

Pandemie H1N1 2009

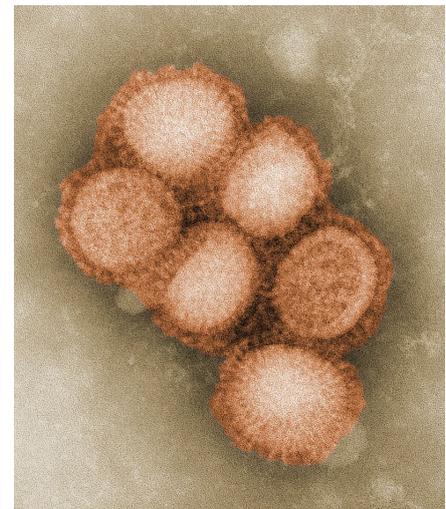
Als **Pandemie H1N1 2009** wird das weltweite Auftreten einer großen Zahl von Influenza-Erkrankungen bezeichnet, die durch einen im Jahr 2009 entdeckten Influenzavirus-Subtyp A/California/7/2009 (H1N1) hervorgerufen werden. Die Erkrankung wird umgangssprachlich oft „Schweinegrippe“ genannt. Der Virus-Subtyp wurde Mitte April 2009 bei zwei Patienten gefunden, die Ende März unabhängig voneinander in den Vereinigten Staaten erkrankt waren.^[1] Eine weitere Suche zeigte zunächst eine Häufung von solchen Krankheitsfällen in Mexiko und Hinweise auf eine Verschleppung der Viren über die Landesgrenzen.

Ende April 2009 warnte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) vor einer weltweiten Verbreitung (Pandemie). Anfang Juni 2009 wurde die Warnung auf die höchste Alarmstufe hochgestuft. Die WHO verkündete jedoch bereits Mitte Mai, dass die Kriterien angesichts der geringen Pathogenität des H1N1-Virus überarbeitet werden sollten. Die enorme Aufmerksamkeit und der Umfang der getroffenen Maßnahmen liegt darin begründet, dass ein anderer H1N1-Subtyp die Influenza-Pandemie 1919/20 („Spanische Grippe“) mit vielen Todesopfern verursacht hatte. Allerdings sind H1N1-Subtypen regelmäßig an saisonalen (üblichen jährlichen) Grippewellen beteiligt.

Erreger

Die erste wissenschaftliche Veröffentlichung^[2] beschreibt die neue Virusvariante als eine genetische Neukombination aus zwei Viruslinien der Schweineinfluenza, einer nordamerikanischen und einer eurasischen, siehe Vierfachkombinanten. Die Zahl der Mutationen zwischen der jetzt beobachteten neuen Variante und den in GenBank enthaltenen wahrscheinlichen Vorläufern deutet darauf hin, dass seine Gen-Segmente seit längerem unentdeckt geblieben waren. Die geringe genetische Vielfalt unter den verschiedenen Virusisolaten der neuen Variante und die Tatsache, dass bereits bekannte molekulare Marker für die Anpassung an Menschen nicht vorliegen, legen nahe, dass das Ereignis des Übergangs auf den Menschen nicht lange zurück liegt. Antigenetisch – das betrifft lediglich die Gensegmente für die Proteine der Virushülle – seien die Viren homogen und ähnelten nordamerikanischen porzinen A(H1N1)-Viren, würden sich jedoch von Viren der saisonalen humanen Influenza A(H1N1) unterscheiden.

Das erklärt die Ergebnisse einer Untersuchung der Immunität der US-amerikanischen Bevölkerung.^[3] Hauptergebnis war, dass der saisonale Impfstoff keinen oder jedenfalls keinen ausreichenden Schutz bietet. Allerdings wurde auch festgestellt, dass die ältere Bevölkerung (über 60 Jahre) zu einem Drittel Antikörper besitzt, die gegen die neue Variante wirksam sind. Das passt zu der Beobachtung, dass vorwiegend Jüngere erkranken, und wird damit erklärt, dass es um die Mitte des vergangenen Jahrhunderts ein antigenetisch ähnliches humanes Virus gegeben haben muss.



Koloriertes, elektronenmikroskopisches Bild einiger Influenza-A/H1N1-Viren (Quelle: CDC)



Zugpassagiere in Mexiko-Stadt tragen Mundschutz.



Flugreisende werden am Flughafen Bangkok-Suvarnabhumi in Thailand mittels Wärmebildkamera kontrolliert.

Obige Arbeit^[2] relativiert übrigens die alarmierende Aussage auf der ersten Pressekonferenz der CDC,^[4] die neue Virusvariante ginge auch auf aviäre Influenzaviren zurück, was sie in die Nähe von als gefährlich angesehenen Erregern der asiatischen Vogelgrippe rückte (siehe H5N1). Das ist nicht völlig falsch, denn Vögel sind das natürliche Reservoir aller Influenza-A-Viren, aber im vorliegenden Fall haben alle genetischen Komponenten keinen festen Bezug zu Vögeln. Auch korrigiert wurde die zunächst vertretene Abstammung auch von humanen A(H1N1)-Viren – sie beruht lediglich auf Ähnlichkeiten zu Linien, die *nach* ihrer Abspaltung auf den Menschen übergegangen sind und sich unabhängig an ihn angepasst haben.

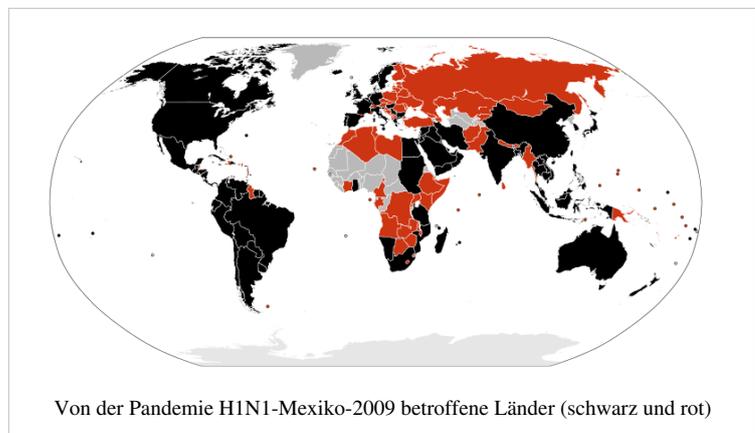
Epidemiologie

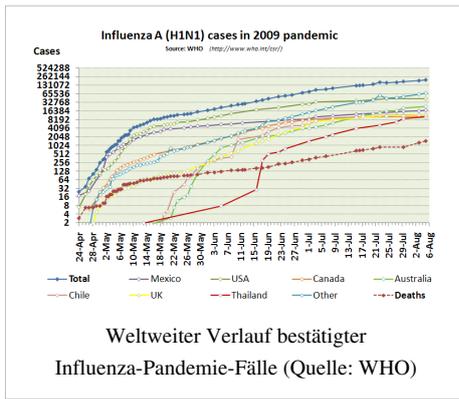
In Mexiko waren die Gesundheitsbehörden auf den Beginn der Epidemie aufmerksam geworden, nachdem es zu einer Häufung von Lungenentzündungen bei jüngeren Personen gekommen war (nach CDC^[5] waren Personen zwischen 30 und 44 Jahren deutlich häufiger von schweren Verläufen betroffen als bei der saisonalen Influenza). Nach ersten Berechnungen^[6] war die neue Virusvariante dort ansteckender, und die von ihr ausgelöste Erkrankung besaß eine höhere Letalität als die saisonale Influenza: Die Letalitätsrate betrug etwa 0,4 %^[6] (saisonale Grippe: 0,1 %) und je nach Modell für die Epidemie in Mexiko ergab sich eine Basisreproduktionsrate zwischen 1,4 und 1,6. Genetische Vergleiche verschiedener Virusisolate^[6] sind repräsentativer für eine größere Region und einen größeren Zeitraum und ergeben eine Basisreproduktionsrate von 1,2 sowie November 2008 bis Januar 2009 für das Datum des letzten gemeinsamen Vorfahren.

Obige Reproduktionsrate bedeutet, dass die weltweite Ausbreitung des Erregers aufhören wird, sobald etwa ein Drittel der Bevölkerung immun ist, entweder durch Infektion (mit oder ohne Krankheitssymptome) oder durch Impfung.

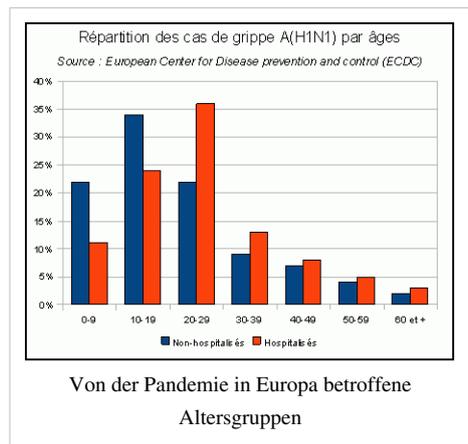
Weltweite Ausbreitung

Bis zum 27. September 2009 waren der WHO weltweit mehr als 340.000 laborbestätigte Infektionen mit dem H1N1 2009-Virus gemeldet worden, von denen mindestens 4100 tödlich verliefen.^[7] Die laborbestätigten Fälle stellen aber nur einen Teil der tatsächlichen Infektionen dar, weil in vielen Ländern Labortests nur bei besonders schweren Fällen durchgeführt werden. Seit Juni 2009 wird die Ausbreitung in den USA nur noch geschätzt, damals auf mindestens eine Million Fälle. Anfang Juli empfahl auch die WHO, die massenhaften Tests möglichst aller Verdachtsfälle einzustellen und stattdessen nur noch stichprobenartig zu testen, um die Entwicklung zu verfolgen und Veränderungen des Virus entdecken zu können.^[8] Die Virusvariante H1N1 2009 ist inzwischen das weltweit dominierende Influenza-Virus.





In Ländern mit tropischem Klima, wo die Ausbreitung des Virus später als in anderen Ländern erfolgte, ist mit einer Zunahme zu rechnen. Für die Länder der nördlichen Hemisphäre rechnet die WHO mit einer zweiten Welle der pandemischen Ausbreitung. Das klinische Bild scheint in allen Ländern weitgehend ähnlich zu sein. Die überwältigende Zahl der Patienten erkrankt nur leicht. Allerdings gibt es eine kleine Zahl von sehr schweren und teilweise tödlichen Verläufen, auch bei jüngeren und nicht zu Hochrisikogruppen gehörenden Personen.^[9]



Anfängliche Ausbreitung in Nordamerika

Mexiko

Die Erkrankungen verteilten sich anfangs, im April 2009, auf den Bundesbezirk von Mexiko-Stadt, sowie die Bundesstaaten Baja California, San Luis Potosí und Oaxaca.^[10] In Presseberichten wurden anfangs wesentlich höhere Zahlen genannt als von offiziellen Kreisen.^[11] Der zunächst sehr große Unterschied bei der Anzahl zwischen gesicherten Fällen und den Pressemeldungen ergab sich daraus, dass es zur selben Zeit eine saisonale Grippewelle in Mexiko gab^[12] und die Suche nach der neuen Variante die Laborkapazitäten überstieg.

