

แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรคประเภท "Failure" เขต 11

พันธ์ชัย รัตนสุวรรณ พ.บ.¹

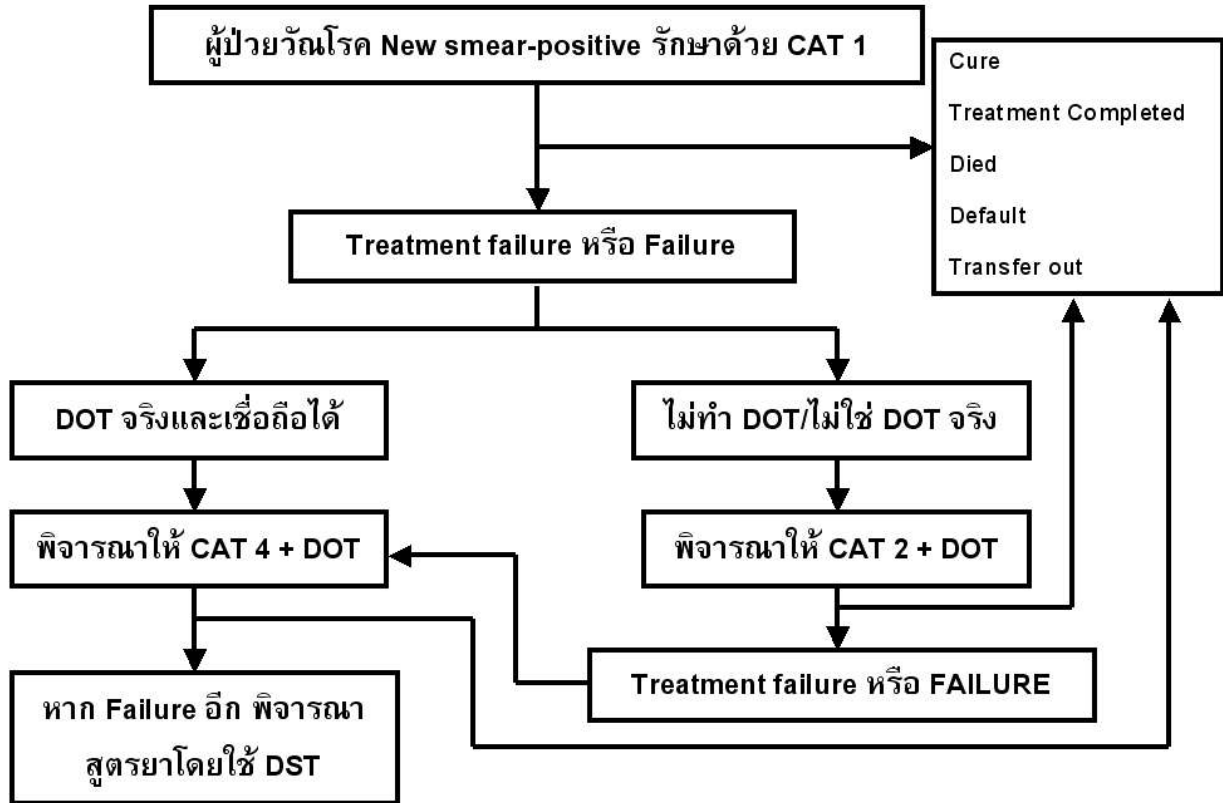
ประเด็นที่ควรพิจารณาในการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรคประเภท Failure

