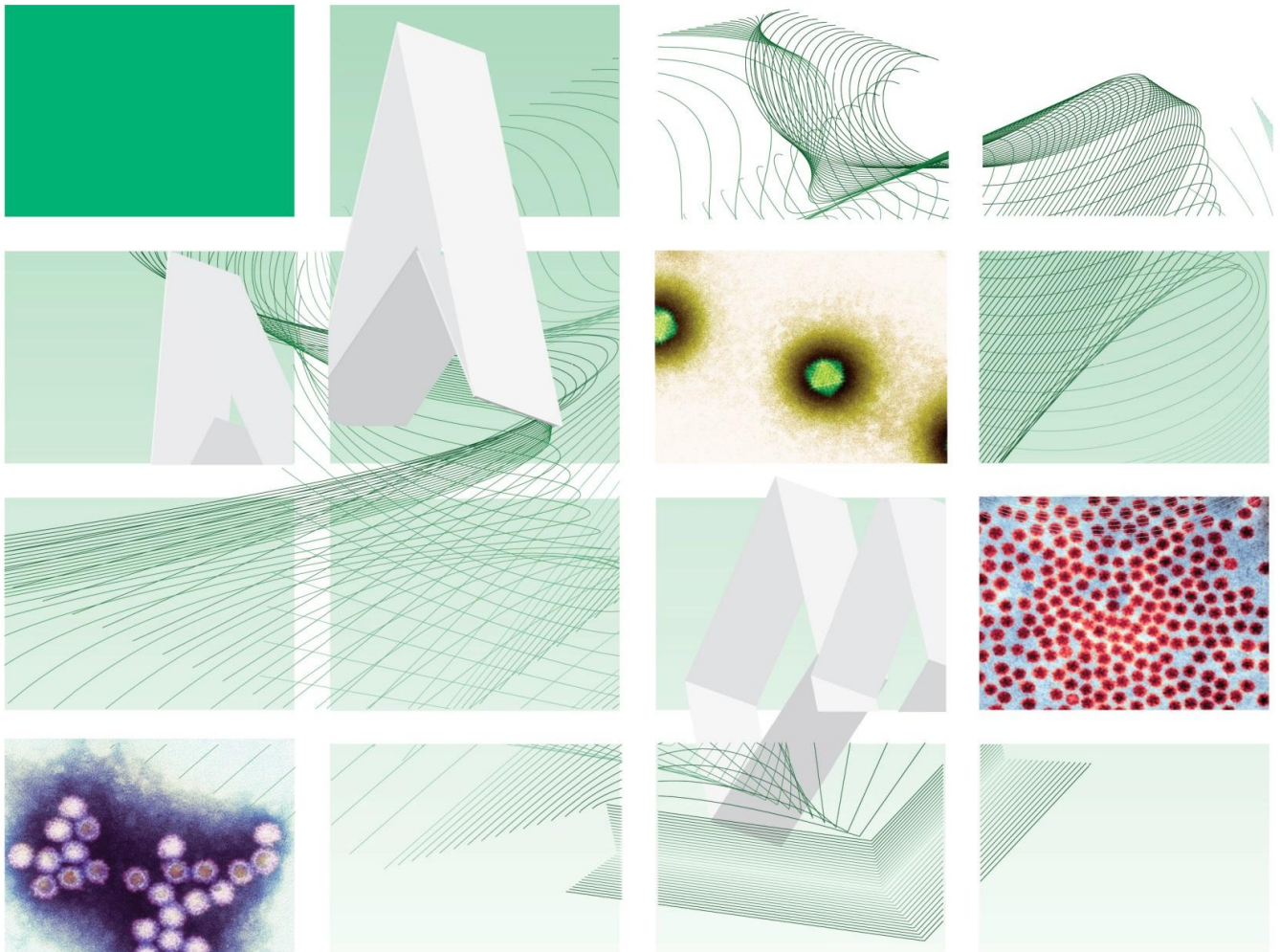




Ricerche Microbiologiche Standard del Regno Unito

Screening e monitoraggio per infezione da epatite E



"NICE has renewed accreditation of the process used by **Public Health England (PHE)** to produce **UK Standards for Microbiology Investigations**. The renewed accreditation is valid until **30 June 2021** and applies to guidance produced using the processes described in **UK standards for microbiology investigations (UKSMIs) Development process, S9365', 2016**. The original accreditation term began in **July 2011**."

Emesso da Standards Unit, Microbiology Services, PHE

Virologia | V 53 | Emissione no: 1 | Data emissione: 12 .11.18 | Pagina: 1 di 29

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 <https://www.gov.uk/uk-standards-for-microbiology-investigations-smi-quality-and-consistency-in-clinical-laboratories> Le SMI sono sviluppate, revisionate e controllate da diversi gruppi di lavoro che sono supervisionati da un comitato direttivo (consultare: <https://www.gov.uk/government/groups/standards-for-microbiology-investigations-steering-committee>).

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
National Infection Service
Public Health England
61 Colindale Avenue
London NW9 5EQ

E-mail: standards@phe.gov.uk

Website: <https://www.gov.uk/uk-standards-for-microbiology-investigations-smi-quality-and-consistency-in-clinical-laboratories> <http://www.hpa.org.uk/SMI>

Numero di accesso alle pubblicazioni PHE: 2015261

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



I loghi sono aggiornati al momento della pubblicazione

Contenuti

Ringraziamenti	2
Tabella delle modifiche	4
SMI UK: scopo e obiettivo	5
Scopo del documento.....	8
Introduzione.....	9
1 Considerazioni sulla sicurezza.....	13
2 Trasporto, conservazione e mantenimento del campione.....	13
Gestione delle salute pubblica	13
Infezione da HEV nell'immunocompetente - Screening con HEV IgM e IgG	14
Infezione da HEV nell'immunocompetente - Screening con HEV IgM	15
HEV infection nell'immunocompromesso.....	17
Monitoraggio di HEV durante la terapia antivirale per infezione persistente da HEV....	19
Commenti al referto	21
Notifica alla PHE o equivalente.....	25
Bibliografia	26



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.	-/12.11.18
Emissione eliminata. no	-
Emissione inserita no.	1
Data anticipata prossima revisione	12.11.21
Sezione(i) interessate	Modifiche

*Le revisioni possono essere protratte fino a cinque anni in funzione delle risorse disponibili

SMI RU[#] :Scopo e Obiettivo

Utilizzatori delle SMI del RU

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. I documenti 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 standardizzazione del processo diagnostico conseguente all'adozione delle SMI consente di garantire in tutto il Regno Unito strategie d'indagine equivalenti nei diversi laboratori che è una condizione essenziale per interventi di sorveglianza della salute pubblica, e per le attività di ricerca e di sviluppo.

Coinvolgimento delle organizzazioni professionali

Lo sviluppo delle SMI è condotto in condizione paritaria da PHE, NHS, Royal College of Pathologists e organizzazioni professionali. L'elenco delle organizzazioni partecipanti può essere trovato su sito <https://www.gov.uk/uk-standards-for-microbiology-investigations-smi-quality-and-consistency-in-clinical-laboratories>. L'inclusione del logo di un'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 partecipanti non sono necessariamente quelle espresse da tutta l'organizzazione che essi rappresentano. I rappresentanti agiscono da tramite con funzione di collegamento bi-direzionale per informazione e dialogo. Le attività di rappresentanza sono ricercate tramite un processo di consultazione. Le SMI sono sviluppate, revisionate e aggiornate tramite un ampio processo di consultazione.

Assicurazione della qualità

La NHS Evidence ha accreditato la procedura usata dai SMI Working Groups per produrre le SMI. L'accREDITAMENTO è applicabile a tutte le linee guida emesse dall'Ottobre 2009. La procedura per lo sviluppo delle SMI è certificata dalla ISO 9001:2008. Le SMI rappresentano

[#] 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.

