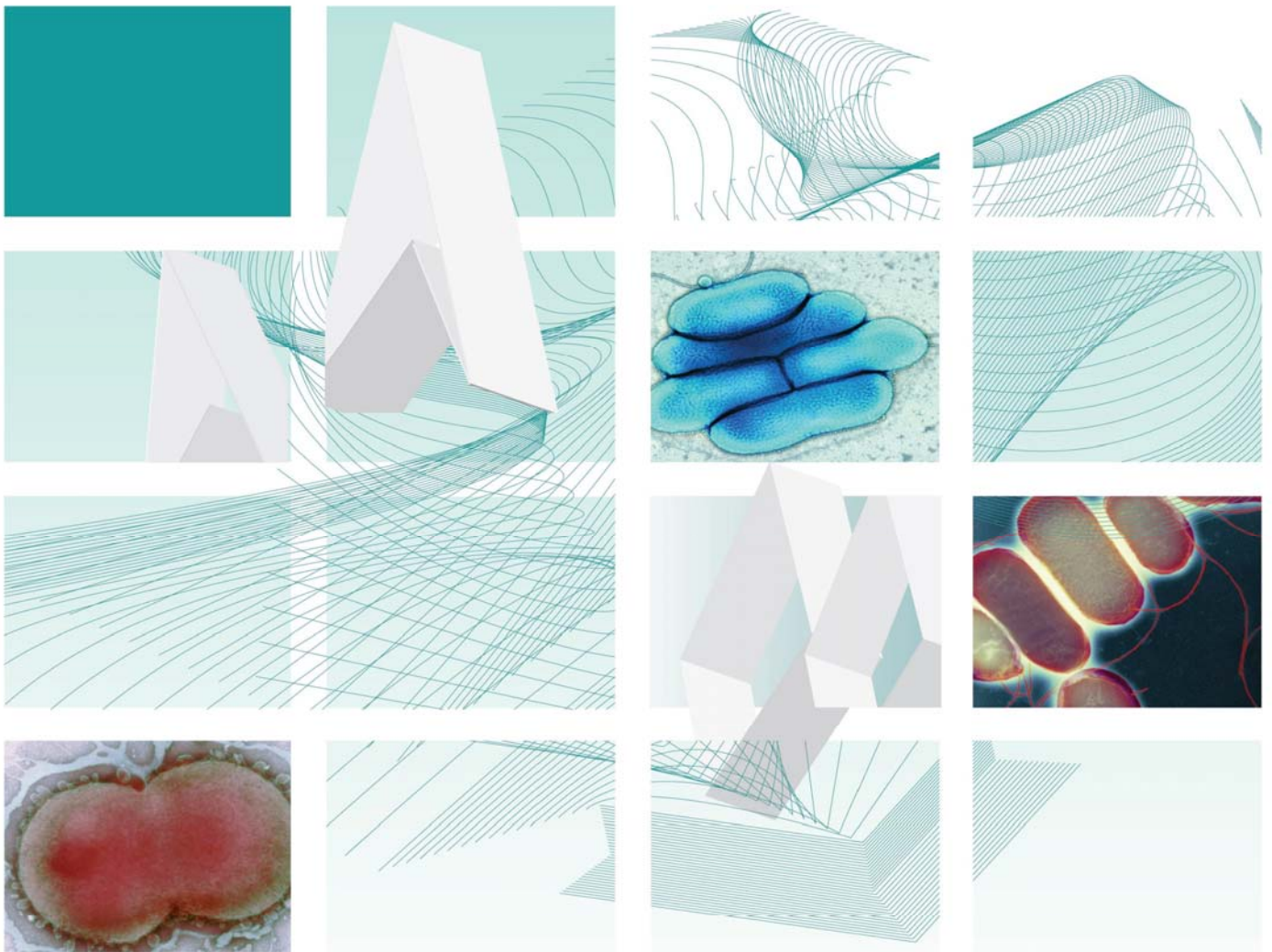




# Ricerche Microbiologiche: Procedure Standard del Regno Unito

Identificazione di specie *Legionella*

IN REVISIONE



## Ringraziamenti

Le Procedure Standard del Regno Unito per le Ricerche Microbiologiche (SMI - Standards for Microbiology Investigations) sono sviluppate sotto l'egida della Public Health England (PHE) in collaborazione con il Servizio Sanitario Nazionale (NHS - National Health Service), la Sanità Pubblica del Galles e con le organizzazioni professionali i cui loghi sono di seguito elencati sul sito web <http://www.hpa.org.uk/SMI/Partnerships>. Le SMI sono sviluppate, revisionate e controllate da diversi gruppi di lavoro che sono supervisionati da un comitato direttivo (consultare <http://www.hpa.org.uk/SMI/WorkingGroups>).

