den 12. november 2020. Forklaringen på de milde symptomer kunne være afhængig af mutationen i TMPRSS2, fordi den er medvirkende i hvordan virus inficerer lungevæv (Hoffman et al. 2020). Udover dette, er det har også forskellen i legemstemperatur mellem mink og mennesker som har en afgørende betydning for hvordan virus formår at inficere mennesker (Høiby, 2021).

I neutralisationsstudien indgik de 8 plasmaprøver fra den præliminære undersøgelse fra efteråret 2020 og den viste den. samme tendens til nedsat følsomhed for Cluster 5 mutationen mod antistoffer fra plasma hos mennesker med overstået COVID- infektion. Udover dette undersøgtes Cluster-5 mutationen imod 44 plasmaprøver fra personer med overstået COVID-infektion, som ikke havde været indlagt på sygehus. Generelt fandt man lavere niveau af neutraliserende antistoffer for Cluster-5 virus, men der var kun en enkel prøve som havde en 4 gange reduktion i neutraliserende antistoffer, som Li et al (2020) angiver som det som grænseværdi for modstand mod neutralisering.

Studiet gentager konklusionen fra SSI's risikovurdering fra den 3. november 2020, men SSI har allerede den 2. november oplyst om data fra neutraliseringsforsøget med cluster 5, selv om det ikke på daværende tidspunkt har været muligt at sammenskrive fundene endnu. En konklusion som allerede dagene efter regeringens pressemøde blev kraftigt kritiseret af andre uafhængige forskere. I en artikel i Politiken(2020a) fra den 5. november 2020 deler professor Ali Salanti fra Københavns Universitet – der selv har udviklet en covid-vaccine sammen med Bavarian Nordic - ikke denne bekymring overfor en kommende vaccine og udtalte senere, at han godt kunne forstå at SSI ikke ville publicere det inden de blev presset til det, fordi det er af meget ringe kvalitet. Han udtaler videre, at man kan lige så godt kan konkludere det modsatte af hvad SSI gik ud med.

Også professor Jens Lundgren stillede spørgsmålstegn ved SSI's konklusioner i en udtalelse i Politiken og blev inviteret til "alene time" med Anders Fomsgaard, men får besked på ikke at omtale forsøgene. Den 10. november offentliggør SSI et working paper om neutralisationsforsøgene, efter at på meget kort tid have gentaget, afsluttet og sammenfattet forsøgene (Lassaunière et al. 2020). I den mellemliggende periode har SSI været i kontakt med forskellige danske og internationale myndigheder og den 5. november offentliggøres gensekvensen af bl.a. cluster 5.

I dagene fra 5. til 12. november, er der adskillige forskere fra ind og udland, der stiller sig kritisk til den danske regerings beslutning, at kræve alle mink i Danmark aflivet af hensyn til folkesundheden, alene baseret på SSI's undersøgelse. Udover de to allerede nævnte påpeger også professor Niels Høiby, i en mail den 10. november at der er kritiske svagheder i SSI's undersøgelse og at den ikke alene kan bruges som grundlag til aflivning af alle mink i Danmark. Professorerne Allan Randrup Thomsen, Jan Pravsgaard Christensen, Lars Erik Larsen, Søren Riis Paludan, Thomas Laustsen og Lars Østergaard er også kritiske til konklusionerne af forskningsresultaterne og brugen af det som beslutningsgrundlag (Dr 2020a, Jyllands-Posten 2020c, Weekendavisen 2020). Senere er der også fremkommet at Sundhedsstyrelsens direktør Søren Brostrøm var kritisk til den rolle som cluster 5 kom at spille i regeringens beslutningsgrundlag den 4. november 2020(Jyllands-Posten 2021).