In den Medien wurde dieser Ausbruch mit den neuartigen Influenzafällen in den USA in Verbindung gebracht. Der mexikanische Gesundheitsminister empfahl, landesweit sämtliche Schulen zu schließen und Verhaltensregeln auszugeben.^[13] Landesweit wurden Schutzmasken verteilt.

Am 1. Mai 2009 begann auf Anweisung des mexikanischen Präsidenten Felipe Calderón ein fünftägiger Zwangsurlaub für Mexiko-Stadt. Calderón verwies hierbei darauf, dass die eigene Wohnung der sicherste Ort sei, um eine Ansteckung zu vermeiden.

Von März bis zum 29. Mai 2009 erkrankten 5337 Menschen und davon 97 mit Todesfolge.^[14]



Bis zum 27. August 2009 wurden vom mexikanischen Gesundheitsministeriums (Secretaría de Salud) 21.264 bestätigte Erkrankungen gemeldet, darunter 184 mit Todesfolge.^[15]

Vereinigte Staaten

Die ersten beiden Fälle einer Infektion durch einen neuen humanen Influenza-A-Virus vom Subtyp H1N1 in den USA meldeten die CDC am 21. April 2009. Es handelte sich um zwei Kinder in San Diego County und Imperial County in Kalifornien, die am 28. und 30. März 2009 erkrankt waren.^[1] Am 24. April 2009 waren acht Patienten erkrankt, davon sechs im Süden Kaliforniens.^[16] Am 29. April 2009 bestätigten die CDC den Tod eines 23 Monate alten, aus Mexiko zugereisten mexikanischen Kindes in Texas.^{[17] [18]}

Ende April 2009 waren in den USA zeitweise mehr als 400 Schulen geschlossen und Präsident Obama sprach sich in einem Brief an den Kongress für die Bereitstellung finanzieller Mittel in Höhe von 1,5 Milliarden US-Dollar aus. Das Geld solle zur Aufstockung der Vorräte an Influenzamitteln, zur Entwicklung neuer Impfstoffe, zur Kontrolle und Diagnose weiterer Krankheitsfälle und zur Unterstützung internationaler Bemühungen um die Begrenzung der Virusübertragung dienen.^[19]

Im Süden und Südwesten der USA, der zunächst vorrangig betroffen war – am 27. April 2009 verhängte Gouverneur Schwarzenegger den Notstand über Kalifornien^[20] – ging im Sommer die Aktivität zurück, während sich im kühleren Nordosten das Virus weiter ausbreitete. Besonders schwer war New York betroffen: Bis zum Juni 2009 erkrankten 6,9 % der Bevölkerung, eine halbe Million Personen, die meisten davon innerhalb von drei Wochen im Mai, und mehr als 20 starben. Epidemiologische Schätzungen ergaben für das ganze Land mindestens eine Million Fälle.^[21]

Bis zum 7. August 2009 wurden von den Centers for Disease Control and Prevention (CDC) insgesamt 43.771 bestätigte Fälle gemeldet, darunter 353 Todesfälle.^[17] Die Infizierten stammen aus allen 50 US-Bundesstaaten sowie aus Washington D.C. und Puerto Rico.

Bis zum 27. August 2009 stieg die Zahl der bestätigten Todesfälle in den USA auf 556 Personen.^[22]

Ausbreitung in anderen Regionen

Die Weltgesundheitsorganisation veröffentlicht aktuelle Informationen über die Situation in verschiedenen Regionen und Ländern auf einer eigenen Webseite.^[23]

Die Entwicklung der Ausbreitung des Virus in Europa wird vom Regionalbüro der WHO für Europa^[24] und dem European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) dokumentiert.^[25]

Gemeldete Fälle in Deutschland

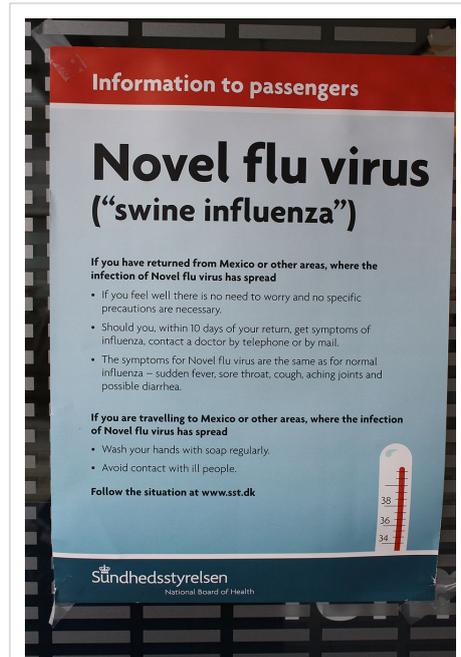
In Deutschland sind dem Robert Koch-Institut (RKI) von Ende April bis zum 6. Oktober 2009 insgesamt 21.603 Fälle der Neuen Grippe (Influenza H1N1/2009) übermittelt worden. Als Fälle gelten sowohl Personen mit einer Labordiagnose wie auch Erkrankte ohne Labordiagnose, die Kontakt zu anderen laborbestätigten Erkrankten hatten.^[26] Der Präsident des RKI rechnet mit einer Zunahme der Fallzahlen im Herbst 2009.^[27] In Deutschland gab es bisher zwei Todesfälle durch eine Infektion mit der Neuen Influenza.^[28] Die erste verstorbene Patientin war Raucherin, Diabetikerin und hatte mit 180 kg starkes Übergewicht.^[29] Das zweite Opfer war ein 5-jähriger Junge aus dem Landkreis München mit schweren Vorerkrankungen.^[26]

Uneinigkeit um die Bezeichnung

Bezüglich der Bezeichnung der hier beschriebenen Epidemie bzw. der entsprechenden Erkrankung besteht keine Einigkeit.

Die Bezeichnung *Schweinegrippe* herrscht bislang (Juli 2009), insbesondere in den Medien, vor. Sie wurde auch von wissenschaftlichen und politischen Organisationen verwendet.^{[30] [31]}

Die Bezeichnung „Schweinegrippe“ könnte die Gefahr einer Verwechslung mit sich bringen: mit der beim Hausschwein vorkommenden Erkrankung (Schweineinfluenza), die durch klassische, porzine Inflenzaviren hervorgerufen wird. Diese Varianten können zwar Ausgangspunkt einer Reassortierung neuer auch humaner Varianten sein, sind selbst aber nicht Erreger einer eigenständigen Erkrankung beim Menschen.^[32] Zudem wird kritisiert, dass diese Bezeichnung die Verwechslung mit einer „Tierseuche“, der sogenannten Vogelgrippe, nahelege.^[33] Die Verbreitung im Rahmen dieses Seuchenzuges sei aber bislang nur von Mensch zu Mensch nachgewiesen worden.^[33] Es bestehe auch kein Ansteckungsrisiko beim Verzehr von Schweinefleisch.^[33] Stattdessen wurden teilweise die Bezeichnungen *Mexikanische Grippe* oder *nordamerikanische Grippe* verwendet. Dies stünde in Kontinuität zu den bisherigen Bezeichnungen bemerkenswerter Seuchenzüge der Grippe (zum Beispiel „Spanische Grippe“). Später setzten sich bei offiziellen Seiten Bezeichnungen für die Erkrankung durch, die den Begriff *Neue Grippe* enthalten, und als Bezeichnungen für den Erreger *Influenza A(H1N1)v* (wobei *v* für *Variante* steht)^[34] und *Influenza A(H1N1)2009*.



Aushang am Flughafen Kopenhagen. Unter dem Titel "Novel flu virus" steht klein "swine influenza" in Anführungszeichen und Klammern.

Symptome

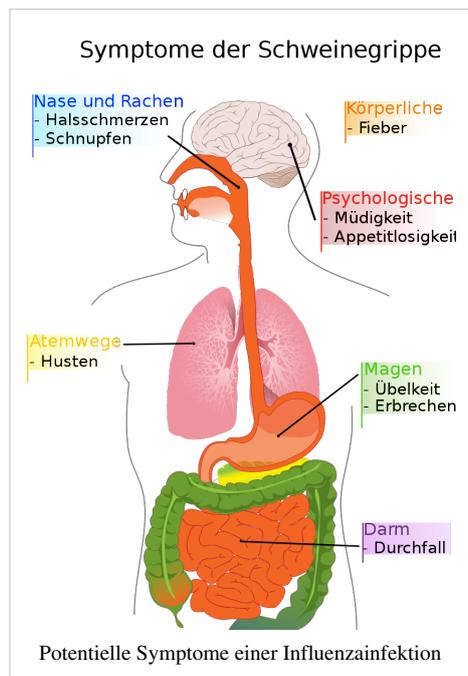
Soweit bisher bekannt, unterscheiden sich Symptome und Letalität der neuen Variante nicht von denen der jährlich wiederkehrenden Influenzawellen (siehe Krankheitsverlauf bei Influenza).

Falldefinition

Klinische und epidemiologische Kriterien

Verdachts-, wahrscheinliche und bestätigte Fälle von neuer Influenza werden durch Kriterien definiert, die zusammen die sogenannte Falldefinition bilden und von den nationalen Gesundheitsbehörden bestimmt werden, in Deutschland vom Robert Koch-Institut.^[35] Darin werden zunächst

- das klinische Bild (akute respiratorische Erkrankung mit Fieber über 38° C oder Tod durch unklare akute respiratorische Erkrankung),



Potentielle Symptome einer Influenzainfektion

- die epidemiologische Exposition (durch Aufenthalt in einem RKI-definierten Risikogebiet außerhalb Deutschlands *oder* direkten Kontakt mit einem wahrscheinlichen oder bestätigten Krankheits- oder Todesfall *oder* gleichzeitigen Aufenthalt in einem Raum mit einem wahrscheinlichen oder bestätigten Fall *oder* Aufenthalt in einem klar definierten Gebiet mit aktuellem Ausbruchsgeschehen *oder* durch Arbeiten mit Proben im Labor) sowie
- der labordiagnostische Nachweis (Details unten)

aufgeführt und damit folgende Falldefinitionen bestimmt:

- *Verdachtsfall*: Person mit erfüllttem klinischen Bild und Vorliegen der epidemiologischen Exposition sowie fehlendem Nachweis einer anderen Ursache, die das Krankheitsbild vollständig erklärt.
- *Wahrscheinlicher Fall*: Person mit labordiagnostischem Nachweis von Influenza A und einem negativen labordiagnostischen Ergebnis für die saisonalen Influenzasubtypen A/H1 und A/H3.
- *Bestätigter Fall*: Person mit labordiagnostischem Nachweis von neuer Influenza (A/H1N1) durch das (oder in Absprache mit dem) Nationale(n) Referenzzentrum (NRZ) für Influenza (das ist zurzeit das RKI selbst).