Si ringraziano per contributi forniti i numerosi operatori dei laboratori clinici, gli specialisti e i laboratori di riferimento che hanno fornito informazioni e commenti durante lo sviluppo di questo documento. Si ringraziano i Revisori Medici per le modifiche apportate ai contenuti clinici.

Per ulteriori informazioni contattare:

Standards Unit  
Microbiology Services  
Public Health England  
61 Colindale Avenue  
London NW9 5EQ

E-mail: [standards@phe.org.uk](mailto:standards@phe.org.uk)

Website: <http://www.hpa.org.uk/SMI>

Le Procedure Standard del Regno Unito per le Ricerche Microbiologiche sono sviluppate con la collaborazione di:



The British Society for Antimicrobial Chemotherapy



society for general  
**Microbiology**  
www.sgm.ac.uk



SCOTTISH MICROBIOLOGY  
ASSOCIATION

**BIAMA**  
British Infection Association

## Contenuti

---

RINGRAZIAMENTI.....	2
TABELLA MODIFICHE .....	4
<b>RICERCHE MICROBIOLOGICHE STANDARD DEL REGNO UNITO: SCOPO E</b>	
<b>OBIETTIVO.....</b>	<b>5</b>
<b>SCOPO DEL DOCUMENTO .....</b>	<b>8</b>
<b>INTRODUZIONE.....</b>	<b>8</b>
<b>INFORMAZIONE TECNICA/LIMITAZIONI.....</b>	<b>8</b>
1 <b>CONSIDERAZIONI SULLA SICUREZZA .....</b>	<b>9</b>
2 <b>MICROORGANISMI BERSAGLIO.....</b>	<b>9</b>
3 <b>IDENTIFICAZIONE .....</b>	<b>9</b>
4 <b>IDENTIFICAZIONE DI SPECIE <i>LEGIONELLA</i> .....</b>	<b>11</b>
5 <b>REFERTAZIONE .....</b>	<b>12</b>
5 <b>INVIO .....</b>	<b>12</b>
9 <b>NOTIFICA ALLA PHE O EQUIVALENTE.....</b>	<b>13</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>14</b>



NICE ha accreditato la procedura usata dalla Public Health England per elaborare gli Standards for Microbiology Investigations. L'accreditamento è valido per 5 anni dal Luglio 2011. Informazioni più dettagliate sull'accreditamento possono essere consultate: [www.nice.org.uk/accreditation](http://www.nice.org.uk/accreditation).

Per ulteriori informazioni sul nostro accreditamento consultare: : [www.nice.org.uk/accreditation](http://www.nice.org.uk/accreditation)

## Tabella delle Modifiche

Ciascun metodo SMI possiede una registrazione separata delle correzioni. Quelle attuali sono specificate in questa pagina. Le precedenti modifiche sono disponibili presso la [standards@phe.gov.uk](mailto:standards@phe.gov.uk).

I documenti nuovi o revisionati devono essere controllati in ciascun laboratorio in accordo con il sistema locale di gestione della qualità.

Modifica No/Data.	4/11.03.14
Emissione eliminata. no	2.1
Emissione inserita no.	2.2
<b>Sezione(i) interessate/Pagina no.</b>	<b>Modifica.</b>
Documento intero .	<p>Il documento è stato inserito in un nuovo formato che evidenzia il passaggio della Health Protection Agency alla Public Health England.</p> <p>Prima pagina ridisegnata.</p> <p>Rinominata la pagina di “Stato come Scopo” e Obiettivo ed aggiornata in modo appropriato.</p> <p>I loghi delle organizzazioni professionali sono stati revisionati ed aggiornati.</p> <p>Revisionati e aggiornati Standard di sicurezza e referenti delle denunce</p> <p>Il contenuto scientifico rimane invariato.</p>

Modifica No/Data.	3/21.10.11
Emissione eliminata. no	2
Emissione inserita no.	2.1
<b>Sezione(i) interessate.</b>	<b>Modifica.</b>
Intero documento	Documento presentato in nuovo formato.
Bibliografia	Bibliografia aggiornata.