Internationale myndigheder som WHO (Jyllands-Posten, 2020d), ECDC (Europæiske center for sygdomsbekæmpelse og kontrol) samt Anthony Fauci (DR 2020b, den øverste sundhedsrådgiver i USA, ser ikke risikoen ved cluster 5 og delte heller ikke SSI's bekymringen for at effekten af vacciner skulle udeblive. Andre forskere i udlandet som sætter spørgsmålstegn ved SSI's konklusion og betragter det som en voldsom udtalelse er bl.a. chefsvirolog Marion Kopmans fra Erasmus Medical Center i Rotterdam og molekylær epidemiolog Emma Hodcroft fra Institut for Social og forebyggende Medicin i Bern i Schweiz, som udtaler at det sætter forskere og offentligheden i en meget svær situation, når vi har udtalelser som dette, hvor vi har så lidt information. Også Francois Balloux fra det genetiske institut ved University College i London, maner ligesom mange andre udenlandske eksperter til ro, fordi han ikke mener, at mutationen udgør en større risiko for mennesker end de andre mutationer, der allerede er kendt (TV2, 2020).

I en debat artikel den 8. november i Jyllands-Posten gør Folketingsmedlem (LA) Alex Vanopslag (2020) læserne opmærksomme på at minkavlen er blevet aflivet på baggrund af et notat på tre sider og at det er resultatet af regeringens magtfuldkommenhed. Kåre Mølbaks minkfrygt bliver også kritiseret af regeringens støttepartier i en artikel i Berlinske den 13. november 2020 (Berlinske 2020b).

Det er svært at sige, om det er på grund af presset fra den manglende anerkendelse fra andre forskere og myndigheder i udlandet, at Fødevarestyrelsen den 11. november 2020 beder DK-Vet om en risikovurdering og risikostyring for at beholde 56.000 mink i sk. biosikrede enheder. DK-Vet svarede at det ville være en mulighed.

Den 14. november beder Fødevarestyrelsen om en ny plan for risikostyring og denne gang for 200.000 avlsdyr i ikke sikrede farme. DK-Vet svarer den 15. november, at med den korte svarsfrist har det ikke været muligt at foretage en kvantitativ risikovurdering af de forslåede ting. DK-Vet skriver at der under en COVID-19 pandemi ikke vil være 100% muligt at garantere, at mink i form af avlsdyr ikke vil kunne smittes med SARS-CoV-2. Med risikoen for humane sundhedsmæssige konsekvenser kunne dog mindskes ved en række tiltag, som er beskrevet i notatet, som blandt andet omfatter ingen parring i 2021 og vaccination af avlsdyrene.

Det er lidt svært at forstå hvorfor Fødevarestyrelsen beder om en risikostyringsplan den 11. november, når regeringen allerede den 4. november har taget beslutning om at kræve alle mink også de raske mink i Danmark aflivet.

Studier der modsiger regeringens beslutningsgrundlag

Beslutningen blev allerede draget i tvivl af professor Niels Høiby i en debatartikel i Jyllands-Posten den 22. oktober 2020, hvor han satte spørgsmålstegn ved daværende fødevarerminister Mogens Jensens påstand om at det var nødvendigt at aflive millioner af mink på grund af risikoen for hypotetiske mutationer som ville gøre kommende vaccine uvirksomme.

I modsætning til studien af Lassaunière et al. (2021) fandt Bayarri-Olmos et al (2021) ikke noget, der tydede på at Y353F mutationen resulterede i øget resistens mod neutraliserende antistoffer, men de fandt en 4 gange højere affinitet overfor ACE2, hvilket resulterer i en mere smitsom virus. Der er dog ikke oplyst hvorvidt Y353F blev kombineret med mutationerne i cluster 5 og hvordan det påvirker resultatet. Garcia-Beltran et al (2021) undersøgte Cluster 5 (B.1.1.298), dvs. den samme mutation som Lassaunière et al. (2021) undersøgte, og fandt at den fortsat var følsom overfor neutraliserende antistoffer som blev brugt i vaccinen BNT162b2 (Pfizer) og mRNA-1273 (Moderna). Lignende resultater fandt også Becker et al 2021, hvorfor bekymringen over at mink mutationen ville komme til at nedsætte effekterne af vaccinerne må betragtes som stærkt overdreven.

