

**Il percorso e le indicazioni d'uso dell'Ozonoterapia (miscela O2-O3)  
nella patologia discale lombare e nella lombosciatalgia**

**LINEE DI INDIRIZZO**

**Allegato A**

Decisione Comitato Tecnico Scientifico n. 12 del 28/05/2020



Regione Toscana



Articolazione funzionale dell'Organismo Toscano per il Governo Clinico, ai sensi dell'art. 49 ter della l.r. 40/2005:

- a) Coordinatore;
- b) Ufficio di coordinamento;
- c) Comitato tecnico scientifico

Coordinatore dell'OTGC  
Dr. Mario Cecchi

Segretario dell'OTGC  
Dr.ssa Maria Teresa Mechi

Supporto amministrativo  
Stefania Della Luna  
Giuseppina Agata Stella

Il presente documento è stato prodotto da un gruppo multidisciplinare di esperti su mandato dell'Organismo Toscano per il Governo Clinico (istituito con Legge regionale 24 febbraio 2005 n. 40, modificata con Legge regionale 25 luglio 2017 n. 36).

L'intero documento in formato PDF è consultabile sul sito Internet della Regione Toscana al seguente indirizzo: <http://www.regione.toscana.it/pubblicazioni>

Chiunque è autorizzato, per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché ne citi la fonte utilizzando la seguente dicitura: Tratto da (*TITOLO DEL DOCUMENTO*), Organismo Toscano per il Governo Clinico, Settore qualità dei servizi e reti cliniche, Direzione Diritti di Cittadinanza e Coesione sociale, Regione Toscana.

## INDICE

Introduzione	3
1. Scopo, obiettivo, campo di applicazione, controllo/monitoraggio	4
2. Nozioni generali	5
2.1. Meccanismo di azione	6
2.2. Studi sulle interazioni ozono-sangue	7
2.3. Meccanismo di azione dell'ozono nelle patologie muscoloscheletriche	10
3. Indicazioni cliniche	12
4. Raccomandazioni	14
5. Controindicazioni	15
6. Utilizzo delle miscele	“
7. Vie di somministrazione, dosi e volumi	16
8. Codifiche delle prestazioni	17
9. Formazione degli operatori	“
10. Valutazione degli esiti	“
11. Documenti e procedure di riferimento	“
Bibliografia	18
Allegati	19
1 Studio osservazionale	
2 Consenso informato discalisi	
3 Consenso informato intraforaminale	
4 Consenso informato paravertebrale	

**COORDINATORE**

Paolo Scarsella

**GRUPPO DI LAVORO**

Emma Borrelli  
Roberto Cioni  
Riccardo Morganti  
Franco Moruzzi  
Gianni Pellicanò  
Alessandro Pescitelli  
Alessandro Zalaffi

**Segreteria redazionale e amministrativa**

Stefania Della Luna, Giuseppina Agata Stella – Organismo Toscano per il Governo Clinico

## INTRODUZIONE

L'ossigeno-ozonoterapia (O2-O3) rappresenta una pratica terapeutica oramai ampiamente utilizzata in Italia e nel mondo e rivolta in modo particolare (ma non esclusivo) al trattamento delle patologie muscoloscheletriche quali l'ernia discale, il mal di schiena e l'artrosi articolare. Attualmente sono presenti in letteratura numerose pubblicazioni scientifiche che ne evidenziano il meccanismo di azione a livello biochimico e fisiopatologico.

Da un punto di vista clinico, l'ossigeno ozonoterapia mostra prove di efficacia attestate da metanalisi, revisioni sistematiche e studi clinici randomizzati e controllati. Nel caso del trattamento della patologia discale è stato raggiunto un livello di prova di efficacia 1A e nel trattamento della patologia articolare un livello 1B, ed in tali ambiti patologici questi risultati ci consentono di proporre l'ossigeno ozonoterapia quale medicina basata sulle evidenze nella cura integrata delle patologie muscoloscheletriche.

In questi ultimi anni abbiamo assistito ad un incremento delle richieste di trattamenti ozonoterapici da parte dei cittadini toscani al SSR, ma a tali richieste fa riscontro una totale mancanza di Ambulatori pubblici eroganti l'ozonoterapia nelle Aree Vaste della Sanità Toscana; tale carenza ha purtroppo favorito una larga diffusione di studi privati che impongono al cittadino il pagamento (talvolta oneroso) della prestazione di ozonoterapia in patologie ad esteso impatto sociale quali la discopatia vertebrale, le patologie osteoarticolari e la fibromialgia, come pure il ricovero improprio presso Case di Cura accreditate, spesso fuori Regione, con spese a carico del Servizio Sanitario Regionale della Toscana.

Appare quindi cogente l'emanazione da parte dell'Organismo Regionale per il Governo Clinico di linee di indirizzo per l'utilizzo dell'ossigeno-ozonoterapia all'interno degli ambulatori ospedalieri e territoriali delle Aree Vaste e la contemporanea identificazione dei Servizi Ospedalieri e Territoriali idonei a soddisfare le richieste di ozonoterapia rispettando nell'erogazione delle cure le caratteristiche di qualità, sicurezza ed efficacia.

In questo documento verranno indicate le modalità e le tecniche di somministrazione, le indicazioni e le controindicazioni dell'ossigeno-ozonoterapia con la proposta di uno studio osservazionale prospettico di coorte al fine di rilevare e documentare il possibile miglioramento clinico in pazienti affetti da ernia discale lombare sintomatica o da lombalgia.