Die Weltgesundheitsorganisation hat entschieden, für die Erkrankung mit der neuen Variante den ICD-10-Code J09 zu verwenden (J09: *Influenza caused by influenza viruses that normally infect only birds and, less commonly, other animals*), deren Wortlaut entsprechend angepasst werden soll.^[36] Im Falle einer anhaltenden Ausbreitung (wie zurzeit in Nordamerika) kann bei dieser Falldefinition die epidemiologische Exposition als Kriterium wegfallen und ebenso eine sichere Diagnose auch ohne Laborbestätigung gestellt werden. Dies entspräche dann der Falldefinition einer normalen Influenza während der Saison.

Labordiagnostik

Mit den meisten traditionellen Diagnose-Verfahren für eine akute Infektion mit saisonaler Influenza kann nur allgemein eine Infektion mit Influenza A nachgewiesen werden. Das Robert Koch-Institut und andere spezialisierte Labore können darüber hinaus auch die neue Variante des Virus H1N1 mit einer angepassten Methode spezifisch und sicher nachweisen. Dazu ist ein Rachen- oder Nasenabstrich nötig, der in Abstimmung mit dem örtlichen Gesundheitsamt von einem Arzt entnommen und zur Diagnostik an ein entsprechendes Labor weitergeleitet werden sollte.^[37]

Prinzipiell existieren, wie bei jeder anderen Virusinfektion, zwei Möglichkeiten des Virusnachweises im Labor, der direkte Erregernachweis und der indirekte Nachweis spezifischer Antikörper. Letzterer ist nur im zeitlichen Abstand möglich, wenn zwei Blutproben, eine zum Zeitpunkt der Erkrankung und eine weitere mindestens zwei Wochen danach, verglichen werden. Ein vierfacher Anstieg des Antikörper-Titers gilt als beweisend für eine abgelaufene Infektion. Dieses Testverfahren ist zwar Bestandteil der Labordefinition der Erkrankung, wird aber gegenwärtig wegen der zeitlichen Verzögerung nicht angewandt.

In der epidemiologischen Situation einer Ausbreitung spielt der direkte Erregernachweis eine zentrale Rolle. Im Fall der neuen Variante können Antigene (Virusproteine) des Virus aus Rachenspülflüssigkeit, Rachen- oder Nasenabstrichen mit sogenannten Influenza-Schnelltests nachgewiesen werden. Schnelltests haben eine geringere Spezifität und Sensitivität als aufwändigere virologische Verfahren, können aber vor Ort und in wenigen Minuten durchgeführt werden. Die Rate falsch negativer Ergebnisse (Sensitivität) liegt bei manchen Schnelltests allerdings bei bis zu 30 Prozent; falsch positive Ergebnisse (Spezifität) bewegen sich zwischen einem und 10 Prozent.^[38] Die traditionellen Schnelltests vermögen nur zwischen einer Influenza A und B zu unterscheiden. Modernere Schnelltests unterscheiden auch Subtypen der Influenza A und haben mit zur ersten Identifikation des Erregers der Schweinegrippe beigetragen.^[39]

Ein sicherer Erregernachweis erfordert Virusisolierung, das „Umschreiben“ der viralen RNA in cDNA und eine anschließende PCR unter Verwendung virusspezifischer Primer. Die Isolierung der neuen Variante durch Anzucht in Zellkulturen (MDBK-Zellen) oder bebrüteten Hühnereiern ist innerhalb von ein bis zwei Tagen möglich; danach erfolgt eine Typisierung des vermehrten Virus mit verschiedenen, typenspezifischen Antikörpern. Diese Methode

gilt als Referenzmethode („Goldstandard“). Der Nachweis der Nukleinsäure des Influenzavirus mittels PCR ist schneller möglich, die etablierten PCR-Verfahren mussten jedoch durch Sequenzvergleiche mit veröffentlichten^[40] Genomsequenzen der neuen Variante abgeglichen werden, ob sie auch diese Variante erkennen können. Die meisten PCR-Verfahren bei Influenzaviren weisen RNA-Abschnitte der Gene des Matrixproteins (M1 auf Segment 7) oder Nukleoproteins nach. Sie können aber ursprünglich nicht zwischen normalen A/H1N1-Varianten und der neu aufgetretenen Variante unterscheiden. In verschiedenen Instituten wurden daher seit Auftreten der Variante zusätzliche PCR-Verfahren entwickelt, die über das HA1-Gen eine solche Differenzierung erlauben. Die WHO veröffentlichte zuletzt am 21. Mai den Stand der Technik und weist ausdrücklich auf die Notwendigkeit der internen und externen Qualitätssicherung der Labordiagnostik hin.^[41]

Therapie

Für Angehörige von Risikogruppen (siehe unter Vorbeugung): Beim ersten Auftreten von Symptomen sollte man einen Arzt aufsuchen, da die Behandlung mit Virostatika früh erfolgen muss. Um das Warten im Wartezimmer zu vermeiden, wird geraten, telefonisch einen Termin zu vereinbaren.

Ansonsten wird die gegenwärtige Variante wie jede andere Influenza A oder B symptomatisch behandelt. Dies beinhaltet strenge und lange Bettruhe, vermehrte Flüssigkeitszufuhr und Paracetamol zur Fiebersenkung. Die Gabe von Acetylsalicylsäure wird, besonders bei Kindern, wegen der Möglichkeit eines dadurch bei Influenza hervorgerufenen Reye-Syndroms vermieden. Komplikationen durch bakterielle Superinfektionen, die bei jeder Influenza die Schwere der Erkrankung bestimmen, werden antibiotisch behandelt.

Das Virus ist gegen die Influenzamittel Amantadin und Rimantadin resistent, aber bislang empfindlich gegen die Neuraminidase-Hemmer Oseltamivir („Tamiflu“) und Zanamivir („Relenza“), während die saisonale Variante der A(H1N1)-Viren gegen Oseltamivir resistent ist, aber nicht gegen Amantadin, Rimantadin und Zanamivir.^[42] Deren Oseltamivir-Resistenz hatte sich im Jahr 2008 ausgebreitet.^[43] Diese Virostatika sind allerdings nur wirksam, wenn sie innerhalb der ersten 48 Stunden nach dem Auftreten erster Grippe-symptome eingenommen werden. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass einerseits Schnelltests in frühen Stadien der Infektion oft falsch negativ sind, andererseits bei diesem Erreger in etwa der Hälfte aller Fälle Husten und Heiserkeit ein bis zwei Tage früher auftreten als das Fieber.^[44] Deshalb die Empfehlung der ECDC, die (prophylaktische) Gabe von Virostatika für Patienten und Kontaktpersonen mit vorhandenen Risikofaktoren nicht von Laborergebnissen abhängig zu machen, sondern klinische und epidemiologische Informationen ausreichen zu lassen.^[45]

Nach Angaben der Firmenzentrale von Hoffmann-La Roche in Basel und dem Statens Serum Institut (SSI) in Dänemark ist dort Ende Juni 2009 bei einem Patienten unter der Behandlung mit Oseltamivir zum ersten Mal eine Oseltamivir-Resistenz bei der sogenannten *Schweinegrippe* beobachtet worden, weshalb der betreffende Patient dann mit Zanamivir behandelt wurde. Ähnliche Fälle wurden bis August 2009 vereinzelt auch aus El Paso (Mexiko/USA), sowie Kanada, Japan und Hongkong gemeldet.^[46]

Vorbeugung

Pandemiewarnungen der Weltgesundheitsorganisation

Die WHO hat für den Fall einer Influenza-Pandemie einen Plan^[47] vorbereitet, der anhand von sechs Phasen national umzusetzende Maßnahmen koordiniert. Die Phasen 3 bis 5 drücken ansteigendes Risiko einer Pandemie aus. Zurzeit, d. h. während einer Influenza-Pandemie, gilt Phase 6.^[48]

Im April 2009 galt wegen der Vogelgrippe (A/H5N1) noch die Phase 3 bis die WHO angesichts der dramatischen Entwicklung in Mexiko kurz hintereinander die Phasen 4 und 5 verkündete.^{[49] [50] [51]}

Bereits mit der Erhöhung auf Warnstufe 4 rief die Generaldirektorin der WHO, Margaret Chan, alle Länder auf, umgehend ihre Pandemie-Notfallpläne zu aktivieren.^{[52] [53]} Gleichzeitig riet die WHO von generellen

Reisebeschränkungen ab, da eine Verbreitung der Viren hierdurch nicht mehr zu unterbinden sei.

Nach den Kriterien für die Verkündung der Phasen 3 bis 6, die sich hauptsächlich am Ausmaß der Verbreitung orientieren, unabhängig von den möglichen Folgen hinsichtlich Pathogenität und Letalität, hätte eigentlich bereits im Mai die Stufe 6 verkündet werden müssen, nachdem es sogar in zwei weiteren der sechs WHO-Regionen zu Ausbruchsgeschehen gekommen ist: Der britische Independent zitiert den Virologen John Oxford,^[54] sowohl im Vereinigten Königreich als auch in Japan seien jeweils etwa 30.000 Fälle unentdeckt geblieben. Angesichts der geringen Pathogenität zögerte die WHO allerdings bis zum 11. Juni 2009^[48] und will die Kriterien für die Warnstufen wieder komplexer gestalten.^[55]

Impfstoffvorbereitung

Der für die kommende Grippesaison vorgesehene Impfstoff wurde nach entsprechenden Untersuchungen als nicht oder nur unzureichend wirksam gegen den neuen Erreger eingestuft,^[3] aber dennoch produziert, da im Frühsommer noch nicht absehbar war, ob der neue Erreger bis zur Grippesaison über die saisonalen Erreger dominieren würde.^[56] Ein spezieller Impfstoff wird zurzeit produziert und klinisch getestet.^[57] Nach Angaben des deutschen Gesundheitsministeriums sollen erste Mengen des Impfstoffs in Deutschland Mitte Oktober ausgeliefert werden.^[58]

Da die Ausbreitung der Erreger nicht mehr gestoppt und Impfstoff voraussichtlich nicht für die gesamte Bevölkerung rechtzeitig produziert werden könne, empfahl die WHO Mitte Juli allen Mitgliedsländern, mit oberster Priorität das medizinische Personal zu impfen, um die Funktionsfähigkeit des Gesundheitssystems aufrecht erhalten zu können.^[56] Zugleich wurde es den nationalen Behörden überlassen, bestimmte Gruppen vorrangig zu impfen: Kinder und Jugendliche, die das Virus schnell verbreiten, oder Personen unter 50 Jahren, die eine geringere natürliche Immunität gegen dieses Virus besitzen (s.o.), oder besondere Risikogruppen wie Schwangere, Kleinkinder ab 6 Monaten, ältere Menschen oder Menschen mit chronischen Atemwegserkrankungen oder großem Übergewicht.