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 rappresentano gli standard minimi di attività, e neppure il più alto livello di complesse indagini di laboratorio. 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. Le prestazioni della SMI dipendono da 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 che i risultati siano 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 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 soggetto agli obiettivi PHE di Uguaglianza <https://www.gov.uk/government/organisations/public-health-england/about/equality-and-diversity>.

I Gruppi di Lavoro SMI del RU 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, la 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 ad una SMI del RU da un utente finale per uso locale, deve essere chiaro dove nel documento queste sono state apportate e da chi e riconosciuto che la PHE e le organizzazioni partner non devono essere coinvolte da responsabilità per tali modifiche. Per maggiore chiarezza, dal momento che le SMI del Regno Unito sono state sviluppate per l'applicazione nel Regno Unito, qualsiasi applicazione al di fuori del Regno Unito è a rischio dell'utente.

Le conoscenze di base e la tassonomia microbica per la SMI del RU sono le più complete possibili, al momento della pubblicazione. Eventuali omissioni e nuove informazioni saranno considerate nel corso della revisione successiva. 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.

Le SMI sono assoggettate a diritti d'autore Crown che dovrebbero essere riconosciuti ove appropriato

Citazione suggerita per questo documento

Public Health England. (2018). Screening and monitoring for hepatitis E infection. UK Standards for Microbiology Investigations. V 53 Emissione 1. <https://www.gov.uk/uk-standards-for-microbiology-investigations-smi-quality-and-consistency-in-clinical-laboratories>

Scopo del documento

Tipo di campione

Sangue intero, plasma, siero, feci

Questa SMI del Regno Unito riguarda lo screening di campioni di sangue, plasma e siero per l'epatite E utilizzando lo screening immunoenzimatico (EIA) degli anticorpi HEV. Questo documento comprende anche l'uso di test di Amplificazione degli Acidi Nucleici (NAAT) per il rilevamento di HEV RNA in campioni di plasma, siero e feci per la conferma dei risultati sierologici dell'HEV, lo screening nel paziente immunocompromesso e il monitoraggio della risposta al trattamento. Per informazioni sul trattamento consultare l'Associazione europea per lo studio del fegato (EASL) e per informazioni sui pazienti sottoposti a trapianto consultare la guida del Comitato Consultivo sulla Sicurezza del Sangue, dei Tessuti e degli Organi (SABTO).

Questa SMI del Regno Unito dovrebbe essere utilizzata in combinazione con altre SMI del RU.

Definizioni

Per tutti i test antigene, anticorpo e NAAT si applicano le seguenti definizioni:

Durante il processo di test

Reattivo - Risultato positivo della fase iniziale interna in attesa di conferma

Non reattivo - Risultato negativo della fase iniziale interna

Equivoco - il risultato è all'interno della zona grigia segnalata dal produttore. Sono necessari ulteriori test.

Il termine "equivoco" può essere diverso per varie piattaforme, ad esempio "indeterminato".

Fase di refertazione

Questi termini sono usati per relazioni finali o preliminari.

Rilevato - Risultato confermato reattivo in fase di refertazione.

Non rilevato - Risultato non reattivo in fase di refertazione.

Indeterminato - Risultato reattivo che non può essere confermato.

Inibito - Il termine "inibito" può essere diverso per varie piattaforme, ad esempio "non valido".

Introduzione

Il virus dell'epatite E (HEV) è sempre di più comune riscontro nel Regno Unito con un massimo valutato di 100.000 infezioni che si verificano ogni anno in Inghilterra, delle quali una minoranza, meno dell'1%, è associata a malattia clinicamente evidente^{1,2}.

L'HEV causa un'infezione acuta, che può essere associata a epatite clinica e può anche provocare un'infezione persistente negli ospiti immunodepressi. I sintomi dell'HEV comprendono ittero, urine scure e feci chiare e possono essere accompagnati da stanchezza, febbre, nausea, vomito, dolore addominale e perdita di appetito

(<https://www.gov.uk/government/publications/hepatitis-e-symptoms-transmission-prevention-treatment/hepatitis-e-symptoms-transmission-treatment-and-prevention>). Si è verificato anno per anno un aumento del numero dei casi dal 2010 e l'HEV è attualmente la causa più frequente di epatite virale acuta in Inghilterra¹. Le infezioni acquisite nella popolazione locale sono state collegate al consumo di prodotti a base di carne di maiale e la dieta rimane la principale via di acquisizione di HEV autoctona¹.

Sono noti quattro principali genotipi HEV, G1-G4, che infettano l'uomo^{3,4}. L'analisi sequenziale e filogenetica mostra che il virus del genotipo 3 è associato alle infezioni indigene nel Regno Unito. Un certo numero di infezioni G1 (e raramente G4) sono importate nel Regno Unito ogni anno in seguito a viaggi in un'area ad alta incidenza. I virus G1 (e G2) possono causare gravi malattie in gravidanza, HEV G3 no^{5,6}.

È importante considerare l'epatite E come una potenziale causa di epatite virale nella fase iniziale della valutazione del paziente, cioè come parte di uno screening iniziale dell'epatite virale acuta e come causa di aumento delle transaminasi nell'ospite immunodepresso. L'HEV è anche una causa sottostimata di manifestazioni neurologiche tra cui la neurite brachiale e la neuropatia periferica⁷⁻⁹.

Diagnosi di Laboratorio

L'esordio clinico dell' infezione sintomatica acuta da epatite E non può essere differenziata da qualsiasi altra epatite virale. Sebbene le caratteristiche epidemiologiche possano suggerire l'infezione da HEV in alcuni casi, i test di laboratorio devono sempre essere eseguiti per confermare qualsiasi diagnosi clinica.

Il test dell'epatite E deve essere eseguito come parte di uno screening iniziale dell'epatite nell'indagine sull'epatite acuta clinica associata all'epatite A, B e C⁷. Potrebbe anche essere utile eseguire la sierologia per l'infezione da CMV ed EBV. Possono essere presi in considerazione l'uso dei risultati della alanina transaminasi (ALT) per limitare il numero di pazienti immunocompetenti saggiati (es. screening per infezione da HEV su pazienti con ALT ≥ 100 UI / L), sebbene in molte infezioni, come nei donatori di sangue, il rialzo delle ALT può essere lieve o addirittura assente¹⁰. PHE consiglia che chiunque con epatite clinica inspiegabile, indipendentemente dalla cronologia del viaggio, sia controllato per HEV.

HEV infezione sintomatica e non nell'immunocompetente

La sierologia supportata dal rilevamento dell'acido nucleico virale è il modo principale con cui l'epatite E viene diagnosticata nei pazienti immunocompetenti. L'infezione asintomatica da HEV è ricercata nei donatori di sangue, tessuti e organi mediante il solo test dell'acido nucleico. Le proteine capsidiche ricombinanti sono utilizzate in saggi con formati diversi per il rilevamento di anticorpi anti-HEV¹¹. Sebbene siano noti quattro genotipi umani di HEV, essi

inducono reazioni anticorpali molto simili e sembrano rappresentare un singolo sierotipo¹²⁻¹⁵. Per le infezioni sintomatiche, la risposta sierologica diventa rilevabile poco prima del massimo danno epatico, potenzialmente coincidente con l'insorgenza dei sintomi. Le IgM anti-HEV precedono il rilevamento delle IgG e di solito sono di breve durata ma possono rimanere rilevabili a livelli decrescenti per diversi mesi e possono persistere per periodi prolungati in un ridotto numero di soggetti. Il loro significato non è noto¹³.

Gli anticorpi IgG appaiono poco dopo le IgM e la loro reattività IgG aumenta rapidamente durante la guarigione. La reattività ad alto livello per IgG anti-HEV con IgM a basso titolo o negative è osservata in campioni prelevati dopo la clearance virale e in seguito a scomparsa dell'ittero nei pazienti sintomatici. Nella maggior parte dei pazienti guariti dall'infezione da HEV la risposta alle IgG può persistere per diversi anni e può durare per tutta la vita¹⁶.

