

# VESTNÍK



**MINISTERSTVA ZDRAVOTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY**

---

Čiastka 40-41

Dňa 10. septembra 2009

Ročník 57

---

## OBSAH:

### Normatívna časť:

43. Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky pre starostlivosť o deti so zhubnými nádormi pečene
44. Rozhodnutie o zrušení Národného referenčného centra pre bakteriálne autovakcíny v Regionálnom úrade verejného zdravotníctva Bratislava hlavné mesto so sídlom v Bratislave
45. Oprava odborného usmernenia Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky o postupe pri podávaní žiadosti o zaradenie lieku alebo vyradenie lieku do alebo zo zoznamu liečiv a liekov plne uhrádzaných alebo čiastočne uhrádzaných na základe verejného zdravotného poistenia a cenových návrhov na lieky číslo 16652/2009 OKCLP z 22. 7. 2009

### Oznamovacia časť:

Oznámenie o stratách pečiatok

Oznámenie o osobitnom vydaní v mesiaci august 2009

**43.****Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky  
pre starostlivosť o deti so zhubnými nádormi pečene**

Dňa: 20. august 2009  
Číslo: 07801/2009-OZS

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. b) zákona č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva toto odborné usmernenie:

**Čl. I****Predmet odborného usmernenia**

Toto odborné usmernenie určuje diagnostiku a liečbu zhubných malígnych nádorov pečene u detí, najmä hepatoblastómu a hepatocelulárneho karcinómu.

**Čl. II****Malígne nádory pečene u detí (hepatoblastóm, hepatocelulárny karcinóm)**

(1) Nádory pečene u detí tvoria len 0,5 - 2,0 % všetkých nádorov detského veku. Dve tretiny sú malígne. Najčastejšie nádory pečene sú

- a) hepatoblastómy so 43 % podielom,
- b) hepatocelulárne karcinómy s 23 % podielom,
- c) ostatné nádory pečene.

(2) Hepatoblastóm sa vyskytuje prevažne u dojčiat a veľmi mladých detí, do piateho roku života tvorí 91% primárnych malígnych nádorov pečene. Hepatocelulárny karcinóm sa vyskytuje po 10. roku života a tvorí 87% malignít pečene medzi 15.-19. rokom. Prognóza je významne horšia ako pri hepatoblastóme. Päťročné prežívanie je 88 % v štádiu I, ale len 10 % vo IV. štádiu. Včasná diagnostika a správna liečba má veľký význam, pretože pravdepodobnosť 7-ročného prežívania detí s malígnymi nádormi pečene v Slovenskej republike je len 27 %.

(3) Odlíšenie klinických jednotiek je dôležité pre rozdielne liečebné stratégie.

(4) Nádory pečene u detí patria medzi vzácne ochorenia, preto sa pri nich považuje za štandardný postup liečba podľa medzinárodných klinických štúdií. Multicentrické klinické štúdie liečby hepatoblastómov a hepatocelulárnych karcinómov koordinuje v Európe od roku 1990 International Society of Paediatric Oncology - Liver Tumor Study Group (SIOPEL). Slovenské detské onkologické centrá sú platným členom SIOPEL-u od roku 2002. V súčasnosti sa používajú protokoly:

- SIOPEL 3 – pre liečbu štandardnej rizikovej skupiny hepatoblastómov
- SIOPEL 4 – pre liečbu vysoko rizikovej skupiny hepatoblastómov
- SIOPEL 5 – pre liečbu skupiny hepatocelulárnych karcinómov
- SIOPEL štúdiá – pre liečbu recidivujúcich a refraktérnych hepatoblastómov

**Čl. III****Zdravotnícke zariadenia a kompetentný zdravotnícky pracovník**

(1) Určené pracoviská cieľových zdravotníckych zariadení pre komplexnú diagnostiku a liečbu nádorov pečene u detí sú

- a) Klinika detskej hematológie a onkológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Detskej fakultnej nemocnice s poliklinikou v Bratislave,

- b) Klinika detskej onkológie a hematológie Detskej fakultnej nemocnice s poliklinikou v Banskej Bystrici,
- c) Oddelenie detskej onkológie a hematológie Detskej fakultnej nemocnice s poliklinikou v Košiciach.

Operačné výkony súvisiace s liečbou nádorov pečene sa vykonávajú na Klinike detskej chirurgie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Detskej fakultnej nemocnice s poliklinikou v Bratislave, v prípade potreby aj na detských chirurgických klinikách cieľových zdravotníckych zariadení uvedených v bode b) a c).

Referenčným centrom bioptickej diagnostiky primárnych nádorov pečene detí je Ústav patologickej anatómie Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Martinskej Fakultnej Nemocnice v Martine.

(2) Na pracoviskách detskej onkológie, na ktoré sa prijíma ročne najmenej 30 pacientov vo veku 0 - 18 rokov s novo zistenými malígnymi ochoreniami, sa vykonáva a koordinuje diagnostika a liečba malignít a ich komplikácií v spolupráci s ďalšími pracoviskami. Podáva sa cytostatická liečba a spolupracuje sa s rádioterapeutickým oddelením, ktoré má skúsenosti s rádioterapiou detí. Pre pracovisko detskej onkológie je zabezpečená dodávka cytostatík a podpornej liečby a riedenie cytostatík podľa zodpovedajúcich predpisov. Má primerané materiálno-technické vybavenie na bezpečné podávanie cytostatickej liečby. Na pracovisku je k dispozícii aspoň 20 % izieb na izoláciu chorých so závažnou neutropéniou a na poskytovanie intermediárnej starostlivosti. V rámci zdravotníckeho zariadenia je pre pacientov zabezpečená intenzívna starostlivosť.

(3) Kompetentným zdravotníckym pracovníkom na účely tohto odborného usmernenia sa rozumie lekár so špecializáciou v špecializačnom odbore pediatrika onkológia a hematológia, lekár so špecializáciou v špecializačnom odbore detská onkológia získanou podľa predpisov platných do roku 2002 alebo lekár v špecializačnom odbore pediatria a špecializáciou v špecializačnom odbore klinická onkológia, ktorý ovláda diagnostiku a liečbu onkologických ochorení a ich komplikácií u detí a mladistvých. Na 10 hospitalizovaných pacientov je minimálne jeden lekár s uvedenou špecializáciou.

(4) Oddelenie alebo klinika pediatrickej chirurgie má skúsenosti s diagnostikou a operáciou chorôb pečene a má primerané personálne a materiálno-technické vybavenie na uskutočnenie operácií nádorov pečene. Uskutoční najmenej 15 operácií pečene ročne.

