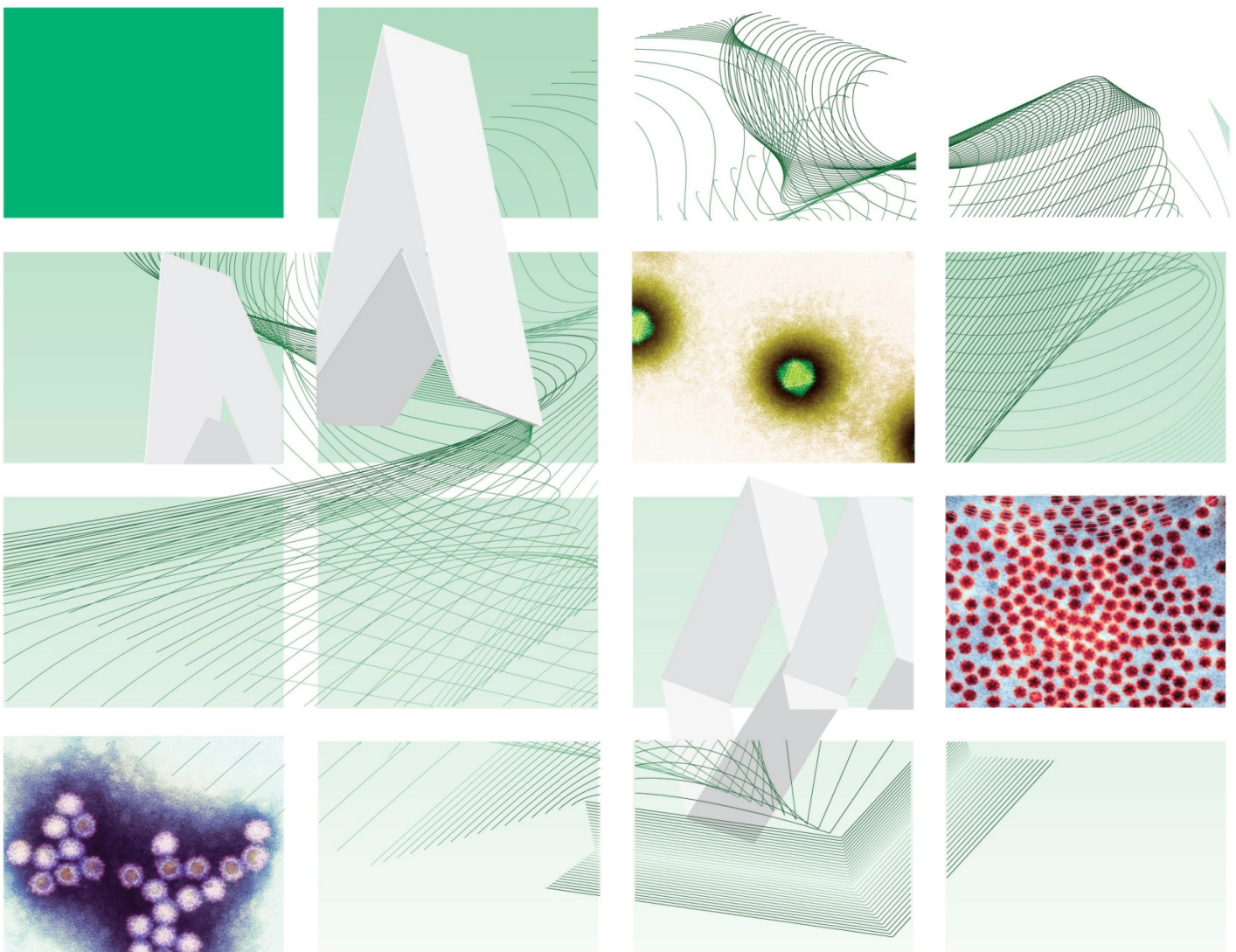




Ricerche Microbiologiche Standard del Regno Unito

Emoadsorbimento dei Virus



Emesso da Standards Unit, Microbiology Services, PHE

Virologia I V 45 | Emissione no: 2.2 | Data emissione 14.10.13 | Pagina 1 di 15

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 Division
Health Protection Agency
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
CONTENUTI.....	3
TABELLA MODIFICHE	4
RICERCHE MICROBIOLOGICHE STANDARD DEL REGNO UNITO: SCOPO E OBIETTIVO.....	5
SCOPO DEL DOCUMENTO	8
INTRODUZIONE.....	8
INFORMAZIONE TECNICA/LIMITAZIONI.....	8
1 CONSIDERAZIONI SULLA SICUREZZA	9
2 PRELIEVO DEL CAMPIONE	9
3 TRASPORTO E CONSERVAZIONE DEL CAMPIONE	9
4 STRUMENTAZIONE E REAGENTI.....	10
5 PROCESSO/PROCEDURA SUL CAMPIONE	10
6 ASSICURAZIONE DELLA QUALITA'	12
7 LIMITAZIONI	12
8 PROCEDURA DI REFERTAZIONE	12
9 NOTIFICA ALLA PHE O EQUIVALENTE.....	13
BIBLIOGRAFIA.....	14



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 documento controllato 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.	3/14.10.13
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/Frontespizio 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>La bibliografia degli standard di sicurezza è stata revisionata ed aggiornata.</p> <p>Il contenuto scientifico rimane invariato.</p>

Modifica No/Data.	2/02.11.11
Emissione eliminata. no	2
Emissione inserita no.	2.1
Sezione(i) interessate/Pagina no.	Modifica.
Documento intero .	Documento presentato in nuovo formato
Bibliografia	Bibliografia ii 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 test appropriati.
- 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 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 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 di sorveglianza della salute pubblica, e per le attività di ricerca e di sviluppo.

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/Partnershipshhttp>. 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. 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 di elevata qualità che possono essere verificate. Le SMI forniscono inoltre un punto di riferimento per lo sviluppo del metodo.