In Deutschland sollen im Jahr 2009 bis zu 50 Millionen Personen durch eine Impfung gegen den neuen Erreger mit dem Impfstoff *Pandemrix* immunisiert werden können.^{[59] [60]}

Impfstoffe

→ *Hauptartikel*: Influenza-A-Virus-H1N1-Impfstoff

Drei Impfstoffe wurden für Mitgliedstaaten der Europäischen Union im Oktober 2009 zugelassen^[61]:

Name	Hersteller	Bemerkung
Pandemrix	GlaxoSmithKline	aus Bruchteilen von Virenhüllen von in bebrüteten Hühnereiern gezüchteten Viren (Teilpartikelimpfstoff) mit Wirkverstärker hergestellt
Focetria	Novartis	aus Bruchteilen von Virenhüllen von in bebrüteten Hühnereiern gezüchteten Viren (Teilpartikelimpfstoff) mit Wirkverstärker hergestellt
Celvapan	Baxter	aus kompletten Virenhüllen von in Säugetierzellen (Vero-Zellen) gezüchteten Viren (inaktivierter Ganzpartikelimpfstoff) ohne Wirkverstärker hergestellt

Neben dem Teilpartikelimpfstoff (Spaltimpfstoff) *Pandemrix* sollen bei Angehörigen der Bundeswehr und einiger Bundesbehörden der Ganzpartikelimpfstoff (Ganzvirus-Impfstoff) *Celvapan* eingesetzt werden^[62]. Im Gegensatz zu *Pandemrix* ist *Celvapan* frei von umstrittenen Adjuvanzien wie Squalen und quecksilberhaltigem Thiomersal^[63]. *Celvapan* als Ganzvirus-Impfstoff hat jedoch im Vergleich zu adjuvanzienfreien Spaltimpfstoffen mehr Nebenwirkungen^[64]. Reine Spaltimpfstoffe ohne Adjuvanzien werden in Deutschland nicht eingesetzt. In den USA werden ausschließlich Spaltimpfstoffe eingesetzt, die frei von Adjuvanzien sind^[65].

Nationale Umsetzungen

Das österreichische Bundesministerium für Gesundheit folgt dem *Österreichischen Influenza Pandemieplan*^[66], der als Vorsorgemaßnahmen im Besonderen die Bereitstellung ausreichender Bestände an Impfstoff (Sicherstellung eines Impfstoffkontingentes für 8 Millionen Personen), antiviralen Medikamente (Neuraminidase-Hemmer, für ca. 4 Millionen Personen) und Schutzmasken (ca. 8 Millionen ad hoc verfügbar) vorsieht.

In Deutschland besteht seit dem 3. Mai 2009 neben der Meldepflicht einer festgestellten Influenza-Infektion nach dem Infektionsschutzgesetz zusätzlich eine Meldepflicht für *Verdachtsfälle*.^[67] Das Robert Koch-Institut hat hierzu die oben genannte *Falldefinition für neue Influenza (A/H1N1)*^[35] herausgegeben, insbesondere um die Infektion mit den Schweinegrippeviren (Influenza A/H1N1) beim Menschen von der *humanen saisonalen Influenza* abzugrenzen.^[68] Zuvor bestand nur, wenn ein Influenzavirus *direkt nachgewiesen* worden war, eine Meldeverpflichtung nach § 7^[69] Abs. 1 Nr. 24 IfSG für die im IfSG bestimmten medizinisch tätigen Personen.

Quarantäne

Seit erkanntem Ausbruch der Infektion war strenge Quarantäne der Verdachtsfälle und Infizierten Mittel der Wahl (*Containment-Phase*, ‚Eindämmung‘). Seit Juli 2009 wird aber international eine andere Strategie verfolgt, die berücksichtigt, dass die Ausbreitung der Grippe nicht mehr gestoppt werden kann: Jetzt wird die *Mitigation-Strategie* verfolgt, die vorbeugende Maßnahmen zur Schadensminderung vorsieht. Danach werden nurmehr Angehörige von Risikogruppen in Spitalspflege aufgenommen (empfohlen werden zwei Tage, sofern keine Komplikationen auftreten), andere Patienten aber sofort in die häusliche Pflege überstellt, wo sie eine Woche verbleiben sollen.^[70] In Österreich trat diese Regelung mit Anfang August 2009 in Kraft.^[71]

Vorsorge des Einzelnen

Im Falle einer Erkrankung sollte man zuhause bleiben. Man sollte weiterhin sehr auf die Hygiene achten, z. B. in den Ärmel husten statt in die Hand. Personen, zu denen man engen Kontakt hatte (Körperabstand < 1 Meter, auch schon am Vortag der ersten Erkrankungsanzeichen), sollte man warnen.

In betroffenen Gebieten sollte man sich oft die Hände waschen und die Hände vom Gesicht fernhalten, da der Erreger auch über die Augen eindringen kann. Der Kontakt mit Erkrankten ist zu meiden, besonders auf Massenveranstaltungen, beim Arztbesuch oder in der Apotheke.

Angehörigen von Risikogruppen wird zu einer Grippeimpfung geraten. Im Falle einer Erkrankung, siehe Hinweise im Abschnitt Therapie.

Übertragung auf Schweine

Ein Fall in Kanada zeigt, dass auch die neue Variante der H1N1-Viren – wie andere H1N1-Varianten – von Menschen auf Hausschweine übertragen werden kann.^{[72] [73]} Die Canadian Food Inspection Agency (die kanadische Lebensmittelaufsicht) stufte am 2. Mai 2009 die Übertragung der Viren von einem infizierten Mann auf eine Schweineherde als höchst wahrscheinlich ein.^{[72] [73]} Thomas C. Mettenleiter, Friedrich-Loeffler-Institut, warnt in diesem Zusammenhang vor der Übertragung der Erreger von Menschen auf Schweine.^[74] Der Präsident dieses deutschen Bundesforschungsinstituts für Tiergesundheit forderte hierzu am 4. Mai 2009 Hygienemaßnahmen, da noch unklar sei, wie sich die neuen A/H1N1-Varianten im Schwein verhalten.^[74] In solchen Fällen besteht die



Schild in der Kathedrale von Chester, mit Hinweisen zu Hygienevorkehrungen während der Liturgie.

Gefahr, dass sich Viren unterschiedlicher Herkunft im Schwein neu kombinieren und hierdurch beispielsweise für Menschen gefährlicher werden.^[73] Derzeit ist nicht bekannt, dass der Erreger der neuen Grippe unter Schweinen epidemisch ist.^[75]

Deutsche Forscher vom Friedrich-Loeffler-Institut konnten mittels eines Experimentes auf der Insel Riems eine Übertragung des Virus von erkrankten Schweinen auf gesunde Schweine wissenschaftlich gesichert nachweisen.^[76]
[77]

Übertragung auf Geflügel

Die chilenische Landwirtschaftsbehörde Servicio Agrícola y Ganadero (SAG) hat im August 2009 laut eigenen Angaben erstmal eine Virus A/H1N1 Infektion bei Hastruthühnern (Puten) in der Hafenstadt Valparaíso in Chile festgestellt.^[78]

Weblinks

- rki.de^[79] – Übersicht des Robert Koch-Instituts zu Influenza A/H1N1 mit aktuellen Unterseiten
- AGI^[80] – Wöchentlich aktualisierte Ergebnisse der Überwachung der Influenza-Aktivität in Deutschland
- allgemeine Informationen des Bundesministeriums für Gesundheit zur Neuen Grippe "Schweinegrippe"^[81] mit Verlinkung auf die Informationsseiten der für die Impfdurchführung zuständigen Bundesländer
- cdc.gov^[82] – Internetseite der US-Centers for Disease Control and Prevention
- FluView^[83] – Wöchentlich aktualisierte Ergebnisse der Überwachung der Influenza-Aktivität in den USA
- who.int^[84] – Internetseite der Weltgesundheitsorganisation
- EMEA^[85] – Internetseite der Europäischen Arzneimittelagentur
- Positionskarte der Fallzahlen: 2009 Schweinegrippe (H1N1) Verbreitung^[86] auf Google Maps
- Pandemia^[87] – „Gemeinsam gegen Grippe“, die Website des eid. Bundesamtes für Gesundheit
- www.bmg.bund.de/schweinegrippe^[88] – Informationsseite des deutschen Bundesministeriums für Gesundheit zum Thema Schweinegrippe
- ECDC^[89] – Internetseite des European Centre for Disease Prevention and Control zur Influenza A/H1N1

Referenzen

- [1] Swine Influenza A (H1N1) Infection in Two Children --- Southern California, March--April 2009 (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5815a5.htm>), Morbidity and Mortality Weekly Report, 24. April 2009 / 58(15); 400-402
- [2] RJ Garten, CT Davis, und andere in *Science*, DOI: 10.1126/science.1176225, Abstract (<http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/1176225>) (submitted 12. Mai 2009)
- [3] "Serum Cross-Reactive Antibody Response to a Novel Influenza A (H1N1) Virus after Vaccination with Seasonal Influenza Vaccine". CDC Morbidity and Mortality Report Weekly, 22. Mai 2009 (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5819a1.htm>)
- [4] Centers for Disease Control and Prevention, USA: *CDC Briefing on Public Health Investigation of Human Cases of Swine Influenza* (<http://www.cdc.gov/media/transcripts/2009/t090423.htm>) (englisch) vom 23. April 2009
- [5] Update: Novel Influenza A (H1N1) Virus Infections Worldwide, May 6, 2009. CDC Morbidity and Motality Report Weekly. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5817a1.htm>, Zugriff am 13. Mai 2009
- [6] Fraser, Christophe, et al. (2009), Pandemic Potential of a Strain of Influenza A (H1N1): Early Findings. *Science Express* 11. Mai 2009 (eingereicht am 5. Mai), Abstract (<http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/1176062>), Supporting Online Material (<http://www.sciencemag.org/cgi/data/1176062/DC1/1>), Zugriff am 13. Mai 2009
- [7] http://www.who.int/csr/don/2009_10_02/en/index.html
- [8] WHO Pressekonferenz (http://www.who.int/mediacentre/Pandemic_h1n1_presstranscript_2009_07_07.pdf) vom 7. Juli 2009.
- [9] WHO: Pandemic (H1N1) 2009 briefing note 9, 28. August 2009 (http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_second_wave_20090828/en/index.html)
- [10] Secretaría de Salud, Mexiko: *Entrevista del Secretario de Salud, José Ángel Córdova Villalobos* (http://portal.salud.gob.mx/redirector?tipo=0&n_seccion=Boletines&seccion=2009-04-23_3868.html) (spanisch) vom 23. April 2009
- [11] Deutschlandradio: *Mexiko befürchtet größere Opferzahl durch Schweinegrippe* (<http://www.dradio.de/nachrichten/200904260600/3>) vom 26. April 2009

