

# Prüfung von Impfstoffen

## Die Herausforderung der Prüfung komplexer Kombinationsimpfstoffe

Historisch gesehen wird der Beginn des Erfolges von Impfstoffen mit Edward Jenners Impfversuchen, deren Ergebnisse im Jahr 1798 publiziert wurden, in Verbindung gebracht: Dieser wies nach, dass am Menschen angewendete Kuhpocken, einen Schutz vor Pockenvirusinfektionen bieten können. Jahrzehnte nach diesem Erfolg begann die industrielle Herstellung der Pockenimpfstoffe in Tieren, die schließlich 1959 in einem internationalen Leitfaden der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zur Standardisierung der Pockenimpfstoffe resultierte. Damit wurden die Anforderungen an die Herstellung und Chargenprüfung festgelegt, die darauf zielten, dass weltweit nur Pockenimpfstoffe mit ausreichender Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit verwendet wurden. Die Standardisierung der Herstellung und Chargenprüfung war einer der wesentlichen Grundlagen für die erfolgreiche Eradikation der Pocken im Jahr 1980 [1].

Heute sind Impfstoffe gegen verschiedenste Infektionskrankheiten bakteriellen oder viralen Ursprungs zugelassen. Diese enthalten gereinigte Toxoide, inaktivierte oder abgeschwächte Erreger oder bestehen aus einzelnen rekombinant hergestellten Erregerbausteinen (■ Tab. 1). Bei einigen Impfstoffen kommen zudem Adjuvanzen zum Einsatz, die die Immunantwort gegen das Impfantigen verstärken. Neben Einzelimpfstoffen werden vermehrt komplexe Kombinationsimpfstoffe entwickelt, die entweder mehrere Impfantigene gegen einen (z. B. unterschiedliche Serotypen) oder verschiedene Krankheitserreger (z. B. Mumps-Masern-Röteln-Impfstoffe) enthalten.

Alle Impfstoffe unterliegen in Deutschland der staatlichen Chargen-

prüfung durch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI), d. h., vor der Vermarktung einer Impfstoffcharge muss jeder Hersteller nachweisen, dass die Herstellung und Qualitätsprüfung dieser Charge den gesetzlichen Anforderungen entsprechen. Der vorliegende Beitrag beschreibt die staatliche Chargenprüfung von Impfstoffen am Beispiel zweier Kombinationsimpfstoffe. Die Chargenprüfung beinhaltet neben der experimentellen Prüfung auch die Überprüfung der chargenspezifischen Daten zur Herstellung und Qualitätskontrolle.

### Herstellung und Qualitätskontrolle von Impfstoffen

Impfstoffe sind biologisch hergestellte Arzneimitteln (sog. Biologika), die sich von chemisch definierten Arzneimitteln durch die Verwendung biologischer Ausgangsmaterialien und einer daraus resultierenden erhöhten Variabilität abgrenzen. So beginnt der Prozess der industriellen Herstellung der Impfantigene mit der Anzucht der Saatmaterialien. Dem schließen sich in der Regel mehrere Fermentationsschritte zur Vermehrung der Impfviren oder Mikroorganismen an. Diese können selbst das Impfantigen darstellen, oder sie werden zu seiner Erzeugung benötigt. Nach der Ernte werden die Impfantigene z. B. über Zentrifugations- oder Filtrationsschritte gereinigt. Bei Lebendimpfstoffen werden die konzentrierten Impfantigene verdünnt und mit Stabilisatoren versetzt bevor sie schließlich abgefüllt und anschließend zumeist gefriergetrocknet werden. Bei der Herstellung von Totimpfstoffen sind neben den Reinigungs-

aktivierungs- oder Detoxifizierungsverfahren erforderlich. Manche Impfantigene (z. B. Polysaccharide) werden an Trägerproteine gekoppelt oder mit Adjuvanzen versetzt. Danach werden die Impfstoffe abgefüllt und abgepackt. Jeder einzelne Herstellungsschritt wird durch ein engmaschiges Netz an geeigneten Qualitäts- und In-Prozess-Kontrollen mit festgelegten Grenzen überprüft. Das Herstellungs- und Kontrollverfahren für einen Impfstoff ist in der jeweiligen Zulassung festgelegt und stützt sich auf Vorgaben des Europäischen Arzneibuchs. Weitere relevante Leitlinien werden durch die europäische Arzneimittelagentur (EMA, European Medicines Agency, London), die Weltgesundheitsorganisation (WHO), die International Conference on Harmonization (ICH) sowie vom Europäischen Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln (EDQM, Straßburg) in Form der Leitlinien zur Chargenprüfung von Impfstoffen in Europa („Batch Release Guidelines“) veröffentlicht [2–6].