Le prestazioni delle 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. 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. 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 connesso 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. (2013). Haemadsorption of Viruses. UK Standards for Microbiology Investigations. V 45 Emissione 2.2. <http://www.hpa.org.uk/SMI/pdf>.

Scopo del Documento

Questa MSI descrive la procedura per l'esecuzione dell'emoadsorbimento dei virus.

Questa SMi deve essere usata congiuntamente con le altre.

Introduzione

Molti virus (influenza, parainfluenza, morbillo, parotite ed alcuni picornavirus) sono dotati di glicoproteine di superficie note come emoagglutinine (EA). Esse sono in grado di legare le cellule ematiche. Quando i virus si replicano nelle colture cellulari, le molecole delle EA compaiono sulla superficie delle cellule delle colture. Se si aggiungono emazie di una appropriata specie alle colture in cui il virus si sta replicando, queste aderiranno alle cellule – fenomeno noto come emoadsorbimento¹. La presenza di virus emoadsorbenti può pertanto essere rilevata alcuni giorni prima della comparsa dell'effetto citopatico. L'identificazione può essere confermata con metodi d'inibizione dell'emoagglutinazione, inibizione dell'emoadsorbimento, o attualmente, più semplicemente, con l'immunofluorescenza.

Questo documento non contiene riferimenti alle caratteristiche delle colture cellulari, descritti nella [V 39 - Procedure for the care and propagation of cell cultures for virus isolation](#).

Informazione tecnica/Limitazioni

N/D

1 Considerazioni sulla Sicurezza²⁻¹⁸

1.1 Prelievo del Campione^{2,3}

Contrassegnare in modo appropriato il rischio secondo le indicazioni locali.

1.2 Trasporto e Conservazione del Campione^{2,7}

E' essenziale il rispetto delle attuali regolamentazioni postali e del trasporto.

Può essere utilizzato un appropriato terreno di trasporto del virus ed il campione deve essere inserito in un sacchetto di plastica chiuso, separato dal modulo di richiesta.

1.3 Procedura sul Campione^{2,18}

Le procedure di laboratorio che comportano l'insorgenza di aerosol infettivi devono essere condotte in una cabina microbiologica di sicurezza di classe 1 (CMS).

E' strettamente raccomandato di calzare guanti monouso per l'inoculo dei campioni o la manipolazione delle colture cellulari.