- [12] DiePresse.com, Österreich: *Schweinegrippe: WHO sieht Potenzial für Pandemie* (<http://diepresse.com/home/panorama/welt/473754/index.do>) vom 25. April 2009
- [13] Secretaría de Salud, Mexiko: *Suspensión de clases en el Distrito Federal y el Estado de México por influenza* (http://portal.salud.gob.mx/contenidos/noticias/influenza/nota_suspension_clases_influenza.html) (spanisch) vom 24. April 2009
- [14] World Health Organization (WHO). Human infection with new influenza A (H1N1) virus: clinical observations from Mexico and other affected countries, May 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84:185--9.
- [15] *Secretaría de Salud México, Influenza A(H1N1)* (<http://portal.salud.gob.mx/contenidos/noticias/influenza/estadisticas.html>) , Secretaría de Salud México, 27. August 2009. Abgerufen am 31. August 2009.
- [16] BBC, England: *Experts probe deadly Mexico flu* (<http://news.bbc.co.uk/1/hi/world/americas/8016909.stm>) (englisch) vom 24. April 2009
- [17] Centers for Disease Control and Prevention, USA: *H1N1 Flu (Swine Flu)* (<http://www.cdc.gov/h1n1flu/update.htm>) (englisch) vom 5. Juni 2009
- [18] zur Herkunft: (<http://abcnews.go.com/Health/SwineFlu/story?id=7456439&page=1>)
- [19] Los Angeles Times, USA: *Schwarzenegger, Obama boost efforts against swine flu* (<http://www.latimes.com/news/nationworld/nation/la-sci-swine-flu29-2009apr29,0,5107384.story>) (englisch) vom 29. April 2009
- [20] State of California, USA: *Gov. Schwarzenegger Issues Proclamation to Confront Swine Flu Outbreak* (<http://gov.ca.gov/press-release/12149/>) (englisch) vom 28. April 2009
- [21] CDC: Pressekonferenz (<http://www.cdc.gov/media/transcripts/2009/t090626.htm>) vom 26. Juni 2009.
- [22] <http://www.cdc.gov/h1n1flu/update.htm>
- [23] [http://www.who.int/entity/csr/disease/swineflu/en/WHO: Pandemic \(H1N1\) 2009](http://www.who.int/entity/csr/disease/swineflu/en/WHO: Pandemic (H1N1) 2009)
- [24] <http://www.euro.who.int/influenza/ah1n1?language=German>
- [25] ECDC: Pandemic (H1N1) 2009 ([http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Pages/Influenza_A\(H1N1\)_Outbreak.aspx](http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Pages/Influenza_A(H1N1)_Outbreak.aspx))
- [26] RKI, abgerufen am 17.10.2009 (http://www.rki.de/cln_160/nn_200120/DE/Content/InfAZ/I/Influenza/IPV/Epidemiologischer-Wochenbericht,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/Epidemiologischer-Wochenbericht.pdf)
- [27] *Zunahme der Fallzahlen bei Schweinegrippe im Herbst erwartet* (http://www.bundestag.de/presse/hib/2009_08/2009_240/01.html). In: *hib Nr. 240*. Deutscher Bundestag, PuK 2 – Parlamentskorrespondenz, 26. August 2009.: „In Deutschland sind nach Angaben des Bundesgesundheitsministeriums mit Stand vom 21. August 13.700 Fälle der sogenannten Schweinegrippe registriert worden. Wie das Ministerium am Mittwochvormittag im Gesundheitsausschuss berichtete, verlaufen die Erkrankungen dabei zumeist "relativ mild". Der Präsident des Robert-Koch-Instituts, Jörg Hacker, ergänzte, dass es bei dem für den Herbst erwarteten Anstieg der Fallzahlen auch zu schweren Krankheitsverläufen und Todesfällen kommen könne.“. Abgerufen am 26. August 2009.
- [28] Uniklinik Essen Pressemitteilung ([http://www.uniklinikum-essen.de/index.php?id=detailanzeige&tx_ttnews\[tt_news\]=267](http://www.uniklinikum-essen.de/index.php?id=detailanzeige&tx_ttnews[tt_news]=267)) vom 8.10.2009
- [29] Behörden Spiegel Pressemitteilung (http://www.behoerden-spiegel.de/Internet/sub/630/63015a87-c143-4213-3e2d-cdbaef956b85,,,aaaaaaaa-aaaa-aaaa-bbbb-000000000003&uMen=1f75009d-e07d-f011-4e64-494f59a5fb42&_ic_nopic=true.htm) vom 8.10.2009
- [30] *Kostenlose Bürger-Hotline zur Neuen Grippe (Schweinegrippe) ab 1. Mai 2009* (http://www.bmg.bund.de/cln_110/nn_1168294/SharedDocs/Pressemitteilungen/DE/2009/Presse-2-2009/pm-30-04-09.html?__nnn=true). In: *Pressemitteilung*. Bundesministerium für Gesundheit (Deutschland), 30. April 2009.: „Ab Freitag, den 1. Mai 10 Uhr bietet das Bundesministerium für Gesundheit eine kostenlose Nummer an, unter der sich Bürgerinnen und Bürger zur "Schweinegrippe" informieren können. [...]“. Abgerufen am 4. Mai 2009. (HTML)
- [31] *Falldefinition für Schweinegrippe (Influenza A/H1N1) beim Menschen* (http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/I/Influenza/IPV/Schweineinfluenza__Falldefinition.html). Robert Koch-Institut, 2. Mai 2009. Abgerufen am 4. Mai 2009. (HTML)
- [32] B. Liess, O.-R. Kaaden (Hg.): *Virusinfektionen bei Haus- und Nutztieren*, 2. Aufl. Hannover 2003, S. 88 ISBN 3-87706-745-X
- [33] *"Nordamerikanische Grippe" ist keine Tierseuche. Kein Ansteckungsrisiko beim Kontakt mit Schweinen* (http://www.bmelv.de/cln_044/nn_749972/DE/12-Press/Pressemitteilungen/2009/04-78-Mue-NordamerikanischeGrippe.html__nnn=true). In: *Pressemitteilung Nr. 078*. Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (Deutschland), 30. April 2009.: „Die Bezeichnung „Schweinegrippe“ ist irreführend. Die Weltorganisation für Tiergesundheit hat deshalb die beim Menschen vorkommende Krankheit „nordamerikanische Grippe“ genannt: Das Geschehen der „nordamerikanischen Grippe“ ist nicht vergleichbar mit der im Volksmund als „Vogelgrippe“ bezeichneten Aviären Influenza. Die durch den Erreger H5N1 ausgelöste Aviäre Influenza ist eine Tierseuche. Bei der „nordamerikanischen Grippe“ handelt es sich dagegen um eine Humaninfektion, die – ohne Kontakt zu Schweinen – von Mensch zu Mensch weiter gegeben werden kann, zum Beispiel durch Niesen, Husten, Händeschütteln. [...]“. Abgerufen am 4. Mai 2009.
- [34] http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Pages/Influenza_A%28H1N1%29_Outbreak.aspx
- [35] *Falldefinition für neue Influenza (A/H1N1)* (http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/I/Influenza/IPV/Schweineinfluenza__Falldefinition.html). Robert Koch-Institut, 2. Mai 2009. Abgerufen am 4. Mai 2009. (PDF)
- [36] idw-online.de (<http://idw-online.de/pages/de/news312826>)
- [37] http://www.sozialministerium.hessen.de/irj/HSM_Internet?cid=63f1772a6ee38341b9e6dce63a1620e4 Hessisches Ministerium für Arbeit, Familie und Gesundheit: FAQ zur Influenza A/H1N1 (Schweinegrippe)
- [38] Übersicht der vom Nationalen Referenzzentrum untersuchten Influenza-Schnelltests (http://www.rki.de/cln_091/nn_200132/DE/Content/InfAZ/A/AviaereInfluenza/Schnelltesttabelle,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/Schnelltesttabelle.pdf)

- [39] Meso Scale Diagnostics' Point of Care Influenza Test Led to The First Identification of A(H1N1) Swine Flue Infection (http://meso-scale.com/catalogsystemweb/webroot/literature/publications/pdf/poc_press_release_may_4_2009.pdf)
- [40] Influenza-Gendatenbank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/FLU/Database/select.cgi>)
- [41] WHO Diagnostic Recommendations (http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/WHO_Diagnostic_RecommendationsH1N1_20090521.pdf), Stand 21. Mai 2009
- [42] FluView (<http://www.cdc.gov/flu/weekly/>) wöchentlich aktualisierte Ergebnisse der Grippe-Überwachung in den USA
- [43] Dharan NJ et al.: *Infections With Oseltamivir-Resistant Influenza A(H1N1) Virus in the United States* JAMA, 2009;301(10) (<http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/2009.294>) vom 2. März 2009; doi: 10.1001/jama.2009.294 (<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.294>)
- [44] WHO Weekly epidemiological record Nr. 24 (<http://www.who.int/wer/2009/wer8424.pdf>) vom 12. Juni 2009
- [45] ECDC Situationsbericht (http://www.ecdc.europa.eu/en/files/pdf/Health_topics/Situation_Report_090612_1700hrs.pdf) vom 12. Juni 2009, 17 Uhr
- [46] Maria Teresa Cerqueira, Panamerikanische Gesundheitsorganisation (PAHO), AFP. Zit. n. *Grippemittel wirkte nicht mehr*. In: *Salzburger Nachrichten*. 5. August 2009, Wissen/Gesundheit, S. 6 (Artikelarchiv (<http://search.salzburg.com/articles/5408496>)).
- [47] WHO/CDS/CSR/GIP/2005.5 (http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2005_5.pdf): „WHO global influenza preparedness plan“, als Faltblatt (<http://www.who.int/csr/disease/influenza/GIPA3AideMemoire.pdf>)
- [48] World Health Organization: *Statement by WHO Director-General, Dr Margaret Chan* (http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html) vom 11. Juni 2009
- [49] World Health Organization: *Statement by WHO Director-General, Dr Margaret Chan* (http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_20090427/en/index.html) vom 27. April 2009
- [50] World Health Organization: *Statement by WHO Director-General, Dr Margaret Chan* (http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_20090429/en/index.html) vom 29. April 2009
- [51] Tagesschau, Deutschland: *Zweithöchste Warnstufe ausgerufen – WHO rechnet mit Schweinegrippen-Pandemie* (<http://www.tagesschau.de/ausland/whowarnstufe100.html>) vom 29. April 2009
- [52] RKI: deutscher Influenzapandemieplan (http://www.rki.de/cln_161/nn_200120/DE/Content/InfAZ/I/Influenza/Influenzapandemieplan.html) 2001
- [53] WHO Checklist for Influenza Pandemic Preparedness Planning (<http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/FluCheck6web.pdf>)
- [54] "UK swine flu toll is really 30,000, says leading scientist" (<http://www.independent.co.uk/life-style/health-and-wellbeing/health-news/uk-swine-flu-toll-is-really-30000-says-leading-scientist-1690130.html>) *The Independent*, May 24, 2009
- [55] Mitschrift (http://www.who.int/mediacentre/influenzaAH1N1_presstranscript_20090526.pdf) der WHO-Presskonferenz vom 18. Mai 2009, Dr. Keiji Fukuda beantwortet Fragen zur Diskussion um die Erhöhung der Pandemie-Warnstufe.
- [56] WHO: *Transcript of virtual press conference with Gregory Hartl, WHO Spokesperson for Global Alert and Response and Dr Marie-Paule Kieny, Director of the Initiative for Vaccine Research, World Health Organization 13 July 2009* (http://www.who.int/mediacentre/pandemic_h1n1_presstranscript_2009_07_13.pdf) (pdf, en, 13. Juli 2009)
- [57] ECDC Situationsbericht (http://ecdc.europa.eu/en/files/pdf/Health_topics/Situation_Report_090603_1700hrs.pdf) vom 3. Juni 2009:
“
- [58] *Zunahme der Fallzahlen bei Schweinegrippe im Herbst erwartet* (http://www.bundestag.de/presse/hib/2009_08/2009_240/01.html). In: *hib Nr. 240*. Deutscher Bundestag, PuK 2 – Parlamentskorrespondenz, 26. August 2009.: „Laut Gesundheitsministerium ist davon auszugehen, dass erste Chargen des Impfstoffs in Deutschland Mitte Oktober ausgeliefert werden und Anfang Dezember 50 Millionen Impfstoffdosen zur Verfügung stehen.“. Abgerufen am 26. August 2009.
- [59] <http://www.stern.de/gesundheitsneues-zu-h1n1-einzelne-impfdosis-ausreichend-708280.html>
- [60] <http://www.spiegel.de/wissenschaft/mensch/0,1518,638072,00.html>
- [61] Johansen K, Nicoll A, Ciancio BC, Kramarz P. Pandemic influenza A(H1N1) 2009 vaccines in the European Union. *Euro Surveill*. 2009;14(41):pii=19361. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19361>
- [62] Diskussion über Impfstoff (<http://www.tagesschau.de/inland/schweinegrippe576.html>)
- [63] (<http://www.heise.de/tp/r4/artikel/31/31334/1.html>)
- [64] (<http://www.arznei-telegramm.de/blitz-pdf/b091016.pdf>)
- [65] (<http://www.arznei-telegramm.de/blitz-pdf/b090925.pdf>)
- [66] *Österreichischer Influenza Pandemieplan* (<http://www.bmgfj.gv.at/cms/site/standard.html?channel=CH0742&doc=CMS1126084167391>). In: *Gesundheit > Krankheiten > Übertragbare Erkrankungen > Infektionskrankheiten*. Bundesministerium für Gesundheit, 12.06.2009. Abgerufen am 15. August 2009.
- [67] Verordnung über die Meldepflicht bei Influenza, die durch das erstmals im April 2009 in Nordamerika aufgetretene neue Virus („Schweine-Grippe“) hervorgerufen wird (http://www.bmg.bund.de/cln_162/nn_1168248/SharedDocs/Downloads/DE/Standardartikel/S/Glossar-Schweinegrippe/Verordnung_Meldepflicht_Influenza.templateId=raw.property=publicationFile.pdf) (http://www.bmg.bund.de/cln_162/nn_1168248/SharedDocs/Downloads/DE/Standardartikel/S/Glossar-Schweinegrippe/Verordnung_Meldepflicht_Influenza.templateId=raw.property=publicationFile.pdf) vom 30. April 2009 (BAnz Sonderausgabe Nr. 1/2009, S. 1589)
- [68] *Falldefinition für Schweinegrippe (Influenza A/H1N1) beim Menschen* (http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/I/Influenza/IPV/Schweineinfluenza_Falldefinition.html). Robert Koch-Institut, 2. Mai 2009.: „[...]Die folgende Definition basiert auf dem aktuellen Kenntnisstand zu den genannten reassortanten Schweinegrippeviren (Influenza A/H1N1)[...]Infektionen durch diese H1N1-Influenza-Virusvariante sind zu unterscheiden von der humanen saisonalen Influenza, die jährlich im Winterhalbjahr auftritt (siehe