(5) Kompetentným zdravotníckym pracovníkom oddelenia pediatrickej chirurgie na účely tohto odborného usmernenia sa rozumie lekár so špecializáciou v špecializačnom odbore detská chirurgia, ktorý má skúsenosti s operáciami pečene a riešením ich komplikácií.

#### Čl. IV

#### Diagnostika nádorov pečene

(1) Všeobecný lekár pre deti a dorast alebo detské oddelenie, ktoré hospitalizuje pacienta s podozrením na nádor pečene urobí dôkladné fyzikálne vyšetrenie, vyšetrenie krvného obrazu, AST, ALT a GMT, bilirubínu, ALP a cholesterolu. Veľkosť a štruktúru pečene a nádoru sa určí sonografickým vyšetrením. Pri podozrení alebo zistení nádoru pečene sa pacient neodkladne preloží na pracovisko detskej onkológie.

(2) Na pracovisku detskej onkológie sa vykonávajú tieto špecializované diagnostické vyšetrenia na potvrdenie diagnózy a určenie rozsahu choroby:

- a) anamnéza (aj predchádzajúce užívanie ototoxických a nefrotoxických liekov),
- b) fyzikálne vyšetrenie so zameraním najmä na stav výživy (obvod v strede ramena), veľkosť, palpačnú kvalitu a citlivosť pečene, ikterus a cievnú kresbu na prednej stene hrudníka,
- c) laboratórne vyšetrenia:
  - 1. krvný obraz a hemokoagulačné vyšetrenie (PTT, PT),
  - 2. biochemické vyšetrenia: AST, ALT, GMT, bilirubín, ALP a cholesterol, ionogram, sérový

kreatinín a urea,

3. sérologické vyšetrenie na hepatitídu B a C,
4. glomerulová filtrácia (GFR): najvhodnejšie je meranie pomocou  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA klírensu,
5. moč (aj kreatinín a elektrolyty na hodnotenie frakčnej exkrécie a funkcií tubulov),
6. nádorové markery; určovaním hladiny alfafetoproteínu (AFP) a sérového  $\beta$ -HCG sa stanoví iniciálny stav a sleduje sa dynamika ochorenia a efekt chemoterapie; pri hodnotení sa berie do úvahy vek dieťaťa a fyziologicky zvýšené hladiny u novorodencov a mladých dojčiat ( príloha č. 1); hladina AFP < 100 ng/ml môže byť falošne negatívna pri veľmi vysokej hladine AFP, preto sa má negatívna hodnota overiť najmenej v dvoch nasledujúcich vyšetreniach s vhodným riedením,
7. audiogram a audiologické vyšetrenie na sledovanie toxicity cisplatiny podľa pokynov v protokole,
8. kardiálna funkcia pomocou 2d-echokardiogramu na určenie ejekčnej frakcie, ak je to klinicky indikované, alebo ak sa plánuje podávať doxorubicín,
9. tehotenský test u dievčat vo fertilnom veku.

d) vyšetrenia pomocou zobrazovacích metód v čase diagnózy, ktoré potvrdia prítomnosť nádoru pečene, jeho rozsah pred začatím liečby (tri maximálne rozmery nádoru a objem) a určí sa PRETEXT kategória (pre-treatment tumor extension; Čl. VI); u malých detí môžu vyšetrenia vyžadovať tlmenie

1. ultrazvuková sonografia (USG) vyšetrenie brucha potvrdí pečeňový pôvod a lokalizáciu nádoru, presne zmeria malé nádory a využije sa na sledovanie počas a po liečbe; dopplerova USG rozlíši inváziu nádoru do ciev, najmä portálnej a pečeňových žíl alebo prítomnosť trombu v cievach,
2. počítačová tomografia (CT) brucha bez kontrastu a s kontrastom podáva presnejší obraz o lokalizácii nádoru, stave nepostihnutej časti pečene a jej cievnom zásobení; informuje o invázii do regionálnych lymfatických uzlín (LU), o šírení nádoru do okolia,
3. nukleárna magnetická rezonancia (NMR) s gadolíniom má prednosť pred CT, lepšie definuje postihnutie parenchýmu, rozsah a okraje nádoru, postihnutie ciev a recidívu,
4. RTG - konvenčná snímka hrudníka v dvoch projekciách sa indikuje iniciálne na zistenie pľúcnych metastáz,
5. CT hrudníka spresní prítomnosť pľúcnych metastáz (iniciálne sa zistia asi u 10 % pacientov); pri kompresii pľúc veľkým nádorom pečene alebo v polohe na chrbte u malých detí sa môžu v zadných častiach pľúc znázorniť atelektázy; na odstránenie pochybností o prítomnosti metastáz v nich sa vyšetrenie zopakuje v polohe na bruchu,
6. pri metastatickom postihnutí sa individuálne robí scintigrafia skeletu alebo NMR mozgu,
7. ak sa očakáva komplikovaný chirurgický výkon, individuálne sa predoperačne indikuje angiografia na vylúčenie cievnych abnormalít v pečeni,
8. v iniciálnej diagnostike a sledovaní dynamiky ochorenia má význam vyšetrenie pozitronovej emisnej tomografie (PET), ktoré zavčas informuje o efekte chemoterapie podľa zmeny vitality nádoru,

e) zobrazovacie vyšetrenia, ktoré v predoperačnom období hodnotia odpoveď na predoperačnú chemoterapiu a to:

1. CT brucha v kombinácii s USG/Dopplerovou USG, prípadne NMR na vyhodnotenie vzťahu nádoru a prilahlých štruktúr a na zistenie segmentálnej/ cievnej anatómie ostatnej pečene,
2. CT hrudníka na zistenie stavu pľúcnych metastáz,

f) diagnostická biopsia sa má urobiť pri všetkých suspektných primárnych nádoroch pečene bez ohľadu na vek pacienta a hladinu AFP.

## Čl. V

### Staging a rizikové skupiny hepatoblastómov

(1) PRETEXT (popisné určenie rozsahu nádoru podľa iníciaľných rádiologických nálezov) vychádza z anatomickeho a funkčného delenia pečene na sektory a segmenty, ako je uvedené v protokole

- a) PRETEXT I: 3 susediace sektory voľné, 1 zavzatý tumorom,
- b) PRETEXT II: 2 susediace sektory voľné, 2 sektory zavzaté tumorom,
- c) PRETEXT III: 2 nesusediace sektory alebo len 1 sektor voľný alebo 3 sektory zavzaté,
- d) PRETEXT IV: nie je voľný žiadny sektor, všetky 4 sú zavzaté tumorom.

