

## **Aktualne wskazania do stosowania szybkich testów diagnostycznych zakażeń w POZ i ocena dostępnych na rynku szybkich testów diagnostycznych.**

Na polskim rynku dostępne są obecnie komercyjne testy do szybkiej diagnostyki zakażeń bakteryjnych i wirusowych, które mogą być stosowane nie tylko w laboratoriach szpitalnych czy w oddziałach intensywnej opieki medycznej, ale także w przychodniach i gabinetach lekarskich. Szybkie testy wykonywane w miejscu kontaktu lekarza z pacjentem (POCT ang. Point-of-care tests) mogą dawać znaczące korzyści w leczeniu zakażeń i chorób zakaźnych. Skracają czas otrzymania wyniku, pozwalają na szybkie wdrożenie odpowiedniego leczenia, ograniczają zużycie antybiotyków, zmniejszając jednocześnie selekcję szczepów wielolekoopornych. Większość POCT nie wymaga dodatkowego sprzętu i jest łatwa w interpretacji np. testy kasetkowe czy paskowe. Osoby wykonujące oznaczenie nie potrzebują specjalistycznej wiedzy z zakresu diagnostyki laboratoryjnej, a jedynie przeszkolenia w obrębie stosowanego testu. Personel medyczny zlecający wykonanie szybkiego testu, powinien jednak być świadomy zarówno wskazań, jak i ograniczeń takiego testu. Niektóre z szybkich testów wykazują bowiem niewystarczającą czułość, a zatem powinny być połączone z badaniami potwierdzającymi, gdy wyniki są ujemne (np. posiew wymazu z gardła u dzieci w kierunku *Streptococcus*), lub- dodatnie (np. obecność wirusa grypy w wymazie z gardła, gdy stosowany test wykazuje niską swoistość)[1]. Prawidłowe wykorzystanie POCT pozwala więc na poprawną interpretację wyników oznaczenia, a co za tym idzie na podjęcie odpowiedniej decyzji klinicznej. Należy jednak pamiętać, że muszą istnieć objawy kliniczne, które upoważniają do wykonania testu i pozwalają na jego właściwą interpretację.

Szybkie testy najczęściej wykorzystywane w diagnostyce mikrobiologicznej opierają się na następujących metodach oznaczenia:

- Testy biochemiczne np. wykrywanie azotynów i leukocytów (estaraza leukocytów) w moczu w celu potwierdzenia bakteryjnego zakażenia układu moczowego
- Testy wykrywające antygen
  - immunoenzymatyczne (EIA ang. enzyme immunoassay) np. antygen *Streptococcus pyogenes* w wymazach z gardła, szybki test do wykrywania *Giardia lamblia* w próbkach kału
  - immunochromatograficzne (ICT ang. immunochromatographic test) np. antygen *Streptococcus pneumoniae* czy *Legionella pneumophila* w próbkach moczu, szybki test w

kierunku grypy wykonywany z wymazów z gardła czy na obecność rotawirusa w próbkach kału

- Testy z wykorzystaniem metod biologii molekularnej np. panel diagnostyczny do wykrywania patogenów odpowiedzialnych za zakażenia układu oddechowego, wykrywanie *Chlamydia trachomatis* w próbkach moczu, test w kierunku obecności *Streptococcus agalactiae* w wymazach z pochwy.

### **Zakażenia górnych dróg oddechowych**

#### **Wykrywanie *Streptococcus pyogenes* w wymazach z gardła**

Ostre zapalenie gardła i migdałków podniebiennych (OZGM) jest jedną z najczęstszych przyczyn wizyty u lekarza pierwszego kontaktu. Zakażenia te wywoływane są głównie przez wirusy, natomiast zakażenia bakteryjne stanowią 15-30% u dzieci i 5-10% u dorosłych [2, 3]. Najczęstszym bakteryjnym czynnikiem etiologicznym OZGM jest *S. pyogenes* (paciorkowiec  $\beta$ -hemolizujący grupy A – GAS), natomiast paciorkowce grupy C i G stwierdzone są znacznie rzadziej[2]. Zakażenie *S. pyogenes* występuje głównie u dzieci między 5 a 15 rokiem życia. Wywiad i badanie przedmiotowe charakteryzują się małą swoistością oraz czułością w różnicowaniu etiologii wirusowej i bakteryjnej zapalenia gardła, dlatego w postępowaniu diagnostycznym należy uwzględnić wynik badania mikrobiologicznego (wymaz z gardła lub test wykrywający antygen GAS)[2].

