



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

DELIBERAZIONE DELLA DIRETTRICE GENERALE

OGGETTO:

L'Estensore:

Proposta N. Del

Allegati:

Numero imputazione spesa Imputazioni di spesa

Data imputazione spesa

Si autorizza l'imputazione della spesa sul conto e l'esercizio indicati entro il limite del budget annuale assegnato al centro di costo richiedente.

Nulla osta, in quanto conforme alle norme di contabilità.
Il Direttore Area Economica Finanziaria

Parere

Il Direttore
Amministrativo

La Direttrice
Generale

Dott.ssa Maria Grazia Furnari

Parere

Il Direttore
Sanitario

La Direttrice Generale dell'AOUP "Paolo Giaccone" di Palermo, Dott.ssa Maria Grazia Furnari, nominata con D.P. n.324 serv.1°/S.G. del 21 giugno 2024 e assistita dal segretario verbalizzante adotta la seguente delibera sulla base della proposta di seguito riportata.

Il Segretario verbalizzante



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

LA DIRETTRICE GENERALE

Dott.ssa Maria Grazia Furnari

PRESO ATTO che presso l'AIFA è stato istituito il Centro di Coordinamento nazionale dei Comitati Etici Territoriali e ricostituito con il Decreto del Ministro della Salute del 27/05/2021, garante dell'omogeneità delle procedure e del rispetto dei termini temporali;

PRESO ATTO dell'entrata in vigore in data 31/01/2022 del nuovo Regolamento (EU) n. 536/2014 del Parlamento Europeo sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano;

VISTI

il Decreto 26 gennaio 2023 recante: "individuazione di quaranta comitati etici territoriali (di seguito indicato con DM 40 CET);

il Decreto del 27 gennaio 2023, del Ministero della Salute recante misure relative all'individuazione e competenze dei Comitati Etici Territoriali;

il Decreto 30.01.2023 recante: "definizione dei criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici territoriali";

PRESO ATTO che, con delibera n. 916 del 30/06/2023 e ss.mm.ii., è stato istituito il CET (Comitato Etico Territoriale) e la Segreteria Tecnico Scientifica, in applicazione al Decreto Regionale n. 541/2023;

che con delibera n. 1017 del 19/07/2023 è stato istituito il CEL Palermo 1 (Comitato Etico Locale Palermo 1);

che con delibera n. 1072 del 03/08/2023 è stato recepito il D.A. dell'Assessorato Salute RS n. 746 del 25/07/2023, successivamente integrato dalla nota n. 57116 "corretta applicazione art. 2 commi 5 e 6";

DATO ATTO che il Promotore ha ricevuto l' 11/03/2026 il Parere favorevole del CEL Palermo 1 che autorizza l'avvio della conduzione dello Studio Osservazionale su Integratore dal titolo: "Studio clinico, osservazionale, retrospettivo, multicentrico per valutare l'efficacia e la sicurezza della combinazione di Diosmina, estratti di Vitis vinifera, Ruscus aculeatus, Melilotus officinalis e Aesculus Ippocastanum in pazienti con edema post-chirurgia maggiore d'anca"- Sperimentatore: Prof.ssa Giulia Letizia Mauro;



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

VISTO il Contratto sottoscritto tra l'AOUP Paolo Giaccone e per essa l'UOC di Recupero e Riabilitazione Funzionale e la Società Italfarmaco S.p.A, allegato come parte sostanziale e integrante, per la conduzione dello Studio Osservazionale su Integratore.

Per i motivi in premessa citati che qui si intendono ripetuti e trascritti

DELIBERA

Di prendere atto della sottoscrizione del contratto, allegato come parte integrante e sostanziale, della Convenzione tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'UOC di Recupero e Riabilitazione Funzionale e la Società Italfarmaco S.p.A, per la conduzione dello Studio Osservazionale dal titolo: "Studio clinico, osservazionale, retrospettivo, multicentrico per valutare l'efficacia e la sicurezza della combinazione di Diosmina, estratti di Vitis vinifera, Ruscus aceleatus, Melilotus officinalis e Aesculus Ippocastanum in pazienti con edema post-chirurgia maggiore d'anca"- Sperimentatore: Prof.ssa Giulia Letizia Mauro;

di prendere atto che i proventi derivanti dallo Sponsor per la conduzione dello Studio, verranno ripartiti in conformità all'art. 4 - Aspetti economici- finanziari – del Regolamento Aziendale disciplinante gli aspetti procedurali, amministrativi ed economici degli studi Osservazionali, delle Sperimentazioni cliniche, dei Dispositivi Medici e delle Iniziative di Ricerca afferenti all'AOUP approvato con Delibera n. 1088 dell' 07/11/2025.

ACCORDO DI CONTRIBUTO E SUPPORTO PER STUDIO OSSERVAZIONALE NO PROFIT

TRA

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone di Palermo (Codice Fiscale 05841790826), in persona della Direttrice Generale, Dott.ssa Maria Grazia Furnari, munito di idonei poteri di firma del presente atto, con sede legale in PALERMO Via del Vespro 129, (nel seguito denominato "**PROMOTORE**")

E

ITALFARMACO S.p.A. (Codice fiscale/P.IVA 00737420158), in persona del Legale Rappresentante Dott.ssa Morena Maria Sangiovanni, con sede legale in Milano, Viale Fulvio Testi, 330 (nel seguito denominata "**ITALFARMACO**")

ITALFARMACO e Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone di Palermo e per essa l'Unità Operativa Complessa di Recupero e Riabilitazione funzionale, qui di seguito denominate anche singolarmente "**Parte**" e collettivamente "**Parti**"