# Ricerche Microbiologiche Standard del Regno Unito<sup>#</sup>: Scopo e Obiettivo

---

## Utilizzatori delle SMI

- Nel Regno Unito le SMI sono principalmente destinate come risorsa generale ai professionisti che operano nel campo della medicina di laboratorio e delle malattie infettive.
- Le SMI forniscono ai clinici informazioni in merito allo standard dei servizi di laboratorio riferibili alle ricerche per la diagnosi delle infezioni nei loro pazienti e le documentazioni forniscono indicazioni che facilitano la prenotazione elettronica di tests appropriati da parte dei reparti ospedalieri.
- Le SMI forniscono gli standard per le ricerche microbiologiche anche ai responsabili della sanità pubblica che devono considerarle come parte delle procedure da adottare per la salute (sia clinica che pubblica) per la propria popolazione.

## Informazioni di Base per le SMI

Le SMI comprendono algoritmi e procedure raccomandate che riguardano tutte le componenti del processo diagnostico dalla fase pre-analitica (sindrome clinica) alle diverse fasi analitiche (prove di laboratorio) e post-analitiche (interpretazione e comunicazione dei risultati).

Gli algoritmi delle sindromi sono corredati da informazioni più dettagliate contenenti consigli sulle indagini per specifiche malattie e infezioni. Note orientative riguardano il contesto clinico, la diagnosi differenziale e indagini appropriate per particolari condizioni cliniche. Le note orientative descrivono metodologie di laboratorio essenziali che sono alla base della qualità, ad esempio la validazione della prova, la garanzia della qualità, la definizione dell'incertezza della determinazione.

La Standardizzazione del processo diagnostico conseguente all'adozione delle SMI consente di garantire in tutto il Regno Unito strategie d'indagine equivalenti nei diversi laboratori ed è una condizione essenziale per interventi nel campo della sanità pubblica, della sorveglianza, e per le attività di ricerca e di sviluppo. Nel Regno Unito le SMI rappresentano strategie omogenee per le prove diagnostiche e la programmazione degli interventi di sanità pubblica

## Collaborazione Paritaria

La preparazione e stesura delle SMI è effettuata mediante collaborazione paritaria fra PHE, NHS, Royal College of Pathologists e le organizzazioni professionali.

L'elenco delle organizzazioni partecipanti può essere trovato su sito <http://www.hpa.org.uk/SMI/Partnerships>. L'inclusione del logo di una organizzazione in una SMI implica il sostegno degli obiettivi e del processo di preparazione del documento. I rappresentanti delle organizzazioni professionali fanno parte del comitato direttivo e dei Gruppi di Lavoro che sviluppano le SMI. Le opinioni dei rappresentanti possono non essere rigorosamente conformi a quelle dei membri delle organizzazioni a cui appartengono né a quelle delle loro organizzazioni. I rappresentanti prescelti rappresentano uno strumento bidirezionale per la consultazione e dialogo. Le opinioni espresse sono ricercate con un processo di consultazione.

Le SMI sono sviluppate, revisionate ed aggiornate con un ampio processo di consultazione

---

<sup>#</sup> Microbiologia è usato come termine generico per includere le due specialità di Microbiologia Medica riconosciute dal GMC (General Medical Council), (che comprende Batteriologia, Micologia e Parassitologia) e la Virologia Medica.

## Assicurazione di Qualità

Il NICE (National Institute for Health and Care Excellence) ha accreditato la procedura utilizzata dai Gruppi di Lavoro per produrre le SMI. L'accREDITAMENTO è applicabile a tutte le linee guida prodotte dall'Ottobre del 2009. La procedura per lo sviluppo delle SMI è certificata dalla ISO 9001:2008.

Le SMI rappresentano una procedura standard di buona qualità pratica alla quale si devono attenere per la propria attività tutti i laboratori di microbiologia clinica e di sanità pubblica del Regno Unito. Le SMI sono accreditate dal NICE e non rappresentano gli standard minimi di attività, e neppure il più alto livello di complesse indagini di laboratorio disponibili nel Regno Unito. Utilizzando le SMI, i laboratori dovranno tenere conto delle esigenze locali e intraprendere ricerche addizionali qualora opportune. Le SMI aiutano i laboratori a soddisfare i requisiti dell'accREDITAMENTO con la promozione di procedure d'elevata qualità che possono essere verificate. Le SMI forniscono inoltre un punto di riferimento per lo sviluppo del metodo. Queste stesse devono essere utilizzate in associazioni con altre SMI.