Doplňujúce označenia sú: postihnutie lobus caudatus (C), fokality nádoru (F), extrahepatálne abdominálne šírenie (E), ruptúra nádoru alebo intraperitoneálna hemoragia (H), prítomnosť vzdialených metastáz (M), metastáz do lymfatických uzlín (N) a rozsah šírenia nádoru do ciev (P = portálna vena a jej ramená, V = vena cava a hepatálne veny).

(2) TNM klasifikácia hepatocelulárneho karcinómu podľa zásad AJCC-6.

- Štádium I: T1 N0 M0
- Štádium II: T2 N0 M0
- Štádium IIIA: T3 N0 M0
- Štádium IIIB: T4 N0 M0
- Štádium III C: akékoľvek T, N1 M0
- Štádium IV: akékoľvek T a N, M1

(3) Rizikové skupiny hepatoblastómov sú

- a) štandardné riziko - nádor postihuje najviac tri oddiely pečene (PRETEXT I, II, III), je obmedzený na pečeň, nie sú prítomné metastázy,
- b) vysoké riziko - nádor postihuje všetky štyri oddiely pečene (PRETEXT IV) a/ alebo sa šíri extrahepatálne (metastázy a/alebo šírenie do brucha mimo pečene, do lymfatických uzlín a do ciev: P2, P2a, V3, V3a); ruptúra nádoru v čase diagnózy a hladina AFP <100 µg/l bez ohľadu na PRETEXT.

Za metastázy (M+) v pľúcach sa na rtg./CT pľúc pokladajú: jeden nodule >10 mm alebo niekoľko nodulov a z nich aspoň jeden je >5 mm. Ak nie sú splnené tieto kritériá, odporúča sa chirurgická biopsia jedného nodulu. Iné metastázy môžu byť v mozgu a kostiach.

## Čl. VI

### Zásady chirurgických postupov pri hepatoblastómoch

(1) Bioptické vyšetrenie pred začatím liečby sa vykonáva cielenou perkutánnou tru cut technikou pod USG kontrolou, alebo klinovou resekciou cez „malú laparotómiu“ s odberom najmenej troch vzoriek tkaniva z rôznych miest nádoru a jednej vzorky normálneho tkaniva pečene. Biopsia štandardnou ihlou sa neodporúča, pretože neposkytne dostatok tkaniva. U vhodne veľkých detí možno urobiť laparoskopickú biopsiu. Tkanivo sa odoberá z časti nádoru, ktorá sa nezdá byť nekrotická. Bioptický kanál nemá viesť cez segment pečene, ktorý sa po definitívnej operácii pravdepodobne zachová. Pri odstránení bioptickej ihly sa urobí v bioptickom kanáli zátka zo želatínovej peny alebo mikrofibrilárneho kolagénu. Bioptický kanál sa označí stehom alebo tetovaním a pri definitívnej operácii sa resekuje. Pred biopsiou sa má upraviť prípadná trombocytopenia alebo ťažká koagulopatia. Radikálne odstránenie nádoru sa iníciaľne neodporúča.

(2) Vyhodnotenie resekability nádoru sa robí v čase diagnózy a po predoperačnej chemoterapii. Po nej sa indikuje odložená operácia. Cieľom je kompletne chirurgické odstránenie všetkých nádorových lézií, viditeľných po predoperačnej chemoterapii. Chirurgický tím, vrátane anestéziológa, má mať dostatočné skúsenosti a moderné nástroje pre operáciu pečene u detí. Dieťa má byť v dobrom nutričnom stave. Ak malo v predoperačnej liečbe doxorubicín, pred operáciou sa urobí echokardiogram a kardiologické vyšetrenie. Odporúča sa, aby sa chirurg zúčastnil na predoperačnom USG vyšetrení Dopplerom. Po

operácii je nutná optimálna intenzívna pooperačná starostlivosť. Ak sú pochybnosti o úplnom makroskopickom odstránení nádoru, urobí sa zobrazovacie vyšetrenie o dva týždne po operácii.

(3) Resekcia sa urobí ihneď po zotavení z posledného bloku chemoterapie. Odstránenie nádoru má byť mikroskopicky kompletne. Štandardná technika resekcie je hemihepatektómia. Počas parenchýmovej fázy resekcie sa odporúča udržiavať nízky centrálny žilový tlak alebo komprimovať hepato-duodenálne ligamentum najdlhšie do 30 až 45 minút na minimalizovanie krvných strát. U najmenších detí je riziko nekrózy čreva. Pri veľkej resekcii sa má zaklembovaním úplne uzavrieť krvný obeh. Ak má chirurg pri operácii pochybnosti o mikroskopickej radikálnosti, počas operácie sa vyšetria zmrazené rezy. Ak okraje obsahujú nádorové bunky, okraje resekcie sa podľa možnosti posunú tak, aby boli negatívne.

Ťažko uskutočniteľnej resekcii s rizikom ponechania zvyškov nádoru sa treba vyhnúť. Pri plánovaní takejto resekcie alebo transplantácie možno zvážiť chemoembolizáciu pečenej artérie (HACE), ktorou možno dosiahnuť zmenšenie nádoru a významnú nekrózu.

(4) Ak nie je možná kompletná chirurgická resekcia, zváži sa totálna hepatektómia a simultánna ortotopná transplantácia pečene do štyroch týždňov od ostatného cyklu chemoterapie. Pred rozhodnutím o transplantácii sa konzultujú špecialisti na transplantáciu pečene o možnosti využitia iných techník.

Indikácie:

- a) napriek intenzívnej chemoterapii nemôže byť nádor z chirurgického hľadiska radikálne resekovateľný inak ako totálnou hepatektómiou,
- b) nie je dôkaz „lokálneho“ šírenia nádoru mimo pečene,
- c) nie sú prítomné pľúcne (prípadne kostné a mozgové) metastázy.

Najčastejšie príčiny neresekability:

- a) nádor postihuje všetky 4 sektory pečene,
- b) nádor je tak blízko hĺbových ciev, že je nepravdepodobné vykonanie resekcie s negatívnymi okrajmi.

Kontraindikácie:

- a) progresia choroby počas chemoterapie,
- b) aktívne mimopečeňové ložiská nádoru.

(5) Mikroskopická reziduálna choroba

- a) nie je dôkaz, že ide o multifokálny hepatoblastóm a ide o „neočakávaný nález“: pokračuje chemoterapia a sleduje sa pokles AFP (pokles môže trvať niekoľko týždňov; minimálny vzostup po operácii môže byť príznakom regenerácie pečene),
- b) nie je dôkaz, že ide o multifokálny hepatoblastóm a chirurg si je vedomý, že ponecháva minimálne rezíduum: túto oblasť označí titanovým klipom a zváži sa lokálne ožiarenie,
- c) hladina AFP neklesne na normu a nie je dôkaz mimopečeňového šírenia: zváži sa agresívna operácia pečene, resp. ortotopná transplantácia.

