ALLEGATO *1*

Nota 13

Ipolipemizzanti:

Fibrati:
-bezafibrato
-fenofibrato
-gemfibrozil

Statine di 1° livello:
-simvastatina 10-20-40 mg
-pravastatina
-fluvastatina
-lovastatina

Statine di 2° livello:
-simvastatina 80 mg
-atorvastatina
-rosuvastatina

Altri:
-Omega3 etilesteri
-Ezetimibe

La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da:

- **Ipercolesterolemia poligenica secondo i criteri specificati al relativo paragrafo 1) che costituisce parte integrante della presente prescrizione**

Pazienti (individuazione del livello di rischio in Tabella I)	Target terapeutico Colesterolo LDL in mg/dl	Farmaci prescrivibili a carico del SSN in funzione del raggiungimento del target scelta.		
		Farmaco di 1° scelta (*)	Farmaco di 2° scelta o associazione	Farmaco di 3° livello
Pazienti con rischio moderato	Colesterolo LDL < 130	Statine di 1° livello	Statine di 2° livello(*)	
Pazienti con rischio alto compresi i pazienti diabetici senza eventi cardiovascolari	Colesterolo LDL < 100	Statine di 1° livello	Statine di 2° livello(*)	In aggiunta Ezetimibe
Pazienti con rischio molto alto compresi i pazienti diabetici con eventi cardiovascolari	Colesterolo LDL < 70	Statine di 2° livello	In aggiunta Ezetimibe	

(*) Nei pazienti che siano intolleranti alla dose ottimale di statina per il conseguimento del target terapeutico è rimborsato il trattamento aggiuntivo con ezetimibe

- **Dislipidemie familiari secondo i criteri specificati al relativo paragrafo 2) che costituisce parte integrante della presente prescrizione**

IPERCOLESTEROLEMIE AUTOSOMICHE DOMINANTI	Farmaci prescrivibili a carico del SSN
• ADH1 (Ipercolesterolemia familiare classica • ADH2 (Ipercolesterolemia da APOB difettiva) • ADH3 (Ipercolesterolemia da mutazione con guadagno di funzione del PCSK3)	Statine 2° livello a dose massima associate ad ezetimibe
IPERCOLESTEROLEMIE AUTOSOMICHE RECESSIVE	
• Ipercolesterolemia da difetto della proteina ARH • Sitosterolemia	Statine 2° livello a dose massima associate ad ezetimibe
DISBETALIPOPROTEINEMIA	Statine 2° livello a dose massima associate ad ezetimibe
IPERLIPIDEMIA FAMILIARE COMBINATA	Statine 2° livello associate ad omega 3
IPERCHILOMICRONEMIE e gravi IPERTRIGLICERIDEMIE	Omega 3 associati a fibrati

- **Iperlipidemie in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) secondo i criteri esplicativi specificati al relativo paragrafo 3) che costituisce parte integrante della presente prescrizione**

Per pazienti adulti con IRC il trattamento farmacologico delle dislipidemie è indicato, nel caso di insuccesso di dieta e cambiamento di abitudini di vita:

	Farmaci prescrivibili a carico del SSN
• per livelli di trigliceridi ≥500 mg/dL	omega 3
• per livelli di LDL-C≥ 130 mg/dL • per livelli di LDL-C<100 mg/dL, trigliceridi ≥200 mg/dL e colesterolo non HDL (tot C meno HDL-C) ≥ 130 mg/dL	atorvastatina

- **Iperlipidemie indotte da farmaci non corrette dalla sola dieta secondo i criteri esplicativi specificati al relativo paragrafo 4) che costituisce parte integrante della prescrizione**

	Farmaci prescrivibili a carico del SSN
Farmaci immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori della aromatasi	Statine di 1° e 2° livello in rapporto alla tolleranza individuale e all'interferenza con altri farmaci

1) Ipercolesterolemia poligenica

L'uso dei farmaci ipolipemizzanti deve essere continuativo e non occasionale così come il controllo degli stili di vita (alimentazione, fumo, attività fisica, etc.).

La seguente tabella è stata redatta riprendendo i criteri, limitatamente alle classi di interesse riportate nel precedente box, delle Linee Guida della AHA/ACCe dell'ESC/EASD per il trattamento della dislipidemia e i maggiori fattori di rischio elencati nell'Adult Treatment Panel III(*).