Szybkie testy służą do bezpośredniego wykrywania antygeny paciorkowców grupy A w wymazach z gardła. Polegają na ekstrakcji antygeny ze ściany komórkowej bakterii, a następnie jego oznaczeniu w reakcji immunologicznej (reakcja immunoenzymatyczna lub immunochromatograficzna). Czułość dostępnych na rynku testów jest wysoka (80-97%). Doskonała specyficzność testów (85-95%), często przekraczająca 95%, pozwala na podjęcie decyzji o wdrożeniu antybiotykoterapii bez wykonywania dodatkowych badań[1, 4]. Ujemny test, w przypadku osób dorosłych, nie musi być potwierdzany wynikiem posiewu wymazu z gardła, natomiast niewykrycie antygeny *S. pyogenes* u dzieci, powinno zostać potwierdzone posiewem wymazu z gardła, jeżeli czułość zastosowanego testu jest mniejsza niż 90%[2, 3].

Badania przeprowadzone przez trzy niezależne ośrodki wykazały, że zastosowanie testu znacząco redukuje zużycie antybiotyków, nawet o 25%[4, 5]. W przypadku dodatniego testu możliwe jest szybkie rozpoczęcie antybiotykoterapii, co zmniejsza zakaźność, czas trwania objawów, ryzyko wystąpienia gorączki reumatycznej oraz powikłań, takich jak ropnie migdałków. Natomiast posiew wymazu z gardła jest niezbędny, gdy istnieje konieczność

wykonania antybiogramu (w wywiadzie stwierdzono nadwrażliwość na cefalosporyny lub reakcję nadwrażliwości typu I na jakikolwiek antybiotyki beta-laktamowy). Wykonanie posiewu umożliwia także identyfikację innych drobnoustrojów, które mogą być przyczyną zapalenia gardła i migdałków.

### **Zakażenia dolnych dróg oddechowych**

Szybkie testy wykrywające wirusa grypy w wymazach z nosogardła oraz wykrywające antygen *Streptococcus pneumoniae* i *Legionella pneumophila* w moczu mają duże znaczenie praktyczne. Zdecydowanie największą zaletą tych testów jest poprawa efektywności diagnostyki. Posiew materiału z dolnych dróg oddechowych pozostaje „złotym standardem” w przypadku infekcji wywołanej bakteriami typowymi, natomiast ze względu na czas trwania hodowli i związane z nią trudności, szybkie testy mogą stanowić uzupełnienie rutynowych badań.

### **Wykrywanie antygeny *Streptococcus pneumoniae* w moczu**

*S. pneumoniae* jest czynnikiem etiologicznym pozaszpitalnego zapalenia płuc i stanowi najczęstszą przyczynę zachorowalności i umieralności w skali świata (1mln zgonów rocznie z powodu zapalenia płuc)[6]. Ze względu na szeroki zakres diagnostyki różnicowej oraz niską wydajność standardowych testów mikrobiologicznych etiologia często pozostaje nieokreślona[1]. „Złotym standardem” jest posiew materiału z dolnych dróg oddechowych (najczęściej płwocina) oraz posiew krwi. Hodowla i identyfikacja pneumokoków wymaga od 24-48 godzin, przy czym czułość badania mikrobiologicznego w przypadku posiewu płwociny wynosi 40-50%, nawet w przypadku pacjentów z bakteriami[4, 7]. Niski próg wykrywalności patogenu w badaniach mikrobiologicznych związany jest z pobraniem próbki, czasem transportu materiału do laboratorium oraz wcześniejszym leczeniem przeciwbakteryjnym.

Szybki immunochromatograficzny test pozwala oznaczyć antygeny *S. pneumoniae* w próbce moczu poprzez wykrycie polisacharydu, z którego zbudowana jest otoczka bakterii. Wielocukier wykrywany w teście jest wspólny dla wszystkich serotypów pneumokoków. Czułość szybkiego testu względem metody standardowej (posiew materiału z dolnych dróg oddechowych oraz posiew krwi) wynosi 66-70%, a specyficzność  $\geq 90\%$ [8, 9, 10]. Antygen może być również wykrywany w moczu w trakcie antybiotykoterapii lub po jej zakończeniu. Czułość oznaczenia jest uzależniona od stopnia nasilenia choroby i zwiększa się w przypadku

pacjentów z ciężkim zapaleniem płuc i sepsą (80-94%)[8, 11]. Natomiast ujemny wynik testu nie wyklucza pneumokokowego zapalenia płuc.