Le prestazioni della SMI dipendono dal personale ben addestrato e dalla qualità dei reagenti e delle attrezzature utilizzate. I laboratori dovrebbero assicurare che tutti i reagenti di tipo commerciale e quelli messi a punto in laboratorio siano stati validati e risultati idonei allo scopo. I laboratori devono partecipare a programmi di valutazione di qualità esterni ed eseguire le relative procedure del controllo di qualità interno.

## Coinvolgimento del Paziente e della Comunità

Nello sviluppo delle SMI i rispettivi Gruppi di Lavoro sono impegnati per favorire il coinvolgimento dei pazienti e dell'opinione pubblica. Grazie al coinvolgimento pubblico, di operatori sanitari, ricercatori e organizzazioni di volontariato la SMI risultante sarà strutturalmente valida e atta a soddisfare le esigenze dell'utente. L'opportunità di partecipazione per contribuire alla consultazione è estesa al pubblico con l'accesso libero al nostro sito web

## Informazione della Gestione e dei Dati Sensibili

La PHE è un'organizzazione che condivide le direttive Caldicott. Ciò significa prendere ogni possibile precauzione per prevenire la diffusione non autorizzata di informazioni sui pazienti e di garantire che le informazioni relative agli stessi siano mantenute in condizioni di sicurezza.

Lo sviluppo di metodi SMI è assoggetto agli obiettivi PHE di Uguaglianza [http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb\\_C/13171334703](http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/13171334703)13. I Gruppi di Lavoro SMI sono impegnati a raggiungere gli obiettivi di parità di consultazione efficace con gli appartenenti al pubblico, i partner, le parti interessate ed i gruppi specialistici coinvolti.

## Dichiarazione Legale

Mentre ogni cura è stata intrapresa per la preparazione delle SMI, PHE e ogni altra organizzazione di sostegno, deve, per quanto possibile in base a qualunque legge vigente, escludere la responsabilità per tutte le perdite, costi, reclami, danni o spese derivanti da o connessi all'uso di una SMI o con qualsiasi informazione ivi contenuta. Se si apportano modifiche a una SMI, si deve porre in evidenza dove e da chi sono state effettuate tali modifiche.

Le conoscenze di base e la tassonomia microbica per la SMI sono le più complete possibili, al momento della pubblicazione. Eventuali omissioni e nuove informazioni saranno considerate nel corso della prossima revisione. Queste procedure standard (SMI) possono essere sostituite solo da revisioni dello standard, azione legislativa, o in seguito ad indicazioni da parte dell'ente accreditato NICE.

I diritti d'autore delle SMI sono della "Crown" e questi dovrebbero essere riconosciuti quando appropriato.

## Citazione Suggestita per questo Documento

Public Health England. (2014). Identification of *Legionella* species. UK Standards for Microbiology Investigations. ID 18 Emissione 2.2. <http://www.hpa.org.uk/SMI/pdf>

**IN REVISIONE**

## Scopo del Documento

---

Questa SMI descrive l'identificazione preliminare a livello di specie di *Legionella* isolate da campioni clinici. Per informazioni sulla tipologia dei campioni da utilizzare per la ricerca delle specie *Legionella* consultare [B 47 - Investigation of specimens for Legionella species](#).

Nella maggior parte dei laboratori di microbiologia clinica la completa identificazione delle specie *Legionella* non è economicamente vantaggiosa e gli isolati devono essere inviati al Laboratorio di Riferimento.

Questa SMI deve essere usata congiuntamente alle altre SMI

## Introduzione

---

### Tassonomia

La famiglia delle Legionellaceae include 52 specie ed oltre 60 sierogruppi<sup>1</sup>. La *Legionella pneumophila* è responsabile del 95 per cento delle infezioni da specie *Legionella*. Sono noti 16 sierogruppi of *L. pneumophila*, ma il sierogruppo 1 rappresenta la maggior parte degli isolati da infezione nell'uomo<sup>2</sup>.