2 Prelievo del Campione

2.1 Tipo di Campioni

Campioni respiratori.

2.2 Tempo Ottimale di Prelievo del Campione

I campioni respiratori sono quelli più frequenti e devono essere prelevati nelle fasi più precoci dopo e non oltre il quinto giorno dall'esordio dei sintomi. Tutti i campioni devono essere prelevati prima della somministrazione di anti-virali.

La possibilità di isolamento del virus nei campioni clinici dipende dalla qualità del materiale ricevuto per l'inoculo. Molti virus sono sensibili a disidratazione, condizioni di pH sfavorevoli e variazioni dell'osmolarità. Per questi motivi i campioni devono essere inseriti in un appropriato terreno di trasporto immediatamente dopo il prelievo. Per escludere altri microrganismi patogeni possono essere richiesti campioni duplicati.

2.3 Tipo di Campione Appropriato Metodo di Prelievo

N/D

2.4 Quantita' Adeguata ed Appropriato Numero di cCampioni

N/D

3 Trasporto e Conservazione del Campione^{2,3}

3.1 Tempo fra Prelievo del Campione e Procedura

I campioni devono essere trasportati in laboratorio ed immediatamente processati. In caso di ritardi, devono essere refrigerarli prima dell'invio in laboratorio. In caso di ritardato dell'inizio della procedura analitica, conservare a 4°C; se il ritardo supera le 24 ore, il materiale deve essere

conservato a -70°C e scongelato prima della procedura. Devono essere evitati congelamenti e scongelamenti ripetuti.

3.2 Accorgimenti Particolari per Ridurre il Deterioramento

N/D

4 Strumentazione e Reagenti

4.1 Strumentazione

- Pipette sterili

4.2 Reagenti

- I globuli rossi di cavia (GRC) sono conservati a $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ in tampone di trasporto. Le emazie scadono dopo dieci giorni dal prelievo e devono essere scartate con i rifiuti da autoclavare.
- Preparare un tampone fosfato sterile a 10X e diluire poi alla concentrazione normale utilizzando acqua distillata sterile filtrata. Conservare a $2^{\circ} - 8^{\circ}\text{C}$.
- Terreno di mantenimento della coltura privo di antibiotici.
- Controllo positivo del virus (virus parainfluenza) in provetta con linea cellulare PLC/PRF/5. utilizzata invece delle cellule di Rene di Scimmia Rhesus (RMK – Rhesus Monkey Kidney, che, per motivi etici, non sono più disponibili nel Regno Unito dal mese di Aprile 2006) o cellule di rene di cane Madin Darby (MDCK – Madin Darby cells kidney).
- Una provetta non seminata di cellule del lotto d'uso corrente PLC/PRF/5 o con cellule Madin darby dog kidney rappresenta il controllo negativo

5 Processo/Procedura sul campione^{2,3}

5.1 Selezione della Prova

N/D

5.2 Coltura e Ricerca

Preparazione dei GR¹⁹

- Trasferire i GR in una provetta conica da centrifuga di 15 mL. Centrifugare per cinque minuti a $500\times g$. Aspirare il sopranatante ed il Buffy coat.
- Sospendere di nuovo i GR in PBS freddo ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Lavare in PBS freddo fino a sopranatante limpido (due o tre volte).
- Aspirare il PBS dopo l'ultimo lavaggio. Determinare il volume residuo delle cellule utilizzando provette da centrifuga graduate. Aggiungere la quantità di PBS necessaria ad ottenere una sospensione cellulare del 10%.
- L'emoadsorbimento è eseguito con una sospensione di GR a 0.4%, preparata con terreno di mantenimento cellulare.