(6) Operácia pľúcnych metastáz sa má zvážiť vždy, ak pretrvávajú po chemoterapii. Pred operáciou sa vyšetrí funkcia pľúc. Cieľom je odstrániť všetky makroskopické metastázy. Možná je obojstranná torakotómia. Vždy sa vyžaduje manuálna palpácia pľúc počas operácie na zistenie nezobrazených metastáz. Odporúča sa operačný prístup cez mediálnu sternotómiu alebo posterolaterálnu torakotómiu. Uprednostňuje sa technika klinovej biopsie, so zachovaním čo najväčšej mozgovej rezervy. Radikálne sa odstráni aj primárny nádor v pečeni.

## Čl. VII

### Systémová liečba hepatoblastómu

(1) Chemoterapia podľa tohto odborného usmernenia sa podáva len na pracoviskách detskej onkológie, ktoré sa zúčastňujú v štúdiu SIOPEL a majú súhlas etickej komisie. Vyžaduje sa podpísanie informovaného súhlasu s liečbou. Dávky liekov, spôsob podania, modifikácia podľa veku a toxicity

a podporná liečba sú určené v protokole, uloženom na každom pracovisku detskej onkológie. Chemoterapia sa má začať do 15 dní od určenia diagnózy.

### (2) štandardné riziko

Všetci pacienti dostanú šesť cyklov chemoterapie (štyri pred operáciou, dva po operácii). Podáva sa cisplatina (DDP) každých 15 dní. U určených pacientov sa zväží podanie natrium tiosulfátu na prevenciu ototoxicity a nefrotoxicity.

Prešetrenie sa robí po druhom, po štvrtom a po šiestom cykle chemoterapie.

Pri stabilnej chorobe alebo pri progresii v čase druhého prešetrenia sa zväží radikálna operácia alebo kombinácia PLADO (cisplatina, doxorubicín) každých 21 dní. Pri dobrej odpovedi sa podajú dva cykly pred operáciou a dva cykly po operácii.

Ak je po štvrtom cykle chemoterapie nádor resekovateľný, urobí sa primárna odložená operácia a po nej sa podajú dva cykly chemoterapie. Ak nie je resekovateľný, ale ďalej odpovedá na liečbu, podajú sa ďalšie dva cykly chemoterapie.

Ak je resekovateľný po 6 cykloch chemoterapie, urobí sa primárna odložená operácia a ďalšiu chemoterapiu nedostane. Ak nie je resekovateľný a choroba odpovedá na chemoterapiu, zväží sa druhá línia chemoterapie alebo transplantácia pečene.

Ak je prítomný malý neresekovateľný objem makroskopickej reziduálnej choroby, zväží sa lokálna rádioterapia.

Iniciálny vzostup hladiny AFP po začatí chemoterapie môže byť zo „syndrómu tumorovej lýzy“, po ňom nasleduje pokles. Pretrvávanie vysokých hodnôt AFP ukazuje na aktívnu chorobu. Zobrazovacie vyšetrenia brucha a hrudníka sa robia opakovane, kým sa nezistí miesto relapsu.

### (3) vysoké riziko

a) Predoperačná chemoterapia pozostáva z troch A blokov cisplatiny a doxorubicínu, podaných každé štyri týždne (týždeň 1, 5 a 9). Prvý blok sa má podať do 15 dní od určenia diagnózy. Po každom cykle sa hodnotí odpoveď nádoru vyšetrením hladiny AFP a zobrazovacím vyšetrením. Ak po primeranej chemoterapii vznikne progresia, podá sa druhá línia liečby.

Ak po troch blokoch chemoterapie nádor nie je resekovateľný a odpovedá na liečbu alebo trvajú pľúcne metastázy, podá sa blok B karboplatiny a doxorubicínu.

Ak je po bloku B resekovateľný, vykoná sa resekcia, ak nie je resekovateľný, podá sa druhá línia liečby.

Ak iniciálne pľúcne metastázy nevymiznú, ale stanú sa resekovateľné po prvých troch blokoch alebo po štvrtom bloku chemoterapie, odporúča sa resekovať pľúcne metastázy aj primárny nádor. Kompletné odstránenie metastáz potvrdí počítačová tomografia pľúc.

Medzi operáciou nádoru pečene a pľúcnych metastáz sa môže podať jeden blok (C) chemoterapie karboplatina/doxorubicín. Ďalšie dva C bloky sa podajú po operáciách.

#### b) Pooperačná liečba:

1. po kompletnej resekcii po troch A blokoch sa podá pooperačná liečba (tri bloky C každé tri týždne),
2. po kompletnej resekcii po troch blokoch A a jednom bloku B sa nepodá pooperačná chemoterapia,
3. po nekompletnej resekcii sa zväží podanie druhej línie liečby,
4. pri mikroskopickej reziduálnej chorobe a primeranom poklese AFP po operácii sa liečebný postup nemení.

## Čl. VIII

### Zásady rádioterapie

(1) Indikácie sú zriedkavé pri minimálnej makroskopickej reziduálnej abdominálnej chorobe alebo pľúcnych metastázach, ktoré nevymiznú po chemoterapii a nie sú vhodné na chirurgickú resekciu. Môže sa zväžiť rádioterapia pre paliáciu progresívnej alebo neresekovateľnej choroby.

(2) Použije sa vysoko energetické žiarenie X alebo kobalt, 5-krát týždenne 1,4 – 1,8 Gy. Cieľový objem pokryje len ložisko suspektnej/známej reziduálnej choroby. Odporúčajú sa viacpočetné polia. Maximálna dávka na obličky je 12 Gy, na miechu 45 Gy. TD na nádor je maximálne 45 Gy u detí nad 2 roky a 35 Gy pod 2 roky veku. Ak cieľový objem prekročí 1/3 pečene, dávka sa zníži o 10-20 %. Dávka na celú pečeň neprekročí 30 Gy.

### Čl. IX

#### Liečba relapsu a rezistentnej choroby hepatoblastómu (druhá línia liečby)

(1) Viac ako polovica chorých prichádza s neresekovateľnou chorobou. Nedostatočné zmenšenie nádoru po predoperačnej liečbe vedie často k zlyhaniu liečby. Pre chorých, ktorí nedosiahnu stav bez prítomnosti nádoru po liečbe prvej línie, nie je dostupná štandardná liečba.