ประเด็นที่ควรพิจารณาในประเด็นแรก คือ การส่งเสมหะเพาะเชื้อเพื่อทดสอบความไวต่อยา (Drug susceptibility test หรือ DST) การดูแลผู้ป่วยวัณโรคโดยทั่วไปจะมีแนวทางค่อนข้างชัดเจนโดยอาจไม่ต้องพิจารณาผล DST ก็ได้ ในการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรครายใหม่นั้น ไม่มีข้อแนะนำให้ส่งเพาะเชื้อเพื่อทำ DST เนื่องจาก ต้องใช้ระยะเวลาหนานกว่าจะได้ผล, ค่าใช้จ่ายสูงหากดำเนินการสำหรับผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ทุกราย และความน่าเชื่อถือของผล DST ยังเป็นที่ถกเถียงกัน ดังนั้น ในทางปฏิบัติแล้ว จึงให้การรักษาผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ไปเลย โดยไม่ส่งเสมหะเพาะเชื้อดังกล่าว แต่หากผู้ป่วยเกิดความล้มเหลวในการรักษา (Treatment failure หรือ Failure) ขึ้นมา ก็มีแนวทางปฏิบัติในการดูแลรักษาโดยไม่ได้รับผล DST เช่นเดียวกัน เนื่องจากต้องใช้เวลาอย่างน้อย 4 – 6 เดือน กว่าจะได้ผล DST กลับมาและยังอาจมีข้อจำกัดด้านความน่าเชื่อถือของผลการทดสอบดังกล่าวอีกด้วย ดังนั้น แม้ในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคประเภท Failure ก็ไม่ได้คำนึงถึงผล DST นี้ เรามักจะใช้ผล DST เมื่อการรักษาด้วยยาสำรอง (Reserve drugs หรือ Category 4 – CAT 4) แล้วยัง Failure อีก (ภาพที่ 1) เพื่อจะได้พิจารณาว่ายังมียาอะไรที่เหลือซึ่งน่าจะยังไม่เกิดเชื้อวัณโรคคือยาอยู่บ้าง เพื่อจะได้พิจารณาโอกาสในการจัดสูตรยารักษาผู้ป่วยอีกครั้งถ้าเป็นไปได้

ประเด็นที่สอง ซึ่งมีความสำคัญกว่าการพิจารณาเรื่องการใช้ผล DST ในการเลือกสูตรยารักษาผู้ป่วย (ทั้งผู้ป่วยใหม่และเก่า) ก็คือ การให้บริการ DOT ที่มีคุณภาพ (ภาพที่ 1) (DOT = Directly -Observed Treatment) โดยต้องให้บริการ DOT ที่มีคุณภาพตั้งแต่การรักษาในครั้งแรก ซึ่งโดยทั่วไปมักให้ CAT 1 (Category 1) โดยเฉพาะสำหรับผู้ป่วยวัณโรครายใหม่เสมหะพบเชื้อ (New smear -positive) เพราะหากให้การรักษาด้วยการทำ DOT อย่างมีคุณภาพตั้งแต่การรักษาครั้งแรกเช่นนี้ได้ โอกาสที่ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาหายมีสูงถึงอย่างน้อยร้อยละ 90 และมีโอกาสเกิด Failure มีน้อยมาก ทำให้โอกาสที่จะใช้ยา CAT 2 (Category 2) หรือ CAT 4 มีน้อยไปด้วย เป็นการประหยัดงบประมาณลงได้มาก เพราะราคาต้นทุนของ CAT 4 สูงถึงประมาณ 100,000 – 120,000 บาท

1 นายแพทย์ 9 วช ด้านเวชกรรมป้องกัน สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 11 จังหวัดนครศรีธรรมราช