TABELLA 1

Livello di Rischio del Paziente	Stratificazione del rischio cardiovascolare	TT LDL Colesterolo
Pazienti con rischio moderato	≥ 2 maggiori fattori di rischio (*)	<130 mg/dl
Pazienti con alto rischio	Malattia Coronarica (infarto miocardico acuto, angioplastica Coronarica Transluminale Percutanea PTCA, ischemia miocardica) o rischio equivalente (arteriopatia periferica, aneurisma aorta addominale, disturbo cerebrovascolare compresa l'aterosclerosi carotidea sintomatica, diabete mellito)	<100mg/dl
Pazienti con rischio molto elevato	Malattia coronarica più: • multipli fattori di rischio (*) • fattori di rischio scarsamente controllati, • sindrome metabolica, • diabete mellito, • sindrome coronarica acuta	≤ 70mg/dl

(*) I maggiori fattori individuali di rischio considerati nella linea guida AHA/ACCe dell'ESC/EASD sono (secondo le indicazioni Adult Treatment Panel III) per il trattamento della dislipidemia: età > 50 anni nei maschi e 60 nelle femmine, abitudine al fumo, pressione arteriosa sistolica > 135 e diastolica > 85, o trattamento antipertensivo in atto, bassi valori di colesterolo HDL (< di 40 mg/dl nei maschi e < di 50 mg/dl nelle femmine), storia familiare di cardiopatia ischemica prematura in un familiare di 1° grado (prima di 55 anni nei maschi e prima di 65 anni nelle femmine).

Solo dopo tre mesi di dieta adeguatamente proposta al paziente ed eseguita in modo corretto, dopo aver escluso le cause di dislipidemia familiare o dovute ad altre patologie (ad esempio l'ipotiroidismo oppure patologie HIV correlate) si può valutare, a partire dai soggetti con rischio moderato, l'inizio della terapia farmacologica per la quale è di norma sufficiente l'impiego di una statina di prima generazione.

L'uso dei farmaci ipolipemizzanti deve essere continuativo e non occasionale così come il controllo degli stili di vita (alimentazione, fumo, attività fisica, etc.).

La nota 13, secondo l'approccio terapeutico indicato in box, identifica nella presenza di ipercolesterolemia LDL non corretta dalla sola dieta, la condizione necessaria per l'ammissione dei pazienti al trattamento rimborsabile; essa non identifica un valore soglia per l'inizio della terapia ma stabilisce, in via principale, il target terapeutico (TT LDL colesterolo) in base alla associazione di Fattori di Rischio di malattia coronarica o di malattia rischio equivalente e a loro combinazioni.

Accanto a ciascun target terapeutico la nota 13 identifica il farmaco appropriato di prima scelta per la terapia d'ingresso che nella maggioranza dei casi è rappresentato da statine indicate come di 1° livello; solo in casi limitati è ammissibile la prescrizione iniziale di statine indicate come di 2° livello.

In questa prima fase è necessario assicurare l'ottimizzazione della statina scelta prima di prendere in considerazione la sua sostituzione o la sua associazione.

In seguito, l'impiego di altri medicinali (statine di 2° livello o di ezetimibe) possono essere prescritte solo quando il trattamento con una statina di 1° livello a dosaggio adeguato si sia dimostrato insufficiente al raggiungimento della riduzione attesa del LDL-C.

Al fine dell' appropriatezza prescrittiva, che tiene nel dovuto conto soprattutto il migliore trattamento del paziente, sarà essenziale il monitoraggio clinico del paziente al fine di poter documentare il momento e le cause che richiedano la sostituzione della terapia o la terapia di associazione.

La nota 13 ha riconsiderato, su aggiornate basi farmaco-terapeutiche, il ruolo dell'associazione tra ezetimibe e statine; infatti l'ezetimibe è un farmaco che inibisce l'assorbimento del colesterolo; utilizzato in monoterapia, la massima efficacia dell'ezetimibe nell'abbassare i livelli di LDL-C è non superiore al 15%-20% dei valori di base.

Il ruolo dell'ezetimibe in monoterapia nei pazienti con elevati livelli di LDL-C è, perciò, molto limitato.

L'azione dell'ezetimibe è complementare a quella delle statine; infatti le statine che riducono la biosintesi del colesterolo, tendono ad aumentare il suo assorbimento a livello intestinale; l'ezetimibe che inibisce l'assorbimento intestinale di colesterolo tende ad aumentare la sua biosintesi a livello epatico.