(2) Časť nádorov odpovedá na kombináciu karboplatina + etopozid. Štúdia SIOPEL odporúča použiť v 2. línii irinotekan. Irinotekan je účinný pri viacerých detských nádoroch (rabdomyosarkóm, neuroblastóm, meduloblastóm, PPNET a ďalšie) s dobrou toleranciou. Liečba sa podáva len na pracoviskách detskej onkológie, ktoré sú zapojené do štúdie SIOPEL. Pri dobrej odpovedi dostanú pacienti každé tri týždne spolu štyri cykly irinotekanu. Ak sa po druhom, treťom alebo štvrtom cykle dosiahne resekovateľnosť nádoru, nádor sa radikálne odstráni. Pri nedostatočnej odpovedi alebo progresii sa podávanie irinotekanu ukončí.

### Čl. X

#### Liečba hepatocelulárneho karcinómu

(1) Základom liečby je radikálna resekcia, ale v čase diagnózy je resekabilných len 10-20 % nádorov. Rekurencia po resekcii je 50-70 %. Systémová chemoterapia, intraarteriálne podanie rádioaktívneho lipiodolu, pooperačná chemoembolizácia, niekedy v kombinácii s IFN-alfa alebo IL 2-aktivovanými autológnymi lymfocytmi prognózu významne nezlepšili. Nádorové bunky vyžadujú na svoj rast a metastázovanie dobré krvné zásobenie. V snahe obmedziť angiogenézu sa používajú niektoré antiangiogénne látky v kombinácii s cytotoxickou liečbou. Najúčinnějšíe sú cisplatina a doxorubicín. Výhodné je použitie talidomidu, ktorý inhibuje angiogenézu viacerými mechanizmami a má aj imunomodulačné vlastnosti. Väčšina nežiaducich účinkov (u 75 % liečených) je I.-II. stupňa WHO.

(2) Plán liečby :

a) biopsia sa vyžaduje u všetkých pacientov s nádorom pečene na určenie presných histologických zmien a rozšírenie poznatkov o patológii a biológii týchto agresívnych nádorov; biopsia sa urobí do siedmich dní od určenia klinickej diagnózy a štádia;

technika a zásady biopsie: pozri čl. VI / 1,

b) resekcia nádoru: kompletná resekcia nádoru (s dobrými okrajmi) má prednosť pred transplantáciou pečene; robí sa vo vybraných centrách, kde má chirurg skúsenosti s operáciou pečene; resekabilitu nádoru a očakávanú pečeňovú rezervu hodnotí pred operáciou chirurgický tím spolu s rádiológom; intraoperačná ultrasonografia (USG) pomôže pri resekcii, najmä rozsiahlych nádorov; počas operácie sa minimalizujú krvné straty a intra-/pooperačné transfúzie (pre väčšie riziko relapsu); počas parenchýmovej fázy resekcie môže znížiť krvné straty Pringleyov manéver; pri vysokej pravdepodobnosti pooperačného nádorového rezídua je vhodnejšia transplantácia po predoperačnej chemoterapii; ide najmä o viacpočetné nádory alebo nádory v blízkosti pečeňových ciev; resekčné okraje zhodnotí patológ,

c) predoperačná terapia sa poskytuje pri primárne neresekovateľných/metastatických nádoroch po biopsii; každé tri týždne sa podávajú spolu štyri cykly kombinácie angiostatikum + PLADO, cieľom je dosiahnuť kompletne chirurgické odstránenie nádoru a metastáz.; prvý cyklus sa podá do sedem dní od klinickej diagnózy; pred podaním talidomidu musia byť zhojené kožné rany, odpoveď na liečbu sa



hodnotí po druhom a po štvrtom bloku predoperačnej liečby; pacienti dostanú štyri cykly bez ohľadu na resekovateľnosť nádoru po druhom cykle; pri progresii nádoru alebo významnej toxicite sa podá iný druh chemoterapie,

d) odložená operácia sa vykonáva formou

1. odloženej kompletnej chirurgickej resekcie primárneho nádoru (parciálnou alebo totálnou hepatektómiou s transplantáciou pečene) aj metastáz, ktoré sú viditeľné po predoperačnej liečbe; urobí sa čo najskôr po zotavení zo štvrtého cyklu chemoterapie;

pre kompletnosť chirurgického stagingu sa majú biopťovať alebo resekovat' všetky mimopečerňové vnútrobrušné lézie; odporúča sa urobiť kompletnú lymfadenektómiu hepato-duodenálneho ligamenta,

2. transplantáciou pečene, ktorá sa indikuje vždy individuálne po zhodnotení odpovede na predoperačnú chemoterapiu; predpoklady pre transplantáciu pri necirhotickom hepatocelulárnom karcinóme: nádor je obmedzený na pečeň, neresekovateľné unifokálne nádory alebo multifokálne nádory v počte menej ako 5 a najväčší z nich má priemer do 3 cm;

absolútna kontraindikácia: prítomnosť metastáz alebo mimopečerňovej choroby a/alebo makroskopická invázia do ciev a/alebo postihnutie hĺbových uzlín;

relatívna kontraindikácia: progresia nádoru počas čakania na transplantáciu;

ak je nádor obmedzený na pečeň, transplantácia sa môže urobiť aj pri nedostatočnej odpovedi na predoperačnú liečbu a vzostupe AFP;

je potrebné zvážiť riziko/úžitok príjemcu oproti riziku živého darcu; rozhodnutiu predchádza aktívne vyhľadávanie možnosti kadaverózneho darcu; pri plánovanej transplantácii sa už na začiatku liečby konzultuje transplantológ,

e) pooperačná chemoterapia sa poskytuje o štyri týždne po kompletnom odstránení nádoru (aj pri mikroskopickej reziduálnej chorobe); dvanásť mesiacov sa podáva metronomická liečba (cyklofosfamid a talidomid p. o.); zásady podania chemoterapie, prevencie a liečby toxicity sú určené v protokoloch na pracoviskách detskej onkológie,

f) pred podaním druhej línie liečby po predoperačnej chemoterapii sa vyhodnotí operabilita nádoru;

1. ak sú nádory obmedzené na pečeň a nedajú sa odstrániť štandardnou resekciou, možno použiť:

1. 1. pečerňovú arteriálnu chemoembolizáciu, ktorá sa môže kombinovať s podávaním talidomidu (ďalej len „TACE“); môže sa použiť aj pri lokalizovanej chorobe, progredujúcej počas predoperačnej liečby,