La valutazione diagnostica di laboratorio può essere complessa tenendo conto della variabilità delle risposte immunitarie naturali e delle prestazioni del test. Un caso acuto di infezione da epatite E con o senza sintomatologia è meglio definito con un campione di siero o plasma HEV RNA positivo e concomitante reattività IgM e IgG anti-HEV¹⁷. Altre combinazioni di risultati di IgG e IgM possono essere interpretate al meglio in base ai livelli di titolo / reattività anticorpale, ma la reattività IgM da sola non è sicura. La non sierconversione anticorpale IgG in un paziente precedentemente sieroreattivo per IgM conferma la non specificità della reattività IgM iniziale¹⁷. La durata della viremia nel paziente immunocompetente è dell'ordine di otto settimane¹⁷. In un paziente che presenta l'epatite E, la viremia e l'antigenemia plasmatica diminuiscono rapidamente nel periodo di convalescenza e non è raro che non si riesca a rilevare l'RNA HEV in campioni di plasma prelevati poche settimane dopo l'inizio dell'ittero dell'epatite.

Infezione da HEV negli immunocompromessi

I test per l'HEV possono anche essere considerati come parte dell'indagine iniziale sull'innalzamento inspiegabile delle transaminasi plasmatiche (ad es. ALT) in individui immunocompromessi e in soggetti con manifestazioni neurologiche acute coerenti con l'infezione da epatite E¹⁸. Per i pazienti immunocompromessi, che possono avere una risposta anticorpale ritardata o assente, è essenziale lo screening per la viremia da HEV con RNA con NAAT¹⁷.

La rilevazione della viremia da HEV senza anticorpi HEV rilevabili in presenza di ALT anormale potrebbe non corrispondere a un'infezione acuta da HEV, ma potrebbe essere il risultato di un'infezione persistente precedentemente non diagnosticata in un paziente immunosoppresso¹⁹.

In quei pazienti che sono immunocompromessi o per infezioni coincidenti (per esempio HIV) e diatesi immunitarie (perdita della funzione immunitaria per una varietà di malattie sistemiche) o dopo trapianto o chemioterapia (trapianti di organi solidi, trapianti di cellule staminali ed ematologiche-oncologiche) o terapia immunosoppressiva sistemica (infiammazione intestinale, renale / vascolare e artrite), le prime fasi dell'infezione possono essere asintomatiche. Nel paziente immunosoppresso, la replicazione del virus può persistere per mesi o anni in assenza di sviluppo di marcatori sierologici; questo può accadere con poco aumento delle transaminasi seriche. L'elevazione minima di LFT (elevati enzimi epatici) può essere un marcatore aggiunto per rilevare l'infezione persistente da HEV e un indicatore per eseguire il test di viremia in pazienti immunocompromessi¹⁷. Più della metà di tutte le infezioni acute inizialmente diagnosticate negli immunocompromessi possono risolversi spontaneamente. Quando questa clearance si manifesta, con un recupero immunitario, ad esempio durante la remissione ematologica, può spesso essere associata a sierconversione,

talvolta presentandosi come guarigione dell'epatite. Le infezioni, che non si risolvono, possono persistere per anni con o senza anticorpi.

Per questo motivo si raccomanda di prelevare un campione di controllo quattro settimane dopo il primo rilevamento di viremia da HEV in un paziente immunocompromesso e saggiato sia per anticorpi che per viremia. Ciò confermerà il risultato iniziale e aiuterà a distinguere tra un'infezione acuta in risoluzione (forse con sierconversione) e una possibile infezione persistente se i livelli della carica virale sono mantenuti. Dove esiste l'opportunità, i precedenti campioni archiviati possono essere utilizzati per indagare sulla potenziale persistenza e i risultati possono informare sulla durata dell'infezione.

Nel monitoraggio dei livelli di HEV RNA durante la terapia antivirale di infezione cronica da HEV persistente, si raccomanda di eseguire test mensili di HEV RNA su feci e plasma. L'RNA HEV è rilevabile nelle feci molto tempo prima della viremia e per circa quattro settimane dopo la clearance della viremia rilevabile. Sono note segnalazioni di una prolungata diffusione fecale del virus. Le infezioni in pazienti con persistente eliminazione di virus rilevabile a livello delle feci al termine del trattamento antivirale sono molto probabilmente soggette a recidiva virale e si raccomanda di continuare la terapia fino a quando due campioni di feci sequenziali prelevati a distanza di quattro settimane non presentano virus rilevabili^{20,21}.

I test commerciali per HEV RNA non possono essere validati per tutti i tipi di campioni sopra elencati. Le raccomandazioni dei produttori devono essere seguite e tutti i kit devono essere verificati e ritenuti idonei allo scopo prima dell'uso.

Infezione persistente da epatite²²

L'infezione persistente da epatite E può causare malattia epatica cronica e fibrosi e cirrosi epatica rapidamente progressiva con morte a causa di malattia epatica scompensata. La persistenza è definita come viremia rilevabile per almeno 3 mesi. La persistenza di una carica virale invariata per più di un mese suggerisce che sarà molto probabile un'infezione persistente. I risultati provenienti dal settore dei trapianti hanno dimostrato che una riduzione dei livelli di soppressione immunitaria hanno portato alla clearance virale nel 30% dei casi²³⁻²⁵. La clearance in questo settore è solitamente associata alla sierconversione e frequentemente a un rialzo delle transaminasi.

Nei pazienti con infezione persistente da HEV il trattamento è di solito una monoterapia con ribavirina, sebbene il suo utilizzo sia privo di licenza. Una rapida riduzione della carica virale durante la prima settimana di terapia può indicare una maggiore probabilità di sviluppare una risposta virale consistente (SVR)²⁶. Anche il trattamento antivirale con interferone pegilato e / o ribavirina è stato usato con successo per trattare infezioni persistenti da HEV in cui l'alterazione della soppressione immunitaria è stata impossibile o inefficace²³⁻²⁵.

Conferma della clearance virale

È importante confermare la clearance virale nei campioni di feci prima di interrompere il trattamento antivirale. Infezioni in pazienti con eliminazione virale nelle feci continua rilevabile alla fine del trattamento sono suscettibili di recrudescenza ed è consigliabile continuare la terapia fino a quando in due campioni di feci sequenziali a distanza di un mese i virus non sono rilevabili. Questo conferma la fine della risposta al trattamento (ETR). Una percentuale significativa di pazienti che raggiungono la clearance ETR subirà una recrudescenza virale dell'infezione originale, confermabile dalla filogenesi virale, solitamente associata a un ritorno del rialzo delle ALT. Per questo motivo si raccomanda di ripetere il test per la viremia a 6 mesi o prima in qualsiasi momento dove si verifichi di un innalzamento delle transaminasi, al fine di confermare una risposta virologica standard (SVR) per la clearance virale.

Infezione da HEV in gravidanza

Nei casi di donne in gravidanza che sono state accertate essere infette da HEV, in particolare in quelle che hanno viaggiato all'estero durante il periodo di incubazione, si raccomanda che i campioni siano inviati ad un laboratorio di riferimento per la genotipizzazione. Vi è un aumentato rischio di malattie più gravi in quelle con infezione da genotipo 1 (G1). Il Genotipo G3 è il virus dominante nel Regno Unito e non ci sono prove che suggeriscano che le infezioni da G3 siano associate a gravi esiti in gravidanza^{1,7}.

Informazione tecnica/limitazioni

Limitazioni delle SMI UK²⁷⁻²⁸

Le raccomandazioni formulate nelle SMI del RU sono basate su prove (ad esempio sensibilità e specificità), se disponibili, opinioni degli esperti e pragmatismo, tenendo in considerazione anche delle risorse disponibili. I laboratori dovranno tenere in considerazione le esigenze locali e intraprendere ricerche aggiuntive, se appropriato. Prima del loro uso, i laboratori devono assicurare che tutti i saggi commerciali e in-house sono stati validati e che sono idonei allo scopo.