### Caratteristiche

La famiglia delle Legionellaceae è costituita da bastoncini Gram negativi pleiomorfi a colorazione debole. Generalmente assumono l'aspetto di coccobacilli nei tessuti o nelle secrezioni, ma nelle colture possono essere di aspetto filamentoso. Sono aerobi e non si sviluppano su agar sangue o in agar tamponato carbone estratto di lievito privo di cisteina. La presenza nel terreno di ferro solubile può favorire la loro crescita<sup>1</sup>.

L'attività biochimica dei componenti del genere è relativamente inerte, sono catalasi positivi, (alcuni debolmente), ossidasi-variabili e possiedono flagelli polari.

Alcune specie diverse dalla *L. pneumophila* appaiono fluorescenti blu-bianche alla luce UV (360nm ± 20nm) mentre altre presentano una debole fluorescenza gialla o rosso mattone<sup>3</sup>.

### Principi di Identificazione

Le colonie di *Legionella* isolate su agar selettivo sono identificate per l'aspetto della colonia, colorazione Gram e richiesta di cisteina per la crescita. Tutti gli isolati da campioni clinici devono essere inviati al Laboratorio di Riferimento per la conferma e successiva identificazione.

## Informazione Tecnica/Limitazioni

---

I laboratori devono sapere che alcuni ceppi adattati di laboratorio di *L. oakridgensis* perdono la richiesta di L-cisteina per il loro sviluppo.

# 1 Considerazioni sulla Sicurezza<sup>4-20</sup>

---

Le specie *Legionella* appartengono al Gruppo di Rischio 2 sebbene, per la articolare tipologia di lavoro con *L. pneumophila*, alcune circostanze possano richiedere complete condizioni di Contenimento di Livello 3.

Fare riferimento alle linee guida sulla sicurezza della manipolazione per tutti i microrganismi presentati in questa SMI-.

Eseguire le procedure di laboratorio che generano aerosol infettivi in cabina di sicurezza microbiologica.

Le linee guida precedentemente esplicitate devono essere supplementate con la COSHH locale e con la valutazione del rischio.

E' essenziale il rispetto delle regolamentazioni di spedizione postale e di trasporto.

## 2 Microrganismi Bersaglio

---

Specie *Legionella*

## 3 Identificazione

---

### 3.1 Aspetto Microscopico

#### Colorazione Gram ([TP 39 - Staining Procedures](#))

Bastoncini Gram negativi scarsamente colorati, assumono forma filamentosa nelle colture vecchie. Eseguire la colorazione Gram solo da piastre di agar contenenti cisteina.

### 3.2 Terreno di Primo Isolamento

Agar base-carbone-estratto di lievito tamponato (BCYE - buffered-charcoal-yeast extract agar base) arricchito con tampone ACES, L-cisteina e BMPA $\alpha$  (cefamandolo, polimixina B e anisomicina) incubato per 10 giorni in atmosfera umida a 35-37°C ([B 47 - Investigation of specimens for Legionella species](#)).

### 3.3 Aspetto delle Colonie

Utilizzare un microscopio binoculare a basso ingrandimento con luce incidente ad angolo acuto sulla superficie dell'agar.

Le specie *Legionella* producono colonie con caratteristico aspetto di vetro smerigliato. Anche disponendo di un microscopio per piastre, è comunque richiesto un minimo di 36 ore per poter visualizzare le colonie. La piastra controllata a 24 ore fornirà informazioni sulla posizione, numero e morfologia dei contaminanti. Ciò contribuirà all'eliminazione delle colonie 'sospette' che dovranno in seguito essere indagate se le piastre non saranno verificate fino alla terza giornata. I margini delle colonie sono continui e di solito iridescenti a chiazze verdi o rosa porpora. Il colore delle colonie può assumere ombreggiature variabili porpora, verdi o arancio ed i colori dipendono dallo spessore dell'agar della piastra e dall'età della coltura (invecchiando le colonie assumono il colore grigio).

### 3.4 Procedure di Prova

Sottocolture su agar selettivo e non selettivo per *Legionella*.

Le specie *Legionella* si sviluppano su agar base per *Legionella* (BCYE) arricchito con tampone ACES, L-cisteina. Le specie *Legionella* non si sviluppano sullo stesso terreno privo di L-cisteina. Lo sviluppo su entrambe le piastre indica che non si tratta di specie *Legionella*. Consultare Informazione Tecnica.