Andre undersøgelser har også vist at mutationen ved 453 (Y453F) øger affiniteten mod minkens ACE2 (Mallapaty, S., 2020; Andersen et al. 2020; van Dorp et al., 2020; Luring & Hodcroft, 2021; Bayarri-Olmos et al. 2021; Ren et al., 2021), hvilket gør at virus smitter hurtigere blandt mink. Derimod tyder alt på, at det smitter langsommere hos mennesker (van Dorp et al, 2020) og resulterer i lavere sygdomsforekomst hos mennesker sammenlignet med den normalt forekommende virus (Konishi, 2021). Hoffmann et al. (2021) studerede også dette og konstaterede at cluster 5 havde en reduceret evne til at inficere menneskeceller og dette kunne forklare hvorfor cluster 5 ikke formåede at sprede sig effektivt blandt mennesker og hurtigt uddøde. Konishi (2021) ser en fordel i at beholde minkene i stedet for at aflive dem, fordi menneskerne omkring dyrene opnår en hurtig immunitet mod virus uden at de bliver særdeles syge.

Devaux et al. (2021) fremlagde hypotesen at minkvarianten (B.1.1.298) er mere smitsom og dødelig for mink, mens den bliver mindre modtagelig for mennesker. Kemp et al (2021) fandt at deletionen Δ H69/V70 ikke nedsatte følsomheden mod neutraliserende antistoffer, men samtidigt blev det observeret en tendens til at virus blev mere smitsom, men Δ H69/V70 i kombination med I692V og M1229I nedsatte derimod virus evne til at trænge ind i visse menneskeceller (Hoffman et al.,2021).

Konklusion

Regeringens beslutning at kræve alle mink også raske mink nedpelsset har udelukkende været en politisk beslutning og er fagligt baseret på risikoanalysen fra SSI, hvad også fremgår af mink-granskningskommissionen, hvor medicinaldirektør Søren Brostrøm ikke anså minksmitte og SSI's forsøg med cluster-5 for at være tilstrækkelig grund til at lukke minkerhvervet. Der er hverken tilstrækkeligt med dokumentation for at minkmutationer og cluster 5 ville have resulteret i en større risiko for folkesundheden eller at den ønskede effekt af vacciner ville være udeblevet.

Derimod er der tegn på at både regeringsmedlemmer og medlemmer af regeringens støttepartier, betroede embedsmænd og forskere på SSI har haft svært ved at skelne mellem politik og risikovurdering og risikostyring. Dette bliver styrket af at personer fra SSI har medvirket som fagpersoner i risikovurderingen fra det europæiske center for sygdomsbekæmpelse og kontrol (ECDC, 2020), hvor man ikke anbefaler nedpelsning som alternativ, uden beskriver alternativer for risikostyring og kontrolforanstaltninger.

SSI's problem med at skelne mellem politik og risikovurdering respektive risikostyring kommer også til udtryk i svaret på sundhedsministeriets forespørgsel fra den 3. juni 2021. SSI har på dette tidspunkt adgang til både erfaringer fra udlandet, hvor man har fortsat med mink og fra forskningsresultat fra andre uafhængige forskere i ind- og udland. Til trods for dette, vælger man at holde fast i sin egen risikovurdering fra den 3. november 2020. Alle uafhængige forskere ved på nuværende tidspunkt, at der ikke er tilstrækkelig dokumentation for at fastholde de påstande, som blev fremlagt den 3. november 2020.

Udover dette begynder SSI at indblande nye mutationer som B.1.1.7 (britiske variant) og B.1.617.2 i sin risikovurdering. Der er ikke dokumentation for at nogle af disse har smittet mink. Som der er, vist i figur 2 så er det den første mutation, som sker i mink på spike proteinets position 453, som gør virus mere smitsomt både blandt mink og mennesker og denne mutation er følsom overfor vacciner ligesom de andre to mutationer og når vi får en mutation i cluster 4 og 5 mister den nærmest evnen at inficere mennesker og resulterede heller ikke i sygdom hos mennesker. Der spekuleres igen i dannelsen af mutationer som er modstandsdygtige imod mRNA vacciner, til trods for at det er dokumenter at minkmutationen, Cluster 5 var følsom overfor Modernas mRNA vaccine. Man kan spekulere på om der er SSI's egne interesser i en mRNA vaccine (Fomsgaard 2020), som SSI har fået knapt 19 mio. kr. fra finansudvalget, som styrer dette argument og ikke risikoen for folkesundheden.

Svaret fra SSI er et tydeligt tegn på at SSI alene diskuterer med SSI og ikke med andre uvildige forskere i hverken Danmark eller udlandet og derfor må det betragtes som et partsindlæg og ikke kritisk gransket uafhængig risikovurdering.