Test wykonywany u dzieci daje często wyniki fałszywie pozytywne, co jest związane z powszechną kolonizacją jamy nosowo-gardłowej w tej grupie wiekowej (20-60% zdrowych dzieci)[10, 12, 13].

Wydalanie antygeny *S. pneumoniae* z moczem może się utrzymywać do pół roku po udokumentowanym epizodzie zapalenia płuc, dlatego lekarz zlecający wykonanie szybkiego testu, powinien pacjenta starannie przeprowadzić wywiad[14].

Szybki test nie zastąpi rutynowej diagnostyki mikrobiologicznej, zwłaszcza gdy niezbędne jest wykonanie antybiogramu, ale pozwala lekarzowi na zawężenie terapii empirycznej. Wykrywanie antygeny *S. pneumoniae* w moczu może być przydatne, gdy diagnostyczny materiał z górnych dróg oddechowych jest niedostępny lub zakażenie ma charakter ciężkiego zapalenia płuc i wymagana jest natychmiastowa decyzja o wdrożeniu odpowiedniego leczenia. Test może być także zastosowany, z akceptowalną wydajnością, do innych materiałów klinicznych, takich jak wysiękowy płyn z opłucnej[15, 16].

### **Wykrywanie antygeny *Legionella pneumophila* w moczu**

*L. pneumophila* jest przyczyną ok. 0,4% pozaszpitalnych zapaleń płuc leczonych w domu, 4% wymagających hospitalizacji i aż 18% leczonych w oddziałach intensywnej opieki medycznej[2]. Patogen ten jest szczególnie niebezpieczny dla pacjentów z osłabionym układem odpornościowym. Częstość występowania zapalenia płuc o etiologii *L. pneumophila* jest wyższa u osób narażonych na ekspozycję na skażony aerozol wodny (fontanny, jacuzzi, klimatyzacja itp.)[2]. Zakażenie *L. pneumophila* może mieć charakter epidemiczny. Serotyp 1 jest odpowiedzialny za około 90% infekcji w Ameryce i Europie [17]. Hodowla drobnoustroju jest trudna i długotrwała (3-7 dni), a w badaniach serologicznych wiarygodne wyniki można dopiero uzyskać w kilka tygodni od wystąpienia objawów zakażenia [4, 10].

Specyficzność immunochromatograficznego testu jest bardzo wysoka 99-100% [4], natomiast czułość jest niższa niż czułość posiewu materiału z dolnych dróg oddechowych i wynosi około 76% [1]. W praktyce klinicznej oznacza to, że ujemny wynik testu nie wyklucza zakażenia *L. pneumophila*. Wykrywanie antygeny *L. pneumophila* w moczu dotyczy tylko serotypu 1, infekcje wywołane przez inne serotypy mogą być wykrywane w reakcjach krzyżowych, ale czułość badania jest wtedy dużo niższa. Prawdopodobieństwo otrzymania pozytywnego wyniku oznaczenia wzrasta (do 85%) wraz z ciężkością schorzenia[4]. Antygen jest obecny w moczu już w pierwszym dniu po wystąpieniu objawów i utrzymuje się przez

kilka miesięcy po zakażeniu. Wykorzystanie testu jest rekomendowane u pacjentów z ciężkim zapaleniem płuc, z czynnikami ryzyka wystąpienia tego zakażenia lub w przypadku zakażenia, do którego doszło w trakcie trwania epidemii[18].

### **Test wykrywający obecność wirusa grypy wymazie z nosogardła**

Grypa jest ostrą chorobą zakaźną, wywołaną przez wirusy grypy, które namnażają się w komórkach nabłonka dróg oddechowych. Objawy grypy pojawiają się nagle i obejmują wysoką gorączkę, ból gardła, głowy i mięśni, a także dreszcze i uczucie ogólnego osłabienia. Grypa cechuje się znacznie wyższym, w stosunku do innych infekcji układu oddechowego, wskaźnikiem powikłań groźnych dla zdrowia i życia. Najbardziej narażone na powikłania pogrypowe są małe dzieci, osoby w podeszłym wieku, z przewlekłymi chorobami układu oddechowego i sercowo-naczyniowego. Zachorowania na grypę występują sezonowo (zima i wczesna wiosna). Jak pokazują informacje zebrane przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – PZH, w 2014 roku odnotowano prawie 3 miliony zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę, ponad 13 tysięcy osób było hospitalizowanych, a 119 pacjentów zmarło.