CONCERNENTE L'ESECUZIONE DELLO STUDIO OSSERVAZIONALE NO PROFIT: "Studio clinico osservazionale, retrospettivo, multicentrico per valutare l'efficacia e la sicurezza della combinazione di Diosmina, estratti di Vitis vinifera, Ruscus aculeatus, Melilotus officinalis e Aesculus Ippocastanum in pazienti con edema post-chirurgia maggiore d'anca"

PREMESSO CHE

- a) è interesse del Promotore effettuare lo studio osservazionale, multicentrico, dal titolo: "Studio clinico osservazionale, retrospettivo, multicentrico per valutare l'efficacia e la sicurezza della combinazione di Diosmina, estratti di Vitis vinifera, Ruscus aculeatus, Melilotus officinalis e Aesculus Ippocastanum in pazienti con edema post-chirurgia maggiore d'anca" (di seguito "Studio"), presso l'Ente, sotto la responsabilità del Prof.ssa Giulia Letizia Mauro in qualità di Responsabile scientifico dello Studio oggetto del presente Contratto (di seguito "Sperimentatore principale"), nell' UOC di Recupero e Riabilitazione Funzionale, agendo come coordinatore di diverse entità di ricerca e istituti ospedalieri (qui di seguito chiamati, collettivamente, "**Centri**");
- b) Il Promotore riceverà un'erogazione di fondi e servizi nel rispetto dell'autonomia scientifica e procedurale dello sperimentatore, come previsto dall'art. 2, commi 6 del Decreto del Ministero della Salute del 30 novembre 2021 (il "**D.M.**");
- c) il protocollo dello Studio (il "**Protocollo**") sarà sottoposto all'autorità competente per ottenere, le necessarie autorizzazioni/riconoscimenti per la conduzione dello Studio in base a quanto previsto dalla normativa vigente;
- d) lo Studio è stato approvato dal Comitato Etico Locale Palermo 1 in data 11/03/2026
- e) il Promotore dichiara che lo Studio sarà eseguito secondo le indicazioni del Protocollo (allegato al presente accordo come Allegato 1) e s'impegna a (i) notificare lo Studio all'autorità competente AIFA, (ii) richiedere il Parere Unico al Comitato Etico competente, nonché richiedere (iii) l'Accettazione del Parere Unico ai Comitati Etici per i Centri partecipanti;
- f) il Promotore dichiara e garantisce che i ricercatori e sperimentatori coinvolti condurranno lo Studio nel rispetto del Protocollo, delle normative nazionali ed internazionali, dei principi etici e deontologici che ispirano l'attività medica e in particolare del D.M. e del presente accordo e (ii) non sono soci né hanno, né avranno, alcuna carica sociale nel Promotore per tutta la durata del presente accordo;
- g) i rapporti tra il Promotore e i Centri coinvolti nello Studio sono stati preventivamente e separatamente regolamentati, e il Promotore è stato autorizzato a ricevere i dati clinici dei pazienti in forma anonima;

- h) il Promotore si impegna ad attuare, in proprio o presso terzi, ma sotto la propria esclusiva responsabilità, le operazioni di attivazione, gestione, monitoraggio e analisi dei risultati prodotti dallo Studio;
- i) il Promotore in conformità con le normative vigenti ed i rapporti in essere con i Centri, ha facoltà di disporre, nei confronti di terzi interessati, delle elaborazioni e dei risultati dello Studio;
- j) il Promotore comunicherà all'autorità competente e al Comitato Etico competente per il centro coordinatore i contributi che saranno forniti da ITALFARMACO ai sensi del presente accordo;
- k) ITALFARMACO, appartenente ad un gruppo che svolge attività di ricerca e, avendo valutato meritevole di interesse e approfondimento scientifico l'oggetto dello Studio, intende contribuire parzialmente alla sua realizzazione;
- l) il Promotore e ITALFARMACO intendono impegnarsi ai termini e condizioni di seguito indicati,

Tutto ciò premesso, le Parti concordano quanto segue:

Articolo 1.

ITALFARMACO, ritenendo lo Studio di interesse, nonché di elevato valore scientifico e meritevole di supporto, intende contribuire alla realizzazione del medesimo tramite:

- a) ferma la premessa di cui alla lettera c), un contributo economico al Promotore pari ad Euro diecimila (10.000/00) suddiviso come segue:
 - I. quanto a Euro cinquemila (5.000/00), una volta ottenuta la approvazione da parte del Comitato Etico competente;
 - II. quanto a Euro cinquemila (5.000/00) alla conclusione dello Studio con l'invio del report finale, previsto indicativamente entro il 30/04/2026.
- b) la fornitura a titolo gratuito al Promotore, tramite una società terza, di un servizio – del valore di Euro cinquemilacinquecento (5.500/00) – di supporto per la stesura, revisione linguistica e prima sottomissione di un articolo scientifico-clinico sullo Studio, una volta terminato lo stesso.

L'erogazione al Promotore verrà effettuata tramite bonifico bancario da intestare al Promotore.

COORDINATE BANCARIE ENTE :

BANCA NAZIONALE DEL LAVORO S.P.A. SEDE VIA ROMA N. 297 C/C 218030

AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO "PAOLO GIACCONE"

COORDINATE NAZIONALI:

CIN: P

CAB:04600

ABI: 01005

COORDINATE INTERNAZIONALI:

IBAN: IT86P0100504600000000218030 SIC

SWIFT: BNLIITRR

Per ogni informazione relativa alla fatturazione degli studi clinici si prega contattare la Dott.ssa Rosaria Mosca al seguente numero telefonico 091 6555535 –e-mail: rosaria.mosca@policlinico.pa.it

Articolo 2. OBBLIGHI DEL PROMOTORE

Il Promotore gestirà lo Studio nel rispetto dei criteri indicati nel Protocollo e in accordo alle disposizioni del D.M. e in generale delle disposizioni normative e linee guida AIFA applicabili e s'impegna a far rispettare il contenuto di questa disposizione da parte dei Centri tramite la sottoscrizione di appositi accordi, quali quelli di cui alla premessa f).