### Produktspezifische Prüfung von Impfstoffen

Die Prüfung einer Impfstoffcharge durch den Hersteller muss vor ihrer Vermarktung die kritischen Qualitätsmerkmale zur Identität, Reinheit, Sicherheit und Wirksamkeit gemäß den in der Zulassung festgelegten Kriterien belegen. Dieser Nachweis ist vom Zulassungsinhaber durch eine entsprechende Dokumentation der Herstellung und der Qualitätskontrollergebnisse zu erbringen und durch eine sachkundige Person zu bestätigen. Die Chargenprüfung von Impfstoffen durch offizielle Kontrolllabore (OMCL), zu denen in Deutschland

Tab. 1 Übersicht über Impfstoffklassen		
Impfstoffklasse	Impfantigen	Infektionskrankheit/Infektionserreger
Lebendimpfstoffe	Abgeschwächte Erreger	Masern, Mumps, Röteln, Varizellen (Windpocken/Gürtelrose), Rotaviren, Gelbfieber, Typhus, Pocken, Poliomyelitis (OPV)
Totimpfstoffe	Inaktivierte Erreger	Hepatitis A, Poliomyelitis (IPV), Tollwut, Früh-sommermeningoenzephalitis, Japanische Enzephalitis, Cholera
	Gereinigte Bestandteile inaktivierter Erreger	Influenza, Pertussis
	Gereinigte Toxoide	Tetanus, Diphtherie
	Gereinigte Kapselpolysaccharide	Streptokokken, Meningokokken, Haemophilus influenzae b, Pneumokokken, Typhus
	Rekombinant hergestellte Antigene	Hepatitis B, humane Papillomaviren

OPV oraler Poliovirus-Impfstoff, IPV inaktivierter Poliovirus-Impfstoff

Tab. 2 Übersicht über die von offiziellen Kontrolllaboren durchzuführenden experimentellen Prüfungen	
Nachweis für	Testmethoden
Identität des Impfantigens	Immunochemische Methoden (z. B. ELISA, Western Blot) Neutralisationstest
Wirksamkeit	Quantitative Bestimmung des Impfantigens durch immunochemische Methoden (z. B. ELISA, SRD)
	Quantitative Bestimmung des Virustiters oder der Keimzahl
	Schutzversuche im Tier
	Immunogenitätsbestimmung im Tier
Sicherheit	Bestimmung des Endotoxingehalts
	Pyrogenitätstest
Konsistenten Herstellprozess	Visuelle Prüfung, Thermostabilitätstest, Bestimmung des pH Werts, Aluminiumgehalts, Adsorptionsgrads, Proteingehalts oder der Osmolalität

ELISA enzymgekoppelter Immunadsorptionstest, SRD singulärer radialer Immundiffusionstest

auch das PEI zählt, stellt eine vom Hersteller unabhängige Prüfung dar. In dieser unabhängigen Prüfung wird die zulassungskonforme Qualität jeder Impfstoffcharge vom offiziellen Kontrolllabor überwacht. Neben der Dokumentenprüfung erfolgt eine experimentelle Prüfung, die unabhängig den Nachweis der Identität, Wirksamkeit und Sicherheit einer Impfstoffcharge sicherstellt. Entsprechen die Ergebnisse aller Prüfungen den Vorgaben für die Zulassung, wird dies durch ein EU-Zertifikat oder einen nationalen Freigabebescheid bestätigt. Der Hersteller kann die Charge dann entweder in Europa oder in Deutschland auf den Markt bringen. Andernfalls wird die Freigabe versagt.