Dostępne są szybkie jakościowe testy immunoenzymatyczne lub immunochromatograficzne pozwalające wykryć nukleoproteinę wirusa grypy A w wymazach z nosa i gardła. Niektóre testy umożliwiają także, w jednym oznaczeniu, wykrycie i rozróżnienie antygenów wirusa grypy A oraz B. Czulość testów waha się od 50 do 96%, specyficzność wynosi 72-100% w odniesieniu do metod standardowych[19]. Testy nowej generacji (Quidel Sofia Influenza A+B FIA, BD Verior System FluA+B) cechują się wyższą czulością (nawet 94%) i specyficznością >95% w stosunku do poprzednich testów[20]. Podstawową zaletą tego testu jest możliwość szybkiego otrzymania wyniku, a więc wczesnego wdrożenia odpowiedniego leczenia co pozwala odnieść sukces terapeutyczny, i epidemiologiczny [19].

Test jest pomocny w diagnozowaniu grypy typu A i B i nie jest przeznaczony do wykrywania antygenów grypy C. Zaleca się, by zarówno negatywny wynik szybkiego testu (testy o niskiej czulości) jak i dodatni wynik testu (w przypadku testów o niskiej specyficzności) zostały potwierdzone innymi metodami. Należy pamiętać, że czulość szybkich testów w stosunku do pandemicznego typu wirusa grypy AH1N1 (2009) jest niższa. Na wynik oznaczenia ma również wpływ rodzaj pobranego materiału (wymazy z nosa są lepsze niż wymazy z gardła) oraz wiek pacjenta[19].

W rejonach o niskiej zachorowalności lub w okresach pomiędzy epidemiami niezawodność testu jest ograniczona przez niską pozytywną wartość predykcyjną testu, w takiej sytuacji istnieje wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia wyników fałszywie pozytywnych, dlatego dodatni wynik testu wymaga potwierdzenia innym testem lub konwencjonalnymi metodami diagnostyki mikrobiologicznej[4].

### **Wykrywanie paciorkowców grupy B (GBS)**

*Streptococcus agalactiae* stanowi etiologię ciężkiej, inwazyjnej choroby noworodków i niemowląt, która występuje w postaci posocznicy, zapalenia płuc lub zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Śmiertelność w wyniku powikłań związanych z zakażeniem GBS szacowana jest na 2-8%, a w przypadku infekcji późno-objawowych nawet 10-15%. U Ponad 60% dzieci po przebytych zakażeniu w okresie noworodkowym stwierdza się zaburzenia rozwoju, upośledzenie umysłowe, zaburzenia narządu wzroku i słuchu[21]. Jedynym sposobem kontroli zakażeń *S. agalactiae* u noworodków pozostaje wykrywanie nosicielstwa u kobiet ciężarnych i profilaktyka antybiotykowa. Badanie skriningowe wykonuje się pobierając wymaz z pochwy i odbytu u kobiet między 35 a 37 tygodniem ciąży. Jeżeli wykonanie posiewu jest niemożliwe np. z powodu przedwczesnego porodu, do badania można wykorzystać szybkie testy. Do tej pory jednak żaden z dostępnych na rynku testów nie wykazał wystarczającej czułości w porównaniu z posiewem wymazu z pochwy i odbytu[22, 23, 24]. Rozwiązaniem mogą okazać się testy bazujące na technice PCR (czułość bliska 100%), na razie jednak nie są one powszechnie dostępne i wymagają odpowiedniego zaplecza sprzętowego[1].