Ogni attività inerente allo Studio – ivi compresi l'organizzazione delle riunioni degli sperimentatori (Investigators' Meeting), il monitoraggio, la gestione e l'elaborazione dei dati, nonché gli adempimenti in materia di polizze assicurative, in conformità ai requisiti della normativa vigente - sarà di esclusiva competenza del Promotore, senza alcuna partecipazione, informazione o responsabilità di ITALFARMACO.

Lo Studio sarà condotto nel più scrupoloso rispetto del Protocollo, in conformità a tutte le normative vigenti, nazionali e internazionali, che disciplinano la sperimentazione clinica e gli studi osservazionali.

Quale condizione essenziale del presente accordo è fatto salvo quanto previsto dalla lettera g) delle premesse in merito agli accordi tra il Promotore e i Centri, il Promotore s'impegna a non utilizzare i fondi erogati da ITALFARMACO di cui all'art.1, per stipulare contratti o accordi economici con soggetti diversi dai Centri di cui alla premessa a).

ITALFARMACO, a seguito dell'erogazione del contributo di cui all'articolo 1 del presente Accordo, non assume il ruolo di "Promotore dello Studio" come definito dall'articolo 1 del D.M., né ne assume i relativi diritti ed obblighi. In particolare, ITALFARMACO non avrà nessuna responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare in altro modo lo Studio, né potrà interferire con esso.

Lo Studio avrà inizio dopo l'ottenimento dell'autorizzazione dell'autorità competente, ove necessaria, e delle eventuali altre necessarie autorizzazioni ai sensi della normativa vigente e dei regolamenti interni.

Lo Studio sarà organizzato e condotto presso i Centri in modo totalmente autonomo, secondo le norme di buona pratica clinica.

L'efficacia del presente accordo, e quindi della promessa di erogazione del contributo di cui all'articolo 1 è condizionata all'ottenimento dell'approvazione da parte del Comitato Etico.

Il Promotore si impegna a trasmettere tempestivamente ad ITALFARMACO copia della documentazione attestante l'ottenimento di tale autorizzazione.

Il Promotore, in particolare, sarà responsabile della fase di avviamento dello Studio, della selezione e validazione dei Centri, della conduzione dello Studio, della supervisione dello Studio presso i Centri e dell'interpretazione dei risultati finali.

Tali attività saranno svolte indicativamente con la seguente tempistica:

- analisi statistica e report finale dello Studio: entro il 30/04/2026.

Articolo 3. SEGNALAZIONE DI REAZIONI AVVERSE

Il Promotore, in qualità di Promotore dello Studio, è responsabile di notificare al Ministero della Salute tutte le reazioni avverse correlate con l'utilizzo del prodotto oggetto di studio, in base a quanto stabilito dalla normativa vigente e secondo quanto indicato sul sito del Ministero della Salute al link:

<https://www.salute.gov.it/new/it/tema/alimenti-fini-medici-speciali-ed-integratori/sostanze-e-preparati-vegetali/?paragraph=1>

Il Promotore si impegna a inviare a ITALFARMACO, alla conclusione dello studio, l'elenco delle reazioni avverse notificate al Ministero della Salute.

Articolo 4.

Il Promotore è proprietario esclusivo di tutte le informazioni derivanti dallo Studio.

Il Promotore si rende disponibile a fornire ad ITALFARMACO i risultati e i rapporti generati in relazione allo Studio, il tutto finalizzato esclusivamente alla verifica del rispetto degli accordi e delle condizioni del presente contratto.

Resta inteso in ogni caso che i risultati dello Studio, generati dalle analisi previste dal Protocollo, non saranno utilizzati dal Promotore a scopo commerciale ma ai soli scopi di pubblicazione scientifica così come previsto dal successivo art.5.

Articolo 5.

Il Promotore è tenuto a rendere pubblici i risultati dello Studio tramite il Registro degli Studi Osservazionali (RSO).

Il Promotore, prima della presentazione di pubblicazioni richiederà a ITALFARMACO un commento sui contenuti con un preavviso di almeno trenta (30) giorni, che terrà in debita considerazione. Il Promotore sarà comunque libero/libera di presentare il suo elaborato, indipendentemente dai commenti ricevuti.

Il Promotore garantisce, altresì, che tutte le pubblicazioni avverranno nel rispetto delle disposizioni in materia di tutela della proprietà intellettuale ed industriale relative a prodotti di proprietà di Italfarmaco.

Articolo 6.

Il Promotore potrà provvedere autonomamente, e senza necessità di previa comunicazione ad ITALFARMACO, ad apportare emendamenti al Protocollo che dovessero rendersi necessari ai fini della buona condotta dello Studio. Gli emendamenti sostanziali saranno preventivamente comunicati ai comitati etici e alle Autorità competenti per approvazione/autorizzazione.

Le eventuali modifiche del Protocollo non comporteranno necessariamente modificazioni del contributo di cui all'articolo 1.

Articolo 7.

Relativamente ai dati dei pazienti arruolati nell'ambito dello Studio, il Promotore si obbliga ad osservare la normativa vigente in materia di protezione dei dati personali, con particolare riferimento al Regolamento Europeo 679/2016 (di seguito "GDPR") e al D. Lgs 196/2003 come modificato dal D. Lgs. 101/2018, e a tenere indenne ITALFARMACO per ogni danno (sanzioni ed eventuali risarcimenti inclusi) derivante dalla inosservanza della suddetta normativa. Le Parti garantiscono che nessun dato relativo ai pazienti arruolati nello Studio verrà comunicato a ITALFARMACO.