1. 2. ak TACE nie je možná a predošlou liečbou sa dosiahla najmenej stabilizácia choroby, môžu sa podať ďalšie dva cykly;

predpokladá sa vykonanie resekcie nádoru alebo transplantácie pečene; rovnako sa postupuje u pacientov s iniciálnymi metastázami, ktoré po predoperačnej liečbe vymiznú, ale primárny nádor je ešte neoperabilný, ak sa predpokladá jeho ďalšie zmenšenie; transplantácia však nie je vhodná ani pri kompletnej regresii metastáz,

2. pacienti s metastatickým/mimopečerňovým hepatocelulárnym karcinómom, neresekovateľným po predoperačnej liečbe nie sú indikovaní na transplantáciu pečene:

2. 1. pri mimopečerňových nemetastatických nádoroch s budúcou možnosťou lokálnej resekcie môže byť druhou voľbou TACE,

2. 2. pri metastatických nádoroch s aspoň parciálnou odpoveďou na predoperačnú liečbu sa môžu podať ďalšie dva cykly,

2. 3. pri progresii nádoru na predoperačnej liečbe nie je vhodné chirurgické riešenie,

g) chemoembolizácia sa má urobiť čo najskôr po zotavení z toxicity posledného cyklu chemoterapie; po každej chemoembolizácii alebo na konci sa podajú ďalšie dva cykly chemoterapie a vyhodnotí sa resekabilita; zákrok možno opakovať každé tri - štyri týždne; na dosiahnutie resekability zvyčajne postačia dva až štyri cykly, ale podľa potreby a odpovede sa môže urobiť až desať krát; liečba môže byť úspešná aj pri rezistencii na systémovú chemoterapiu; nádor sa však môže stať rezistentný na tento postup vytvorením kolaterálneho obehu; na zníženie neovaskularizácie sa podáva talidomid; samotná TACE

zvyčajne nie je kuratívna, za ňou musí nasledovať resekcia nádoru alebo transplantácia pečene; SIOPEL odporúča u detí použiť suspenziu zloženú z cisplatiny, doxorubicínu a verapamilu v lipiodole; dávky liekov a popis zákroku je v protokole na pracoviskách detskej onkológie.

## Čl. XI

### Hodnotenie odpovede a relapsu hepatoblastómu

- (1) Kompletná remisia (KR): žiadny dôkaz choroby, normálna hladina AFP.
- (2) Parciálna odpoveď (PR): akékoľvek zmenšenie objemu nádoru spojené s klesajúcou hodnotou AFP, > 1 log pod pôvodnú hodnotu.
- (3) Stabilná choroba (SD): bez zmeny objemu nádoru alebo bez zmeny AFP, resp. pokles sérovej koncentrácie < 1 log. (Ak sa objem nádoru po chemoterapii nemení, ale AFP klesá, to nie je stabilná choroba!).
- (4) Progresívna choroba (PD): jednoznačné zväčšenie jedného alebo viacerých rozmerov a/alebo zvýšenie sérového AFP (tri nasledujúce určenia v 1 - 2 týždňových odstupoch) aj bez klinického dôkazu zväčšovania nádoru.  
Stav sa hodnotí podľa „najhoršej“ odpovede primárneho nádoru alebo metastáz.
- (5) Disease free status (DFS): žiadny dôkaz nádoru pri zobrazení pečene/plúc, hladina AFP v norme alebo kompatibilná s aktuálnym stavom resekcie pečene.
- (6) Relaps: vyžaduje sa bioptické potvrdenie s výnimkou stavu, keď sú jednoznačné zmeny pri zobrazení a zvýšená hladina AFP v 3 nasledujúcich vyšetreniach v týždňových intervaloch.  
Zvýšená hladina AFP môže o týždeň predchádzať zobrazeniu recidívy nádoru.

## Čl. XII

### Monitorovanie toxicity

- (1) Multimodálna liečba poškodzuje zostávajúci funkčný parenchým pečene a z ďalších orgánov najmä obličky, srdce, sluchový aparát a kostnú dreň. Chemoterapia a rádioterapia môžu podporovať vznik sekundárnych malignít. Pacient sa preto sleduje počas liečby, aj dlhodobo po jej skončení. Počas liečby treba sledovať a udržať rovnovážny príjem a výdaj tekutín a elektrolytov. Nemajú sa podávať nefrotoxicke antibiotiká a ak je ich podanie nevyhnutné, majú sa sledovať ich hladiny. Počas chemoterapie a do 5 dní po skončení cyklu s cisplatinou (podľa potreby aj dlhšie) sa podávajú antiemetiká. Pri poškodení orgánov sa redukujú dávky liekov, alebo sa kritické cytostatikum vynechá. U malých detí sa redukujú dávky podľa aktuálnej hmotnosti a veku. Pokyny na liečbu, podpornú liečbu aj na prevenciu/liečbu toxicity sú uvedené v protokole, ktorý je uložený na pracoviskách detskej onkológie.
- (2) Ototoxicita: cisplatina spôsobuje poruchu rozlišovacej schopnosti sluchu pri vysokých tónoch. U detí nad 3 roky sa odporúča vyšetrenie audiometriou. U mladších ako 2 roky sa vyšetrujú mozgové evokované potenciály, prípadne otoakustické emisie.
- (3) Renálna toxicita:
  - a) glomerulová toxicita sa zisťuje rádioizotopovou metódou  $Cr^{51}$  EDTA GFR a stanovením klírensu kreatinínu s 24 hod. zberom moču. GFR sa vyšetruje pred každým cyklom s cisplatinou, vždy rovnakou technikou. Nevyšetruje sa počas intravenózneho hydratácie. Pri poklese  $Cr^{51}$  EDTA GFR na < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> u dieťaťa do 2. roku života sa cisplatina vynecháva a podáva sa len karboplatina.
  - b) tubulárna toxicita: hypomagnezémia obličkového pôvodu pri podávaní cisplatiny je u detí častá a môže pretrvávať niekoľko rokov po skončení liečby. Nie je príčinou vyradenia cisplatiny z liečby. Vyžaduje substitúciu magnézia i.v. počas cyklu chemoterapie a p.o. po skončení liečby. U detí do jedného roka treba prísnejší

monitoring elektrolytov.

(4) **Kardiotoxicita:** je spôsobená antracyklínmi. Preventívne sa odporúča podávanie doxorubicínu v 24-hod. infúzii alebo 1-hodinová infúzia doxorubicínu s dexrazoxanom. Na hodnotenie kardiotoxicity sa používa 2D echokardiogram v čase, keď je pacient afebrilný, má normálny hemoglobín a nie je hyperhydratovaný. Pri skrátení ejekčnej frakcie na ECHO zázname pod 29 % sa vynechá doxorubicín. Ak sa pri ďalšej kontrole nález upraví, možno zvážiť nové podanie doxorubicínu. Boli popísané prípady kongestívneho zlyhania srdca pri akútnej kardiotoxicite alebo postupný rozvoj kardiomyopatie ako neskorý následok liečby.