Per questo motivo, l'ezetimibe in associazione ad una statina può determinare una ulteriore riduzione di LDL-C indipendentemente dalla statina utilizzata; questa ulteriore riduzione è stata stimata non superiore a al 15%-20% ed è praticamente la stessa qualunque sia la dose della statina associata.

Quindi, l'associazione tra ezetimibe e statine è utile e rimborsata dal SSN solo nei pazienti nei quali la dose di statine considerata ottimale non consente di raggiungere il target terapeutico atteso ovvero nei pazienti che siano ad essa intolleranti.

La seguente figura presenta l'entità della riduzione del colesterolo LDL ottenibile con le diverse statine ai diversi dosaggi disponibili in commercio.

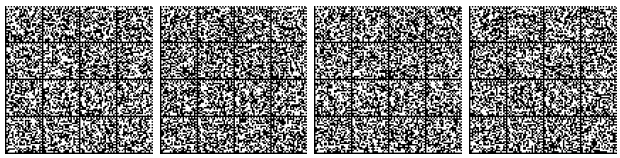
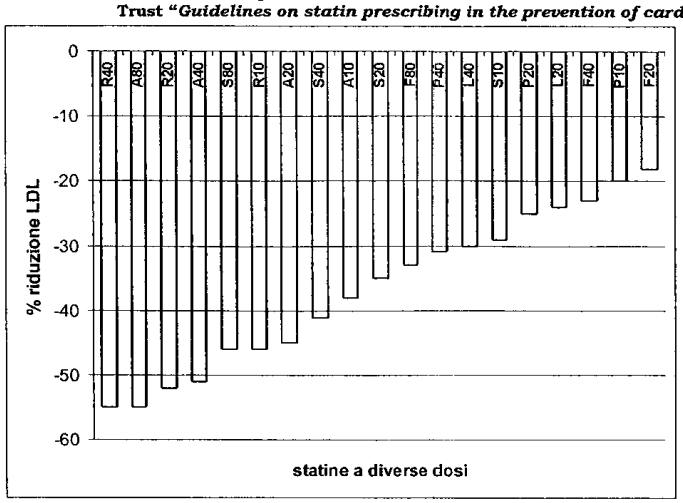


Grafico della riduzione percentuale del colesterolo LDL adattato dal documento del NHS Foundation Trust "*Guidelines on statin prescribing in the prevention of cardiovascular disease*" (2006).



I principi attivi più potenti sono sulla sinistra del grafico (A=atorvastatina, F=fluvastatina P=Pravastatina R=rosuvastatina S=simvastatina L=Lovastatina. La dose è indicata dopo la lettera che indica il farmaco)

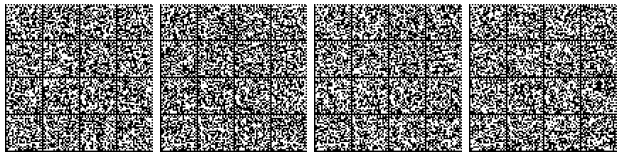
Sulla base di questi elementi individuali, in accordo con le Linee Guida della AHA/ACCe dell'ESC/EASD per il trattamento della dislipidemia, è stato possibile procedere a una stratificazione del rischio associando a ciascuno strato un target terapeutico come nella tabella 1.