ภาพที่ 1 แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรคประเภท Failure



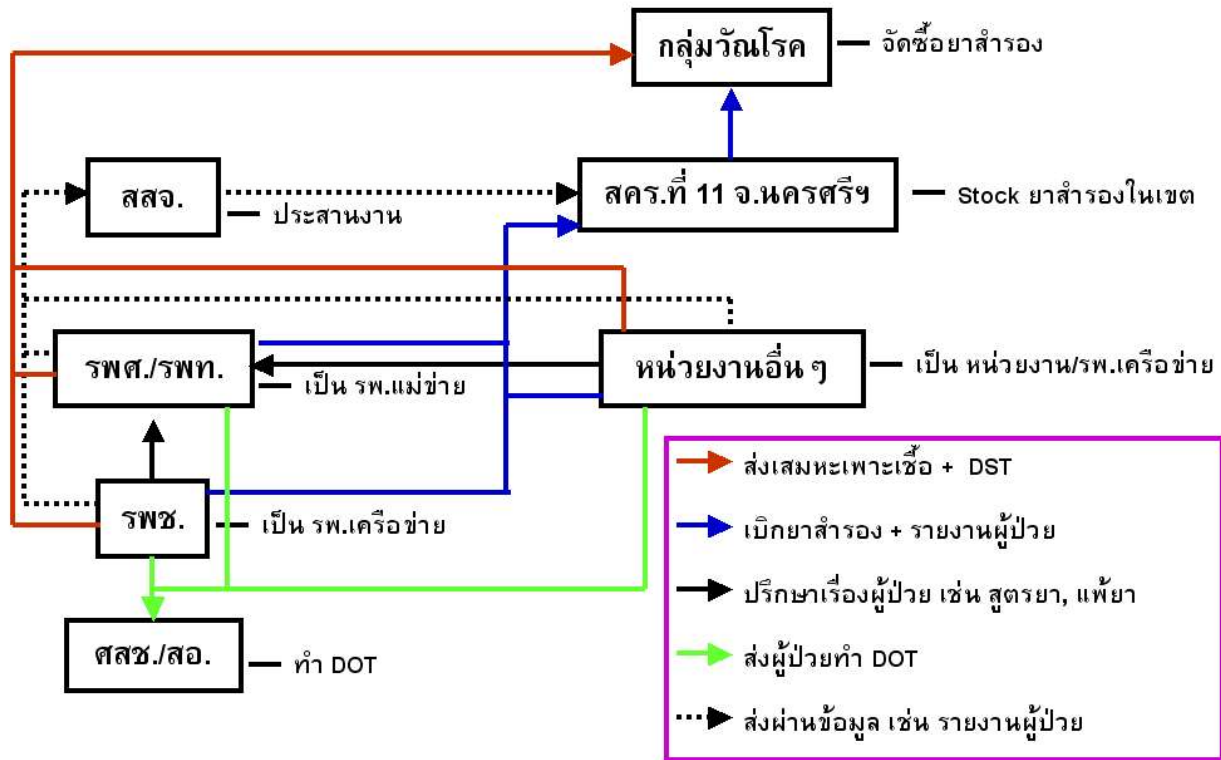
ประเด็นที่สาม คือ การพิจารณาใช้ยา CAT 2 หรือ CAT 4 สำหรับผู้ป่วย Failure จากการรักษาด้วย CAT 1 (ภาพที่ 1) ข้อเสนอแนะขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization หรือ WHO) มื่อยุคอย่างชัดเจน คือ ในการเลือกว่าจะใช้ CAT 2 หรือ CAT 4 นั้น WHO (2004) แนะนำให้พิจารณาเรื่อง ความเข้มแข็งของแผนงาน DOTS (Directly-Obsrved Treatment, Short-course) ในความคิดเห็นส่วนตัว คือ เราต้องพิจารณาในระดับบุคคล หรือ ระดับผู้ป่วย Failure เป็นรายๆ ไปว่าได้รับบริการ DOT ที่มีคุณภาพเชื่อถือได้จริงหรือไม่ หากผู้ป่วยไม่ได้รับบริการ DOT ที่ดี ก็พิจารณาให้ CAT 2 ได้ เพราะ Failure ที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่นั้น มักเกิดจากผู้ป่วยไม่ได้รับประทานยาอย่างถูกต้องในการรักษาครั้งแรก การให้ CAT 2 ก็น่าจะยังมีโอกาสหายได้อยู่ แต่ก็ต้องทำ DOT อย่างมีคุณภาพด้วย ส่วนผู้ป่วยที่ทำ DOT อย่างดีและเชื่อถือได้ตั้งแต่การรักษาครั้งแรกจนแน่ใจได้ว่า ผู้ป่วยรับประทานยาในการรักษาครั้งแรกอย่างถูกต้องจริง แต่ยังมี Failure ก็มีโอกาเป็นไปได้ว่า ผู้ป่วยอาจติดเชื้อวัณโรคคือยาตั้งแต่แรกทำให้การรักษาไม่ได้ผล (ควรพิจารณาหาปัจจัยหรือสาเหตุที่เป็นไปได้ของ Failure ให้ละเอียดรอบคอบด้วย โปรดดูประเด็นที่ 4) การให้ CAT 4 ร่วมกับการทำ DOT อย่าง

ถูกต้องก็จะช่วยให้ผู้ป่วยมีโอกาสหายได้สูง การทำ DOT ในกรณีนี้ต้องทำอย่างถูกต้องและจริงจัง เพราะอาจเป็นโอกาสสุดท้ายของผู้ป่วยวัณโรครายนั้นๆ ที่จะได้รับการรักษาหาย สำหรับผู้ป่วยที่ได้ CAT 2 และทำ DOT ที่ดีด้วย หากยังมีผลการรักษาเป็น Failure อีก ก็พิจารณาให้ CAT 4 ได้โดยร่วมกับการทำ DOT อย่างมีคุณภาพ ดังนั้น ในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคทุกรายทุกครั้ง จำเป็นต้องให้บริการ DOT ที่มีคุณภาพควบคู่กันไปด้วยเสมอ เพื่อให้ผู้ป่วยมีโอกาสหายได้สูง แต่หากไม่ทำ DOT หรือทำ DOT ไม่จริง การมีสูตรยารักษาที่สูตรก็ไม่สามารถช่วยผู้ป่วยได้จริง トラบเท่าที่เรายังต้องใช้สูตรยาที่ต้องใช้เวลารักษานานหลายเดือน