In conformità al GDPR, il Promotore si qualifica come Titolare autonomo del trattamento dei dati delle pazienti arruolate nello Studio.

Articolo 8.

Ciascuna Parte s'impegna, per conto proprio e per conto dei propri dipendenti, a tenere segrete le informazioni di natura confidenziale ricevute dall'altra Parte nell'ambito del presente accordo. Ciascuna Parte garantisce altresì all'altra Parte che tali informazioni confidenziali verranno utilizzate unicamente ed esclusivamente ai fini dell'adempimento del presente accordo. Gli impegni di cui al presente articolo non si applicano alle informazioni che la Parte ricevente possa dimostrare che:

- a. risultavano già note alla data della loro rivelazione;
- b. dopo essere state rivelate sono state rese note tramite pubblicazione o in altro modo senza violazione dell'accordo da parte della Parte ricevente;

- c. erano già in suo possesso al momento della rivelazione da parte della Parte rivelante;
- d. le aveva ottenute da terzi aventi il diritto di divulgarle ed i quali non le avevano acquisite dalla Parte rivelante, direttamente o indirettamente, sotto accordo di segretezza.

Gli obblighi di cui al precedente paragrafo cesseranno di essere efficaci quando le informazioni diventeranno di pubblico dominio per fatti non imputabili alla Parte ricevente.

Il Promotore s'impegna a far rispettare il contenuto di questa disposizione da parte dei Centri tramite la sottoscrizione di appositi accordi, quali quelli di cui alla premessa f).

Articolo 9.

Il presente accordo avrà validità fra le Parti a partire dal momento in cui verrà apposta l'ultima firma delle Parti.

Il presente accordo potrà essere risolto con effetto immediato ed a seguito di comunicazione mediante lettera raccomandata A.R. o posta elettronica certificata, da ciascuna delle Parti qualora:

- a) non venga ottenuta l'autorizzazione allo svolgimento dello Studio da parte dell'autorità competente e/o del comitato Etico;
- b) per ragionevoli motivi le Parti ritengano che lo Studio debba cessare nell'interesse della salute, della sicurezza o del benessere dei pazienti;
- c) l'altra Parte commetta una violazione grave rispetto ai suoi obblighi ai sensi del presente accordo e non sia in grado di porvi rimedio entro trenta (30) giorni dal preavviso scritto della Parte non inadempiente; o
- d) l'altra Parte si trovi in stato di liquidazione, amministrazione controllata o amministrazione straordinaria, o ammissione, per iscritto, da parte dell'altra Parte, dell'impossibilità di pagare i suoi debiti alla loro scadenza.

Articolo 10.

Nulla di questo accordo dovrà essere interpretato nel senso di garantire o trasmettere, né espressamente né implicitamente, diritti di nessuna sorta al Promotore e/o ai Centri riguardo ai prodotti di Italfarmaco, comprese le informazioni confidenziali, i brevetti relativi a prodotti di Italfarmaco o qualsiasi altro diritto di proprietà industriale appartenente o detenuto da Italfarmaco alla data di stipula del presente accordo o successivamente. Il Promotore s'impegna a fare in modo che gli accordi con i Centri di cui alla premessa f) prevedano un'analogia disposizione a quella contenuta nel presente articolo.

Articolo 11

Le Parti si impegnano a rispettare la normativa anticorruzione applicabile in Italia.

ITALFARMACO dichiara di aver adottato misure di vigilanza e controllo ai fini del rispetto e dell'attuazione delle previsioni del D. Lgs. 8 giugno 2001 n. 231. Il Promotore si impegna a collaborare in buona fede, nei limiti di quanto previsto dalla normativa italiana di cui sopra, con il personale e il management di ITALFARMACO al fine di facilitare la piena e corretta attuazione degli obblighi che ne derivano e l'attuazione delle procedure operative a tal fine messe a punto da ITALFARMACO.

ITALFARMACO dichiara altresì di aver adottato il proprio Codice Etico, di cui è possibile prendere visione sul sito internet www.italfarmaco.it.

Le Parti s'impegnano reciprocamente a informare immediatamente l'altra parte circa ogni eventuale violazione del presente articolo di cui vengano a conoscenza e a rendere disponibili tutti i dati informativi e la documentazione per ogni opportuna verifica.

La violazione di quanto previsto da questo articolo costituisce grave inadempimento del presente Accordo ai sensi e per gli effetti di cui all'art. 1456 Codice Civile, risultando pregiudicato il rapporto di fiducia tra le Parti.

Articolo 12.

La normativa applicabile al presente accordo è quella Italiana.

Per ogni eventuale controversia relativa all'interpretazione e/o all'esecuzione del presente accordo è competente, in via esclusiva, il Foro di Milano.

Articolo 13.

La sottoscrizione del presente atto, redatto in numero due originali, da parte di entrambe le Parti costituisce proposta ed accettazione dell'erogazione del contributo di cui all'articolo 1.

Le Premesse, il Protocollo e i documenti citati costituiscono parte integrante del presente accordo.

Eventuali modifiche al presente atto potranno essere effettuate, previo accordo fra le Parti, solo tramite stesura di apposite modifiche scritte, firmate dai rispettivi responsabili legali.

Articolo 14.

ITALFARMACO avrà il diritto di pubblicare sul website aziendale (www.italfarmaco.it) l'ammontare del corrispettivo di cui all'articolo 1 del presente accordo in ottemperanza a quanto disposto dal punto 5.6 del vigente Codice Deontologico Farmindustria.