Secondo i criteri sopra stabiliti, sono considerati a rischio moderato i pazienti che presentano più di 2 fattori di rischio; in questi soggetti la colesterolemia LDL va ricondotta ad un valore <130 mg/dl.
Sono considerati pazienti con rischio alto i pazienti con malattia coronarica (infarto miocardico acuto, angioplastica Coronarica Transluminale Percutanea PTCA, ischemia miocardica) o con rischio equivalente (arteriopatia periferica, aneurisma aorta addominale, disturbo cerebrovascolare) o diabete. In questi soggetti la colesterolemia LDL va ricondotta ad un valore <100 mg/dl.
Infine, sono da considerarsi individui a rischio particolarmente elevato i soggetti con malattia coronarica più multipli fattori di rischio, fattori di rischio gravi scarsamente controllati, sindrome metabolica, diabete mellito, sindrome coronarica acuta.
In questi soggetti la colesterolemia LDL va ricondotta ad un valore <70 mg/dl.
In base alle numerose risultanze cliniche di trial controllati che hanno utilizzato gli inibitori dell'HMGcoA reduttasi (statine) questi farmaci sono da considerarsi di prima scelta per il raggiungimento dei Target terapeutico del colesterolo LDL.
L'attuale disponibilità di statine di 2° livello permette di raggiungere i target terapeutici in una percentuale di pazienti superiore a quella ottenibile con le statine di 1° livello laddove esse sono espressamente indicate tenendo presente però che con i dosaggi più elevati è possibile lo sviluppo di eventi avversi a livello epatico e muscolare. In tali casi è possibile praticare una associazione plurifarmacologica consistente in dosi intermedie di una statina associate all'inibitore dell'assorbimento intestinale di colesterolo (ezetimibe) e/o con i sequestranti degli acidi biliari. In generale, è appropriato assicurare l'ottimizzazione della statina prima di prendere in considerazione l'aggiunta di ezetimibe.
In questo articolato contesto, è stata redatta la tabella in box che definisce i criteri per l'ammissione iniziale dei pazienti alla terapia rimborsabile, associando alla stratificazione del rischio il relativo target terapeutico e, in funzione di entrambi, la relativa proposta di trattamento rimborsabile.

A titolo di chiarimento riassuntivo valgono le seguenti considerazioni:

- Pazienti con rischio moderato: si deve iniziare la terapia con statine di 1° livello, aumentando progressivamente il dosaggio. Se alla posologia massimale in rapporto alla tollerabilità del paziente non si è raggiunto il Target terapeutico passare alle statine di 2° livello.
- Pazienti con rischio alto: si deve iniziare la terapia con statine di 1° livello, aumentando progressivamente il dosaggio. Se alla posologia massimale in rapporto alla tollerabilità del paziente non si è raggiunto il Target terapeutico passare alle statine di 2° livello. In questa classe di paziente è possibile, per il raggiungimento del target terapeutico l'aggiunta di ezetimibe quale farmaco di terza scelta.
- Pazienti con rischio molto alto: si deve iniziare la terapia con statine di 2° livello; se alla posologia massimale in rapporto alla tollerabilità del paziente non si è raggiunto il Target terapeutico è possibile l'aggiunta di ezetimibe quale farmaco di seconda scelta.
- Pazienti intolleranti alla dose ottimale di statina: il raggiungimento del Target Terapeutico può essere ottenuto con dosi intermedie di statine (di 1° o 2° livello) associate all'inibitore dell'assorbimento del colesterolo.

Con riferimento a varianti delle lipoproteine a bassa densità, per sola ragione di completezza di informazione, si fa presente che nessuno dei principi attivi inclusi in Nota 13 riduce in maniera specifica e riproducibile riduce i livelli circolanti di Lp(a). La terapia con statine non è associata a significative riduzioni della concentrazione sierica di Lp (a). La niacina a dosi farmacologiche ha dimostrato di ridurre i livelli sierici di Lp (a) dal 20% al 25%. Tuttavia, non sono attualmente disponibili studi prospettici che dimostrano che il trattamento di pazienti che hanno elevati livelli di Lp (a) con dosi farmacologiche di niacina riduca il rischio di eventi cardiovascolari. Pertanto, tali pazienti sono di norma affidati alla competenza di centri specialistici.



2) Dislipidemie familiari

Le dislipidemie familiari sono malattie su base genetica caratterizzate da elevati livelli di alcune frazioni lipidiche plasmatiche e, spesso da una grave e precoce insorgenza di malattie CV.

Le dislipidemie erano classicamente distinte secondo la classificazione di Frederickson, basata sull'individuazione delle frazioni lipoproteiche aumentate; questa classificazione è oggi in parte superata da una classificazione genotipica, basata sull'identificazione delle alterazioni geniche responsabili.

Ad oggi non sono tuttavia definiti criteri internazionali consolidati per la diagnosi molecolare di tutte le principali dislipidemie familiari e l'applicabilità clinica pratica di tali criteri è comunque limitata: il loro riconoscimento va quindi effettuato impiegando algoritmi diagnostici che si basano sulla combinazione di criteri biochimici, clinici ed anamnestici. E' essenziale per la diagnosi di dislipidemia familiare escludere preliminarmente tutte le forme di iperlipidemia secondaria o da farmaci le principali delle quali sono elencate nelle già ricordate tabelle III e IV.