(5) **Myelotoxicita:** je spôsobená najmä kombináciou karboplatina/doxorubicín. Pred začatím cyklu sa vyžaduje absolútny počet neutrofilov  $\geq 1 \times 10^9/l$  a počet trombocytov  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Odporúča sa počkať na dosiahnutie parametrov pred začatím cyklu (najviac 2 týždne) namiesto redukcie dávky. Ak je odklad chemoterapie viac ako týždeň, alebo počas útlmu vznikne ťažká sepsa alebo krvácanie, dávka sa redukuje v nasledujúcom cykle o 25 %. Možno zvážiť aj podanie G-CSF v prestávke medzi cyklami v dávke 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{deň}$ .

(6) **Hepatotoxicita:** pri hodnote bilirubínu  $>3 \text{ mg}/100 \text{ ml}$  a / alebo ALT, AST  $> 5$ -násobok normy sa redukuje dávka doxorubicínu na 50 %. Zároveň sa vyšetriť iné príčiny pečenej dysfunkcie.

(7) **Toxicita talidomidu:** Najzávažnejší nežiaduci účinok je občasná periférna neuropatia. Potvrdí ju elektromyografia a podľa závažnosti sa zváži modifikácia liečby. Ďalšie nežiaduce účinky sú teratogenita (nesmie sa podávať u ťarchavých žien; počas liečby sa zabezpečí antikoncepcia), častá je ospalosť, obštipácia a únava, zriedkavejšie kožný raš, bradykardia, hypotenzia, nauzea, neutropénia, suchosť kože a slizníc, nepravidelnosť menštruačného cyklu, bolesti hlavy, závraty, veľmi zriedka tromboembolizmus, kašeľ, alopecia, muskuloskeletové príznaky, edém dolných končatín, hypotyreóza, zvýšená chuť do jedla.

(8) Vyšetrenia na monitorovanie toxicity a odpovede na liečbu sú uvedené v prílohe č. 2.

### Čl. XIII

#### Sledovanie po ukončení liečby

(1) Po ukončení liečby ostávajú deti v trvalej dispenzárnej starostlivosti detského onkológa až do 18. roku života, potom sa sledujú u onkológa pre dospelých.

(2) Pre možnosť recidívy v prvých rokoch po ukončení liečby a pre riziko vzniku neskorých následkov liečby sa odporúča pravidelné fyzikálne vyšetrenie doplnené laboratórnymi a zobrazovacími vyšetreniami, ktoré sú uvedené v prílohe č. 3.

### Čl. XIV

#### Povinné hlásenie

Pri potvrdení diagnózy hepatoblastómu a hepatocelulárneho karcinómu sa odošle povinné onkologické hlásenie podľa pokynov Národného onkologického registra.

### Čl. XV

#### Účinnosť

Toto odborné usmernenie nadobúda účinnosť dňom uverejnenia vo Vestníku Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky.

**Richard Raši, v.r.**  
minister

## Príloha č. 1

## Priemerné normálne sérové hodnoty alfafetoproteínu (AFP) u dojčiat

Vek	Priemer ± S.D. (ng/ml)
Predčasní	134,734 ± 41,444
Novorodenci	48,406 ± 34,718
novorodenci – 2 týždne	33,113 ± 32,503
2 týždne – 1 mesiac	9,452 ± 12,610
1 mesiac	2,654 ± 3,080
2 mesiace	323 ± 278
3 mesiace	88 ± 87
4 mesiace	74 ± 56
5 mesiacov	46.5 ± 19
6 mesiacov	12.5 ± 9.8
7 mesiacov	9.7 ± 7.1
8 mesiacov	8.5 ± 5.5
> 8 mesiacov	8.5 ± 5.5

## Príloha č. 2

## Monitorovanie toxicity a odpovede na liečbu

Vyšetrenia	Počas chemoterapie (pred každým cyklom alebo častejšie podľa klinickej potreby)	X Pred operáciou * Po operácii	Na konci liečby
Fyzikálne vyšetrenie (výška, hmotnosť, povrch, stav výživy)	X	X	X
TK, bilancia tekutín	X (p. p. denne počas cyklu)	X *	X
Krvný obraz, ALT, AST, bilirubín, urea, kreatinín, Na, K, Cl, Ca, Mg, P	X (p. p. denne počas cyklu)	X (+ hemo- koagulačné) *	X
Moč: aj kreatinín a elektrolyty na hodnotenie frakčnej exkrécie a funkcií tubulov	X	(X)	X
Test na graviditu (dievčatá vo fertilnom veku)	Pred začiatkom liečby Pri HCC každé 3 mes.		
AFP, HCG (ak boli zvýšené)	X (iniciálne 5-krát raz týždenne)	X	X
Glomerulová filtrácia ( <sup>51</sup> Cr EDTA)	Štandardné riziko: po každom 2. bloku cisplatiny Vysoké riziko: pred každým cyklom	X	X
Audiogram / otoakustické emisie (na konci liečby po 6 – 12 týždňoch alebo vo veku 3,5 roka)	Ako glomerulová filtrácia	(X)	X
2d echoelektrokardiogram	Podľa klinickej potreby (skrátene SF pod 29 % alebo EF pod 40 %); pri vysokom riziku v týždni 7 bloku C	(X)	X

Rtg hrudníka	ak boli pľúcne metastázy	X	X
CT hrudníka	Po 2., 4., (6.) cykle, ak boli pľúcne metastázy. Pri vysokom riziku hepatoblastómu po každom predoperačnom cykle.	X (* podľa potreby)	X
USG brucha	X	X *	X
CT brucha s kontrastom alebo NMR s gadolíniom	Po 2., 4., (6.) cykle. Pri vysokom riziku hepatoblastómu po každom predoperačnom cykle.	X (* podľa potreby)	X
Iné (PET, angiografia...) – ak je indikované	X	X	X