LETTO, FIRMATO E SOTTOSCRITTO

ITALFARMACO S.p.A.

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico

Paolo Giaccone di Palermo

Dott.ssa Morena Maria Sangiovanni

Dott.ssa Maria Grazia Furnari

Amministratore Delegato

Direttrice Generale



ALLEGATO 1 Protocollo

Studio	Studio clinico osservazionale, retrospettivo, multicentrico per valutare l'efficacia e la sicurezza della combinazione di Diosmina, estratti di Vitis vinifera, Ruscus aculeatus, Melilotus officinalis e Aesculus Ippocastanum in pazienti con edema post-chirurgia maggiore d'anca.
Background e Razionale	<p>Prevenire o ridurre l'edema post-traumatico è una priorità nel trattamento di molte lesioni ortopediche. Solitamente, l'edema si manifesta entro poche ore da un trauma o da un intervento chirurgico ed è una componente della risposta infiammatoria a danno di tessuti molli o ossei. Se la risposta infiammatoria è eccessiva e persistente sarà caratterizzata da iperattività e persistenza di fattori di crescita e citochine nel sito del trauma, e i depositi di collagene e grasso dermico possono portare a lesioni del sistema di drenaggio, in particolare del sistema linfatico⁴. Una condizione che si sviluppa a causa dell'interruzione della circolazione linfatica e della conseguente compromissione del drenaggio linfatico è il linfedema¹ che, in base alla sua eziologia, è classificato in primario o secondario: il linfedema primario è correlato ad anomalie linfatiche congenite e/o a crescita strutturale anomala; mentre il secondario è innescato da danni al sistema linfatico causati da radiazioni, infezioni parassitarie, infiammazioni, tumori maligni, traumi o interventi chirurgici². Questi ultimi, specialmente quelli riguardanti la chirurgia ortopedica, sono associati a un danno esteso ai tessuti molli e ai vasi linfatici, portando quindi ad una significativa compromissione del sistema linfatico e un aumentato rischio di sviluppare linfedema cronico. Oltre a ciò, ritardare la rimozione dell'edema può portare anche ad un aumento di lesioni secondarie e, quindi, non solo ad un periodo di recupero più lungo, ma anche ad un prolungamento della degenza³.</p> <p>In seguito all'artroplastica dell'anca, uno degli interventi chirurgici maggiormente eseguiti ed efficaci in tutto il mondo, e alla frattura femorale prossimale, una delle cause più frequenti di ospedalizzazione degli anziani, i pazienti sviluppano spesso edema nell'arto inferiore operato, che può aumentare la morbilità^{6,7}. Nella pratica clinica, infatti, il linfedema secondario si verifica frequentemente dopo procedure chirurgiche ortopediche o trauma agli arti inferiori e può essere un elemento condizionante per il programma riabilitativo. Tuttavia, i dati presenti in letteratura sono correlati solo a traumi del sistema linfatico in pazienti sottoposti a intervento chirurgico oncologico, e ad oggi non ci sono chiare evidenze riguardo l'incidenza dell'intervento chirurgico sul linfedema⁸.</p> <p>Il linfedema ha un impatto negativo significativo sulla qualità della vita e sul benessere psicosociale, indipendentemente dalla sua eziologia (primario o secondario)¹: infatti, l'edema causa un aumento del disagio e limitazione funzionale, ritardo nel recupero, contribuisce alla compromissione cronica e al peggioramento della qualità della vita, e può ritardare sia la terapia chirurgica che la mobilizzazione postoperatoria⁴.</p> <p>Il trattamento attuale per l'edema prevede la CDT, ossia la terapia decongestiva complessa, che comprende il drenaggio linfatico manuale, la compressione attraverso l'uso di bendaggi o calze elastiche, esercizio terapeutico individuale e cura della pelle⁹.</p> <p>Tra i farmaci che hanno avuto successo nel trattamento del linfedema e della malattia venosa cronica troviamo la famiglia dei benzopironi, tra cui la diosmina e la cumarina⁴.</p> <p>La diosmina, glicoside flavonoide naturale, fa parte dei farmaci</p>

venoattivi orali frequentemente prescritti per alleviare i sintomi dei disturbi venosi cronici: infatti, la diosmina agisce principalmente come agente vascolare-protettivo, migliora il tono venoso, protegge la microcircolazione del letto capillare, riduce la permeabilità capillare e agisce sul sistema linfatico aumentando il flusso linfatico e la pressione oncotica linfatica, promuovendo quindi il riassorbimento dei fluidi interstiziali. Inoltre, essendo un inibitore di mediatori infiammatori come la prostaglandina E2 (PGE2) e il trombossano A2 (TxA2), la diosmina possiede anche proprietà antinfiammatorie⁴. La diosmina può essere isolata da varie fonti vegetali, ma può anche essere ottenuta chimicamente dopo conversione dell'esperidina estratta dalle scorze di agrumi (MPFF). Una revisione della letteratura svolta da Cazaboun e collaboratori nel 2021 ha dimostrato che, in studi clinici randomizzati, l'MPFF (1.000 mg una volta al giorno o 500 mg due volte al giorno) e la diosmina non micronizzata (600 mg una volta al giorno) sembrano avere effetti clinici comparabili sui sintomi dell'insufficienza venosa, sia dopo un trattamento a breve termine (1 mese) che a lungo termine (6 mesi).

La cumarina, tra i costituenti principali dell'estratto di *Melilotus Officinalis*, possiede proprietà antiedemigene e antinfiammatorie, risultando efficace contro edemi ad alto contenuto proteico, come nel caso del linfedema e delle ustioni¹⁵. Infatti, numerosi studi clinici ne hanno confermato una buona efficacia nel ridurre l'edema, il dolore e la pesantezza degli arti inferiori in pazienti con vari tipi di linfedema ad alta densità proteica.