Tra le dislipidemia familiari che più frequentemente si associano ad un rischio aumentato di cardiopatia ischemia prematura, vanno ricordate le ipercolesterolemie familiari autosomiche dominanti (ADH1, ADH2, ADH3; geni affetti rispettivamente LDLR, APOBPCSK9), l'iperlipidemia familiare combinata (FCH; gene affetto non conosciuto), la disbetalipoproteinemia (gene affetto APOE) e le gravi iperchilomicronemie / ipertrigliceridemie (Geni affetti LPL, APOC2, APOA5, GPIHBP1, LMF1, l'iIpercolesterolemia da difetto della proteina ARH (gene affetto LDLRAP1) e la sitosterolemia (gene affetto ABCG5/ABCG8) come indicate nel box. In tutti questi pazienti l'obiettivo primario della terapia è di portare la colesterolemia a valori più bassi possibile.

Criteri clinici per la diagnosi clinica dell'ipercolesterolemia familiare ai fini dell'appropriatezza prescrittiva dei medicinali in Nota 13 sono i seguenti:

-Ipercolesterolemia familiare monogenica, o FH

Malattia genetica (con prevalenza nel nostro Paese intorno ad 1:500) frequentemente dovuta a mutazioni del ***gene*** che codifica il recettore delle LDL. Benché una diagnosi certa sia ottenibile solamente mediante metodiche di analisi molecolare, questa dislipidemia, nella pratica clinica, può essere diagnosticata con ragionevole certezza mediante un complesso di criteri biochimici, clinici ed anamnestici. I cardini di questi criteri, sostanzialmente condivisi da tutti gli algoritmi diagnostici proposti, includono:

- colesterolemia LDL superiore a 190 mg/dL

più

- trasmissione verticale della malattia, documentata dalla presenza di analoga alterazione biochimica nei familiari del probando.

In assenza di informazioni sul profilo lipidico dei familiari il sospetto è molto forte se insieme alla colesterolemia LDL superiore a 190 mg/dL si osservano:

- presenza di xantomatosi tendinea nel probando

oppure

- un'anamnesi positiva per cardiopatia ischemica precoce (prima dei 55 anni negli uomini, prima dei 60 nelle donne) nel probando o nei familiari di I e II grado (nonni, genitori, fratelli) o la presenza di grave ipercolesterolemia in figli in età prepubere.

Dati recenti suggeriscono che un appropriato trattamento dei pazienti con ipercolesterolemia familiare conduce ad un sostanziale abbattimento del loro eccesso di rischio cardiovascolare.

-Iperlipidemia combinata familiare, o FCH

Questa malattia (con prevalenza nel nostro Paese intorno ad 1-2:100) è caratterizzata da una importante variabilità fenotipica ed è collegata a numerose variazioni genetiche, con meccanismi fisiopatologici apparentemente legati ad un'iperproduzione di apo B-100, e quindi delle VLDL.

I criteri diagnostici sui quali è presente un consenso sono:

- colesterolemia LDL superiore a 160 mg/dl e/o trigliceridemia superiore a 200 mg/dl

più

- documentazione nei membri della stessa famiglia (I e II grado) di più casi di ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia (fenotipi multipli), spesso con variabilità fenotipica nel tempo (passaggio da ipercolesterolemia ad ipertrigliceridemia, o a forme miste).

In assenza di documentazione sui familiari, la dislipidemia familiare è fortemente sospetta in presenza anamnestica o clinica o strumentale di arteriosclerosi precoce.

È indispensabile per la validità della diagnosi di iperlipidemia combinata familiare escludere le famiglie in cui siano presenti unicamente ipercolesterolemia o ipertrigliceridemia.

-Disbetalipoproteinemia familiare

Patologia molto rara (con prevalenza nel nostro Paese intorno ad 1:10.000) che si manifesta in soggetti omozigoti per l'isoforma E2 dell'apolipoproteina E. La patologia si manifesta in realtà solamente in una piccola percentuale dei pazienti E2/E2, per motivi non ancora ben noti.