- Falldefinition Influenza).“. Abgerufen am 4. Mai 2009. (HTML)
- [69] http://bundesrecht.juris.de/ifsg/_7.html
- [70] *Influenza A/H1N1* (http://www.bmgfj.gv.at/cms/site/news_detail.html?channel=CH0525&doc=CMS1240819590724). In: *News*. Bundesministerium für Gesundheit. Abgerufen am 15. August 2009.
- [71] Bundesministerium für Gesundheit (Hrsg.): *Merkblatt Influenza A(H1N1) – Neue Grippe Heimquarantäne*. 7. August 2009 (pdf (http://bmg.gv.at/cms/site/attachments/3/3/1/CH0742/CMS1245060500317/20090806_heimquarantaene_7.8.pdf) 165 KB, pdf barrierefrei (http://www.bmgfj.gv.at/cms/site/attachments/9/4/5/CH0525/CMS1240819590724/merkblattq_ba.pdf) 254 KB).
- [72] *An Alberta Swine Herd Investigated for H1N1 Flu Virus* (<http://www.inspection.gc.ca/english/corpaffr/newcom/2009/20090502e.shtml>), The Canadian Food Inspection Agency, May 2, 2009. Abgerufen am May 3, 2009.
- [73] Tagesschau: Grippeübertragung von Mensch auf Schwein – Oberster Veterinär fordert Hygiene im Stall (<http://www.tagesschau.de/inland/schweinegrippe312.html>)
- [74] Elke Reinking: *Amerikanische Grippe: Friedrich-Loeffler-Institut, warnt vor Infektion von Schweinen durch infizierte Personen* (http://www.fli.bund.de/uploads/media/PM_FLI_090504_Amerikanische_Grippe.pdf). In: *Presseinformation*. Friedrich-Loeffler-Institut, 4. Mai 2009.: „Es ist bisher aber noch unklar, wie sich das neue Virus A/H1N1, das aktuell zu mehr als 800 Infektionen beim Menschen geführt hat, im Schwein verhält. Um eine Infektion der Tiere und damit die mögliche Etablierung eines Reservoirs für dieses Virus im Schwein, aber auch eine Vermischung mit anderen Influenzaviren vom Schwein, Vogel oder Menschen im Schwein zu verhindern, ist dringlich darauf zu achten, dass Betriebsfremde, sowie Personen mit Ansteckungsverdacht der neuen Variante von A/H1N1 nicht in die Schweinebestände gelangen', betont Prof. Thomas Mettenleiter, Präsident [...]“. Abgerufen am 05. Mai 2009.
- [75] Belshe R., *Implications of the Emergence of a Novel H1 Influenza Virus* (<http://content.nejm.org/cgi/content/full/360/25/2667>) NEJM 360 (25) 2009 S.2667-2668
- [76] Heike Le Ker *H1N1-Experiment: Auch Schweine können Schweinegrippe bekommen* (<http://www.spiegel.de/wissenschaft/mensch/0,1518,635316,00.html>) Spiegel Online, 10. Juli 2009
- [77] Thomas C Mettenleiter, Thomas Vahlenkamp et al.: *Pathogenesis and transmission of the novel swine origin influenza virus A/H1N1 after experimental infection of pigs*, Journal of General Virology, published online ahead of print: 10 Juli 2009, DOI: 10.1099/vir.0.014480-0
- [78] *Chile – Schweinegrippe-Virus erstmals bei Puten entdeckt* (<http://www.spiegel.de/wissenschaft/medizin/0,1518,644226,00.html>) Spiegel Online, 21. August 2009
- [79] http://www.rki.de/cln_161/DE/Content/InfAZ/I/Influenza/IPV/IPV__Node.html?__nnn=true
- [80] <http://www.influenza.rki.de/>
- [81] <http://www.neuegrippe.bund.de>
- [82] <http://www.cdc.gov/swineflu/>
- [83] <http://www.cdc.gov/flu/weekly/>
- [84] <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en/index.html>
- [85] <http://www.emea.europa.eu/htms/human/pandemicinfluenza/novelflu.htm>
- [86] <http://maps.google.com/maps/ms?ie=UTF8&hl=en&source=embed&msa=0&msid=109496610648025582911.0004686892fbefe515012&ll=53.14677,0.878906&spn=10.248613,19.775391&z=6>
- [87] <http://www.pandemia.ch/>
- [88] http://www.bmg.bund.de/cln_160/DE/Gesundheit/Schweinegrippe/schweinegrippe__node.html?__nnn=true
- [89] [http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Pages/Influenza_A\(H1N1\)_Outbreak.aspx](http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Pages/Influenza_A(H1N1)_Outbreak.aspx)

Quellen und Bearbeiter des Artikels

Pandemie H1N1 2009 *Quelle:* <http://de.wikipedia.org/w/index.php?oldid=65986775> *Bearbeiter:* -kiesel-, 08-15, 24seven, Abderitastatos, Abe Lincoln, Agathenon, Aka, Alfie66, Andante, Andibrunt, Andrvoss, Andy1982, Antipatico, Apostoloff, Apotheker freischem, Arneb, Atlan da Gonozal, BNutzer, Balder, BangertNo, Ben Ben, Benzen, Bernburgerin, Bgressor, Bitsandbytes, Blauer Heinrich, Boday, Boobarkee, BoyBoy, Broli, C.M.L., CFT, Caillean, Canis85, Cestoda, Cgoe, Chaoztc, Chodid, Cleverboy, Codewiz, Conny, Cr4nK, CroMagnon, Cymothoa exigua, Cú Faoil, DaSch, Dbawwsnrw, DerOlli, Dino57, Diwas, Doomkopf, Dorofrank, Draheg01, Dreiraumzimmer, Dynamit-Harry, Echtner, Eckhart Triebel, Efficiency, Eike sauer, Eingangskontrolle, Elvaube, Elzecko, Euku, Evilninja, Fabrivelas, FandS, Felix König, Felix Schäfer, Frank Schulerburg, Frankee 67, Fuhnky, Garak76, Geitost, Geometer9420, Gerbil, Gleiberg, Goldkanal, Grand-Duc, GreenBerlin, Gruffi, Gurkenglas, HJJHolm, Hannah277, Hans-Jürgen Hübner, Hoppolati, HaukeZuehl, Hausmaus, Heinzl.at, Heliogabel, Hirt des Seyns, Hofres, Holly70, Hubertl, Hufeisensiedler, Hydro, ILA-boy, Ijwofawx, Inlandsgeheimdienst, IronEagle, JARU, JLeng, Jancelsus, Jan eissfeldt, Jef-Infojef, Jkbw, JohnnyB, Jolly Janner, KAgamemnon, Kaisersoft, Kajjo, Karlsruher Kopf, Kemfar, Kette, Klausmach, Klegus, Komischn, Konrad F., Kuli, Kängurutatze, L.E.rewi-sor, Lauop, Leki, Lemidi, LuisArmandoRasteletti, Lukas Grossmann, LutzBruno, M-J, MARK, MBq, Malcolmo, Marshallplayer, Martin H., Martin-D1, Marvin 101, Masr, Masselmo, Matt1971, Matthiasb, Maxix, McFred, Meister-Lampe, Mellebga, Micha L. Rieser, Milvus, Mischko, Mnemotechnik, Mnh, Monsterlanglauf, Moschitz, Mr. Mustard, Muck, Muck31, Muggel78, NSX-Racer, NiTenchiRyu, Nina, Nino, Nolispanmo, NordNordWest, Nunciano, Okmijnubh, Ot, PaulP, Pegepf, Peter200, Philipp Saueremann, Philmo1, Pistazienfresser, ProloSozz, PsY.cHo, Pump2008, Qwqchris, RMeier, Rainald62, Rdc, Realorwell, Rebiersch, RedRico, Regi51, Robsmops, Rr2000, SK Sturm Fan, Saehriminr, Santiago2000, ScD, Schellmann, Schomyvn, Sebssebi, Seewolf, Sertux, Simplicius, Sinn, Sisal13, Skyman gozilla, Slick, Solotoj, Solphusion, Sowizo, Srittau, Stan76, Stefan Bernd, Stefan64, Stefanbcn, Steschke, Sti, Succu, Suitna, Svenux, Synesis17, THE ONE, THWZ, Tafkas, Talaris, Tambora, Taolon, Tauriel, Technikus, Tetris L., Theomega, Thoken, Thrillin, Timwi, Tinz, Tjoern, Tobias Huch, Tobias1983, Tofra, Totie, Tuxman, US22, Ulf Dietmar, Umweltschützen, Ungebeten, Uuu87, Uwe Gille, Victor Eremita, Viviance, W!B., WAH, WeißNix, Wiki777, Wikifreund, Wikimalte, Wikinger77, Wikinger86, Wikiwikiwiker, WissensDürster, Wohlransch, Wolfgang K, Xantener, Zaibatsu, Zam-y, Zaphiro, Zinnmann, ³²P, Århús, ὀδύροο, Ы, 151 anonyme Bearbeitungen