Altra sostanza utilizzata è l'estratto di *Ruscus*, il cui meccanismo sulle venule e vasi linfatici è multifattoriale. Infatti, l'estratto di *Ruscus*, grazie al suo contenuto in ruscogenine, migliora il tono venoso attivando direttamente i recettori α_1 - α_2 adrenergici postgiunzionali delle cellule muscolari lisce della parete vasale, quindi grazie ad un meccanismo di vasocostrizione, e stimolando il rilascio di noradrenalina a livello della parete vascolare¹⁵. Inoltre, l'estratto di *Ruscus* ha mostrato di avere un effetto antinfiammatorio tramite l'inibizione dell'attivazione delle cellule endoteliali durante l'ipossia, compresa la riduzione della concentrazione di adenosina trifosfato (ATP), che altrimenti porterebbe all'attivazione dei mediatori dell'infiammazione¹¹. Diversi studi prospettici osservazionali hanno valutato l'effetto di *Ruscus/HMC/VitC* sull'edema e su altri segni e sintomi della malattia venolinfatica, mostrando un miglioramento significativo di sintomi quali edema, prurito, parestesie, pesantezza degli arti, crampi¹⁵.

Le proantocianidine derivate dalla *Vitis Vinifera* sono caratterizzate da molecole flavaniche raggruppate in oligomeri (dimeri, trimeri, ecc.) che hanno dimostrato di possedere attività antiossidante (scavengers dei radicali liberi), antiproteasi ed endotelio-protettrice¹⁵. Infatti, stabilizzano e proteggono la membrana delle cellule dell'endotelio vasale dalle aggressioni enzimatiche, contrastando l'azione della ialuronidasi sui polisaccaridi, favorendo l'attività biologica della vitamina C e stimolando l'attività dei sistemi enzimatici che intervengono nella sintesi del collagene. Numerose ricerche sperimentali supportano l'applicazione dell'estratto dei semi d'uva nei soggetti affetti da insufficienza venosa: infatti, ha dimostrato di ridurre la circonferenza delle gambe, dei polpacci e delle caviglie, associata ad una riduzione dei sintomi soggettivi della patologia. Nel *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia*, Vannacci e collaboratori (2009) riportano di uno studio clinico in doppio cieco verso placebo in cui le proantocianidine hanno mostrato avere effetti protettivi nella formazione postoperatoria di edema in caso di lifting facciale, misurando l'efficacia del trattamento con la

	<p>scomparsa dell'edema postoperatorio¹⁵.</p> <p>Il principio attivo responsabile delle proprietà terapeutiche dell'estratto di <i>Aesculus Hippocastanum</i> è l'escina, glicoside triterpenico, che ha tre funzioni farmacologiche principali: effetto antiedematoso e antinfiammatorio, effetto sul tono venoso e protezione dal danno ipossico all'endotelio^{12,13}. L'efficacia clinica dell'escina orale nell'inibire la formazione di edema è stata dimostrata in numerosi studi su pazienti con patologia ortopedica. Una revisione della letteratura riguardante le proprietà dell'escina, svolta da Gallelli nel 2019, riporta di uno studio clinico in doppio cieco, a gruppi paralleli, a 3 bracci, in cui 300 pazienti con gonfiore dei tessuti molli postoperatorio o post-traumatico (contusione, distorsione o traumi da frattura) sono stati trattati per 14 giorni con escina orale (20 mg tre volte al giorno), placebo o un farmaco di controllo fibrinolitico (serratiopeptidasi 5 mg tre volte al giorno). Si è verificata una riduzione dell'edema nell'82,3% dei pazienti nel gruppo escina orale rispetto al 75% nel gruppo di controllo fibrinolitico e al 72,4% nel gruppo placebo ($p < 0,05$ per escina vs placebo entro il giorno 3). L'escina ha inoltre ottenuto un punteggio significativamente migliore nei criteri di valutazione soggettiva alla fine del trattamento di 14 giorni. Un altro studio clinico a 4 bracci, controllato con placebo, a gruppi paralleli, su 100 pazienti ortopedici (50 con edema post-gessatura e 50 con edema post-traumatico), in ciascun gruppo 40 pazienti hanno ricevuto escina orale (2x20 mg tre volte al giorno) e 10 sono stati trattati con placebo. In questo studio, il trattamento con escina ha migliorato l'edema post-gessatura nel 92% dei pazienti e l'edema post-traumatico nel 95% dei pazienti, dove la maggior parte del miglioramento si è verificato nelle prime 3 settimane di trattamento¹².</p> <p>Sulla base delle evidenze dei singoli ingredienti, la combinazione di Diosmina, estratti di <i>Vitis vinifera</i>, <i>Ruscus aculeatus</i>, <i>Melilotus officinalis</i> e <i>Aesculus Ippocastanum</i> può essere utile nel ridurre l'edema post-operatorio in pazienti sottoposti a chirurgia d'anca maggiore.</p>
<p>Obiettivo dello studio</p>	<p>Valutare l'efficacia, in termini di riduzione volumetrica/circonferenziale dell'edema, e la sicurezza di un integratore venotonico e linfodrenante a base di Diosmina 500mg, estratti di <i>Vitis vinifera</i> 200mg (di cui proantocianidine 190mg), <i>Ruscus aculeatus</i> 200mg (di cui ruscogenine 20mg), <i>Melilotus officinalis</i> 50mg (di cui cumarina 10mg) e <i>Aesculus Ippocastanum</i> 375mg (di cui escina 75mg) in aggiunta allo Standard of Care (SOC) in pazienti con edema post-chirurgia maggiore d'anca.</p> <p>I dati raccolti da Aprile a Ottobre 2025 vengono analizzati mediante statistiche descrittive standard.</p>
<p>Criteri di eleggibilità</p>	<p>Sono inclusi nello studio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adulti con età ≥ 18 anni; • Pazienti che nel periodo Aprile 2025 - Ottobre 2025 hanno afferto agli ambulatori dell'Unità Operativa Complessa di Recupero e Riabilitazione funzionale dell'AOU Policlinico Paolo Giaccone di Palermo e dell'UOC di Recupero e Riabilitazione funzionale dell'Ospedale S. Cimino di Termini Imerese sottoposti a chirurgia maggiore d'anca, con diagnosi di edema post-operatorio e con una differenza di almeno 2 cm di circonferenza rispetto all'arto controlaterale;