I criteri diagnostici includono:

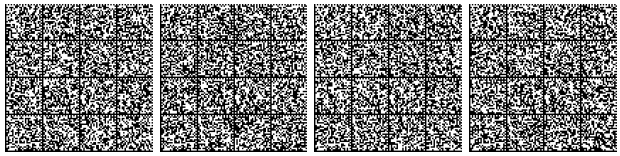
- valori sia di colesterolemia che di trigliceridemia intorno ai 400-500 mg/dl

più

- presenza di larga banda beta, da fusione delle bande VLDL ed LDL, alla elettroforesi delle lipoproteine.

La presenza di uno di questi fattori aumenta la validità della diagnosi:

- xantomi tuberosi,
- xantomi striati palmari (strie giallastre nelle pieghe interdigitali o sulla superficie palmare delle mani, da considerare molto specifici).



3) Iperlipidemie in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC)

Il danno aterosclerotico nei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC), a parità di livello dei fattori di rischio, è superiore a quello che si osserva nella popolazione generale; le malattie cardiovascolari sono infatti la principale causa di morte dei pazienti con IRC. Per tale motivo è necessario, in questi pazienti, un controllo particolarmente accurato dei fattori di rischio delle malattie cardiovascolari, tra cui la dislipidemia.
Le statine sembrano efficaci nella prevenzione di eventi vascolari in pazienti vasculopatici con IRC e sono in grado di ridurre la proteinuria e di rallentare la progressione della malattia renale. Per pazienti adulti con IRC in stadio 3-4 (GFR < 60ml/min, ma non ancora in trattamento sostitutivo della funzione renale), così come per coloro che pur con una GFR > 60 ml/min presentino segni di malattia renale in atto (proteinuria dosabile), va considerato un trattamento farmacologico ipocolesterolemizzante, nel caso di insuccesso della correzione dello stile di vita, con l'obiettivo di raggiungere un TT per LDL-col almeno < 100 mg/dL; secondo alcuni autorevoli enti internazionali, il TT può essere fissato a < 70-80 mg/dL (specie in presenza di condizioni che aumentano ulteriormente il rischio, come una storia clinica di eventi cardiovascolari accertati o diabete mellito).
Se i livelli della trigliceridemia sono ≥ 500 mg/dL, va considerato un trattamento con fibrati, tenendo conto dell'esigenza di adeguare il dosaggio di questi farmaci, escreti per via renale, alla funzione renale residua.
Nei pazienti con IRC in stadio 5 (GFR < 15 ml/min o in trattamento sostitutivo della funzione renale) le evidenze attuali, desunte dai pochi studi di intervento pubblicati, non sono favorevoli al trattamento della dislipidemia. Il recentissimo risultato dello studio AURORA, che valutava l'effetto di rosuvastatina in una popolazione di pazienti con IRC allo stadio finale, ha dimostrato che, a fronte di una riduzione del LDL-C, il trattamento con statina non era associato ad una riduzione dell'end-point combinato di IMA, stroke e morte cardiovascolare.

4) Iperlipidemia indotte da farmaci (immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori della aromatasi)
Un incremento del colesterolo totale e delle frazioni a basso peso molecolare (LDL e VLVL), dei TG e dell'apolipoproteina B sono stati riscontrati nel 60-80% dei pazienti sottoposti a trapianto di cuore e che ricevono una terapia immunosoppressiva standard comprensiva di steroidi, ciclosporina e azatioprina nel 45% dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato e in una percentuale di pazienti sottoposti a trapianto di rene che a seconda delle varie casistiche considerate arriva fino al 60%. Numerosi studi effettuati su campioni di popolazione di adeguata numerosità hanno consentito di dimostrare la correlazione tra iperlipidemia e lo sviluppo di aterosclerosi e conseguentemente di malattia cardiovascolare l'iperlipidemia indotta dai farmaci immunosoppressivi, inoltre, accelera lo sviluppo della cosiddetta GVC (graft coronary vasculopathy), una forma di aterosclerosi coronarica accelerata che rappresenta la più comune causa di morte tardiva post-trapianto di cuore e che si riscontra in questi pazienti con un'incidenza annua pari al 10%
Alla luce di questi dati nella pratica clinica l'utilizzo di farmaci ipolipemizzanti nei pazienti sottoposti a trapianto di organo solido si è reso indispensabile laddove l'utilizzo di un regime dietetico controllato a basso contenuto di colesterolo e la riduzione di eventuali ulteriori fattori di rischio cardiovascolare modificabili non sia stata sufficiente per mantenere i valori di colesterolemia entro i limiti consigliati e laddove non sia proponibile l'utilizzo di uno schema alternativo di terapia antirigetto.
Nei pazienti con infezione da HIV, a seguito dell'introduzione della HAART (terapia antiretrovirale di combinazione ad alta efficacia), è frequente l'insorgenza di dislipidemia indotta dai farmaci antiretrovirali che, nel tempo, può contribuire ad un aumento dell'incidenza di eventi cardio-vascolari, sviluppabili anche in giovane età.
Da studi di coorte prospettici, se pur non tutti concordi, emerge un rischio relativo di eventi ischemici vascolari pari a circa 1.25 per anno con incremento progressivo e proporzionale alla durata di esposizione alla terapia antiretrovirale. La prevalenza di dislipidemia nei pazienti HIV positivi è variabile in rapporto al tipo di terapia antiretrovirale, comunque è intorno al 25% per la colesterolemia e oltre il 30% per l'ipertrigliceridemia (indotta in particolare dall'interferone)
Alla luce di questi dati, nella pratica clinica l'utilizzo di farmaci ipolipemizzanti nei pazienti con infezione da HIV in trattamento antiretrovirale si è reso necessario, laddove la riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare "modificabili" non si riveli sufficiente a mantenere i valori di colesterolemia e trigliceridemia entro i limiti presenti nel box e laddove, per motivi clinici e/o virologici, non sia sostituibile la terapia antiretrovirale in atto. In questi casi si possono utilizzare statine di 2° livello in eventuale associazione con gli omega 3.