ประเด็นที่สี่ การพิจารณาหาปัจจัยหรือสาเหตุที่เป็นไปได้ของ Failure เมื่อมีผู้ป่วย Failure โดยเฉพาะจาก CAT 1 เราควรพิจารณาหาปัจจัยที่เกี่ยวข้องที่ทำให้เกิด Failure ขึ้นมา ปัจจัยที่ต้องพิจารณาเป็นอันดับแรก คือ ผลการตรวจเสมหะ AFB ที่ใช้ตัดสินใจว่าผู้ป่วย Failure หรือไม่ บางครั้งเราพบ False positive AFB ได้ แต่ผู้ป่วยวัณโรครายนั้นมีลักษณะทางคลินิกดีขึ้น ไม่มีอาการไอหรืออาการอื่นๆ หลงเหลืออยู่อีก มีน้ำหนักขึ้นหลายกิโลกรัม การวินิจฉัย Failure จึงต้องระมัดระวังและรอบคอบ เพราะเป็นการตัดสินใจว่าจะต้องใช้ CAT 2 หรือ CAT 4 แก่ผู้ป่วยซึ่งต้องใช้ระยะเวลารักษานานและต้องใช้จ่ายร่วมด้วย หากผู้ป่วยไม่ได้ Failure จริง ผู้ป่วยก็จะเสียเวลา, เจ็บตัวจากยาจัด, เสี่ยงต่อฤทธิ์ข้างเคียงจากยา และสิ้นเปลืองงบประมาณหรือค่าใช้จ่ายหากผู้ป่วยต้องจ่ายเงินค่ารักษาเอง การวินิจฉัย Failure จึงควรมีผลเสมหะ AFB เป็นบวกอย่างน้อยสองครั้งเสมอเพื่อเป็นการวินิจฉัยที่แน่นอน (Definite diagnosis) หากมีผลเสมหะ AFB เป็นบวกอย่างน้อย 2 ครั้งแล้ว จึงพิจารณาถึงปัจจัยเกี่ยวข้องที่พบบ่อยซึ่งทำให้ Failure ได้ คือ การทำ DOT โดยดูว่าได้ทำ DOT อย่างจริงจังมีคุณภาพหรือไม่ หากไม่ได้ทำ DOT จริงในการรักษาด้วย CAT 1 ก็พิจารณาให้ CAT 2 ได้โดยทำ DOT ให้ถูกต้องด้วย (ดังกล่าวแล้วในประเด็นที่ 3) ส่วนปัจจัยที่อาจเกี่ยวข้องอื่นๆ ที่พบได้ ได้แก่ ปัจจัยด้านตัวผู้ป่วย (Host) เช่น เป็นเบาหวาน, มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง เป็นต้น, ปัจจัยด้านคุณภาพยา เช่น ยาเสื่อมสภาพ/คุณภาพก่อนหมดอายุ เป็นต้น, ปัจจัยด้านเชื้อที่ไม่ใช่วัณโรค หรือ NTM (Non-tuberculous mycobactium) หากเราสามารถตัดปัจจัยเหล่านี้ออกไปได้ทั้งหมด ก็มีความเป็นไปได้สูงว่า ผู้ป่วยน่าจะติดเชื้อวัณโรคตั้งแต่อายุตั้งแต่แรก และอาจเป็นเชื้อวัณโรคดื้อยาหลายขนาน (Multi-drug resistant tuberculosis หรือ MDR TB) ด้วย ก็พิจารณาให้การรักษาด้วย CAT 4 ได้ (โปรดดูประเด็นที่สาม)