	<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti sottoposti a progetto/programma riabilitativo individuale presso la struttura di riferimento; • Pazienti trattati per 14 giorni con un integratore venotonico e linfodrenante a base di Diosmina 500mg, estratti di Vitis vinifera 200mg (di cui proantocianidine 190mg), Ruscus aculeatus 200mg (di cui ruscogenine 20mg), Melilotus officinalis 50mg (di cui cumarina 10mg) e Aesculus Ippocastanum 375mg (di cui escina 75mg), una compressa al giorno in aggiunta allo SOC, secondo pratica clinica; • Pazienti in grado di fornire il consenso informato. <p>Sono esclusi dallo studio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pazienti di età < 18 anni; • Donne in gravidanza e allattamento; • Pazienti con grave epatopatia; • Pazienti con patologie neoplastiche; • Pazienti in trattamento con diuretici e altri venotonici e/o linfodrenanti; • Pazienti che presentano allergia conclamata ai principi attivi.
Disegno studio	Sperimentazione clinica osservazionale retrospettiva, post-market
Endpoints	<p>Endpoint primario:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Riduzione dell'edema, valutato tramite misurazione della circonferenza di coscia (5 cm sopra la rotula), polpaccio (15 cm sotto la rotula) e intorno alla caviglia, espressa in cm, valutando anche il controlaterale. <p>Endpoints secondari:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Riduzione dell'edema, valutato tramite ecografia nel sito dell'incisione, valutando anche il controlaterale (raccolta pericatriziale); • Grado di autonomia dei pazienti valutato tramite Indice di Barthel; • Miglioramento del ROM (goniometro), rispetto al controlaterale; • Miglioramento funzionalità articolare tramite questionario di



	<p>autovalutazione Harris Hip Score;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valutazione del dolore percepito dal paziente tramite scala NRS; • Valutazione del grado di soddisfazione del paziente rispetto al trattamento, valutato attraverso scala Likert a 4 punti (dove 0 = non soddisfatto, 1 = poco soddisfatto, 2 = soddisfatto, 3 = molto soddisfatto); • Valutazione del grado di soddisfazione del medico rispetto al trattamento, valutato attraverso scala Likert a 4 punti (dove 0 = non soddisfatto, 1 = poco soddisfatto, 2 = soddisfatto, 3 = molto soddisfatto); • Esame clinico per registrare i segni vitali • Incidenza di eventi avversi
<p>Valutazioni e procedure</p>	<p>I pazienti che nel periodo Aprile 2025 - Ottobre 2025 hanno afferito agli ambulatori dell'Unità Operativa Complessa di Recupero e Riabilitazione funzionale dell'AOU Policlinico Paolo Giaccone di Palermo e dell'UOC di Recupero e Riabilitazione funzionale dell'Ospedale S. Cimino di Termini Imerese sottoposti a chirurgia maggiore d'anca sono stati oggetto delle seguenti valutazioni, come da pratica clinica:</p> <p>Alla visita di controllo V1 (giorno 3 di trattamento/post-intervento):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Misurazione della circonferenza coscia (5 cm sopra la rotula), polpaccio (15 cm sotto la rotula) e intorno alla caviglia, espressa in cm, valutando anche il controlaterale; • Valutazione strumentale tramite ecografo con identificazione delle lacune linfatiche sottocutanee, specificandone la sede e le dimensioni massime; • Valutazione del grado di autonomia del paziente; • Miglioramento della funzionalità; • Dolore percepito dal paziente; • Esame clinico per registrare i segni vitali • Eventuali eventi avversi <p>Alla visita di controllo V2 (giorno 7 di trattamento/post-intervento):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Misurazione della circonferenza coscia (5 cm sopra la rotula), polpaccio (15 cm sotto la rotula) e intorno alla caviglia, espressa in cm, valutando anche il controlaterale;