Bibliografia

1. National Cholesterol Education Program: Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) National Heart, Lung, and Blood Institute National Institutes of Health NIH Publication No. 02-5215 September 2002 http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm
2. ATP III Update 2004: Implications of Recent Clinical Trials for the ATP III Guidelines Circulation July 13, 2004 http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3upd04.htm
3. AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2006 Update Circulation. 2006;113:2363-2372
4. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins, J Am Coll Cardiol 2002;40:567-72; Circulation 2002;106:1024-8; www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/statins.htm.
5. 29-30 June 2007: ESC-EASD Guidelines on Diabetes, Pre-diabetes and Cardiovascular Diseases Implementation Meeting Identification of subjects at high risk for cardiovascular disease or diabetes http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/implementation/Pages/diabetes-esceasd-june07.aspx
6. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation, 2010;122:2748-2764 (http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/122/25/2748)
7. Pajukanta P, Terwilliger JD, Perola M, Hiekkalinna T, Nuotio I, Ellonen P, Parkkonen M, Hartiala J, Ylitalo K, Pihlajamaki J, Porkka K, Laakso M, Viikari J, Ehnholm C, Taskinen MR, Peltonen L. Genomewide scan for familial combined hyperlipidemia genes in Finnish families, suggesting multiple susceptibility loci influencing triglyceride, cholesterol, and apolipoprotein B levels. *Am J Hum Genet* 1999;**64**:1453–1463.
8. Porkka KV, Nuotio I, Pajukanta P, Ehnholm C, Suurinkeroinen L, Syvanne M, Lehtimaki T, Lahdenkari AT, Lahdenpera S, Ylitalo K, Antikainen M, Perola M, Raitakari OT, Kovanen P, Viikari JS, Peltonen L, Taskinen MR. Phenotype expression in familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 1997;**133**:245–253