Eموادسorbimento¹⁹

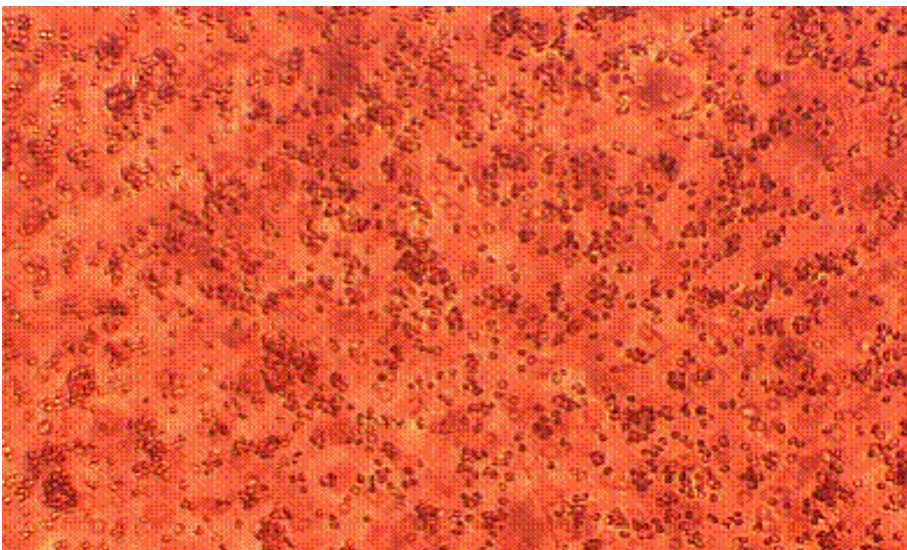
- Calzare i guanti durante le procedure e lavorare in cabina di sicurezza di Classe I o II.
- Aspirare il liquido di conservazione dalla provetta del campione del paziente e da quelle dei controlli da saggiare in modo per renderli disponibili sul monostrato cellulare.
- Aggiungere 0.2 mL della sospensione 0,4% di GR ad ogni provetta. Fare attenzione ed evitare contaminazione crociata fra le provette. Devono infine essere saggiati il controllo positivo e negativo.
- Scuotere gentilmente il porta-provette per ottenere il contatto della sospensione con il monostrato cellulare. Trasferire il porta-provette a 4°C per trenta minuti. Le provette devono stazionare in posizione orizzontale in modo che la sospensione dei globuli rossi ricopra il monostrato cellulare.
- Dopo l'incubazione, capovolgere rapidamente le provette per rimuovere i GR sedimentati sullo strato cellulare.
- Esaminare la provetta di coltura cellulare con microscopio a 4x per la ricerca di GR adesi al monostrato. Leggere le provette subito dopo la loro rimozione dal frigorifero.
- Allontanare la sospensione di GR. Lavare con PBS ed aggiungere terreno di mantenimento per l'incubazione successiva.

5.3 Identificazione

Negativa – Assenza di emoadsorbimento di GR e di emoagglutinazione delle cellule nel terreno liquido. I GR fluttuano liberamente nel terreno..

Positiva – Eموادسorbimento dei GR sulle cellule infette o nel terreno liquido di coltura. La tipizzazione del virus deve essere eseguita con IF.

Fotografia di emoadsorbimento da virus influenzale su cellule primarie di rene di scimmia.



Fotografia gentilmente concessa dal Dr Ken Mutton

6 Assicurazione della Qualità^{20,21}

Consultare [Q 2 – Quality Assurance in the Diagnostic Virology and Serology Laboratory](#).

6.1 Valutazione della Preparazione

Deve essere istituito un sistema di qualità per garantire una valutazione della qualità interna ed esterna e che le procedure del controllo di qualità sono mantenute.

E' essenziale che i laboratori siano dotati di un'adeguata validazione dei metodi, della strumentazione e delle procedure analitiche proprie o commerciali, dimostrando che queste sono idonee agli scopi

6.2 Assicurazione della Qualità Interna ed Esterna

N/D

7 Limitazioni

L'esito favorevole dell'isolamento dei microrganismi dipende da: corretto prelievo, trasporto, conservazione e procedura analitica del campione; dalla qualità, numero delle linee cellulari utilizzate, adeguate condizioni per le colture e dalla disponibilità di sufficiente/appropriata documentazione clinica.

Devono essere utilizzate solo linee cellulari note per la loro sensibilità ai virus respiratori e questa caratteristica deve essere verificata sulle forniture ed a intervalli regolari. Le cellule prelevate dall'idrogeno liquido devono essere verificate prima del loro utilizzo.