เครือข่ายการดูแลผู้ป่วยวัณโรค Failure

ภาพที่ 2 เครือข่ายจังหวัดในการดูแลผู้ป่วยวัณโรค Failure แบบ One-Stop Service



หลักการสำคัญประการหนึ่ง คือ การดูแลผู้ป่วยวัณโรค Failure ควรดำเนินการได้ที่โรงพยาบาลใกล้บ้านได้ โดยทำเป็น One-stop service (ภาพที่ 2) และอาศัยเครือข่ายจังหวัดเป็นหลักในการดูแลผู้ป่วยเหล่านี้ ด้วยเหตุผลดังนี้

1. ผู้ป่วยจะไม่จำเป็นต้องเดินทางไปยังโรงพยาบาลใหญ่บางแห่งในกรุงเทพฯ, โรงพยาบาลของมหาวิทยาลัยหรือศูนย์วัณโรค เพราะผู้ป่วยส่วนใหญ่ต้องแบกรับค่าใช้จ่ายในการเดินทางเอง
2. โรงพยาบาลศูนย์หรือโรงพยาบาลทั่วไป (รพช./รพท.) มีอายุรแพทย์หรือแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคทรวงอกที่สามารถให้คำปรึกษาแก่แพทย์ทั่วไปในโรงพยาบาลชุมชน เพื่อจัดสูตรยาสำรองในการรักษาวัณโรคที่เหมาะสมได้
3. การส่งเสมหะเพื่อเพาะเชื้อและ DST สามารถส่งได้จากโรงพยาบาลชุมชนไปยังห้องชันสูตรอ้างอิงวัณโรคที่กลุ่มวัณโรค (หรือชื่อหน่วยงานเดิมคือ กองวัณโรค)

4. โรงพยาบาลใกล้บ้าน ซึ่งมักเป็นโรงพยาบาลชุมชน (รพช.) สามารถประสานงานในการให้บริการ DOT กับศูนย์สุขภาพชุมชนหรือสถานีอนามัย (ศสช./สอ.) ได้อย่างสะดวก

บทบาทของหน่วยงานหลักในเครือข่ายจังหวัด มีดังนี้

1. โรงพยาบาลศูนย์หรือโรงพยาบาลทั่วไป (รพศ./รพท.) มีหน้าที่ให้คำปรึกษาแก่แพทย์ทั่วไปของโรงพยาบาลชุมชน ในการจัดเตรียม/ประเมินสภาพผู้ป่วย, จัดสูตรยาสำรองให้เหมาะสมที่สุดสำหรับผู้ป่วย Failure แต่ละราย และให้คำปรึกษาในระหว่างการรักษาหากผู้ป่วยมีความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น ได้แก่ การเกิดฤทธิ์ข้างเคียงจากยา
2. โรงพยาบาลใกล้บ้าน ซึ่งส่วนใหญ่เป็นโรงพยาบาลชุมชน (รพช.) รวมถึงหน่วยงานหรือโรงพยาบาลอื่นๆ ในและนอกสังกัดกระทรวงสาธารณสุขและโรงพยาบาลเอกชน ที่มีผู้ป่วย Failure เกิดขึ้น ไม่จำเป็นต้องส่งผู้ป่วยไปที่ใด และพิจารณาดำเนินการดังต่อไปนี้
 - แพทย์ดำเนินการประสานงานปรึกษาอายุรแพทย์หรือแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคทรวงอกที่ รพศ./รพท. เพื่อจัดเตรียม/ประเมินสภาพผู้ป่วยก่อนการรักษาด้วยสูตรยาสำรอง และปรึกษาเรื่องการจัดสูตรยาสำรองให้เหมาะสมที่สุดสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย โดยในระหว่างรอปรึกษาแพทย์ที่ รพศ./รพท. อยู่ นั้น แพทย์ของ รพช. อาจพิจารณาให้ยาวัณโรคสูตรเดิมรับประทานต่อไปพลางก่อน
 - เจ้าหน้าที่ชั้นสูตรดำเนินการประสานงานและจัดส่งเสมหะเพื่อเพาะเชื้อวัณโรคและ DST โดยส่งตรงไปที่กลุ่มวัณโรค
 - เจ้าหน้าที่คลินิกวัณโรคดำเนินการเบิกยาสำรอง เมื่อแพทย์ได้จัดสูตรยาที่เหมาะสมได้แล้ว โดยทำคำขอเบิกยาส่งพร้อมข้อมูลและประวัติผู้ป่วยไปที่สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 11 จังหวัดนครศรีธรรมราช (สคร.11) แต่เพื่อความสะดวกรวดเร็วควรประสานงานทางโทรศัพท์และ/หรือโทรสารไปก่อนแล้วส่งเอกสารดังกล่าวเป็นทางการไปตามหลัง เมื่อได้รับยาจาก สคร. แล้ว เจ้าหน้าที่ประสานงานทำ DOT ไปที่ ศสช./สอ. ใกล้บ้านผู้ป่วย โดยเน้นให้ทำ DOT โดยเจ้าหน้าที่ด้านสุขภาพเป็นหลัก
3. ศสช./สอ. ดำเนินการให้บริการ DOT ที่ถูกต้องและมีคุณภาพให้ผู้ป่วยตลอดระยะเวลาการรักษา

