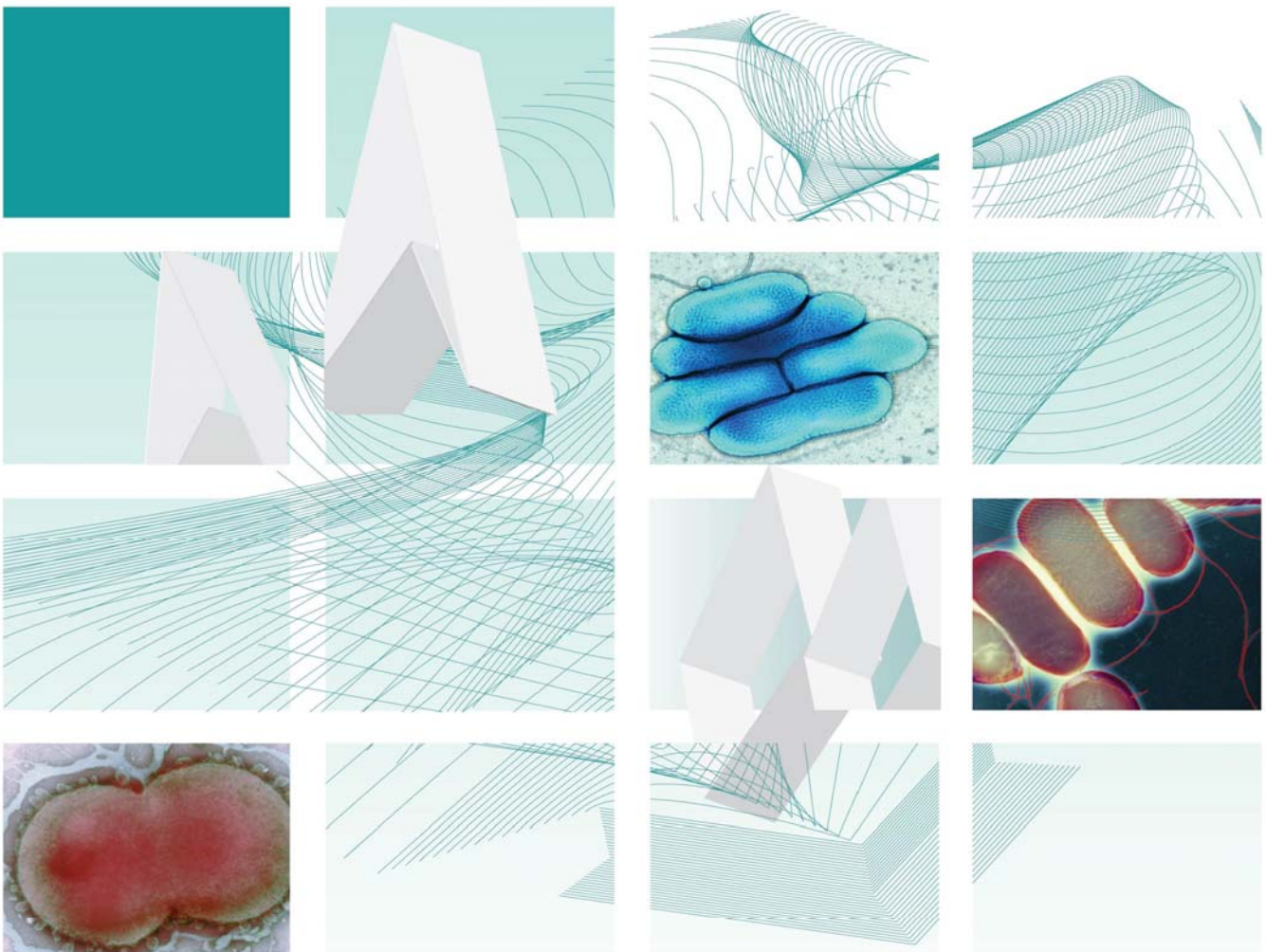




Ricerche Microbiologiche: Procedure Standard del Regno Unito

Identificazione di specie *Helicobacter*

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:

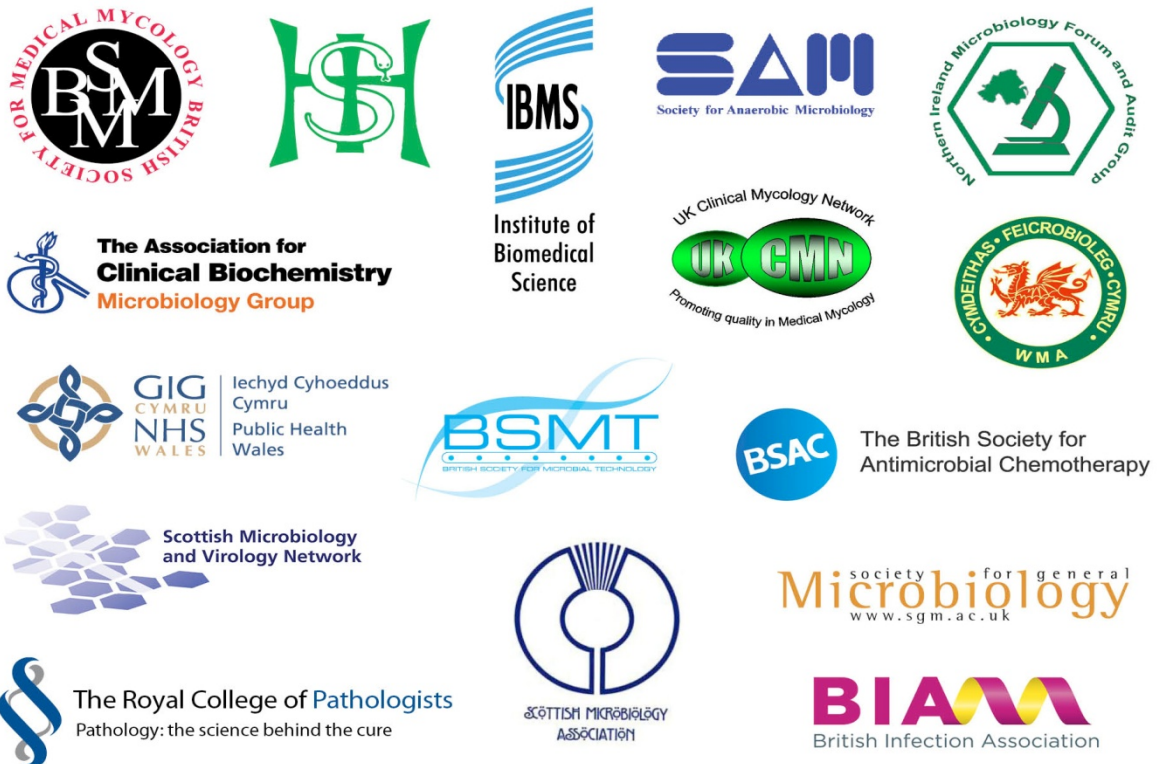
Standards Unit
Microbiology Services
Public Health England
61 Colindale Avenue
London NW9 5EQ

E-mail:

standards@phe.gov.uk

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

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



Contenuti

RINGRAZIAMENTI.....	2
TABELLA MODIFICHE	4
RICERCHE MICROBIOLOGICHE STANDARD DEL REGNO UNITO: SCOPO E OBIETTIVO.....	5
OBIETTIVO.....	5
SCOPO DEL DOCUMENTO	8
INTRODUZIONE.....	8
INFORMAZIONE TECNICA/LIMITAZIONI.....	9
1 CONSIDERAZIONI SULLA SICUREZZA	10
2 MICROORGANISMI BERSAGLIO.....	10
3 IDENTIFICAZIONE	10
4 IDENTIFICAZIONE DI SPECIE <i>HELICOBACTER</i>.....	12
5 REFERTAZIONE	13
5 INVIO	13
9 NOTIFICA ALLA PHE O EQUIVALENTE.....	14
BIBLIOGRAFIA.....	15

IN REVISIONE



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.

Per ulteriori informazioni sul nostro accreditamento consultare: : 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.

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

Modifica No/Data.	4/12.03.14
Emissione eliminata. no	2.1
Emissione inserita no.	2.2
Sezione(i) interessate/Pagina no.	Modifica.
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
Sezione(i) interessate.	Modifica.
Intero documento	Documento presentato in nuovo formato.
Bibliografia	Bibliografia In parte aggiornata.