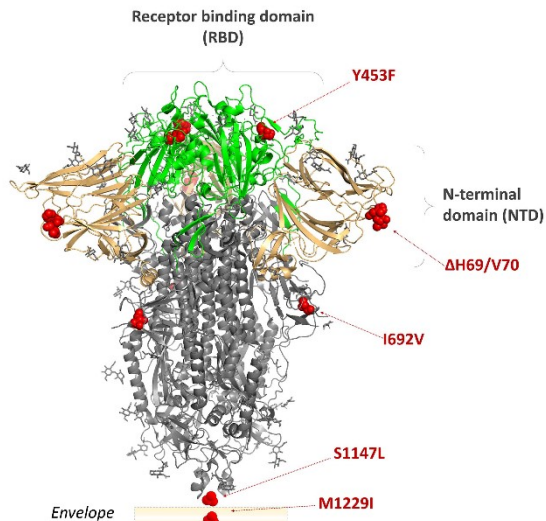
Spike changes frequency

Transmission cluster	Spike mutations co-occurring*	Frequency in humans**
1	453F	N = 142
2, 3, 4	Δ H69/V70, 453F	N = 162
4	Δ H69/V70, 453F, 1147L	N = 18
5	Δ H69/V70, 453F, 692V, 1229I	N = 12

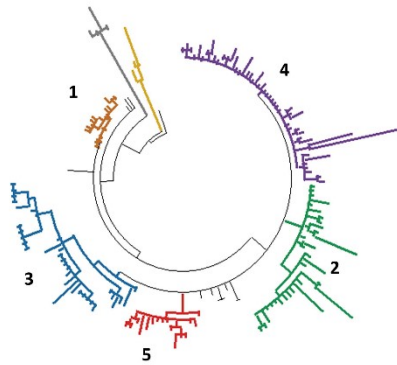
* All SARS-CoV-2 mink-associated sequences also contained the D614G

** Up until 30 October 2020

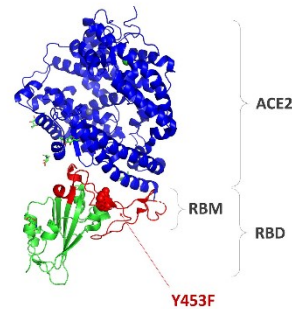
Spike protein trimer



Transmission clusters



Spike RBD with host receptor ACE2



Figur 2. Spike mutationer i SARS-CoV-2 Mink © Lassaunière et al. 2021. Den blåfarvede delen i den nederste figur 1 til højre viser hvordan receptor binding domænet (RBD) reagerer med værdorganismens ACE2. Mutationen Y453F øger virus affinitet mod minkens ACE2.

Litteraturreferencer

- Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C., and Garry, R. F. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat. Med.* 26, 450–452. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
- Bayarri-Olmos, R., Rosbjerg, A., Johnsen, L.B., Helgstrand, C., Bak-Thomsen, T., Garred, P. & Skjoldt, M.-O.: (2021). The SARS-CoV-2 Y453F mink variant displays a pronounced increase in ACE-2 affinity but does not challenge antibody neutralization. *J. Biol. Chem.* 296 100536 <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100536>
- Becker, M., Dulovic, A., Junker, D., Ruetalo, N., Kaiser, P.D., Pinilla, Y. T., Heinzl, C., Haering, J., Traenkler, B., Wagner, T.R., Layer, M., Mehrlaender, M., Mirakaj, V., Held, J., Planatscher, H., Schenke-Layland, K., Krause, G., Strengert, M. Bakchoul, T., Althaus, K., Fendel, R., Kreidenweiss, A., Koepfen, M., Rothbauer, U., Schindler, M. & Schneiderhan-Marra, N. (2021). Immune response to SARS-CoV-2 variants of concern in vaccinated individuals. *Nature communications* 12, 3109 <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23473-6>