Quellen, Lizenzen und Autoren des Bildes

Datei: CDC-11214-swine-flu.jpg *Quelle:* <http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei: CDC-11214-swine-flu.jpg> *Lizenz:* Public Domain *Bearbeiter:* Photo Credit: C. S. Goldsmith and A. Balish, CDC

Datei: Swine Flu Masked Train Passengers in Mexico City.jpg *Quelle:* http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei: Swine_Flu_Masked_Train_Passengers_in_Mexico_City.jpg *Lizenz:* Creative Commons Attribution 2.0 *Bearbeiter:* Eneas De Troya from Mexico City, México

Datei: Suvarnabhumi Thermal Scan.jpg *Quelle:* http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei: Suvarnabhumi_Thermal_Scan.jpg *Lizenz:* unbekannt *Bearbeiter:* User:Khemkhaeng

Datei: H1N1 map.svg *Quelle:* http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei: H1N1_map.svg *Lizenz:* unbekannt *Bearbeiter:* user:Allstrak

Datei: Influenza-2009-cases-logarithmic-2.png *Quelle:* <http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei: Influenza-2009-cases-logarithmic-2.png> *Lizenz:* unbekannt *Bearbeiter:* User:GoldenMew, User:Grochim, User:Spaully

Datei: Cas de A H1N1 par ages.gif *Quelle:* http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei: Cas_de_A_H1N1_par_ages.gif *Lizenz:* Public Domain *Bearbeiter:* User:Olivier Hammam

Datei: 2009 Mexican military giving out swine flu masks.jpg *Quelle:* http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei: 2009_Mexican_military_giving_out_swine_flu_masks.jpg *Lizenz:* Creative Commons Attribution-Sharealike 2.0 *Bearbeiter:* Randal Sheppard

Datei: Novel flu virus Kopenhagen Airport 0960.JPG *Quelle:* http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei: Novel_flu_virus_Kopenhagen_Airport_0960.JPG *Lizenz:* GNU General Public License *Bearbeiter:* User:ILA-boy

Datei: Symptome der Schweinegrippe.svg *Quelle:* http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei: Symptome_der_Schweinegrippe.svg *Lizenz:* unbekannt *Bearbeiter:* User:DieTeetasse, User:LadyofHats, User:WilliamTheaker

Datei: Swine flu precaution (Chester Cathedral).jpg *Quelle:* [http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei: Swine_flu_precaution_\(Chester_Cathedral\).jpg](http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei: Swine_flu_precaution_(Chester_Cathedral).jpg) *Lizenz:* unbekannt *Bearbeiter:* User:Stefan Bernd

Lizenz

Wichtiger Hinweis zu den Lizenzen

Die nachfolgenden Lizenzen bezieht sich auf den Artikeltext. Im Artikel gezeigte Bilder und Grafiken können unter einer anderen Lizenz stehen sowie von Autoren erstellt worden sein, die nicht in der Autorenliste erscheinen. Durch eine noch vorhandene technische Einschränkung werden die Lizenzinformationen für Bilder und Grafiken daher nicht angezeigt. An der Behebung dieser Einschränkung wird gearbeitet. Das PDF ist daher nur für den privaten Gebrauch bestimmt. Eine Weiterverbreitung kann eine Urheberrechtsverletzung bedeuten.

Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported - Deed

Diese "Commons Deed" ist lediglich eine vereinfachte Zusammenfassung des rechtsverbindlichen Lizenzvertrages (http://de.wikipedia.org/wiki/Wikipedia:Lizenzbestimmungen_Commons_Attribution-ShareAlike_3.0_Unported) in allgemeinverständlicher Sprache.

Sie dürfen:

- das Werk bzw. den Inhalt **vervielfältigen, verbreiten und öffentlich zugänglich machen**
- Abwandlungen und Bearbeitungen** des Werkes bzw. Inhaltes anfertigen

Zu den folgenden Bedingungen:

- Namensnennung** — Sie müssen den Namen des Autors/Rechteinhabers in der von ihm festgelegten Weise nennen.
- Weitergabe unter gleichen Bedingungen** — Wenn Sie das lizenzierte Werk bzw. den lizenzierten Inhalt bearbeiten, abwandeln oder in anderer Weise erkennbar als Grundlage für eigenes Schaffen verwenden, dürfen Sie die daraufhin neu entstandenen Werke bzw. Inhalte nur unter Verwendung von Lizenzbedingungen weitergeben, die mit denen dieses Lizenzvertrages identisch, vergleichbar oder kompatibel sind.

Wobei gilt:

- Verzichtserklärung** — Jede der vorgenannten Bedingungen kann aufgehoben werden, sofern Sie die ausdrückliche Einwilligung des Rechteinhabers dazu erhalten.
- Sonstige Rechte** — Die Lizenz hat keinerlei Einfluss auf die folgenden Rechte:

- Die gesetzlichen Schranken des Urheberrechts und sonstigen Befugnisse zur privaten Nutzung;
- Das Urheberpersönlichkeitsrecht des Rechteinhabers;
- Rechte anderer Personen, entweder am Lizenzgegenstand selber oder bezüglich seiner Verwendung, zum Beispiel Persönlichkeitsrechte abgebildeter Personen.

- Hinweis** — Im Falle einer Verbreitung müssen Sie anderen alle Lizenzbedingungen mitteilen, die für dieses Werk gelten. Am einfachsten ist es, an entsprechender Stelle einen Link auf <http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/deed.de> einzubinden.

Haftungsbeschränkung

Die „Commons Deed“ ist kein Lizenzvertrag. Sie ist lediglich ein Referenztext, der den zugrundeliegenden Lizenzvertrag übersichtlich und in allgemeinverständlicher Sprache aber auch stark vereinfacht wiedergibt. Die Deed selbst entfaltet keine juristische Wirkung und erscheint im eigentlichen Lizenzvertrag nicht.

GNU Free Documentation License

Version 1.2, November 2002

Copyright (C) 2000,2001,2002 Free Software Foundation, Inc.

51 Franklin St, Fifth Floor, Boston, MA 02110-1301 USA

Everyone is permitted to copy and distribute verbatim copies

of this license document, but changing it is not allowed.

0. PREAMBLE

The purpose of this License is to make a manual, textbook, or other functional and useful document "free" in the sense of freedom: to assure everyone the effective freedom to copy and redistribute it, with or without modifying it, either commercially or noncommercially. Secondly, this License preserves for the author and publisher a way to get credit for their work, while not being considered responsible for modifications made by others.

This License is a kind of "copyleft", which means that derivative works of the document must themselves be free in the same sense. It implements the GNU General Public License, which is a copyleft license designed for free software.

We have designed this License in order to use it for manuals for free software, because free software needs free documentation: a free program should come with manuals providing the same freedoms that the software does. But this License is not limited to software manuals; it can be used for any textual work, regardless of subject matter or whether it is published as a printed book. We recommend this License principally for works whose purpose is instruction or reference.

1. APPLICABILITY AND DEFINITIONS

This License applies to any manual or other work, in any medium, that contains a notice placed by the copyright holder saying it can be distributed under the terms of this License. Such a notice grants a world-wide, royalty-free license, unlimited in duration, to use that work under the conditions stated herein. The "Document", below, refers to any such manual or work. Any member of the public is a licensee, and is addressed as "you". You accept the license if you copy, modify or distribute the work in a way requiring permission under copyright law.

A "Modified Version" of the Document means any work containing the Document or a portion of it, either copied verbatim, or with modifications and/or translated into another language.

A "Secondary Section" is a named appendix or a front-matter section of the Document that deals exclusively with the relationship of the publishers or authors of the Document to the Document's overall subject (or to related matters) and contains nothing that could fall directly within that overall subject. (Thus, if the Document is in part a textbook of mathematics, a Secondary Section may not explain any mathematics.) The relationship could be a matter of historical connection with the subject or with related matters, or of legal, commercial, philosophical, ethical or political position regarding them.

The "Invariant Sections" are certain Secondary Sections whose titles are designated, as being those of Invariant Sections, in the notice that says that the Document is released under this License. If a section does not fit the above definition of Secondary then it is not allowed to be designated as Invariant. The Document may contain zero Invariant Sections. If the Document does not identify any Invariant Sections then there are none.

The "Cover Texts" are certain short passages of text that are listed, as Front-Cover Texts or Back-Cover Texts, in the notice that says that the Document is released under this License. A Front-Cover Text may be at most 5 words, and a Back-Cover Text may be at most 25 words.

A "Transparent" copy of the Document means a machine-readable copy, represented in a format whose specification is available to the general public, that is suitable for revising the document straightforwardly with generic text editors or (for images composed of pixels) generic paint programs or (for drawings) some widely available drawing editor, and that is suitable for input to text formatters or for automatic translation to a variety of formats suitable for input to text formatters. A copy made in an otherwise Transparent file format whose markup, or absence of markup, has been arranged to thwart or discourage subsequent modification by readers is not Transparent. An image format is not Transparent if used for any substantial amount of text. A copy that is not "Transparent" is called "Opaque".

Examples of suitable formats for Transparent copies include plain ASCII without markup, Texinfo input format, LaTeX input format, SGML or XML using a publicly available DTD, and standard-conforming simple HTML, PostScript or PDF designed for human modification. Examples of transparent image formats include PNG, XCF and JPG. Opaque formats include proprietary formats that can be read and edited only by proprietary word processors, SGML or XML for which the DTD and/or processing tools are not generally available, and the machine-generated HTML, PostScript or PDF produced by some word processors for output purposes only.