บทบาทของแพทย์ในระดับ รพช. เมื่อมีผู้ป่วย Failure

1. พิสูจน์ว่าผู้ป่วยเป็น Failure จริงหรือไม่และมีปัจจัยหรือสาเหตุอะไรเกี่ยวข้องบ้าง และพิจารณาว่าผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องใช้ CAT 2 หรือสูตรยาสำรอง (CAT 4) หรือไม่
2. หากผู้ป่วยจำเป็นต้องใช้สูตรยาสำรอง แพทย์ดำเนินการประสานงานปรึกษากับอายุรแพทย์/แพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคทรวงอก ของ รพศ./รพท. เพื่อจัดเตรียม/ประเมินสภาพผู้ป่วยก่อนเริ่มให้การรักษาด้วยสูตรยาสำรอง และปรึกษาเพื่อจัดสูตรยาสำรองให้เหมาะสมที่สุด
3. ให้การดูแลผู้ป่วยระหว่างการรักษา ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการฤทธิ์ข้างเคียงจากยาหรือปัญหาด้านการรักษาใดๆ หากเป็นประเด็นที่ยุ่งยาก ก็ปรึกษากับอายุรแพทย์/แพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคทรวงอก ของ รพศ./รพท. ต่อไป เพื่อให้การดูแลที่เหมาะสม

ตัวอย่างสูตรยารักษา CAT 4 หรือยาสำรอง (Reserve drugs)

การตัดสินใจเลือกใช้สูตรยาขึ้นอยู่กับดุลยพินิจการตัดสินใจของแพทย์ผู้ให้การดูแลรักษาผู้ป่วย แพทย์ที่โรงพยาบาลชุมชน (รพช.) อาจพิจารณาปรึกษาอายุรแพทย์/แพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคทรวงอก ของ รพศ./รพท. หรือพิจารณาสูตรยาสำรองจากตัวอย่างดังต่อไปนี้

ตัวอย่างสูตรยาสำรองนี้ อาศัยหลักการที่แพทย์ยังไม่ทราบผล DST (เพราะต้องใช้เวลาานกว่าจะได้ผลการทดสอบนี้) แต่แพทย์จำเป็นต้องตัดสินใจให้การรักษาไปก่อน และควรเลือกให้ยาทั้งหมดที่มีอยู่อย่างเหมาะสมที่สุด เพื่อให้โอกาสผู้ป่วยได้รับการรักษาหายให้ได้

ตัวอย่างสูตรยาของ WHO (1996: 32 – 33) ในกรณีที่ไม่มีผล DST คือ **3K₅EtZO/18EtO** (ตัวเลข 3 หมายถึง 3 เดือน, ตัวเลข 5 ที่ห้อยอยู่หมายถึง ให้ยา 5 วันต่อสัปดาห์ หากไม่มีตัวเลขห้อยอยู่หมายถึง ให้ยาทุกวัน, และ 18 หมายถึง 18 เดือน สำหรับตัวอักษรย่อชื่อยา โปรดดูในหัวข้อ "ขนาดยา") โดยให้การรักษาระยะแรก (the initial phase) เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน หรือจนกว่าเสมหะ AFB จะกลับเป็นลบ (AFB -) ส่วนการรักษาระยะต่อเนื่อง (the continuation phase) ควรให้เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 18 เดือนหลังจากเสมหะกลับเป็นลบเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ

แต่หากพิจารณาในกรณีที่ เป็น MDR TB นั้น WHO (1996: 34 – 35) แนะนำว่าควรให้เพิ่มยา Cs หรือ PAS (P) ในการรักษาระยะแรกด้วย