- Berlingske (2020a). Særlig mink-mutation af corona er ikke fundet siden september. Berlingske 7. november 2020.
- Berlingske (2020b). Forstærket kritik af Mølbaks mink frygt. Berlingske 13. november 2020.
- Boklund, A., Hammer A.S., Quade, L., M., Bruun Rasmussen, T., Lohse, L., Strandbygaard, B., Sværke Jørgensen C., et al. (2021) SARS-CoV-2 in Danish Mink Farms: course of the epidemic and a descriptive analysis of the outbreaks in 2020. *Animals* 2021:11, 164
<https://doi.org/10.3390/ani11010164>
- Danmarks Radio (2020a). Eksperter efter ny SSI-rapport: Intet tyder på, at omdiskuteret virusvariant udfordrer vacciner. DR-online 11. november 2020.
- Danmarks Radio (2020b). Mink-mutation ser ikke ud til at være en trussel mod coronavaccine, siger USA's øverste sundhedsrådgiver. DR online 12. november 2020.
- Damas, J., Hughes, G. M., Keough, K. C., Painter, C. A., Persky, N. S., Corbo, M., et al. (2020). Broad host range of SARS-CoV-2 predicted by comparative and structural analysis of ACE2 in vertebrates. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 117, 22311–22322.
<https://doi.org/10.1073/pnas.2010146117>
- Devaux CA, Pinault L, Delerce J, Raoult D, Lvasseur A and Frutos R. (2021) Spread of Mink SARS-CoV-2 Variants in Humans: A Model of Sarbecovirus Interspecies Evolution. *Front. Microbiol.* 2: 675528. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.675528>
- ECDC (2020) European Centre for Disease Prevention and Control. Detection of new SARS-CoV-2 variants related to mink. Posted November 12, 2020. Accessed January 3, 2021. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRASARS-CoV-2-in-mink-12-nov-2020.pdf>
- Fomsgaard, A.:(2020). Statens Serum Institut udvikler en ny lovende vaccine mod Covid-19. 13 juli 2020. [Statens Serum Institut udvikler en ny lovende vaccine mod COVID-19 \(ssi.dk\)](https://www.ssi.dk/nyheder/2020/07/13/13-juli-2020-statens-serum-institut-udvikler-en-ny-lovende-vaccine-mod-covid-19)
- Garcia-Beltran, W. F., Lam, E. C., St Denis, K., Nitido, A. D., Garcia, Z. H., Hauser, B. M., Feldman, J., Pavlovic, M.N., Gregory, D.J., Poznansky, M.C., Sigal, A., Schmidt, A.G., John lafrate, A., Naranbhai, V. & Balazs, A.B. (2021). Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. *Cell* 184, 2372–2383. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.013>
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T.S., Herrler, G., Wu, N.-H., Nitsche, A., Müller, M.A., Drosten, C. & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 181, 271-280. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Hoffmann, M., Zhang, L., Krüger, N., Graichen, L., Kleine-Weber, H., Hofmann-Winkler, H., Kempf, A., Nessler, S., Riggert, J., Winkler, M.S., Schulz, S., Jäck, H.M., & Pöhlmann, S.: (2021). SARS-CoV-2 mutations acquired in mink reduce antibody-mediated neutralization. *Cell Reports* 35, 109017, April 20, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109017>
- Høiby, N.: (2020). Mink skal ikke aflives på grund af mutationer. Jyllands-Posten 22. oktober 2020.
- Høiby, N.: (2021). SSI's minkrådgivning er ikke retvisende. Jyllands-Posten 2. juli 2021.
- Jyllands-Posten (2020). Coronavirus er muteret i tusindvis af mink. Men hvor farligt er det? Jyllands-Posten 6. november 2020.
- Jyllands-Posten (2020a). Danmark risikerer at blive rugekasse og epicenter for ny type coronavirus. Jyllands-Posten 5 november 2020
- Jyllands-Posten (2020b). Muteret mink-coronavirus er ikke sporet i en måned-den kan være helt væk igen. Jyllands-Posten 7. november 2020.
- Jyllands-Posten (2020c). Professorer undrer sig over forsøgsdata: "Det er tyndt grundlag at aflive mink på" Jyllands-Posten 11. november 2020.
- Jyllands-Posten (2020d). WHO: Ingen panik over muteret virus. Jyllands-Posten 13. november 2020.
- Jyllands-Posten (2021). SMS fra embedsmand sår tvivl om topministres forsvar i mink sag. Jyllands-Posten 9. oktober 2021.
- Konishi T.: (2021). SARS-CoV-2 mutations among minks show reduced lethality and infectivity to humans. *PLoS ONE* 16(5): e0247626. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247626>