Contenitore dei campioni Specimen containers^{27,28}

Le SMI usano il termine "contenitore CE a impermeabile a chiusura ermetica" per descrivere quelli contrassegnati con la marchiatura CE per la raccolta e il trasporto dei campioni clinici. I requisiti per i contenitori dei campioni sono riportati nella Direttiva UE per i Dispositivi Sanitari Diagnostici in vitro (98/79/CE allegato 1 B 2.1) in cui si stabilisce: "La progettazione deve consentire un'agevole manipolazione e, se necessario, ridurre per quanto possibile la contaminazione dei, e perdite dal dispositivo durante l'uso e, nel caso di recipienti per campioni, il rischio di contaminazione degli stessi. Le procedure di fabbricazione devono essere adatte a questi scopi".

1 Considerazioni sulla sicurezza²⁷⁻⁴⁴

1.1 Prelievo, trasporto e conservazione del campione^{27-32,45}

Usare tecnica asettica.

Raccogliere campioni adeguati e appropriati in appositi contenitori impermeabili con marchiatura CE e trasportarli in sacchetti di plastica sigillati.

E' essenziale la conformità alle normative postali, di trasporto e di conservazione .

1.2 Procedura sul campione

Le procedure di laboratorio che danno origine a aerosol infettivi devono essere condotte in cabina microbiologica di sicurezza³⁵.

Fare riferimento alle linee guida attuali sulla manipolazione sicura di tutti i microrganismi documentati in questa SMI del Regno Unito.

La linea guida precedentemente esplicitata dovrebbe essere integrata con la COSHH locale e le valutazioni del rischio

2 Trasporto , conservazione e mantenimento del campione^{27,28}

2.1 Trasporto, conservazione e mantenimento del campione

I campioni devono essere trasportati ed processati il più presto possibile⁴⁶

Se il trattamento è ritardato, la refrigerazione è preferibile allo conservazione a temperatura ambiente⁴⁶ e dovrebbero essere conservati secondo le istruzioni del produttore

I campioni devono essere conservati in conformità con le linee guida del Royal College of Pathologists 'The retention and storage of pathological records and specimens'⁴⁷ .

Gestione salute pubblica

Per informazioni sulla notifica a PHE (o equivalente nelle amministrazioni decentrate) fare riferimento a pagina 16.

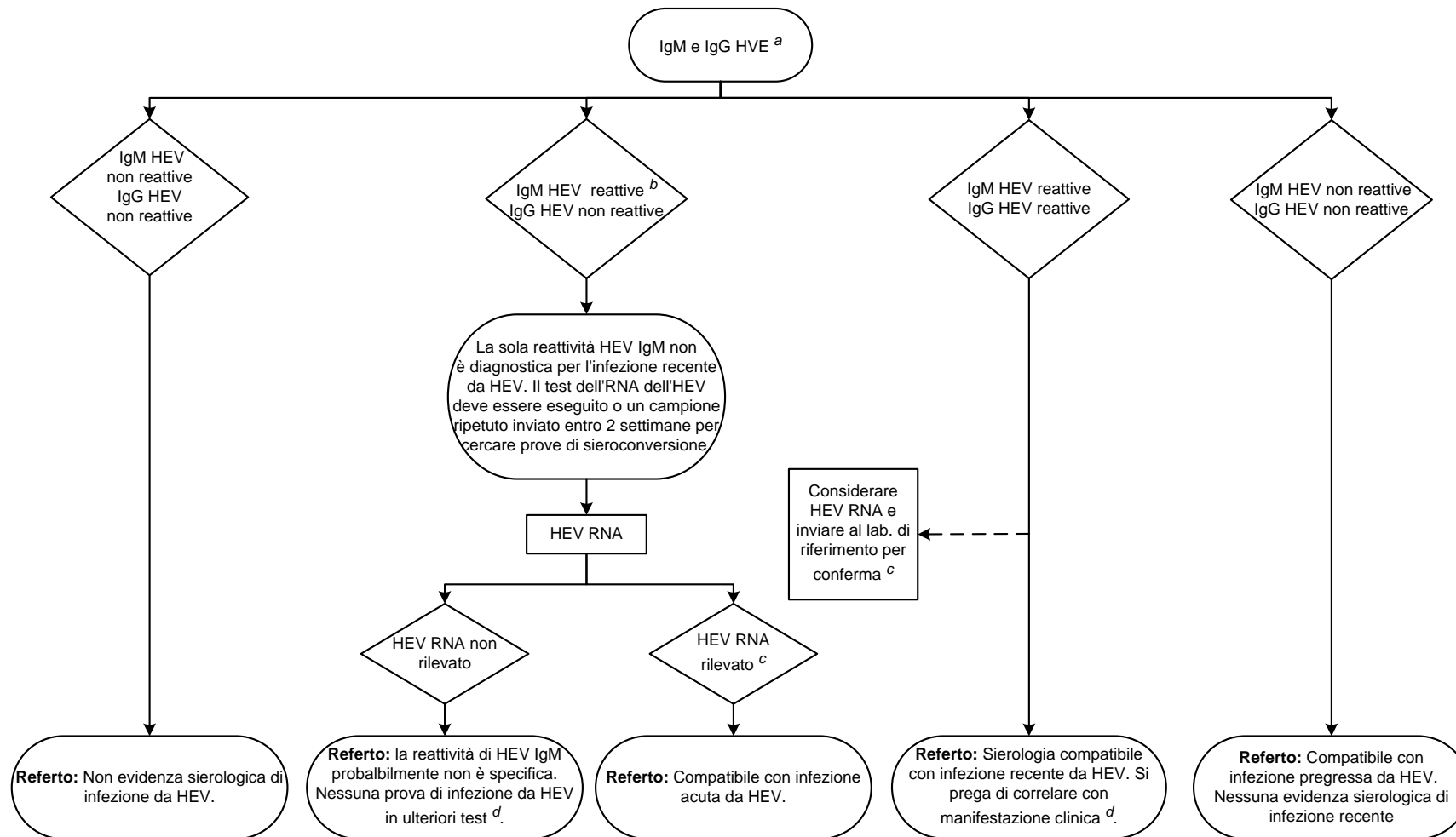
Per ulteriori informazioni sulla gestione della salute pubblica, consultare le linee guida PHE⁷: <http://www.gov.uk/government/publications/hepatitis-e-health-protection-response-to-reports-of-infection>.

È disponibile un questionario rafforzato di sorveglianza strutturato per i casi confermati di laboratorio di epatite E (come specificato nella definizione di caso) presso:

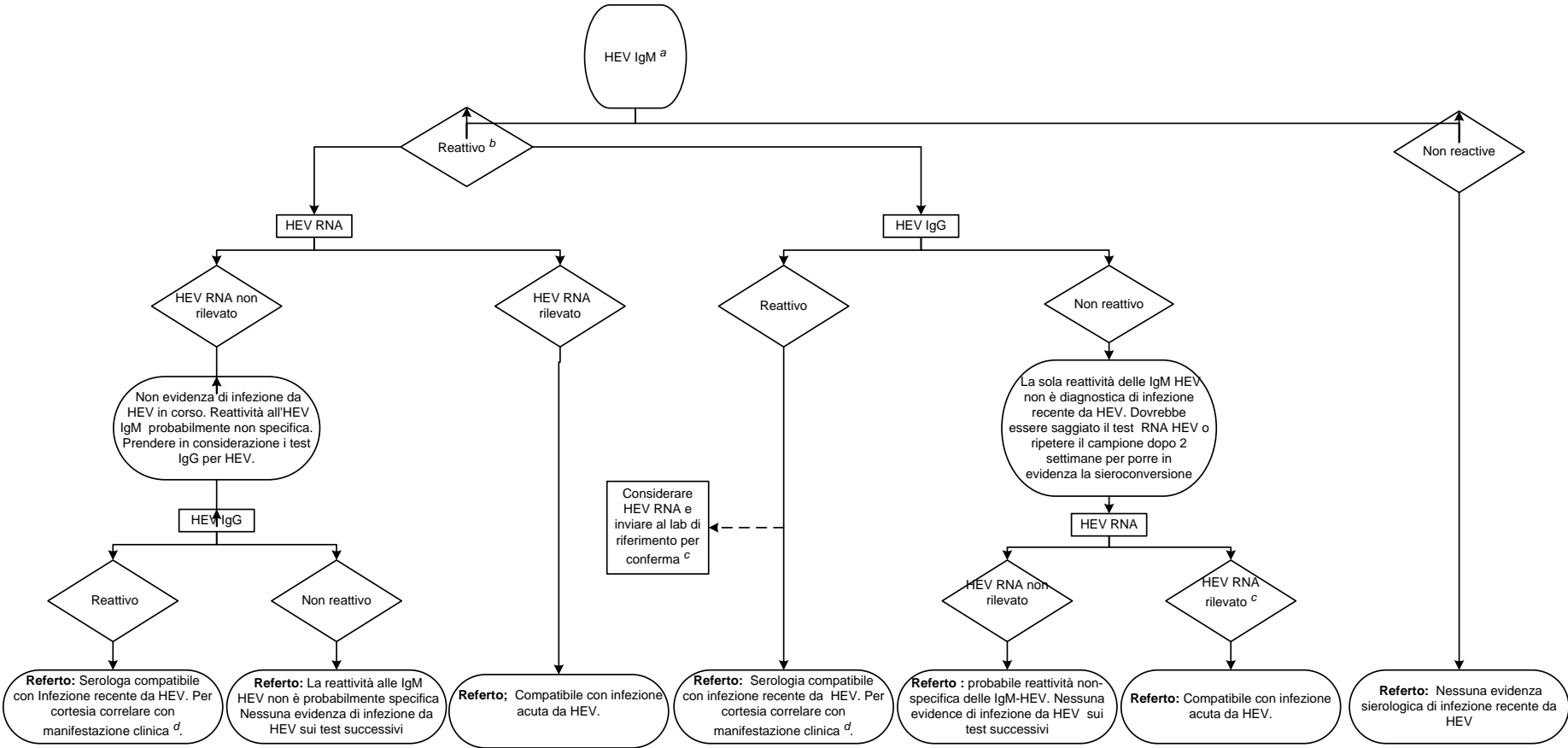
<https://www.gov.uk/government/publications/hepatitis-e-surveillance-form>

Fare riferimento anche alla Health and Safety Executive guidance for employers <http://www.hse.gov.uk/pubns/indg342.pdf>.

Infezione HEV nell'immunocompetente – Screening con HEV IgM e IgG^{5,19}



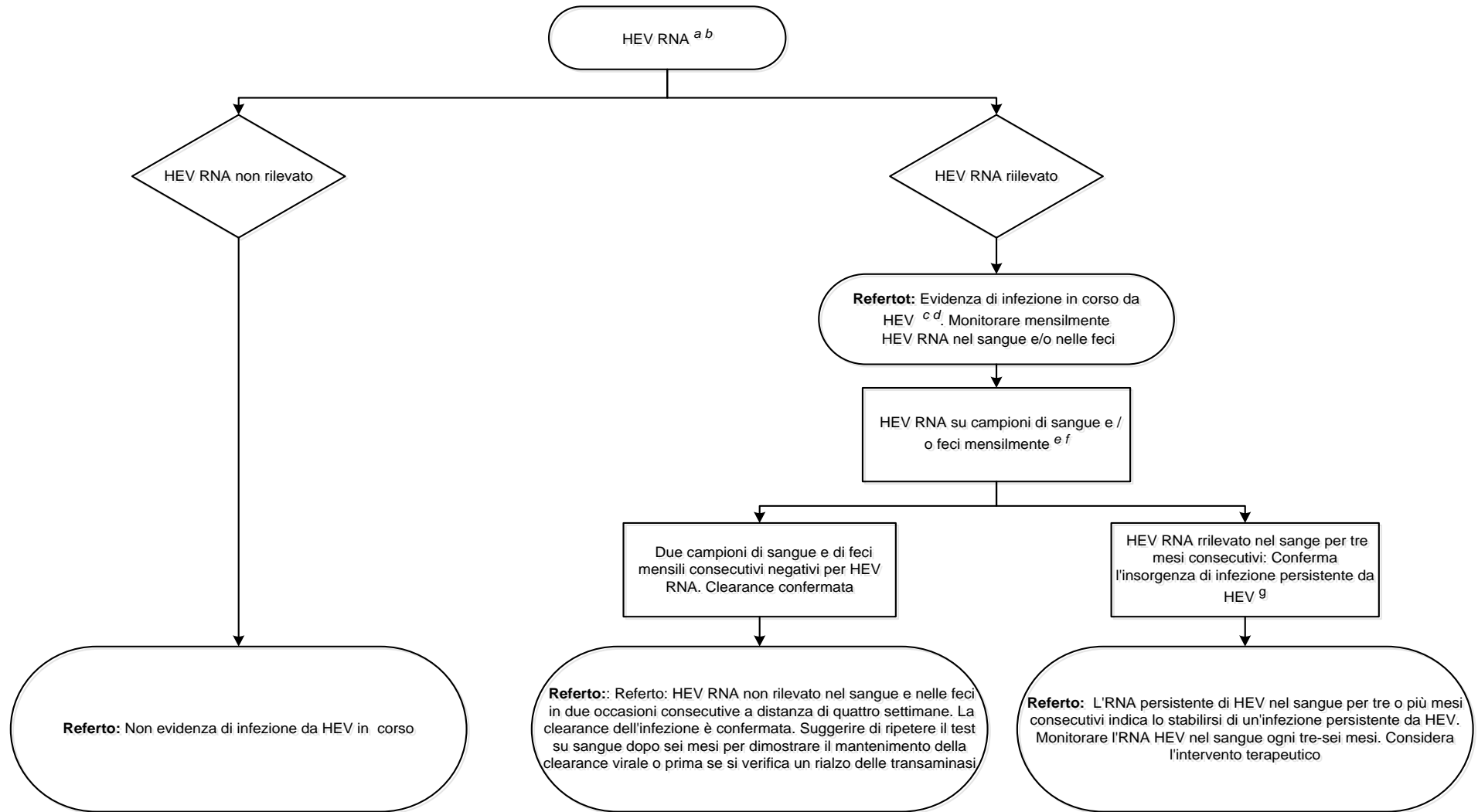
Infezione da HEV nell'immunocompetente - Screening con IgM HEV



Note a piè pagina- infezione da HEV algoritmo nell'immunocompetente

- a. Lo screening iniziale può essere effettuato con HEV IgM o una combinazione di IgM e IgG HEV in base ai requisiti del laboratorio locale.
- b. La rilevazione di IgM HEV da sola non è diagnostica per l'infezione da HEV perchè la specificità dei dosaggi è spesso di basso livello. Nei laboratori in cui lo screening iniziale è effettuato con HEV IgM, sono raccomandati ulteriori test con HEV RNA o HEV IgG quando IgM è reattiva.
- c. Considerare l'invio al laboratorio di riferimento per genotipizzazione e sequenziamento filogenetico. La genotipizzazione è raccomandata quando si indagano le infezioni in corso di gravidanza.
- d. L'importanza di un risultato IgM HEV reattivo deve essere interpretata dopo un'attenta considerazione della manifestazione clinica, dell'indice IgM e dell'esclusione di altre possibili cause.