## Príloha č. 3

## Sledovanie po ukončení liečby

	Čas od diagnózy			
	1. rok	2. rok	3. rok	4. až 5. rok
<b>Druh vyšetrenia</b>				
- Fyzikálne vyšetrenie	á 1 mesiac	á 2-3 mesiace	á 6 mesiacov á 3 mes. **	á 1 rok á 6 mes.**
- AFP♠	á 1 mesiac	á 2-3 mesiace	á 6 mesiacov	á 1 rok á 6 mes.**
- RTG hrudníka	á 2-3 mesiace	á 3 mesiace	á 6 mesiacov	á 1 rok
- CT hrudníka *♠	á 6 mesiacov	á 6 mesiacov	á 1 rok	á 1 rok
- USG brucha ♠	á 1 mesiac	á 3 mesiacov	á 6 mesiacov	á 1 rok
- Sérové Mg	á 1 rok	á 1 rok	á 1 rok	á 1 rok
- Cr51 EDTA-GFR	á 1 rok, ak pretrváva GFR znížené pod 80 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>			
- ECHO EKG	á 6 mesiacov, ak je znížená EF pod 75 %, inak 1x ročne			
- Audiogram	á 1 rok	á 1 rok	á 1 rok	á 1 rok

\* u pacientov s iníciaľne prítomnými pľúcnyimi metastázami

♠ abnormálne nálezy sa doplnia vyšetrením MR/CT brucha a/alebo CT pľúc

\*\* u pacientov s vysokým rizikom a s hepatocelulárnym karcinómom

**44.****R o z h o d n u t i e****o zrušení Národního referenčního centra pre bakteriálne autovakcíny  
v Regionálnom úrade verejného zdravotníctva Bratislava hlavné mesto  
so sídlom v Bratislave**

Bratislava 26. 8. 2009

Číslo: 19576 - 2/2009 - OP

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa ust. § 8 ods. 8 zákona č. 355/2007 Z. z. o ochrane, podpore a rozvoji verejného zdravia a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov (ďalej len „zákon“)

**z r u š u j e****s účinnosťou od 1. septembra 2009**

Národné referenčné centrum pre bakteriálne autovakcíny v Regionálnom úrade verejného zdravotníctva Bratislava hlavné mesto so sídlom v Bratislave zriadené Rozhodnutím Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky zo dňa 18. 11. 1997 číslo: 2345/97-A.

Týmto rozhodnutím sa súčasne zrušuje Rozhodnutie o zriadení Národného referenčního centra pre bakteriálne autovakcíny v Štátnom zdravotnom ústave pre hl. m. SR Bratislavu zo dňa 18. 11. 1997 číslo: 2345/97-A.

**Richard Raši, v.r.**  
**minister**

**45.**

**OPRAVA odborného usmernenia  
Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky  
o postupe pri podávaní žiadosti o zaradenie lieku alebo vyradenie lieku do  
alebo zo zoznamu liečiv a liekov plne uhrádzaných alebo čiastočne uhrádzaných  
na základe verejného zdravotného poistenia a cenových návrhov na lieky  
číslo 16652/2009 OKCLP z 22. 7. 2009**

V odbornom usmernení Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky o postupe pri podávaní žiadosti o zaradenie lieku alebo vyradenie lieku do alebo zo zoznamu liečiv a liekov plne uhrádzaných alebo čiastočne uhrádzaných na základe verejného zdravotného poistenia a cenových návrhov na lieky **sa vykonáva táto oprava:**

1. V čl. II ods. 16 písm. a) sa číslica „31“ nahrádza číslicou „15“ a slovo „august“ sa nahrádza slovom „september“.
2. V čl. II ods. 16 písm. b) sa číslica „30“ nahrádza číslicou „15“ a slovo „február“ sa nahrádza slovom „marec“.
3. Čl. II ods. 17 znie: „Pri podávaní CNref sa prepočet ponukovej ceny lieku na eurá počíta ku kurzu uverejnenému na internetovej stránke Ministerstva financií Slovenskej republiky, ktorý je určený na základe aritmetického priemeru denných referenčných výmenných kurzov vyhlásených Európskou centrálnou bankou a prebraných Národnou bankou Slovenska za obdobie troch mesiacov predchádzajúcich mesiacu podania, vyjadrený voči jednému euru.“
4. V prílohe č. 10 ods. 2 stĺpci „Podanie na ministerstvo“ riadku „CN + CNref“ sa číslica „31“ nahrádza číslicou „15“.
5. V prílohe č. 10 ods. 4 stĺpci „Podanie na ministerstvo“ riadku „CN + CNref“ sa číslica „30“ nahrádza číslicou „15“.

**Richard Raši, v.r.  
minister**

## OZNAMOVACIA ČASŤ

### Straty pečiatok

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky oznamuje, že zdravotníckym zariadeniam boli odcudzené (stratené) pečiatky, ktorých zoznam je uvedený v prílohe tohto oznámenia. Pri zneužití týchto pečiatok na vystavenie lekárskeho predpisu a iných dokumentov, ktoré sú súčasťou zdravotnej dokumentácie, alebo pri falšovaní verejnej listiny touto pečaťou, treba túto skutočnosť okamžite oznámiť policajným orgánom, príslušnému lekárovi samosprávneho kraja a ministerstvu zdravotníctva. Po dátume, ktorý je uvedený ako predpokladaný termín odcudzenia alebo straty je pečať neplatná.

### Príloha k oznámeniu Zoznam neplatných pečiatok

#### 1. Text pečiatky:

FNsP Bratislava	P40707004102
Nemocnica	MUDr. Ivan Martinka
Ružinov	lekár
Bratislava	A65261088

1

K strate pečiatky došlo 11. 8. 2009.

#### 2. Text pečiatky:

Hornooravská nemocnica	MUDr. Martina Murínová
s poliklinikou	sekundárny lekár
	A75529088

Trstená

1

K strate pečiatky došlo 3. 8. 2009.

## OZNÁMENIE

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky oznamuje uverejnenie osobitného vydania Vestníka Ministerstva zdravotníctva SR v mesiaci august 2009:

Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky o postupe pri podávaní žiadosti o zaradenie lieku alebo vyradenie lieku do alebo zo zoznamu liečiv a liekov plne uhrádzaných alebo čiastočne uhrádzaných na základe verejného zdravotného poistenia a cenových návrhov na lieky

### VESTNÍK MINISTERSTVA ZDRAVOTNÍCTVA SR

Vydáva Ministerstvo zdravotníctva SR vo V OBZOR, s.r.o., Bratislava, Špitálska 35. Tlač: V OBZOR, s.r.o. Adresa redakcie: Bratislava, Špitálska ul. 35. Objednávky na predplatné, ako aj jednorazové vybavuje V OBZOR, s.r.o., Špitálska 35, 811 08 Bratislava, tel./fax: 02 529 68 395, tel.: 02 529 61 251. Adresa pre písomný styk: V OBZOR, s.r.o, P.O.Box 64, 820 12 Bratislava 212, E-mail: obzor@obzor.sk, www.obzor.sk