### **Testy immunochromatograficzne do wykrywania rotawirusa i /lub adenowirusa w kale**

Rotawirus jest jednym z najbardziej rozpowszechnionym drobnoustrojów odpowiedzialnych za stany zapalne żołądka i jelit głównie u małych dzieci i przenoszony jest drogą fekalno-oralną. Biegunka spowodowana rotawirusem może być szczególnie niebezpieczna dla niemowląt, ludzi starszych oraz pacjentów o obniżonej odporności. Drugą co do częstości przyczyną biegunek u dzieci są adenowirusy jelitowe. W diagnostyce pomocne mogą okazać się szybkie testy kasetkowe umożliwiające wykrycie antygenów rotawirusa i/lub adenowirusa w kale biegunkowym. Optymalne do wykrycia antygeny są próbki pobrane w drugim i piątym dniu choroby. Czułość dostępnych na rynku testów wynosi 75-95% dla rotawirusa i tylko 22% dla adenowirusa[1]. Specyficzność testów dla rotawirusa

równa jest 95% a dla adenowirusa - 84%[1]. Dodatni wynik testu, ze względu na niską specyficzność, nie powinien być stosowany jako wyłączna podstawa do stwierdzenia, że czynnikiem etiologicznym biegunki jest rota czy adenowirus, natomiast wynik negatywny nie wyklucza możliwości zakażenia tymi wirusami. Szybkie testy pełnią więc funkcję pomocniczą i nie są dobrym narzędziem diagnostycznym.

### **Szybkie testy biochemiczne potwierdzające bakteryjne zakażenia układu moczowego**

Test kasetkowy lub paskowy polega na wykryciu w badanej próbce moczu esterazy leukocytów (LE) wytwarzanej przez granulocyty oraz azotyn - produktów metabolizmu bakterii. Zgodnie z ulotką producenta granica wykrywalności testu wynosi 5-15 leukocytów w polu widzenia. W badaniu z udziałem 479 kobiet z objawami wskazującymi na zakażenie układu moczowego wykazano, że test cechuje się czułością 84% i swoistością 98%, gdy liczba bakterii była  $>10^5$  cfu/ml. Gdy liczba kolonii była niższa niż  $10^5$  cfu/ml, czułość testu spadała do 25%[25]. Zatem zastosowanie testu do wykluczania zakażenia układu moczowego jest nieopłacalne, do potwierdzenia zakażenia wystarczy badanie ogólne moczu, którego częścią składową są oznaczane w szybkim teście parametry. Szybki test czy badanie ogólne moczu nie zastąpią posiewu moczu, który jest niezbędny do rozpoczęcia celowanej antybiotykoterapii.

### **Podsumowanie**

Zastosowanie POCT ma wiele zalet. Szybkie testy są proste w użyciu i nie wymagają dodatkowego zaplecza sprzętowego. Wykonywane są z łatwo dostępnego materiału klinicznego. Skracają czas otrzymania wyniku w porównaniu z metodami klasycznymi (hodowla i identyfikacja) co pozwala na szybkie wdrożenie odpowiedniego leczenia. W przypadku wykluczenia etiologii bakteryjnej ograniczają zużycie antybiotyków. Pozwalają zredukować liczbę dodatkowych testów diagnostycznych poprzez ukierunkowanie rozpoznania klinicznego. POCT zmniejszają liczbę błędów przedanalitycznych związanych z transportem i przechowywaniem materiału do badań. Szybkie testy mają też ograniczenia. Rezygnacja z klasycznej diagnostyki zakażenia bakteryjnego na rzecz szybkiego testu wiąże się z brakiem informacji na temat lekowrażliwości patogenu. Ponieważ oznaczenia są wykonywane z potencjalnie zakaźnego materiału istnieje ryzyko zakażenia osoby wykonującej test. Powinna ona posiadać odpowiednie kwalifikacje umożliwiające

prawidłowe przeprowadzenie szybkiego testu, rezultaty testu są wyraźnie powiązane z doświadczeniem osoby wykonującej test i mogą mieć wpływ na dokładność oznaczeń. Szybkie testy wymagają również przeprowadzenia kontroli jakości.

Istnieje szeroki wybór POCT a każdy ośrodek powinien indywidualnie zdecydować, biorąc pod uwagę rekomendacje dotyczące wykonania, możliwości i ograniczenia danego testu, która opcja będzie najkorzystniejsza dla pacjentów, korzystających z usług danego POZ. Niezbędne jest zrównoważenie kosztów poniesionych na zakup szybkich testów a zysków wynikających z ich zastosowania.

Niewątpliwie należy docenić fakt zaistnienia na rynku różnych szybkich testów, ale ważna też jest świadomość, że nie zawsze dają one wiarygodne wyniki i dlatego w ich interpretacji należy zachować dalece idącą ostrożność.