The "Title Page" means, for a printed book, the title page itself, plus such following pages as are needed to hold, legibly, the material this License requires to appear in the title page. For works in formats which do not have any title page as such, "Title Page" means the text near the most prominent appearance of the work's title, preceding the beginning of the body of the text.

A section "Entitled XYZ" means a named subunit of the Document whose title either is precisely XYZ or contains XYZ in parentheses following text that translates XYZ in another language. (Here XYZ stands for a specific section name mentioned below, such as "Acknowledgements", "Dedications", "Endorsements", or "History".) To "Preserve the Title" of such a section when you modify the Document means that it remains a section "Entitled XYZ" according to this definition.

The Document may include Warranty Disclaimers next to the notice which states that this License applies to the Document. These Warranty Disclaimers are considered to be included by reference in this License, but only as regards disclaiming warranties; any other implication that these Warranty Disclaimers may have is void and has no effect on the meaning of this License.

2. VERBATIM COPYING

You may copy and distribute the Document in any medium, either commercially or noncommercially, provided that this License, the copyright notices, and the license notice saying this License applies to the Document are reproduced in all copies, and that you add no other conditions whatsoever to those of this License. You may not use technical measures to obstruct or control the reading or further copying of the copies you make or distribute. However, you may accept compensation in exchange for copies. If you distribute a large enough number of copies you must also follow the conditions in section 3. You may also lend copies, under the same conditions stated above, and you may publicly display copies.

3. COPYING IN QUANTITY

If you publish printed copies (or copies in media that commonly have printed covers) of the Document, numbering more than 100, and the Document's license notice requires Cover Texts, you must enclose the copies in covers that carry, clearly and legibly, all these Cover Texts: Front-Cover Texts on the front cover, and Back-Cover Texts on the back cover. Both covers must also clearly and legibly identify you as the publisher of these copies. The front cover must present the full title with all words of the title equally prominent and visible. You may add other material on the covers in addition. Copying with changes limited to the covers, as long as they preserve the title of the Document and satisfy these conditions, can be treated as verbatim copying in other respects.

If the required texts for either cover are too voluminous to fit legibly, you should put the first ones listed (as many as fit reasonably) on the actual cover, and continue the rest onto adjacent pages.

If you publish or distribute Opaque copies of the Document numbering more than 100, you must either include a machine-readable Transparent copy along with each Opaque copy, or state in or with each Opaque copy a computer-network location from which the general network-using public has access to download using public-standard network protocols a complete Transparent copy of the Document, free of added material. If you use the latter option, you must take reasonable prudent steps, when you begin distribution of Opaque copies in quantity, to ensure that this Transparent copy will remain thus accessible at the stated location until at least one year after the last time you distribute an Opaque copy (directly or through your agents or retailers) of that edition to the public.

It is requested, but not required, that you contact the authors of the Document well before redistributing any large number of copies, to give them a chance to provide you with an updated version of the Document.

4. MODIFICATIONS

You may copy and distribute a Modified Version of the Document under the conditions of sections 2 and 3 above, provided that you release the Modified Version under precisely this License, with the Modified Version filling the role of the Document, thus licensing distribution and modification of the Modified Version to whoever possesses a copy of it. In addition, you must do these things in the Modified Version:

- **A.** Use in the Title Page (and on the covers, if any) a title distinct from that of the Document, and from those of previous versions (which should, if there were any, be listed in the History section of the Document). You may use the same title as a previous version if the original publisher of that version gives permission.
- **B.** List on the Title Page, as authors, one or more persons or entities responsible for authorship of the modifications in the Modified Version, together with at least five of the principal authors of the Document (all of its principal authors, if it has fewer than five), unless they release you from this requirement.
- **C.** State on the Title page the name of the publisher of the Modified Version, as the publisher.
- **D.** Preserve all the copyright notices of the Document.
- **E.** Add an appropriate copyright notice for your modifications adjacent to the other copyright notices.
- **F.** Include, immediately after the copyright notices, a license notice giving the public permission to use the Modified Version under the terms of this License, in the form shown in the Addendum below.
- **G.** Preserve in that license notice the full lists of Invariant Sections and required Cover Texts given in the Document's license notice.
- **H.** Include an unaltered copy of this License.
- **I.** Preserve the section Entitled "History", Preserve its Title, and add to it an item stating at least the title, year, new authors, and publisher of the Modified Version as given on the Title Page. If there is no section Entitled "History" in the Document, create one stating the title, year, authors, and publisher of the Document as given on its Title Page, then add an item describing the Modified Version as stated in the previous sentence.
- **J.** Preserve the network location, if any, given in the Document for public access to a Transparent copy of the Document, and likewise the network locations given in the Document for previous versions if they were based on. These may be placed in the "History" section. You may omit a network location for a work that was published at least four years before the Document itself, or if the original publisher of the version it refers to gives permission.
- **K.** For any section Entitled "Acknowledgements" or "Dedications", Preserve the Title of the section, and preserve in the section all the substance and tone of each of the contributor acknowledgements and/or dedications given therein.
- **L.** Preserve all the Invariant Sections of the Document, unaltered in their text and in their titles. Section numbers or the equivalent are not considered part of the section titles.
- **M.** Delete any section Entitled "Endorsements". Such a section may not be included in the Modified Version.
- **N.** Do not retitle any existing section to be Entitled "Endorsements" or to conflict in title with any Invariant Section.
- **O.** Preserve any Warranty Disclaimers.

If the Modified Version includes new front-matter sections or appendices that qualify as Secondary Sections and contain no material copied from the Document, you may at your option designate some or all of these sections as invariant. To do this, add their titles to the list of Invariant Sections in the Modified Version's license notice. These titles must be distinct from any other section titles.

You may add a section Entitled "Endorsements", provided it contains nothing but endorsements of your Modified Version by various parties—for example, statements of peer review or that the text has been approved by an organization as the authoritative definition of a standard.

You may add a passage of up to five words as a Front-Cover Text, and a passage of up to 25 words as a Back-Cover Text, to the end of the list of Cover Texts in the Modified Version. Only one passage of Front-Cover Text and one of Back-Cover Text may be added by (or through arrangements made by) any one entity. If the Document already includes a cover text for the same cover, previously added by you or by arrangement made by the same entity you are acting on behalf of, you may not add another; but you may replace the old one, on explicit permission from the previous publisher that added the old one.

The author(s) and publisher(s) of the Document do not by this License give permission to use their names for publicity for or to assert or imply endorsement of any Modified Version.

5. COMBINING DOCUMENTS

You may combine the Document with other documents released under this License, under the terms defined in section 4 above for modified versions, provided that you include in the combination all of the Invariant Sections of all of the original documents, unmodified, and list them all as Invariant Sections of your combined work in its license notice, and that you preserve all their Warranty Disclaimers.

The combined work need only contain one copy of this License, and multiple identical Invariant Sections may be replaced with a single copy. If there are multiple Invariant Sections with the same name but different contents, make the title of each such section unique by adding at the end of it, in parentheses, the name of the original author or publisher of that section if known, or else a unique number. Make the same adjustment to the section titles in the list of Invariant Sections in the license notice of the combined work.

In the combination, you must combine any sections Entitled "History" in the various original documents, forming one section Entitled "History"; likewise combine any sections Entitled "Acknowledgements", and any sections Entitled "Dedications". You must delete all sections Entitled "Endorsements".

6. COLLECTIONS OF DOCUMENTS

You may make a collection consisting of the Document and other documents released under this License, and replace the individual copies of this License in the various documents with a single copy that is included in the collection, provided that you follow the rules of this License for verbatim copying of each of the documents in all other respects.

You may extract a single document from such a collection, and distribute it individually under this License, provided you insert a copy of this License into the extracted document, and follow this License in all other respects regarding verbatim copying of that document.

7. AGGREGATION WITH INDEPENDENT WORKS

A compilation of the Document or its derivatives with other separate and independent documents or works, in or on a volume of a storage or distribution medium, is called an "aggregate" if the copyright resulting from the compilation is not used to limit the legal rights of the compilation's users beyond what the individual works permit. When the Document is included in an aggregate, this License does not apply to the other works in the aggregate which are not themselves derivative works of the Document.

If the Cover Text requirement of section 3 is applicable to these copies of the Document, then if the Document is less than one half of the entire aggregate, the Document's Cover Texts may be placed on covers that bracket the Document within the aggregate, or the electronic equivalent of covers if the Document is in electronic form. Otherwise they must appear on printed covers that bracket the whole aggregate.

8. TRANSLATION

Translation is considered a kind of modification, so you may distribute translations of the Document under the terms of section 4. Replacing Invariant Sections with translations requires special permission from their copyright holders, but you may include translations of some or all Invariant Sections in addition to the original versions of these Invariant Sections. You may include a translation of this License, and all the license notices in the Document, and any Warranty Disclaimers, provided that you also include the original English version of this License and the original versions of those notices and disclaimers. In case of a disagreement between the translation and the original version of this License or a notice or disclaimer, the original version will prevail.

If a section in the Document is Entitled "Acknowledgements", "Dedications", or "History", the requirement (section 4) to Preserve its Title (section 1) will typically require changing the actual title.

9. TERMINATION

You may not copy, modify, sublicense, or distribute the Document except as expressly provided for under this License. Any other attempt to copy, modify, sublicense or distribute the Document is void, and will automatically terminate your rights under this License. However, parties who have received copies, or rights, from you under this License will not have their licenses terminated so long as such parties remain in full compliance.

10. FUTURE REVISIONS OF THIS LICENSE

The Free Software Foundation may publish new, revised versions of the GNU Free Documentation License from time to time. Such new versions will be similar in spirit to the present version, but may differ in detail to address new problems or concerns. See <http://www.gnu.org/copyleft/>.

Each version of the License is given a distinguishing version number. If the Document specifies that a particular numbered version of this License "or any later version" applies to it, you have the option of following the terms and conditions either of that specified version or of any later version that has been published (not as a draft) by the Free Software Foundation. If the Document does not specify a version number of this License, you may choose any version ever published (not as a draft) by the Free Software Foundation.

ADDENDUM: How to use this License for your documents

To use this License in a document you have written, include a copy of the License in the document and put the following copyright and license notices just after the title page:

Copyright (c) YEAR YOUR NAME.

Permission is granted to copy, distribute and/or modify this document

under the terms of the GNU Free Documentation License, Version 1.2

or any later version published by the Free Software Foundation;

with no Invariant Sections, no Front-Cover Texts, and no Back-Cover Texts.

A copy of the license is included in the section entitled

"GNU Free Documentation License".

If you have Invariant Sections, Front-Cover Texts and Back-Cover Texts, replace the "with...Texts." line with this:

with the Invariant Sections being LIST THEIR TITLES, with the

Front-Cover Texts being LIST, and with the Back-Cover Texts being LIST.

If you have Invariant Sections without Cover Texts, or some other combination of the three, merge those two alternatives to suit the situation.

If your document contains nontrivial examples of program code, we recommend releasing these examples in parallel under your choice of free software license, such as the GNU General Public License, to permit their use in free software.