9. Suviolahti E, Lilja HE, Pajukanta P. Unraveling the complex genetics of familial combined hyperlipidemia. *Ann Med* 2006;**385**:337-51.
10. Venkatesan S, Cullen P, Pacy P, Halliday D, Scott J. Stable isotopes show a direct relation between VLDL apoB overproduction and serum triglyceride levels and indicate a metabolically and biochemically coherent basis for familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb* 1993;**13**:1110–1118.
11. "Guidelines on statin prescribing in the prevention of cardiovascular disease" NHS Foundation Trust (2006).
12. Soutar AR Rare genetic causes of autosomal dominant or recessive hypercholesterolaemia IUBMB Life Volume 62, Issue 2, pages 125–131, February 2010
13. Naoumova RP Soutar AK Mechanisms of Disease: Genetic Causes of Familial Hypercholesterolemia Nat Clin Pract Cardiovasc Med CME. 2007;4(4):214-225. © 2007
14. Wierzbicki AS, Humphries ES, Minhas R Familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance BMJ 2008; 337:a1095
15. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. Lancet. 2010 May 8;375(9726):1634-9
16. Leaf DA Chylomicronemia and the chylomicronemia syndrome: a practical approach to management. Am J Med. 2008 Jan;121(1):10-2.
17. Brunzell JD Hypertriglyceridemia N Engl J Med 2007; 357:1009-1017
18. Ferns G, Keti V, Griffin B. Investigation and management of hypertriglyceridaemia. 1. Clin Pathol. 2008 Nov;61(11):1174-83.
19. D'Agostino RB Sr, Groundy S,Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction score: results of a multiple ethnic groups investigation. JAMA. 2001;286:180-7
20. Assmann G. Cullen P. Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-yera follow up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. Circulation 2002;105:310-5
21. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, et al. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. JAMA. 2007;;297:611-9
22. Paynter NP. Chasman DI, Buring JE, et al. Cardiovascular disease risk prediction with and without Knowledge of genetic variation at chromosome 9p21.3. Am. Intern Med. 2009;150:474-84
23. Schenner MT, Sieverding P. Shekelle PG: Delivery of genomic medicine for common chronic adult disease: a systematic review. JAMA, 2008;299:1320-34.

11A09263

AUTORITÀ PER LE GARANZIE NELLE COMUNICAZIONI

DELIBERAZIONE 6 luglio 2011.

Consultazione pubblica sullo schema di regolamento in materia di tutela del diritto d'autore sulle reti di comunicazione elettronica. (Deliberazione n. 398/11/CONS).

L'AUTORITÀ PER LE GARANZIE NELLE COMUNICAZIONI

Nella sua riunione del Consiglio del 6 luglio 2011;

Vista la legge 31 luglio 1997, n. 249, recante «Istituzione dell'Autorità per le garanzie nelle comunicazioni e norme sui sistemi delle telecomunicazioni e radiotelevisivo», pubblicata nel supplemento ordinario n. 154/L alla *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana del 31 luglio 1997, n. 177, ed in particolare l'art. 1, comma 6, lettera *b)*, punto 4-*bis*;

Vista la legge 22 aprile 1941, n. 633, recante «Protezione del diritto d'autore e di altri diritti connessi al suo esercizio», pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* del 16 luglio 1941, n. 166, e successive modificazioni ed integrazioni, ed in particolare l'art. 182-*bis*;

Rilevato, in particolare, che il citato art. 182-*bis* della legge del 22 aprile 1941, n. 633, introdotto dall'art. 11 della legge 18 agosto 2000, n. 248, al fine di prevenire ed accertare violazioni delle prescrizioni in materia di diritto d'autore, attribuisce all'Autorità funzioni di vigilanza da svolgere in coordinamento con la Società italiana degli autori e degli editori (SIAE), ciascuna nell'ambito delle rispettive competenze previste dalla legge;

Visto il decreto legislativo 9 aprile 2003, n. 70, recante «Attuazione della direttiva 2000/31/CE relativa a taluni aspetti giuridici dei servizi della società dell'informazione nel mercato interno, con particolare riferimento al commercio elettronico», pubblicato nel supplemento ordinario n. 61 alla *Gazzetta Ufficiale* del 14 aprile, n. 87, ed in particolare gli articoli 14, comma 3, 15, comma 2, e 16, comma 3;

Rilevato che gli articoli 14, 15 e 16 del citato decreto legislativo n. 70/2003, ai citati commi, dispongono che l'autorità giudiziaria o quella amministrativa avente funzioni di vigilanza può esigere anche in via d'urgenza, che il prestatore, nell'esercizio delle proprie attività come ivi definite, impedisca o ponga fine alle violazioni commesse;

Visto il decreto legislativo 1° agosto 2003, n. 259, recante il «Codice delle comunicazioni elettroniche», pubblicato nel supplemento ordinario n. 150 alla *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana del 15 settembre 2003, n. 214, e successive modificazioni e integrazioni;

Visto il decreto legislativo 31 luglio 2005, n. 177, pubblicato nel supplemento ordinario n. 150 alla *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 208 del 7 settembre 2005, come modificato dal decreto legislativo 15 marzo 2010, n. 44, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 73 del 29 marzo 2010, recante il «Testo Unico dei servizi di media audiovisivi e radiofonici» e in particolare gli articoli 3 e 32-*bis*;