Für jeden Impfstoff gibt es einen offiziellen Leitfaden zur Chargenfreigabe, die sog. „Batch Release Guideline“. Die-

ser Leitfaden legt in Europa fest, welche Informationen zur Herstellung und Qualitätskontrolle einer Charge dem Kontrolllabor vorgelegt werden müssen und welche experimentellen Prüfungen es unabhängig durchzuführen hat [6]. Die vom Kontrolllabor durchzuführenden Prüfungen werden aus einer Vielzahl von Testungen, die ein Hersteller im Rahmen des Herstellungsverfahrens durchführt, gemeinsam im Europäischen Netzwerk der Kontrolllabore ausgewählt und bestimmt.

In **Tab. 2** sind Beispiele für die von einem offiziellen Kontrolllabor durchzuführenden Prüfungen von Impfstoffen gelistet. Diese unabhängigen Prüfungen sehen üblicherweise den Nachweis der Identität der Impfstoffantigene sowie den Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffs vor. Der Wirk-

samkeitsnachweis erfolgt durch die quantitative Bestimmung der entsprechenden Impfantigene oder durch den Nachweis der Induktion spezifischer bzw. vor Erkrankung schützender Antikörper mithilfe von In-vitro- oder In-vivo-Methoden. Weiterhin können für die unabhängigen Prüfungen auch physikochemische Tests gefordert sein, die zum Ziel haben, produktionsbedingte Abweichungen der untersuchten Charge zu erkennen und den konsistenten Herstellungsprozess zu belegen.

Im Rahmen der experimentellen Chargenprüfung ist das Kontrolllabor mit verschiedenen Herausforderungen konfrontiert. So kann z. B. das für die staatliche Chargenprüfung gesetzlich festgelegte zeitliche Limit von 60 Tagen bei zeitaufwendigen Prüfungen nicht immer eingehalten werden. Dies gilt vor allem dann, wenn bei unklaren oder nicht-konformen Testergebnissen Wiederholungsprüfungen erforderlich werden. Daher wird die Prüfung im Kontrolllabor in den meisten Fällen zeitgleich mit den Prüfungen beim Hersteller durchgeführt. Weiterhin muss die Prüfkompetenz eines Kontrolllabors kontinuierlich aufrechterhalten werden, auch wenn von ihm nur wenige Chargen pro Jahr geprüft werden. Dies wird über ein internes Qualitätsmanagementsystem und die Teilnahme an internationalen Ringversuchen sichergestellt. Schlussendlich ist eine enge Zusammenarbeit zwischen den verschiedenen europäischen Kontrolllaboren erforderlich, da es für die Prüfung von Impfstoffen nur limitierte unabhängige Ressourcen gibt.

### Experimentelle Prüfung von Kombinationsimpfstoffen am Paul-Ehrlich-Institut

Kombinationsimpfstoffe sind dadurch charakterisiert, dass sie eine Vielzahl von Antigenen enthalten, die sich gegen einen oder mehrere Krankheitserreger richten. Dementsprechend umfangreich gestaltet sich ihre Prüfung. Nachfolgend ist exemplarisch die experimentelle Prüfung für 2 Kombinationsimpfstoffe am PEI als offiziellem Kontrolllabor beschrieben.

## Die experimentelle Prüfung des multivalenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoffs

Die Chargenprüfung des multivalenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoffs veranschaulicht die Komplexität heutiger Prüfungen. Pneumokokken-Konjugatimpfstoffe sind seit 2001 zugelassen. Sie werden zur Immunisierung von Säuglingen ab einem Alter von 2 Monaten gegen zunächst 7 verschiedene Pneumokokken-Serotypen angewendet. Seit 2009 stehen Pneumokokken-Konjugatimpfstoffe mit einer erweiterten Palette gegen 10 oder 13 verschiedene Serotypen des Pneumokokken-erregers *S. pneumoniae* zur Verfügung. Dies erhöht die Komplexität der Herstellung und der Prüfung dieser Impfstoffe.