Seminare ciascuna piastra di agar con un'ansa sterile diffondendo l'inoculo per ottenere lo sviluppo di colonie isolate (consultare [Q 5 - Inoculation of culture media](#) in precedenza B 54).

Le colonie di *Legionella* esaminate su BCYE con luce UV (366 nm) possono rilevare la presenza di pigmento giallo o auto-fluorescenza.

Le colonie dopo sottocoltura, colorazione Gram e catalasi possono essere giudicate solo in via preliminare, fino a quando confermate dal Laboratorio di Riferimento.

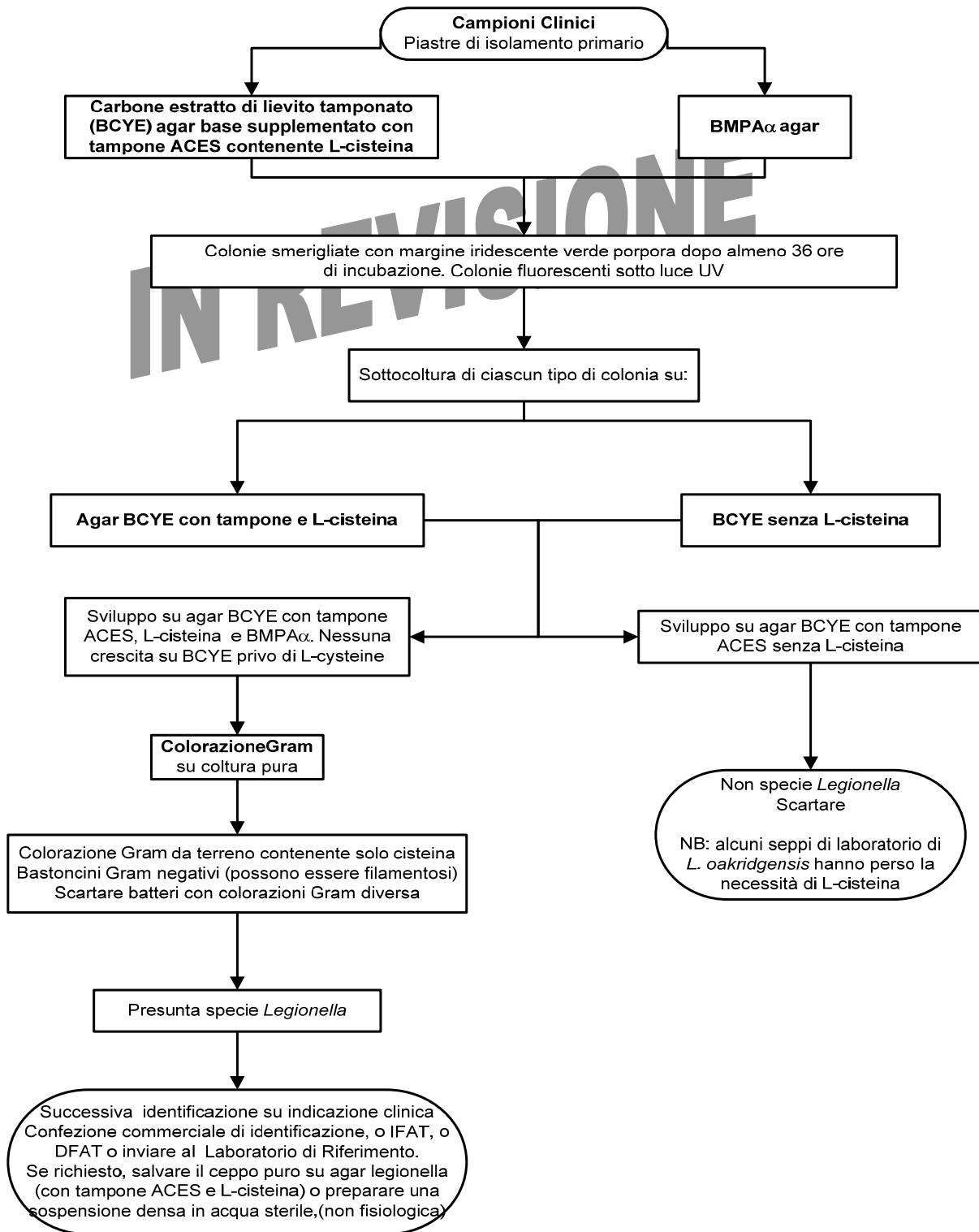
### 3.5 Identificazione Successiva

Utilizzare una confezione commerciale (lattice o DFA – Immunofluorescenza diretta) sull'isolato sospetto; queste prove forniscono una identificazione preliminare confortata dal successivo referto del Laboratorio di Riferimento