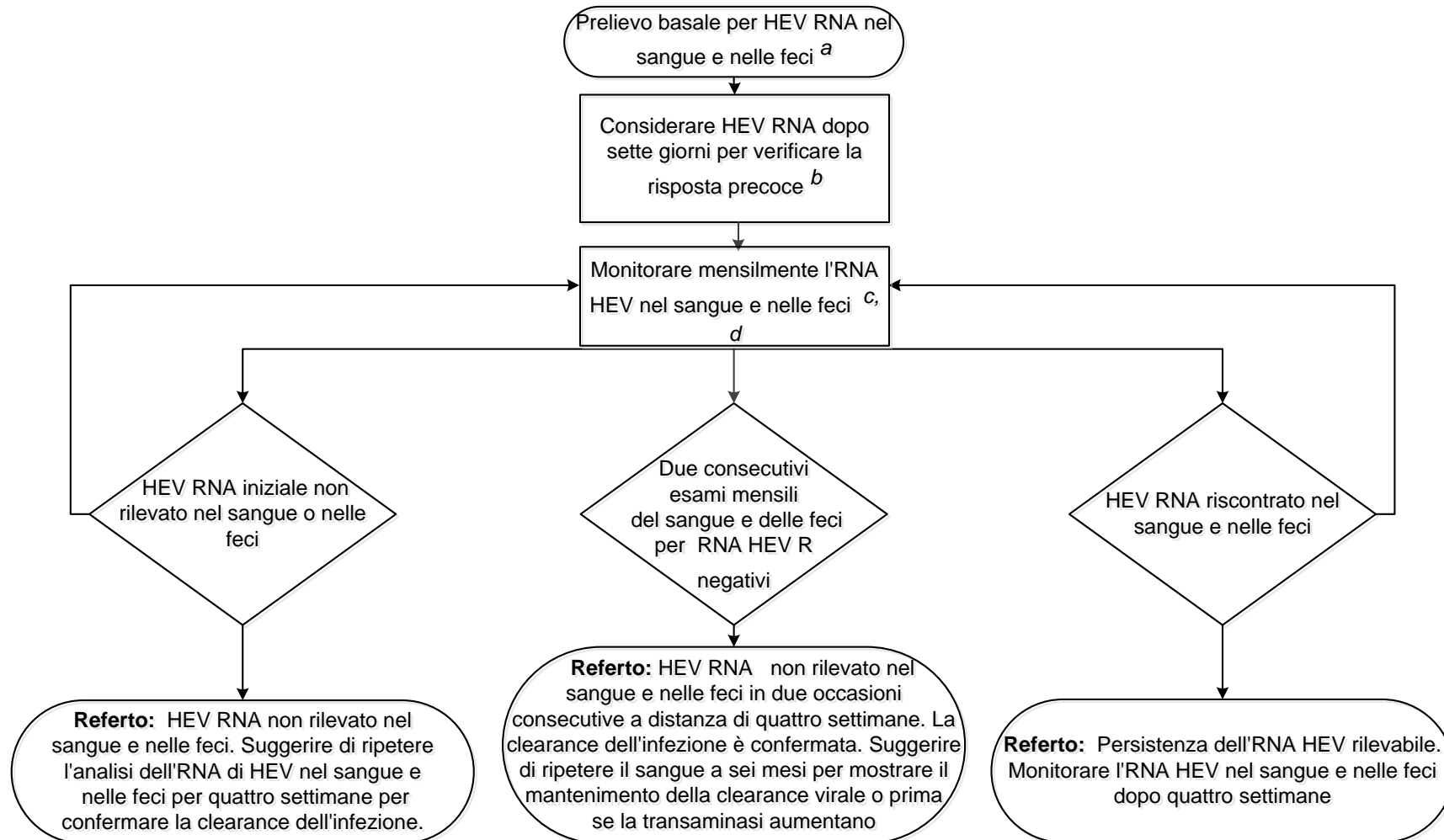
Infezione da HEV nell'immunocompromesso^{5,19,48}



Note a piè pagina – Algoritmo nell'Infezione da HEV nell'immunocompromemesso

- a. Un test quantitativo dovrebbe essere utilizzato in conformità con lo standard internazionale dell'OMS.
- b. Nei pazienti con condizioni associate a immunosoppressione (ad esempio infezione da HIV, linfoma e leucemia) e nei riceventi di trapianto di organi solidi, il test dell'RNA HEV è essenziale per la diagnosi di infezione da HEV. In questi pazienti la sieroconversione è spesso ritardata e potrebbe non verificarsi. Se si verifica sieroconversione, non è necessariamente associato alla clearance virale.
- c. I precedenti campioni archiviati possono essere utilizzati nell'indagine sull'infezione persistente per identificare la durata dell'infezione.
- d. I risultati degli anticorpi, se disponibili, possono contribuire alla gestione del paziente.
- e. Il monitoraggio quantitativo del carico virale di HEV RNA può fornire ulteriori informazioni sulla dinamica dell'infezione da HEV:
 - i. La riduzione della carica virale di HEV RNA suggerisce un'infezione risolvibile.
 - ii. L'aumento della carica virale di HEV RNA suggerisce un'infezione recente in via di sviluppo.
 - iii. La carica virale di HEV RNA non modificata suggerisce un'infezione persistente stabilita.
- f. Un'alternativa al monitoraggio dell'RNA HEV sia nel sangue che nelle feci consiste nel monitorare l'RNA HEV nel sangue fino a quando non viene rilevato e quindi monitorare il sangue e le feci fino a quando la clearance non è confermata.
- g. Fare riferimento all'algoritmo di monitoraggio per l'infezione persistente da HEV durante la terapia antivirale

Monitoraggio dell'HEV durante terapia antivirale per infezione persistente da HEV



Note a piè pagina – Algoritmo per monitoraggio dell' HEV durante la terapia per infezione persistente/cronica da HEV

- a. Dovrebbe essere utilizzato un test quantitativo in conformità con lo standard internazionale dell'OMS.
- b. Un rapida diminuzione nella prima settimana di trattamento è un buon segno predittivo di un'eventuale risposta virologica alla terapia antivirale²⁰.
- c. È probabile che una diminuzione della carica virale di HEV RNA rappresenti un'infezione in via di risoluzione.
- d. Un'alternativa al monitoraggio dell'RNA HEV sia nel sangue che nelle feci consiste nel monitorare l'RNA HEV nel sangue fino a quando non viene rilevato e quindi monitorare il sangue e le feci fino a quando la clearance non viene confermata.
- e. La recidiva può essere rilevata da una ricomparsa di HEV RNA rilevabile in uno, o entrambi gli accertamenti su sangue e feci.
- f. La recidiva dell'infezione da HEV dopo la sospensione della terapia antivirale è comunemente associata a una diffusione virale nei campioni di fecali alla fine del trattamento. Pertanto è buona pratica verificare che la clearance delle feci per HEV RNA si sia verificata in 2 campioni di feci a 4 settimane di distanza prima di procedere all'interruzione del trattamento²⁰.