In **Tab. 3** sind die nach der europäischen Leitlinie von einem Kontrolllabor durchzuführenden Prüfungen für einen multivalenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoff aufgeführt. Eine Besonderheit bei der Chargenprüfung dieser Impfstoffgruppe ist die Testung von einzelnen Zwischenprodukten, d. h. von sog. monovalenten Konjugaten aus Serotyp-spezifischem Polysaccharid und daran gekoppeltem Trägerprotein. Diese bilden letztlich die Grundlage für das formulierte Endprodukt, das bei zugelassenen Polysaccharid-Konjugatimpfstoffen aus bis zu 13 Konjugaten bestehen kann. Da sich die einzelnen Konjugate hinsichtlich ihrer biochemischen Zusammensetzung unterscheiden, sind spezifische, auf das jeweilige Zwischenprodukt zugeschnittene Analysen erforderlich.

Das PEI ist hier sowohl für die Prüfung der verschiedenen Zwischenprodukte als auch für die daraus formulierten, multivalenten Endprodukte zuständig. Die einzelnen Zwischenprodukte werden hinsichtlich ihres Antigengehaltes (Gesamtpolysaccharid) mithilfe einer quantitativen nasschemischen, kolorimetrischen Bestimmung kontrolliert. Weitere Prüfungen schließen die quantitative Erfassung des freien, nicht gebundenen Polysaccharids mittels immunologischer Messmethoden ein (z. B. über den enzymgekoppelten Immunadsorptionstest – ELISA). Außerdem erfolgen die Bestimmung des Gesamtproteins und der Molekülgrö-

Bundesgesundheitsbl 2014 · 57:1188–1192 DOI 10.1007/s00103-014-2037-x  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

A. Merkle · H. Lechner · V. Öppling · H. Meyer

### Prüfung von Impfstoffen. Die Herausforderung der Prüfung komplexer Kombinationsimpfstoffe

#### Zusammenfassung

Impfstoffe gehören zur Gruppe der Biologika. Diese Arzneimittel werden auf Basis biologischer Ausgangsmaterialien mit einer definierten Variabilität hergestellt. In Deutschland unterliegen alle Impfstoffe der staatlichen Chargenprüfung durch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Für die Freigabe von Chargen muss eine experimentelle Prüfung durch ein offizielles europäisches Kontrolllabor, wie z. B. dem PEI erfolgen. Ziel der dort durchgeführten, herstellerunabhängigen Prüfung ist die Überwachung der zulassungskonformen Qualität einer jeden Impfstoffcharge. Die Prüfung wird, da sie zeitaufwendig ist und diffizile Testverfahren umfasst, oft parallel zu

der beim Hersteller durchgeführt. Sie erfolgt auf Basis impfstoffspezifischer europäischer Prüfleitlinien. Entsprechen die Ergebnisse aller Prüfungen den Vorgaben, wird die Charge freigegeben. Der vorliegende Beitrag beschreibt die Herausforderung bei der staatlichen Chargenprüfung von Impfstoffen am Beispiel zweier hochkomplexer Kombinationsimpfstoffe.

#### Schlüsselwörter

Kombinationsimpfstoffe · Biologika · Offizielles Kontrolllabor · Staatliche Chargenprüfung · Leitlinien zur Chargenprüfung

### Testing of vaccines. The challenge of testing complex combination vaccines

#### Abstract

Vaccines are biologicals. This group of medicinal products is produced with a predefined variability based on the biological starting materials used. Vaccines are subject to official control authority batch release performed by the Paul-Ehrlich-Institut (PEI). To release batches to the market, experimental testing has to be conducted by an official medicines control laboratory as the PEI. It is the aim of this independent testing to demonstrate the conformity of quality criteria with conditions set in the marketing authorization for each lot produced. The testing is performed on the basis of vaccine specific batch release guide-

line and due to the difficult and time consuming testing procedures often run in parallel with manufacturers testing. If test results comply with the predefined criteria, the lot in question is released. This article describes the challenge of official control authority batch release testing of two complex combination vaccines.

#### Keywords

Combination vaccines · Biologicals · Official medicines control laboratory · Official control authority batch release · Batch release guidelines

ßenverteilung des jeweiligen Konjugats. Der Quotient von Gesamtpolysaccharid zu Gesamtprotein wird ebenfalls ermittelt und dient der Überprüfung eines konsistenten Herstellungsprozesses.