Ricerche Microbiologiche Standard del Regno Unito[#]: 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

[#] 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/1317133470313. 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 *Helicobacter* species. UK Standards for Microbiology Investigations. ID 26 Emissione 2.2. <http://www.hpa.org.uk/SMI/pdf>.

IN REVISIONE

Scopo del Documento

Questa SMI descrive l'identificazione delle specie *Helicobacter*, con particolare attenzione all'isolamento dalle biopsie gastriche; per maggiori informazioni sulle biopsie gastriche, consultare [B 55 - Investigation of gastric biopsies for *Helicobacter pylori*](#). I microrganismi possono essere isolati, sebbene raramente, da altri campioni, ad esempio dal sangue.

Questa SMI deve essere usata congiuntamente alle altre SMI.

Introduzione

Tassonomia

Il genere *Helicobacter* è stato classificato nel 1989 e comprende circa venti specie. *Helicobacter cinaedi* e *Helicobacter fennelliae* appartenevano originariamente al genere *Campylobacter*, ma attualmente sono stati classificati di nuovo¹. *Helicobacter pylori* è il rappresentante delle specie.

Caratteristiche

Le specie *Helicobacter* sono costituite da microrganismi Gram-negativi, elicoidali, ricurvi o dritti, lunghi 0.5 - 1.0 µm x 2.5-5.0 µm con estremità arrotondate. Nelle colture più vecchie assumono forma coccoide e perdita della possibilità di crescita¹. Su terreno arricchito di sangue le colonie sono convesse, traslucide con diametro di 1-2 mm. Sull'agar sangue al 5% le colonie sono traslucide, grigie, lievemente emolitiche. Le specie *Helicobacter* sono microaerofile e si sviluppano meglio in atmosfera con 86% di N₂, 4% di O₂, 5% di CO₂ e 5% di H₂. Le colonie divengono visibili in 2-5 giorni. La temperatura ottimale di crescita è a 35-37°C. Alcune specie crescono stentatamente a 42°C ed a 30°C, nessuna a 25°C.

Per gli strisci da emocolture è preferita la colorazione con arancio di acridina al Gram. I microrganismi delle colture e delle biopsie si colorano in modo più evidente se si utilizza come colorante di contrasto la cabolfucsina. Il colorante di contrasto di Sandiford è preferibile al rosso neutro.

H. pylori presenta in modo caratteristico fino a sei flagelli polari dotati di guaina. *H. cinaedi* e *H. fennelliae* sono mobili per la presenza di un singolo flagello polare dotato di guaina.

Le specie *Helicobacter* sono ossidasi e catalasi-positivo tranne *Helicobacter canis*, che è catalasi negativo ma ossidasi-positivo. Nelle diverse specie la riduzione dei nitrati e la produzione di ureasi sono variabili.

Sulle piastre di agar sangue le colonie di *H. pylori* sono di solito piccole (1-2 mm) e convesse dopo 3-5 giorni. Le piastre di routine sono incubate per sette giorni e quelle dopo trattamento dei pazienti fino a dieci. Su agar sangue di cavallo al 5% le colonie sono molto piccole; la crescita migliora aggiungendo 10% di sangue. Dopo colorazione, *H. pylori* appare come un bastoncino Gram negativo a forma ricurva o a virgola, sono meno evidenti quelli a spirale od elicoidali. La positività delle reazioni ureasi, catalasi e ossidasi conferma il microrganismo come *H. pylori*. E' ippurato-negativo.

E' in aumento la resistenza di *H. pylori* a metronidazolo e claritromicina²⁻⁴. Le resistenze ad ampicillina e tetraciclina è rara.

Principi di Identificazione

Le colonie delle piastre di isolamento primario sono identificate dall'aspetto, colorazione Gram e prove biochimiche. Gli isolati possono essere inviati al Laboratorio di Riferimento per conferma dell'identificazione e tipizzazione.