- Lassaunière R, Fonager J, Rasmussen M, Frische A, Polacek C, Rasmussen TB, Lohse L, Belsham GJ, Underwood A, Winckelmann AA, Bollerup S, Bukh J, Weis N, Sækmose SG, Aagaard B, Alfaro-Núñez A, MØlbak K, BØtner A and Fomsgaard A (2021) *In vitro* Characterization of Fitness and Convalescent Antibody Neutralization of SARS-CoV-2 Cluster 5 Variant Emerging in Mink at Danish Farms. *Front. Microbiol.* **12**:698944. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.698944>
- Lauring, A.S.& Hodcroft, E. B.: (2021). Genetic Variants of SARS-CoV-2- What do they mean? *JAMA.* 2021;325(6):529-531. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.27124>
- Li, Q., Wu, J., Nie, J., Zhang, L., Hao, H., Liu, S., Zhao, C., Zhang, Q., Liu, H., Nie, L., Qin, H., Wang, M., Lu, Q., Li, X., Sun, Q., et al. (2020) The impact of mutations in SARS-CoV-2 spike on viral infectivity and antigenicity. *Cell* 182, 1284–1294.e9
- Mallapaty S. COVID mink analysis shows mutations are not dangerous—yet. *Nature.* 2020; 587:340–1. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-03218-z> PMID: 33188367
- Meng, B., Kemp, S.A., Papa, G., Rawlings, D., Ferreira, I.A.T.M., Marelli, S., Harvey, W.T., Lytras, S., Mohamed, A., Gallo, G., Thakur, N., Collier, D.A., Mlcochova, P., The COVID-19 Genomics UK (COG-UK) Consortium, Duncan, L.M., Carabelli, A.M., Kenyon, J.C., Lever, A.M., De Marco, A., Saliba, C., Culap, K., Cameroni, E., Matheson, N.J., Piccoli, L., Corti, D., James, L.C., Robertson, D.L., Bailey, D. & Gupta, R.K. (2021). Recurrent emergence of SARS-CoV-2 spike deletion H69/V70 and its role in the Alpha variant B.1.1.7. *Cell Reports* **35**, 13, 109292. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109292>
- Oude Munnink BB, Sikkema RS, Nieuwenhuijse DF, Molenaar RJ, Munger E, Molenkamp R, et al. Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans. *Science.* 2021; 371(6525):172–7. <https://doi.org/10.1126/science.abe5901> PMID: 33172935
- Politiken (2020a). Professor tror på, at hans vaccine er stærk nok til at modstå minkmutationen. Politiken 5.november 2020.
- Politiken (2020b). Professorer: Vi vil se data, der førte til ny nedlukning. Politiken 7. november 2020.
- Politiken (2020c). Hvordan kom vi fra en smittet mink i juni til nedslagtning af et helt erhverv? Politiken 7. november 2020.
- Politiken (2020d). Statens Serum Institut har udviklet en vaccine, og den virker mod cluster 5. Politiken 12. november 2020.
- Ren, W., Lan, J., Ju, X., Gong, M., Long, Q., Zhu, Z., Yu, Y., Wu, J., Zhong, J., Zhang, R., Fan, S., Zhong, G., Huang, A., Wang, X. & Ding, Q.: (2021) Preprint. Mutation Y453F in the spike protein of SARS-CoV-2 enhances interaction with the mink ACE2 receptor for host adaption. <https://doi.org/10.1101/2021.08.24.457448>
- TV2 (2020). Udenlandske eksperter sætter spørgsmålstegn ved dansk fund af mutation. TV2 online 6. November 2020.
- van Dorp, L., Tan, C. C., Lam, S. D., Richard, D., Owen, C., Berchtold, D., Orengo, C. & Balloux, F. (2020). Recurrent mutations in SARS-CoV-2 genomes isolated from mink point to rapid host-adaptation. bioRxiv [Preprint] <https://doi.org/10.1101/2020.11.16.384743>
- Vanopslagh, A. (2020). Minkavlens aflives på baggrund af et notat på tre sider. Jyllands-Posten 9. november 2020
- Weekendavisen (2020). Alarm -kludder i cluster 5. Weekendavisen 13.november 2020.