Am Endprodukt, d. h. am fertig formulierten Impfstoff werden zudem sowohl die Identität als auch die Quantität der einzelnen enthaltenen Antigene mittels optischer Analyseverfahren auf Basis serotypspezifischer Komplexe aus Antigen und Antikörper verifiziert. Die Tests auf Aussehen und auf bakterielles Endotoxin schließen die Prüfung am PEI ab. Es sei erwähnt, dass die vom Hersteller durchzuführenden Prüfungen deutlich umfangreicher sind und die in **Tab. 3**

aufgeführten Testparameter nur ausgewählte Schlüsseltestungen umfassen.

Entspricht das Produkt in allen vom Hersteller und vom Kontrolllabor durchgeführten Tests den in der Zulassung definierten Anforderungen, wird die Charge auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers nach dem oben beschriebenen Muster freigegeben.

### Die experimentelle Prüfung des Masern-Mumps-Röteln-Varizellen (MMRV)-Kombinationsimpfstoffs

Am Beispiel eines Kombinationsimpfstoffs gegen Masern, Mumps, Röteln und Windpocken (Varizellen), der abge-

**Tab. 3** Von einem Kontrolllabor bei einem multivalenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoff durchzuführende Prüfungen

<b>Zwischenprodukt (monovalente Polysaccharid-Protein-Konjugate)</b>	
Bestimmung des Proteingehalts	
Bestimmung des Polysaccharidgehalts (gesamt)	
Bestimmung des nicht konjugierten Polysaccharidgehalts	
Bestimmung des Verhältnisses von Polysaccharid zu Protein	
Molekülgrößenverteilung	
<b>Endprodukt (multivalenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff)</b>	
Aussehen	
Nachweis der Identität (aller enthaltenen Serotypen)	
Polysaccharidgehalt je enthaltenem Serotyp	
Bestimmung des Endotoxingehalts	

**Tab. 4** Von einem Kontrolllabor bei einem Masern-Mumps-Röteln-Varizellen (MMRV)-Lebendvirusimpfstoff durchzuführende Prüfungen

Impfstoff	Visuelle Kontrolle des Pulvers vor Auflösen und nach Rekonstitution mit dem Lösungsmittel
Masernkomponente	Bestimmung der Masernviruskonzentration
	Identität des verwendeten Masernvirusstamms
	Thermostabilität (Viruskonzentration nach 1 Woche Lagerung bei 37 °C)
Mumpskomponente	Bestimmung der Mumpsviruskonzentration
	Identität des verwendeten Mumpsvirusstamms
	Thermostabilität (Viruskonzentration nach 1 Woche Lagerung bei 37 °C)
Rötelnkomponente	Bestimmung der Rötelnviruskonzentration
	Identität des verwendeten Rötelnvirusstamms
	Thermostabilität (Viruskonzentration nach 1 Woche Lagerung bei 37 °C)
Varizellenkomponente	Bestimmung der Varizellenviruskonzentration
	Identität des verwendeten Varizellenvirusstamms
	Thermostabilität (Viruskonzentration nach 1 Woche Lagerung bei 23 °C)

schwächte Erreger für diese Infektionskrankheiten enthält, wird exemplarisch die experimentelle Prüfung von Lebendvirusimpfstoffen dargestellt. Masern-Mumps-Röteln-Varizellen (MMRV)-Lebendvirusimpfstoffe bestehen aus einem gefriergetrockneten Pulver und einem Lösungsmittel. Vor Verabreichung müssen sie aufgelöst und innerhalb weniger Stunden verimpft werden. Wie die meisten Lebendvirusimpfstoffe unterliegen sie der Kühlkettenpflicht, d. h., sie müssen konstant bei 2–8 °C transportiert und gelagert werden, da ihre Wirksamkeit bei höheren Temperaturen beeinträchtigt wird.