#### Bibliografia

1. Clerc O., Greub G., Routine use of point-of-care tests: usefulness and application in clinical microbiology. *Clin Microbiol Infect.* 2010 Aug;16(8):1054-61.
2. Hryniewicz W. i wsp., Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego, Warszawa 2010.
3. Bisno AL., Gerber MA., Gwaltney JM. Jr et al, Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis.* 2002;35:113–125.
4. Stürenburg E., Junker R., Point-of-Care Testing in Microbiology. The Advantages and Disadvantages of Immunochromatographic Test Strips. *Dtsch Arztebl Int.* 2009 Jan; 106(4): 48–54.
5. Reinert RR., Rapid streptococcal antigen detection tests. *J Lab Med.* 2007;31:280–293.
6. Hryniewicz W. i wsp., Rekomendacje postępowania w zakażeniach bakteryjnych ośrodkowego układu nerwowego, Warszawa 2011.
7. Bartlett JG., Dowell SF., Mandell LA., File TM., Musher DM., Fine MJ., Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2000;31:347–382.
8. Roson B., Fernandez-Sabe N., Carratala J. et al, Contribution of a urinary antigen assay (Binax NOW) to the early diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2004;38:222–226.



9. Gutierrez F., Masia M., Rodriguez JC. et al, Evaluation of the immunochromatographic Binax NOW assay for detection of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen in a prospective study of community-acquired pneumonia in Spain. Clin Infect Dis. 2003;36:286–292.
10. Mandell LA., Bartlett JG., Dowell SF., File TM., Musher DM., Whitney C., Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. Clin Infect Dis.2003;37:1405–1433.
11. Murdoch DR., Laing RT., Mills GD. et al, Evaluation of a rapid immunochromatographic test for detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen in urine samples from adults with community-acquired pneumonia. J Clin Microbiol. 2001;39:3495–3498
12. Hamer DH., Egas J., Estrella B. et al, Assessment of the Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test in children with nasopharyngeal pneumococcal carriage. Clin Infect Dis. 2002;34:1025–1028.
13. Reinert RR., Rapid streptococcal antigen detection tests. J Lab Med. 2007;31:280–293
14. Andreo F., Prat C., Ruiz-Manzano J. et al, Persistence of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen excretion after pneumococcal pneumonia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2009;28:197–201.
15. Casado Flores J., Nieto Moro M., Berron S., Jimenez R., Casal J., Usefulness of pneumococcal antigen detection in pleural effusion for the rapid diagnosis of infection by *Streptococcus pneumoniae*. Eur J Pediatr.2010;169:581–584.
16. Samra Z., Shmueli H., Nahum E., Paghis D., Ben-Ari J., Use of the NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test in cerebrospinal fluid for rapid diagnosis of pneumococcal meningitis. Diagn Microbiol Infect Dis.2003;45:237–240.
17. Diederer BM., *Legionella* spp and Legionnaires' disease. J Infect. 2008;56:1–12.
18. Hryniewicz W. i wsp., Wskazania do wykonywania badań mikrobiologicznych u pacjentów hospitalizowanych, Warszawa 2015.
19. World Health Organisation. Rapid HIV tests: guidelines for use in HIV-testing and counseling in resource-constrained settings. Geneva: WHO; 2004
20. Dunn JJ., Ginocchio CC., J Clin Microbiol. 2015 Jun;53(6):1790-6.
21. Dechen TC., Sumit K., Ranabir P., Correlates of vaginal colonization with group B streptococci among pregnant women. J. Glob. Infect. Dis. 2, 236–241 (2010)
22. Honest H., Sharma S., Khan KS., Rapid tests for group B streptococcus colonization in laboring women: a systematic review. Pediatrics. 2006;117:1055–1066.

23. Benitz WE., Gould JB., Druzin ML., Risk factors for early-onset group B streptococcal sepsis: estimation of odds ratios by critical literature review. *Pediatrics*. 1999;103
24. Bergeron MG, Ke D., New DNA-based PCR approaches for rapid real-time detection and prevention of group B streptococcal infections in newborns and pregnant women. *Expert Rev Mol Med*. 2001;3:1–14.
25. Semeniuk H., Church D., Evaluation of the leukocyte esterase and nitrite urine dipstick screening tests for detection of bacteriuria in women with suspected uncomplicated urinary tract infections. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10;160-184.
26. Branson BM., Point-of-care rapid tests for HIV antibody. *J Lab Med*. 2003;27:288–295.
27. Centers for Disease Control and Prevention. Update: HIV counseling and testing using rapid tests—United States, 1995. *MMWR*. 1998;47:211–215