Commenti al referto

Paziente immunocompetente

	HEV IgM	HEV IgG	HEV RNA nel sangue	Commento interpretativo	Note
1	Non Reattivo	Non saggiato	Non Saggiato	Nessuna evidenza sierologica di infezione recente da HEV	
2	Non Reattivo	Non Reattivo	Non Saggiato	Nessuna evidenza sierologica di infezione da HEV.	
3	Non Reattivo	Reattivo	Non Saggiato	Compatibile con infezione pregressa da HEV. Nessuna evidenza sierologica di infezione recente.	
4	Reattivo	Non Saggiato	Non Rilevato	Nessuna evidenza di infezione da HEV in corso. Probabile reattività aspecifica del test HEV IgM. Valutare l'eventualità di eseguire il test IgG per HEV.	
5	Reattivo	Non Saggiato	Rilevato	Compatibile con infezione acuta da HEV.	
6	Reattivo	Non Reattivo	Non Saggiato	La reattività per la sola IgM di HEV non è diagnostica per infezione recente da HEV. Deve essere eseguito il test HEV RNA o un test sierologico su campione ripetuto inviato dopo 2 settimane per evidenziare l'eventuale sieroconversione.	La sola rilevazione di IgM HEV non è diagnostica per l'infezione da HEV a causa della bassa specificità dei test.
7	Reattivo	Non Reattivo	Non Rilevato	Probabile reattività aspecifica del test HEV IgM. Non evidenza di infezione da HEV su altri test.	
8	Reattivo	Non Reattivo	Rilevato	Compatibile con l'infezione acuta da HEV.	
9	Reattivo	Reattivo	Non Rilevato	Sierologia compatibile con infezione recente da HEV o reattività IgM non specifica. HEV RNA non rilevato.	Il significato del risultato IgM HEV reattivo deve essere interpretata dopo un'attenta considerazione della condizione clinica, dell'indice IgM e dell'esclusione di

					altre possibili cause.
10	Reattivo	Reattivo	Rilevato	Compatibile con l'infezione acuta da HEV.	
11	Reattivo	Reattivo	Non Saggiato	Sierologia compatibile con l'infezione recente da HEV. Si prega di correlare con la sintomatologia clinica e valutare l'eventualità di eseguire HEV RNA .	Il significato del risultato IgM HEV reattivo deve essere interpretato dopo un'attenta considerazione della condizione clinica, del risultato delle IgM e dell'esclusione di altre possibili cause. valutare l'eventualità di eseguire HEV RNA come conferma

Paziente Immunocompromesso*

	HEV RNA nel sangue	HEV RNA nelle feci	Commenti Interpretativi	Note
1	Not rilevato	Non saggiato	Non evidenza di infezione da HEV in corso	
<i>Campione basale</i>				
2	Rilevato	Non saggiato	Evidenza d'infezione da HEV in corso. Monitorare mensilmente HEV RNA nel sangue e/o nelle feci.	<p>Nei pazienti con condizioni associate a immunosoppressione (ad esempio infezione da HIV, linfoma e leucemia) e nei riceventi trapianto di organi solidi, il test dell' HEV RNA è essenziale per la diagnosi di infezione acuta e persistente da HEV. In questi pazienti la sierconversione è spesso ritardata e potrebbe non verificarsi. Se si verifica sierconversione, non è necessariamente associata alla clearance virale.</p> <p>I precedenti campioni archiviati possono essere utilizzati nell'indagine dell'infezione persistente per identificare la durata dell'infezione.</p>
<i>Campioni per il monitoraggio</i>				
3	Rilevato	Rilevato o Non saggiato	<p><i>Rivelabile per ≥3 mesi consecutivi:</i></p> <p>L'RNA persistente di HEV nel sangue per tre o più mesi consecutivi indica l'insorgenza di infezione persistente da HEV. Monitorare HEV RNA nel sangue ogni tre-sei mesi. Considerare un approccio terapeutico.</p> <p>.</p>	<p>Il monitoraggio quantitativo della carica virale di HEV RNA può fornire ulteriori informazioni sulla dinamica dell'infezione da HEV:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La riduzione della carica virale di HEV RNA suggerisce un'infezione in corso di risoluzione. • L'aumento della carica virale di HEV RNA suggerisce un'infezione recente in corso. • La carica virale di HEV RNA invariata suggerisce un'infezione persistente stabilizzata. <p>Un'alternativa al monitoraggio di HEV RNA sia nel sangue che nelle feci consiste nel monitorare HEV RNA nel sangue fino a quando risulta non rilevato e quindi monitorare il sangue e le feci fino a quando la clearance non è confermata.</p> <p>Fare riferimento all'algoritmo di monitoraggio per l'infezione persistente da HEV durante la terapia antivirale.</p>

Screening e monitoraggio per infezione da epatite E

4	Non rilevato	Non Rilevato	<p><i>Due campioni di sangue e feci mensili consecutivi negativi per HEV RNA.</i></p> <p>HEV RNA non rilevato nel plasma e nelle feci in due controlli consecutivi a distanza di 4 settimane. La clearance dell'infezione è confermata. Si suggerire di ripetere il controllo sul sangue a sei mesi per dimostrare il mantenimento della clearance virale o prima se aumentano le transaminasi</p>	
---	--------------	--------------	--	--

Il significato clinico di una risposta sierologica rilevabile (qualsiasi combinazione di IgM / IgG) in un paziente immunocompromesso è incerto e non sempre correlato con la possibilità di clearance. In particolare, il rilevamento di IgM anti-HEV non deve essere utilizzato per dedurre un'infezione recente e l'uso della sierologia HEV non fa parte della diagnostica degli algoritmi di routine.

6 Notifica alla PHE^{40,50}, o Equivalente⁵¹⁻⁵⁴

Le Norme di Denuncia del 2010 rendono obbligatorio ai laboratori diagnostici di denunciare alla Public Health England (PHE) i casi nei quali 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 2010 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 alla 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 Human Immunodeficiency Virus HIV & Sexually Transmitted Infections STIs, Healthcare Associated Infections e HCAs e Creutzfeldt–Jakob disease CJD da includere nel 'Notification Duties of Registered Medical Practitioners', e non al 'Notification Duties of Diagnostic Laboratories'.

<https://www.gov.uk/government/organisations/public-health-england/about/our-governance#health-protection-regulations-2010>

Altre disposizioni sono vigenti In [Scotland](#)^{51,52}, [Wales](#)⁵³ e Northern Ireland⁵⁴.

Bibliografia

Tabella di GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) modificata, utilizzata dalle SMI UK nella valutazione della bibliografia

Il GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) è un approccio sistematico alla valutazione della bibliografia. Per le UK SMI si utilizza un metodo GRADE modificato per valutare l'inclusione dei riferimenti bibliografici. Ogni riferimento bibliografico è valutato e assegnato a un grado di consistenza delle raccomandazione (A-D) e alla qualità delle prove soggettive (I-VI). Di seguito è presentata una tabella riassuntiva che definisce il grade e deve essere utilizzata in congiunzione con l'elenco delle voci bibliografiche.

Consistenza della raccomandazione	Evidenza della qualità
A Fortemente raccomandata	I Dimostrazione da studi controllati, randomizzati, meta-analisi, e revisioni sistematicamente
B* Raccomandata ma possono essere accettabili altre alternative	II Evidenza di documenti che descrivono tecniche, metodi o protocolli
	III Prove da documenti che descrivono tecniche, metodi o protocolli
C* Debolmente raccomandata: ricercare alternative	IV Studi non analitici, ad esempio case report, recensioni, serie di casi
D Mai consigliate	V Opinione di esperti e ampia accettazione come buona pratica ma senza prove di studio
	VI Richiesto dalla legislazione, dal codice di condotta o dalla norma / linea guida nazionale
	VII Lettera / comunicazione breve / editoriali / comunicazione di conferenza
	VIII Citazione elettronica

1. Ijaz S, Said B, Boxall E, Smit E, Morgan D, Tedder RS. Indigenous hepatitis E in England and Wales from 2003 to 2012: evidence of an emerging novel phylotype of viruses. *The Journal of infectious diseases* 2014;209:1212-8. **A, II**
2. Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, Brett R, Dicks S, Haywood B et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *The Lancet*;384:1766-73. **A, I**
3. Perez-Gracia MT, Suay B, Mateos-Lindemann ML. Hepatitis E: an emerging disease. *Infect Genet Evol* 2014;22:40-59. **C, III**
4. Lewis HC, Wichmann O, Duizer E. Transmission routes and risk factors for autochthonous hepatitis E virus infection in Europe: a systematic review. *Epidemiol Infect* 2010;138:145-66. **A, I**
5. Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. *ClinMicrobiolRev* 2014;27:116-38. **A, III**