### 3.6 Conservazione e Invio

Per l'invio al Laboratorio di Riferimento isolare una coltura pura su becco di clarino di *Legionella* agar base con tampone ACES e L-cisteina, oppure in sospensione densa in acqua sterile (non fisiologica).

## 4 Identificazione di Specie *Legionella*: Diagramma di Flusso



Il Diagramma di Flusso rappresenta solo un'indicazione

## 5 Refertazione

---

### 5.1 Identificazione Presuntiva

Se rilevate appropriate caratteristiche di crescita, aspetto delle colonie, colorazione Gram della coltura.

### 5.2 Conferma dell'Identificazione

Successive prove biomediche e/o metodi molecolari e/o invio al Laboratorio di Riferimento

### 5.3 Medico Microbiologo

Informare il medico microbiologo di tutte le specie isolate presunte *Legionella*.

Informare il medico microbiologo di tutte le specie isolate confermate *Legionella*.

Seguire i protocolli locali per la refertazione al clinico.

### 5.4 CCDC

Fare riferimento al Memorandum locale di Informazione.

FFF

### 5.5 Public Health England<sup>21</sup>

Fare riferimento alle linee guida attuali del CDSC ed alle indicazioni del COSURV.

### 5.6 Gruppo Controllo Infezione

Informare il gruppo di controllo delle infezioni degli isolati nuovi o presunti di specie *Legionella*.

## 6 Invio

---

### 6.1 Laboratorio di Riferimento

Per informazioni su accertamenti disponibili, tempi di risposta, procedure di trasporto ed altre informazioni riguardanti igli accertamenti disponibili, il tempo di risposta, procedure di trasporto ed altre richieste per l'invio del campione al laboratorio di riferimento rivolgersi a:

Respiratory and Vaccine Preventable Bacteria Reference Unit  
Microbiology Services  
Public Health England  
61 Colindale Avenue  
London  
NW9 5EQ  
Tel: 020 8327 7331 or 6906 or 7222  
<http://www.hpa.org.uk/cfi/rsil/legionella.htm>

Contattare il centralino della PHE: Tel. +44 (0) 20 8200 4400

Inghilterra e Galles  
<http://www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&Page&HPAwebAutoListName/Page/1158313434370?p=1158313434370>

Scozia

<http://www.hps.scot.nhs.uk/reflab/index.aspx>

ord Ireland

<http://www.belfasttrust.hscni.net/Laboratory-MortuaryServices.htm>

## 7 Notifica al PHE<sup>21,22</sup> o Equivalente<sup>23-26</sup>

---

Le Norme di Denuncia del 2010 rendono obbligatorio ai laboratori diagnostici di denunciare alla Public Health England (PHE) tutti i casi nei quali s'identificano gli agenti causali elencati nella Scheda 2 della Direttiva. Le denunce devono pervenire per scritto, su carta o per via elettronica, entro sette giorni. I casi urgenti devono essere notificati il più presto possibile verbalmente: si raccomanda entro le 24 ore. Questi stessi devono essere in seguito denunciati in forma scritta entro sette giorni.

Secondo la Notification Regulations il laboratorio ricevente la notifica è l'ufficio locale della PHE. Se il caso è già stato notificato da un professionista medico abilitato, al laboratorio diagnostico è ancora richiesta la denuncia del caso qualora si riscontrino evidenze d'infezione imputabili ad agenti causali soggetti a tale disposizione.

La denuncia secondo la Direttiva dell'Health Protection (Notification) Regulations 2010 non sostituisce l'informazione volontaria alla PHE. La maggior parte dei laboratori del NHS segnala spontaneamente al PHE gran parte delle diagnosi di laboratorio sostenute da vari agenti eziologici e molte sezioni della PHE hanno definito accordi con i laboratori locali per segnalazioni urgenti di alcuni tipi d'infezione. Queste iniziative devono continuare.