■ **Tab. 4** zeigt die vollständige Liste der von einem Kontrolllabor bei MMRV-Impfstoffen durchzuführenden experimentellen Prüfungen. Die experimentelle Prüfung erfolgt parallel an mehreren Behältnissen und umfasst neben der Beurteilung des Impfstoffaussehens, die

Bestimmung der Konzentration der verschiedenen Viruskomponenten und den Nachweis der Identität der verschiedenen Impfvirusstämme. Die Viruskonzentration wird über die Zahl der infektiösen Einheiten in unterschiedlichen Zellkulturen ermittelt. Für die Masern-, Mumps- und Rötelnkomponente wird die Viruskonzentration über eine Endpunkttitration bestimmt, d. h., es wird die Konzentration ermittelt, bei der bei 50 % der infizierten Zellkulturen ein zytopathogener Effekt nachweisbar ist. Zur Bestimmung der Konzentration einer Viruskomponente wird die Vermehrung der jeweils anderen Viruskomponenten über die Zugabe spezifischer Antisera blockiert. Die Konzentration der Varizellenkomponente wird durch einen Plaquetest bestimmt. Hier wird die Anzahl der infektiösen Einheiten nach Inkubation mit spezifischen Antikörpern und anschließender Immun-

färbung ermittelt. Die Identität der einzelnen Impfvirusstämme wird in einem Neutralisationstest mithilfe von spezifischen Antisera nachgewiesen. Die Antisera sollen die Vermehrung der Impfviren in den entsprechenden Zellkulturen verhindern. Kann dies gezeigt werden, ist die Identität bestätigt. Zudem wird die Stabilität der Impfviren nach Lagerung bei erhöhten Temperaturen überprüft. Die Untersuchung der Thermostabilität gibt Aufschluss über einen konsistenten Gefrier-trocknungsprozess. Die unterschiedlichen Viruskonzentrationen dürfen nach Lagerung bei erhöhten Temperaturen die in der Zulassung festgelegten Viruskonzentrationen nicht unterschreiten.

Die experimentelle Prüfung von Lebendvirusimpfstoffen ist grundsätzlich zeit- und arbeitsintensiv, da virusspezifische zytopathogene Effekte erst nach 1 bis 2 Wochen in Zellkulturen nachgewiesen werden können. Weiterhin muss darauf geachtet werden, dass alle Arbeiten unter sterilen Bedingungen durchgeführt werden, um Kontaminationen der Zellkulturen vor und während der Testdurchführung zu verhindern, da diese eine Auswertung unmöglich machen würden.

## Fazit

**Impfstoffe sind hochkomplexe biologische Arzneimittel, die ausschließlich zur Prävention von Infektionserkrankungen und nicht – wie andere Arzneimittel – zur Therapie einer bestehenden Erkrankung eingesetzt werden. Da Impfstoffe im Rahmen des nationalen Impfprogramms insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern breit angewendet werden, kommt der Sicherstellung der Qualität einer jeden Charge eine besondere Bedeutung zu. Die Überwachung von Impfstoffen durch offizielle Kontrolllabore wie dem PEI stellt eine unabhängige Prüfung dar. Sie trägt dazu bei, dass qualitativ hochwertige, wirksame und sichere Impfstoffe vermarktet werden. Die gelegentliche Identifizierung nicht-zulassungskonformer Chargen durch staatliche Kontrolllabore bestätigt dies.**

---

**Korrespondenzadresse**

---

**H. Meyer**

Paul-Ehrlich-Institut  
Bundesinstitut für Impfstoffe und  
biomedizinische Arzneimittel  
Paul-Ehrlich-Straße 51–59, 63225 Langen  
Heidi.Meyer@pei.de

---

**Einhaltung ethischer Richtlinien**

**Interessenkonflikt.** A. Merkle, H. Lechner, V. Öppling und H. Meyer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

**Literatur**

1. Fenner F, Henderson DA, Arita I, Jezek Z, Ladnyi ID (1988) Smallpox and its eradication. World Health Organisation, Geneva
2. <http://online.pheur.org/EN/entry.htm>. Zugegriffen: 2. Sept. 2014
3. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000082.jsp&mid=WCOB01ac0580027547](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000082.jsp&mid=WCOB01ac0580027547). Zugegriffen: 2. Sept. 2014
4. <http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/en/>. Zugegriffen: 2. Sept. 2014
5. <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>. Zugegriffen: 2. Sept. 2014
6. <http://www.edqm.eu/en/Human-OCABR-Guidelines-1530.html>. Zugegriffen: 2. Sept. 2014