ดังนั้น ตัวอย่างสูตรยาที่ดีและเหมาะสมที่สุด หากมียา Cs หรือ PAS อยู่ด้วย ก็ควรจะเป็น **3K₅EtZOP(Cs)/18EtOP(Cs)** โดยความหมายของ P(Cs) หมายถึง อาจเลือกใช้ Cs แทน P ก็ได้

ขนานใดขนานหนึ่ง อย่างไรก็ตาม หากมีผล DST แพทย์ควรพิจารณาจัดสูตรยาตามผล DST นั้นได้

ขนาดยา²

ขนาดยาที่ให้ มีดังนี้

- **Kanamycin (K)** ขนาดยา 15 mg/kg/วัน ให้ทุกวันหรือ 5 วันต่อสัปดาห์ โดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อลึกๆ (Deep intramuscular injection)
- **Ethionamide (Et)** ขนาดยาบรรจุที่มีอยู่เม็ดละ 250 mg ขนาดยารับประทาน 750 mg ต่อวัน สำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัว 50 kg ขึ้นไป และขนาดยา 500 mg ต่อวันสำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 50 kg ในการทำ DOT ถ้าผู้ป่วยรับประทานยาวันละ 750 mg ให้รับประทานยา 250 mg ภายใต้อาการสังเกต (DOT) และให้ผู้ป่วยรับประทานยาเอง 500 mg ในระยะเวลา 10 – 12 ชั่วโมงต่อมา
- **Ofloxacin (O)** ขนาดยาบรรจุที่มีอยู่เม็ดละ 100 mg ขนาดยารับประทาน 600-800 mg ต่อวัน ถ้าผู้ป่วยทนต่อขนาดยา 800 mg ไม่ได้ อาจพิจารณาลดขนาดยาลงเหลือ 400 mg ต่อวัน การให้ยาพิจารณาให้วันละ 1 ครั้งเพื่อความสะดวกในการทำ DOT หรือขนาดยาต่อวันอาจแบ่งให้รับประทานทุก 12 ชั่วโมง
- **Pyrazinamide (Z)** ขนาดยาบรรจุที่มีอยู่เม็ดละ 500 mg ขนาดยารับประทาน 25 mg/kg/วัน (20 – 30 mg/kg)
- **P-aminosalicylic acid หรือ PAS (P)** ขนาดยาบรรจุที่มีอยู่เม็ดละ 1 g (1,000 mg) ขนาดยาที่ให้ในต่อวัน คือ 150 mg/kg, หรือ 10 – 12 g ต่อวัน โดยแบ่งให้ 2 ครั้ง โดยทั่วไปจะให้ 5 – 6 g ทุก 12 ชั่วโมง
- **Cycloserine (Cs)** ขนาดยาบรรจุที่มีอยู่เม็ดละ 250 mg ขนาดยาสูงสุดต่อวันคือ 15 -20 mg/kg และขนาดยาปกติคือ 500 – 750 mg ผู้ป่วยน้อยรายที่จะสามารถทนขนาดยาได้มากกว่า 750 mg, หรือ 500 mg ต่อวันในการรักษาต่อเนื่อง ขนาดยาต่อวันสามารถแบ่งให้ เป็น 2 ครั้ง คือ 250 mg ในตอนเช้า และ 500 mg ในอีก 12 ชั่วโมงต่อมา

2 ก่อนให้เริ่มการรักษาแก่ผู้ป่วย ขอให้แพทย์กรุ่นตราตรวจสอบขนาดยาที่ถูกต้องกับเอกสารอ้างอิงขององค์อนามัยโลกหรือ WHO (World Health Organization) ผู้เขียนไม่รับผิดชอบในกรณีที่เกิดข้อผิดพลาดจากการพิมพ์ในเอกสารนี้ นอกจากนี้ แพทย์ควรศึกษาข้อควรระวังในการใช้ยาและรายละเอียดอื่นๆ จากเอกสารอ้างอิงฉบับเต็มของ WHO ด้วย

เอกสารอ้างอิง (สามารถ Download เอกสารอ้างอิงฉบับเต็มได้จาก www.who.int/tb/en)

- World Health Organization (WHO). 1996. **Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis.** WHO/TB/96.210 (Rev.1).
- World Health Organization (WHO). 2003. **Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes.** Third edition. WHO/CDS/TB/2003.313.
- World Health Organization (WHO). 2004. **Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, third edition.** Revision approved by STAG, June 2004. WHO/CDS/TB/2003.313.