Informazione Tecnica/Limitazioni

N/D

IN REVISIONE

1 Considerazioni sulla Sicurezza⁵⁻²¹

Fare riferimento alle attuali linee guida sulla sicurezza nella manipolazione di tutti i microrganismi documentati 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 *Helicobacter* segnalate come causa di infezione nell'uomo

Helicobacter pylori

Helicobacter cinaedi

Helicobacter fennelliae

Helicobacter canis

Helicobacter pollorum

3 Identificazione

3.1 Aspetto Microscopico

N/D

3.2 Terreno di Primo Isolamento

Piastra di agar sangue Columbia incubata in 5% di ossigeno e 5-10% di CO₂ per 7 giorni. Dopo trattamento terapeutico può essere richiesta incubazione fino a 10 giorni.

Piastra di agar selettivo *H. pylori* incubata in 5% di ossigeno e 5-10% di CO₂ per 7 giorni. Dopo trattamento terapeutico può essere richiesta incubazione fino a 10 giorni.

Per l'isolamento primario delle specie *Helicobacter* il Laboratorio di Riferimento (Laboratory of Enteric Pathogens, PHE, Colindale) raccomanda l'utilizzo di agar sangue Columbia al 10% con o senza supplemento DENT (vancomicina, trimethoprim, cefsoludina ed amfotericina) ed atmosfera microaerofila con 86% N₂, 4% O₂, 5% CO₂ e 5% H₂.

3.3 Aspetto delle Colonie

N/D

3.4 Procedure di Prova

Prove ossidasi e catalasi ([TP 26 - Oxidase Test](#) e [TP 8 – Catalase Test](#))

Le specie *Helicobacter* sono catalasi ed ossidasi positive

3.5 Identificazione Successiva

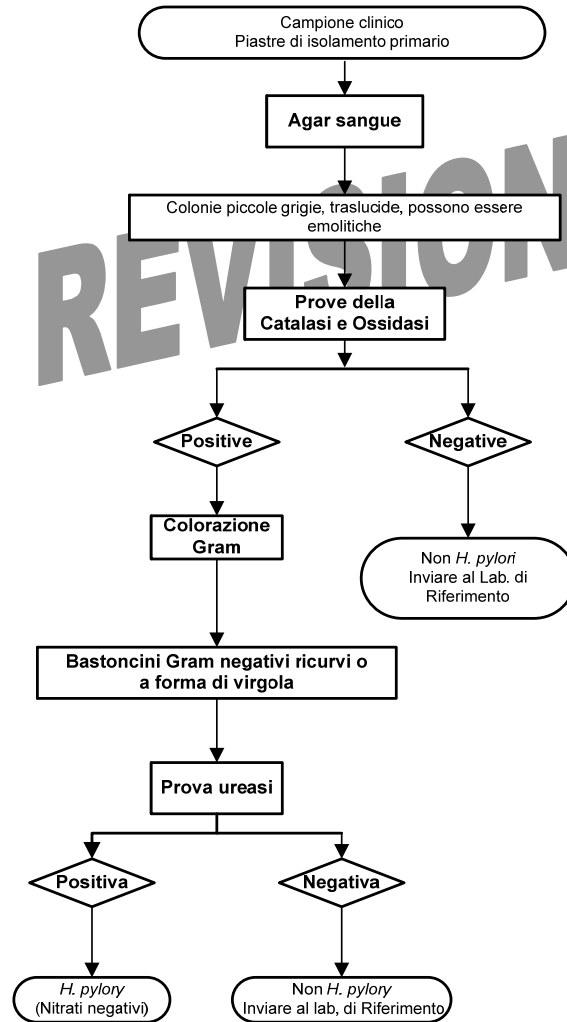
N/D

3.6 Conservazione e Invio

Se richiesto, purificare un isolato su un becco di clarino di agar nutriente per l'invio al Laboratorio di Riferimento.

IN REVISIONE

4 Identificazione di specie *Helicobacter*: Diagramma di Flusso



Il diagramma di Flusso è solo indicativo

Se clinicamente indicato, inviare gli isolati di specie sospette di *Helicobacter* al Laboratorio di Riferimento per identificazione e tipizzazione.

Se opportuno, contattare il Laboratorio di riferimento per richiedere il terreno di trasporto idoneo all'invio di biopsie e di isolati.

Refertazione

5.1 Identificazione Presuntiva

Se confermate le appropriate caratteristiche di crescita, aspetto delle colonie, colorazione Gram, e i risultati delle prove dell'ossidasi e catalasi.