**Nota:** La linea guida dell'Health Protection Legislation Guidance (2010) include la segnalazione per HIV & STIs, HCAs e CJD da includere nel 'Notification Duties of Registered Medical Practitioners', e non nel 'Notification Duties of Diagnostic Laboratories'.

Esistono accordi diversi in Scozia<sup>23,24</sup>, Galles<sup>25</sup> e Irlanda del Nord<sup>26</sup>.

## Bibliografia

---

1. Bangsberg JM. Antigenic and genetic characterization of *Legionella* proteins: contributions to taxonomy, diagnosis and pathogenesis. *APMIS Suppl* 1997;70:1-53.
2. Stout JE, Yu VL. Legionellosis. *N Engl J Med* 1997;337:682-7.
3. Vickers RM, Yu VL. Clinical laboratory differentiation of Legionellaceae family members with pigment production and fluorescence on media supplemented with aromatic substrates. *J Clin Microbiol* 1984;19:583-7.
4. European Parliament. UK Standards for Microbiology Investigations (SMIs) use the term "CE marked leak proof container" to describe containers bearing the CE marking used for the collection and transport of clinical specimens. The requirements for specimen containers are given in the EU *in vitro* Diagnostic Medical Devices Directive (98/79/EC Annex 1 B 2.1) which states: "The design must allow easy handling and, where necessary, reduce as far as possible contamination of, and leakage from, the device during use and, in the case of specimen receptacles, the risk of contamination of the specimen. The manufacturing processes must be appropriate for these purposes".
5. Official Journal of the European Communities. Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on *in vitro* diagnostic medical devices. 7-12-1998. p. 1-37.
6. Health and Safety Executive. Safe use of pneumatic air tube transport systems for pathology specimens. 9/99.
7. Department for transport. Transport of Infectious Substances, 2011 Revision 5. 2011.
8. World Health Organization. Guidance on regulations for the Transport of Infectious Substances 2013-2014. 2012.
9. Home Office. Anti-terrorism, Crime and Security Act. 2001 (as amended).
10. Advisory Committee on Dangerous Pathogens. The Approved List of Biological Agents. Health and Safety Executive. 2013. p. 1-32
11. Advisory Committee on Dangerous Pathogens. Infections at work: Controlling the risks. Her Majesty's Stationery Office. 2003.
12. Advisory Committee on Dangerous Pathogens. Biological agents: Managing the risks in laboratories and healthcare premises. Health and Safety Executive. 2005.
13. Advisory Committee on Dangerous Pathogens. Biological Agents: Managing the Risks in Laboratories and Healthcare Premises. Appendix 1.2 Transport of Infectious Substances - Revision. Health and Safety Executive. 2008.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Safe Work Practices in Human and Animal Medical Diagnostic Laboratories. *MMWR Surveill Summ* 2012;61:1-102.
15. Health and Safety Executive. Control of Substances Hazardous to Health Regulations. The Control of Substances Hazardous to Health Regulations 2002. 5th ed. HSE Books; 2002.
16. Health and Safety Executive. Five Steps to Risk Assessment: A Step by Step Guide to a Safer and Healthier Workplace. HSE Books. 2002.

17. Health and Safety Executive. A Guide to Risk Assessment Requirements: Common Provisions in Health and Safety Law. HSE Books. 2002.
18. Health Services Advisory Committee. Safe Working and the Prevention of Infection in Clinical Laboratories and Similar Facilities. HSE Books. 2003.
19. British Standards Institution (BSI). BS EN12469 - Biotechnology - performance criteria for microbiological safety cabinets. 2000.
20. British Standards Institution (BSI). BS 5726:2005 - Microbiological safety cabinets. Information to be supplied by the purchaser and to the vendor and to the installer, and siting and use of cabinets. Recommendations and guidance. 24-3-2005. p. 1-14
21. Public Health England. Laboratory Reporting to Public Health England: A Guide for Diagnostic Laboratories. 2013. p. 1-37.
22. Department of Health. Health Protection Legislation (England) Guidance. 2010. p. 1-112.
23. Scottish Government. Public Health (Scotland) Act. 2008 (as amended).
24. Scottish Government. Public Health etc. (Scotland) Act 2008. Implementation of Part 2: Notifiable Diseases, Organisms and Health Risk States. 2009.
25. The Welsh Assembly Government. Health Protection Legislation (Wales) Guidance. 201