	<ul style="list-style-type: none"> • Valutazione del grado di autonomia del paziente; • Miglioramento della funzionalità; • Dolore percepito dal paziente; • Esame clinico per registrare i segni vitali • Eventuali eventi avversi <p>Alla visita di controllo V3 (giorno 14 di trattamento/post-intervento):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Misurazione della circonferenza coscia (5 cm sopra la rotula), polpaccio (15 cm sotto la rotula) e intorno alla caviglia, espressa in cm, valutando anche il controlaterale; • Valutazione strumentale tramite ecografo con identificazione delle lacune linfatiche sottocutanee, specificandone la sede e le dimensioni massime; • Valutazione del grado di autonomia del paziente; • Miglioramento della funzionalità; • Dolore percepito dal paziente; • Grado di soddisfazione del paziente rispetto al trattamento; • Grado di soddisfazione del medico rispetto al trattamento; • Esame clinico per registrare i segni vitali • Eventuali eventi avversi <p>Procedura: Sono inclusi nell'analisi i pazienti che sono stati visitati nel periodo da Aprile a Ottobre 2025.</p>
Dimensione del campione	50 pazienti
Pianificazione dello studio	<p>Analisi retrospettiva su pazienti trattati per 14 giorni con un integratore venotonico e linfodrenante a base di Diosmina 500mg, estratti di Vitis vinifera 200mg (di cui proantocianidine 190mg), Ruscus aculeatus 200mg (di cui ruscogenine 20mg), Melilotus officinalis 50mg (di cui cumarina 10mg) e Aesculus Ippocastanum 375mg (di cui escina 75mg), una compressa al giorno in aggiunta allo SOC, da Aprile a Ottobre 2025 e per cui erano disponibili i dati relativi a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Visita 1: T1, giorno 3 • Visita 2: T2, giorno 7 • Visita 3: T3, giorno 14
Centri sperimentali	Studio multicentrico presso dell'Unità Operativa Complessa di Recupero e Riabilitazione funzionale dell'AOU Policlinico Paolo Giaccone di Palermo e UOC di Recupero e Riabilitazione funzionale dell'Ospedale S. Cimino di Termini Imerese

Considerazioni statistiche	
Dichiarazione GCP	Questo studio è condotto in conformità con il protocollo, il GCP e tutti i requisiti normativi applicabili.
Bibliografia	<ol style="list-style-type: none"> 1. Stolldorf, D. P., Dietrich, M. S., & Ridner, S. H. (2016). <i>A comparison of the quality of life in patients with primary and secondary lower-limb lymphedema: A mixed-methods study.</i> <i>Western Journal of Nursing Research</i>, 38(10), 1313–1334. https://doi.org/10.1177/0193945916647961 2. Ridner SH, Doersam JK, Stolldorf DP, Dietrich MS. Development and validation of the Lymphedema Symptom Intensity and Distress Survey–Lower Limb. <i>Lymphat Res Biol.</i> 2018;16(6):538–546. doi:10.1089/lrb.2017.0069. 3. Majewski-Schrage T, Snyder K. The effectiveness of manual lymphatic drainage in patients with orthopedic injuries. <i>J Sport Rehabil.</i> 2016;25(1):91–97. doi:10.1123/jsr.2014-0222. 4. Cacchio A, Calvisi V, Di Carlo G, Petralia G, Angelozzi M. Efficacy and safety of the phytochemical product Linfadren in the management of patients with persistent ankle edema following trauma or surgery: a randomized controlled trial. <i>Foot Ankle Int.</i> 2023;1–11. doi:10.1177/10711007231189679. 5. Yuan, Y., Arcucci, V., Levy, S. M., & Achen, M. G. (2019). Modulation of immunity by lymphatic dysfunction in lymphedema. <i>Frontiers in Immunology</i>, 10, 76. https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00076 6. Banasiak S, Harte M, Frosch KH, Berger-Groch J. Postoperative lymphedema after primary total hip arthroplasty: prospective analysis of bikini-incision-type direct anterior approach versus established standard approaches. <i>J Orthop Surg Res.</i> 2024;19:54. doi:10.1186/s13018-023-04525-7. 7. Kazmi SSH, Strandén E, Kroese AJ, Slagsvold CE, Diep LM, Stromsoe K, Jørgensen JJ. Edema in the lower limb of patients operated on for proximal femoral fractures. <i>J Trauma.</i> 2007;62(3):701–707. doi:10.1097/01.ta.0000196968.45151.7f 8. Lessiani G, Iodice P, Nicolucci E, Gentili M. Lymphatic edema of the lower limbs after orthopedic surgery: results of a randomized, open-label clinical trial with a new extended-release preparation. <i>J Biol Regul Homeost Agents.</i> 2015;29(4):805–812. 9. International Society of Lymphology (ISL). The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2020 consensus document of the International Society of Lymphology. <i>Lymphology.</i> 2020;53:3–19.

	<p>10. Cazaubon M, Benigni JP, Steinbruch M, Jabbour V, Gouhier-Kodas C. Is there a difference in the clinical efficacy of diosmin and micronized purified flavonoid fraction for the treatment of chronic venous disorders? Review of available evidence. <i>Vasc Health Risk Manag.</i> 2021;17:591–600. doi:10.2147/VHRM.S324112.Vannacci et al. 2011</p> <p>11. Kakkos SK, Allaert FA. Efficacy of Ruscus extract, HMC and vitamin C, constituents of Cyclo 3 Fort®, on improving individual venous symptoms and edema: a systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials. <i>Int Angiol.</i> 2017;36(2):93–106. doi:10.23736/S0392-9590.17.03815-9</p> <p>12. Gallelli L. Escin: a review of its anti-edematous, anti-inflammatory, and venotonic properties. <i>Drug Des Devel Ther.</i> 2019;13:3425–3437. doi: 10.2147/DDDT.S207720</p> <p>13. Dudek-Makuch M, Studzińska-Sroka E. Horse chestnut – efficacy and safety in chronic venous insufficiency: an overview. <i>Rev Bras Farmacogn.</i> 2015;25(5):533–541. doi:10.1016/j.bjp.2015.05.009.</p> <p>14. Pittler MH, Ernst E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2012;11:CD003230. doi:10.1002/14651858.CD003230.pub4.</p> <p>15. Vannacci, A., Gallo, E., & Mugelli, A. (2009). La fitoterapia nel trattamento della stasi venosa e del linfedema. <i>G.I.O.T.</i>, 35, 23–33.</p>
--	--

RP

ET



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

PUBBLICAZIONE ALBO ONLINE

Pubblicazione. .

Atto:

Atto N°:

Registrato il:

Oggetto:

**È pubblicato in forma integrale sull'Albo online del sito policlinico.pa.it
dal al**