6. Ankcorn M, Evans C, Green ST. Acute painless hepatitis in pregnancy--a cause for concern? *BMJ* 2014;349:g7686. **C, III**
7. Public Health England. Public health operational guidelines for hepatitis E - Health protection response to reports of hepatitis E infection. 01/2015. **A, V**
8. Deroux A, Brion JP, Hyerle L, Belbezier A, Vaillant M, Mosnier E et al. Association between hepatitis E and neurological disorders: two case studies and literature review. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2014;60:60-2. **A, III**
9. Woolson KL, Forbes A, Vine L, Beynon L, McElhinney L, Panayi V et al. Extra-hepatic manifestations of autochthonous hepatitis E infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2014;40:1282-91. **A, II**
10. Harvala H, Wong V, Simmonds P, Johannessen I, Ramalingam S. Acute viral hepatitis - should the current screening strategy be modified? *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2014;59:184-7. **A, II**
11. Behloul N, Wen J, Dai X, Dong C, Meng J. Antigenic composition and immunoreactivity differences between HEV recombinant capsid proteins generated from different genotypes. *Infect Genet Evol* 2015;34:211-20. **A, II**
12. Tremeaux P, Lhomme S, Chapuy-Regaud S, Peron JM, Alric L, Kamar N et al. Performance of an antigen assay for diagnosing acute hepatitis E virus genotype 3 infection. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2016;79:1-5. **B, II**
13. Huang S, Zhang X, Jiang H, Yan Q, Ai X, Wang Y et al. Profile of Acute Infectious Markers in Sporadic Hepatitis E. *PLOS ONE* 2010;5:e13560. **B, II**
14. Engle RE, Yu C, Emerson SU, Meng XJ, Purcell RH. Hepatitis E virus (HEV) capsid antigens derived from viruses of human and swine origin are equally efficient for detecting anti-HEV by enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 2002;40:4576-80. **B, II**
15. Emerson SU, Clemente-Casares P, Moiduddin N, Arankalle VA, Torian U, Purcell RH. Putative neutralization epitopes and broad cross-genotype neutralization of Hepatitis E virus confirmed by a quantitative cell-culture assay. *The Journal of general virology* 2006;87:697-704. **B, II**
16. Khuroo MS, Khuroo MS. Hepatitis E: an emerging global disease - from discovery towards control and cure. *Journal of viral hepatitis* 2016;23:68-79. **B, III**
17. Ankcorn MJ, Tedder RS. Hepatitis E: the current state of play. *Transfusion medicine (Oxford, England)* 2017;27:84-95. **B, III**
18. Kamar N, Bendall RP, Peron JM, Cintas P, Prudhomme L, Mansuy JM et al. Hepatitis E virus and neurologic disorders. *Emerging infectious diseases* 2011;17:173-9. **B, II**
19. Pas SD, Streefkerk RH, Pronk M, de Man RA, Beersma MF, Osterhaus AD et al. Diagnostic performance of selected commercial HEV IgM and IgG ELISAs for immunocompromised and immunocompetent patients. *JClinVirol* 2013;58:629-34. **B, II**
20. British Transplantation Society. Guidelines for Hepatitis E & Solid Organ Transplantation 2017. 1-54. **B, V**
21. Abravanel F, Lhomme S, Rostaing L, Kamar N, Izopet J. Protracted fecal shedding of HEV during ribavirin therapy predicts treatment relapse. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2015;60:96-9. **B, II**

22. Kamar N, Abravanel F, Lhomme S, Rostaing L, Izopet J. Hepatitis E virus: chronic infection, extra-hepatic manifestations, and treatment. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015;39:20-7. **C, III**
23. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, Garrigue V, Pischke S, Chauvet C et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology* 2011;140:1481-9. **B, III**
24. Kamar N, Mallet V, Izopet J. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection. *The New England journal of medicine* 2014;370:2447-8. **B, II**
25. Dalton HR, Keane FE, Bendall R, Mathew J, Ijaz S. Treatment of chronic hepatitis E in a patient with HIV infection. *Annals of internal medicine* 2011;155:479-80. **B, VI**
26. Kamar N, Lhomme S, Abravanel F, Cointault O, Esposito L, Cardeau-Desangles I et al. An Early Viral Response Predicts the Virological Response to Ribavirin in Hepatitis E Virus Organ Transplant Patients. *Transplantation* 2015;99:2124-31. **B, II**
27. 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". 1998. **A, VI**
28. 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 1998. 1-37. **A, VI**
29. Health and Safety Executive. Safe use of pneumatic air tube transport systems for pathology specimens. 2009. **A, VI**
30. Department for transport. Transport of Infectious Substances, 2011 Revision 5. 2011. **A, VI**
31. World Health Organization. Guidance on regulations for the Transport of Infectious Substances 2017-2018. 2017. **A, VI**
32. Home Office. Anti-terrorism, Crime and Security Act. 2001. **A, VI**
33. Advisory Committee on Dangerous Pathogens. The Approved List of Biological Agents. Health and Safety Executive 2013. 1-35. **A, VI**
34. Advisory Committee on Dangerous Pathogens. Infections at work: Controlling the risks. Her Majesty's Stationery Office 2003. **A, VI**
35. Advisory Committee on Dangerous Pathogens. Biological agents: Managing the risks in laboratories and healthcare premises. Health and Safety Executive 2005. **A, V**
36. 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. **A, VI**
37. 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. **A, VI**
38. Health and Safety Executive. Control of Substances Hazardous to Health Regulations. The Control of Substances Hazardous to Health Regulations 2002 (as amended). HSE Books,. 2013. **A, VI**

39. Health and Safety Executive. Five Steps to Risk Assessment: A Step by Step Guide to a Safer and Healthier Workplace. HSE Books,. 2002. **A, VI**
40. Health and Safety Executive. A Guide to Risk Assessment Requirements: Common Provisions in Health and Safety Law. HSE Books,. 2002. **A, VI**
41. Health Services Advisory Committee. Safe Working and the Prevention of Infection in Clinical Laboratories and Similar Facilities. HSE Books 2003. **A, VI**
42. Health and Safety Executive. Blood-borne viruses in the workplace: Guidance for employers and employees. 2001. **A, VI**
43. British Standards Institution (BSI). BS EN12469 - Biotechnology - performance criteria for microbiological safety cabinets 2000. **A, VI**
44. 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. 2005. 1-14. **A, VI**
45. Department of Health. Transport of Infectious Substances. Best Practice Guidance for Microbiology Laboratories. Department of Health. 1-13. 2007. **A, VI**
46. Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, Richter SS, Gilligan PH, Thomson RB, Jr. et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2013 Recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). ClinInfectDis 2013;57:e22-e121. **B, VI**
47. The Royal College of Pathologists. The retention and storage of pathological records and specimens (5th edition). 1-59. 2015. **A, VI**
48. Abravanel F, Chapuy-Regaud S, Lhomme S, Miedouge M, Peron JM, Alric L et al. Performance of anti-HEV assays for diagnosing acute hepatitis E in immunocompromised patients. JClinViro 2013;58:624-8. **A, II**
49. Public Health England. Laboratory Reporting to Public Health England: A Guide for Diagnostic Laboratories 2016. 1-29. **A, VI**
50. Department of Health. Health Protection Legislation (England) Guidance. 1-112. 2010. **A, VI**
51. Scottish Government. Public Health (Scotland) Act. 2008. **A, VI**
52. Scottish Government. Public Health etc. (Scotland) Act 2008. Implementation of Part 2: Notifiable Diseases, Organisms and Health Risk States. 2009. **A, VI**
53. The Welsh Assembly Government. Health Protection Legislation (Wales) Guidance. 2010. **A, VI**
54. Home Office. Public Health Act (Northern Ireland) 1967 Chapter 36. 1967. **A, VI**