La procedura(e) di questo documento aiuta a descrivere standard microbiologici di buona qualità per specifici tipi di campioni. Possono essere richieste altre procedure ed è essenziale l'interpretazione dei risultati da parte di personale qualificato. Prendere nota, per cortesia, che la conoscenza delle malattie infettive si aggiorna costantemente e sebbene questa MSI sia regolarmente riveduta, potrebbe non includere patogeni emergenti.

8 Procedure di Refertazione

8.1 Refertazione

Colture negative devono essere refertate come "Virus non isolato"

Le colture positive devono essere refertate come "Isolato virus emoadsorbente"

Se si procede ad altri accertamenti, deve essere emesso un referto che notifica l'attesa di altri risultati. Questo è il caso di tutti i pazienti con virus influenzali e parainfluenzali che richiedono la conferma della prova di adsorbimento e la tipizzazione e sottotipizzazione del virus.

8.2 Tempo di Refertazione

L'identificazione di un virus emoadsorbente deve essere eseguita il più presto possibile e consentire la refertazione dell'identificazione virale di una coltura positiva entro un giorno lavorativo dal primo riscontro della prova di emoadsorbimento positiva. Quando l'identificazione non è disponibile o si verificano ritardi, deve essere emesso un referto con la dizione "Isolamento in

coltura cellulare di virus emoagglutinante. Seguirà identificazione". I clinici, informati per telefono, dovrebbero procedere ad una discussione di verifica per l'identificazione presuntiva del virus.

9 Notifica alla PHEA^{22, 23} o Equivalente²⁴⁻²⁷

Le Norme di Denuncia della Health Protection Agency del 2010 richiedono ai laboratori diagnostici di comunicare alla Public Health England (PHE) l'identificazione degli 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 possono essere notificati il più presto possibile oralmente, si raccomanda entro 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 il locale PHE Health Protection Team.. 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 NHS segnala spontaneamente alla PHE gran parte delle diagnosi di laboratorio sostenute da agenti causali e molti PHE Health Protection Team 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'

In Scozia^{24,25} e Galles²⁶ e Irlanda del Nord²⁷ sono vigenti altre disposizioni.

Bibliografia

1. Koneman EW, Allen S D, Janda W M, Schreckenberger P C, Winn W J, editors. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1997. p. 1241
2. 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".
3. 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.
4. Health and Safety Executive. Safe use of pneumatic air tube transport systems for pathology specimens. 9/99.
5. Department for transport. Transport of Infectious Substances, 2011 Revision 5. 2011.
6. World Health Organization. Guidance on regulations for the Transport of Infectious Substances 2013-2014. 2012.
7. Home Office. Anti-terrorism, Crime and Security Act. 2001 (as amended).
8. Advisory Committee on Dangerous Pathogens. The Approved List of Biological Agents. Health and Safety Executive. 2013. p. 1-32
9. Advisory Committee on Dangerous Pathogens. Infections at work: Controlling the risks. Her Majesty's Stationery Office. 2003.
10. Advisory Committee on Dangerous Pathogens. Biological agents: Managing the risks in laboratories and healthcare premises. Health and Safety Executive. 2005.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Health and Safety Executive. Five Steps to Risk Assessment: A Step by Step Guide to a Safer and Healthier Workplace. HSE Books. 2002.
15. Health and Safety Executive. A Guide to Risk Assessment Requirements: Common Provisions in Health and Safety Law. HSE Books. 2002.
16. Health Services Advisory Committee. Safe Working and the Prevention of Infection in Clinical Laboratories and Similar Facilities. HSE Books. 2003.
17. British Standards Institution (BSI). BS EN12469 - Biotechnology - performance criteria for microbiological safety cabinets. 2000.

18. 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
19. Cann AJ, editor. Virus Culture A Practical Approach. Oxford: Oxford University Press; 1999. p. 54-5
20. Snell JJS, Brown DFJ, Roberts C, editors. Quality Assurance Principles and Practice in the Microbiology Laboratory. London: Public Health Laboratory Service; 1999. p. 147-8
21. Clinical Pathology Accreditation (UK) Ltd. Standards for the Medical Laboratory. Clinical Pathology Accreditation (UK) Ltd. Sheffield: 2004. p. 1-56.
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).