5.2 Conferma dell'Identificazione

Dopo appropriati risultati dell'ureasi e, (se opportuno), della riduzione dei nitrati ed dell referto del Laboratorio di Riferimento.

5.3 Medico Microbiologo

In accordo ai protocolli locali, informare il medico microbiologo di tutte le specie presunte o confermate di *Helicobacter*

5.4 CCDC

Fare riferimento al Memorandum locale di Informazione.

5.5 Health Protection Agency²²

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

5.6 Gruppo Controllo Infezione

N/D

6 Invio

6.1 Laboratorio di Riferimento

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

Laboratory of Gastrointestinal Pathogens
 Gastrointestinal Infections Reference Unit
 Microbiology Services
 Public Health England
 61 Colindale Avenue
 London
 NW9 5EQ
 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>

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

7 Notifica al PHE^{22,23} o Equivalente²⁴⁻²⁷

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 di Human Immunodeficiency Virus (HIV) & Sexually Transmitted Infections (STIs), Healthcare Associated Infections (HCAs) and Creutzfeldt–Jakob disease (CJD) nella 'Notification Duties of Registered Medical Practitioners': e non nel 'Notification Duties of Diagnostic Laboratories'.

Esistono accordi diversi in Scozia^{24,25}, Galles²⁶ e Irlanda del Nord²⁷.

Bibliografia

1. Owen RJ. Helicobacter--species classification and identification. Br Med Bull 1998;54:17-30.
2. Jorgensen M, Daskalopoulos G, Warburton V, Mitchell HM, Hazell SL. Multiple strain colonization and metronidazole resistance in Helicobacter pylori-infected patients: identification from sequential and multiple biopsy specimens. Journal of Infectious Diseases 1996;174:631-5.
3. Glupczynski Y, Goutier S, Burette A. Rapid determination of the sensitivity of H Pylori to metronidazole. Italian J Gastroenterol 1991;23:89-90.
4. Teare L, Peters T, Saverymuttu S, Owen R, Tiwari I. Antibiotic resistance in Helicobacter pylori. Lancet 1999;353:242.
5. 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".
6. 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.
7. Health and Safety Executive. Safe use of pneumatic air tube transport systems for pathology specimens. 9/99.
8. Department for transport. Transport of Infectious Substances, 2011 Revision 5. 2011.
9. World Health Organization. Guidance on regulations for the Transport of Infectious Substances 2013-2014. 2012.
10. Home Office. Anti-terrorism, Crime and Security Act. 2001 (as amended).
11. Advisory Committee on Dangerous Pathogens. The Approved List of Biological Agents. Health and Safety Executive. 2013. p. 1-32
12. Advisory Committee on Dangerous Pathogens. Infections at work: Controlling the risks. Her Majesty's Stationery Office. 2003.
13. Advisory Committee on Dangerous Pathogens. Biological agents: Managing the risks in laboratories and healthcare premises. Health and Safety Executive. 2005.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Health and Safety Executive. Five Steps to Risk Assessment: A Step by Step Guide to a Safer and Healthier Workplace. HSE Books. 2002.

18. Health and Safety Executive. A Guide to Risk Assessment Requirements: Common Provisions in Health and Safety Law. HSE Books. 2002.
19. Health Services Advisory Committee. Safe Working and the Prevention of Infection in Clinical Laboratories and Similar Facilities. HSE Books. 2003.
20. British Standards Institution (BSI). BS EN12469 - Biotechnology - performance criteria for microbiological safety cabinets. 2000.
21. 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
22. Public Health England. Laboratory Reporting to Public Health England: A Guide for Diagnostic Laboratories. 2013. p. 1-37.
23. Department of Health. Health Protection Legislation (England) Guidance. 2010. p. 1-112.
24. Scottish Government. Public Health (Scotland) Act. 2008 (as amended).
25. Scottish Government. Public Health etc. (Scotland) Act 2008. Implementation of Part 2: Notifiable Diseases, Organisms and Health Risk States. 2009.
26. The Welsh Assembly Government. Health Protection Legislation (Wales) Guidance. 2010.
27. Home Office. Public Health Act (Northern Ireland) 1967 Chapter 36. 1967 (as amended).