## 1. SCOPO, OBIETTIVO, CAMPO DI APPLICAZIONE, CONTROLLO/MONITORAGGIO

Lo scopo del presente documento è quello di fornire:

- sintesi operativa del management aggiornata e sostenibile perché contestualizza le buone pratiche e le linee guida internazionali (Evidence Based Medicine) considerando gli aspetti organizzativi/gestionali, utilizzando le risorse in modo economico/efficiente centrato sui bisogni dei cittadini (Value Based Medicine);
- definire le responsabilità (chi fa, che cosa, i criteri di passaggio) nell'integrazione/continuità assistenziale nei settings (Ospedale-Extraospedale, Medico di Medicina Generale/Specialisti) in ambito della Regione Toscana;
- valorizzare la presa in carico del paziente con efficacia, appropriatezza, equità e sicurezza, minimizzando il rischio clinico;
- valorizzare il tempo (impiegato/di attesa);
- valorizzare i professionisti con la condivisione e il miglioramento continuo;
- valorizzare il paziente;
- rispondere ai requisiti di accreditamento.

**L'obiettivo** è la gestione dei pazienti, con condizioni cliniche in cui il trattamento con miscela di Ossigeno-Ozono (Ozonoterapia) sia indicato alla luce della letteratura scientifica disponibile, in modo omogeneo nella Regione Toscana, all'interno di uno studio osservazionale prospettico di coorte.

**Il campo di applicazione** è il paziente adulto, descritto nei settings.

**Il controllo/monitoraggio** è effettuato dai referenti attraverso i contatti/incontri con gli operatori coinvolti.

## 2. NOZIONI GENERALI

Per ossigeno ozonoterapia (O2-O3) si intende l'utilizzo della miscela di gas ossigeno ozono per il trattamento sintomatologico ed eziologico di patologie umane ed animali. Oltre all'utilizzo del gas, l'ozonoterapia può essere eseguita attraverso l'utilizzo di acqua ed olio ozonizzato, che derivano dall'incontro tra il gas ossigeno ozono e rispettivamente l'acqua e l'olio vegetale.

L'ozono (in greco, significa "emanante un odore") è una molecola naturale e instabile. Il gas puro ha un colore azzurro chiaro e un odore pungente. La molecola è composta da tre atomi di ossigeno (O3) e il suo peso molecolare, confrontato con la molecola diatomica dell'ossigeno (32,00) è 48,00. La struttura dell'ozono è ciclica, con una distanza di 1.26 Å tra gli atomi, posti in diversi stati mesomerici in equilibrio dinamico. La solubilità (ml) in 100 ml di acqua (a 0° C) di entrambi, ozono e ossigeno, è rispettivamente di 49,0 ml e 4,89 (l'ozono è 10 volte più solubile dell'ossigeno nell'acqua).

Tra gli agenti ossidanti, l'ozono è il terzo più potente dopo fluorina e persolfato, fatto che spiega la sua alta reattività. L'ozono è formato dall'ossigeno puro mediante un processo endotermico che richiede alti gradienti di voltaggio tra gli elettrodi del tubo di Siemens:  $3O_2 \leftrightarrow 2O_3 - 68,400 \text{ cal}$ .

La reazione è reversibile e, pertanto, l'ozono si scompone spontaneamente, motivo per il quale non può essere immagazzinato. Inoltre, l'emivita della molecola di ozono dipende dalla temperatura: a 20° C la concentrazione di ozono si dimezza in 40 minuti, a 30° C in 25 minuti, a -50° C dopo 3 mesi. Nella stratosfera, a circa 22 km dalla superficie terrestre, esiste uno strato di ozono molto importante poiché tale gas assorbe la maggior parte della radiazione ultravioletta (UV) proveniente dal sole (principalmente i raggi UVB e UVC) consentendo lo svolgersi della vita sulla superficie terrestre in assenza di agenti mutageni e cancerogeni quali i raggi ultravioletti.

Grazie ai cianobatteri, appena la concentrazione di ossigeno ha iniziato ad aumentare nell'atmosfera terrestre circa 2,3 miliardi di anni fa, l'emissione solare di UV ha catalizzato la produzione di ozono (reazione di Chapman), in modo da poter controllare le radiazioni UV e proteggere i sistemi biologici sulla Terra.

Lo strato protettivo di ozono nella stratosfera è pressoché costante, in conseguenza di un equilibrio dinamico tra la reazione di formazione e la naturale dissociazione dell'ozono. Questo equilibrio è stato sovvertito nell'ultimo secolo, a causa di un progressivo aumento degli agenti inquinanti, prevalentemente ossido nitrico (NO) e clorina derivati dai clorofluorocarboni (CFC) utilizzati nei circuiti refrigeranti, incautamente dispersi nell'ambiente.

Purtroppo l'ozono è presente anche a livello della superficie terrestre (in troposfera) a causa delle eccessive emissioni antropogeniche di monossido di idrogeno (NO), e di varianti di diossido (NO2), di monossido di carbonio (CO), di metano (CH4), acido solforico e altri composti acidi, i quali hanno provocato, in alcune circostanze, l'aumento quasi intollerabile della concentrazione di ozono nell'aria respirata (fino a 0,3 µg/l o oltre).

Nelle grandi metropoli, l'ozono mescolato ad altre sostanze forma lo smog fotochimico: esso è diventato il principale agente nocivo per polmoni, occhi, naso e in minor misura, pelle; esso è particolarmente dannoso per la mucosa respiratoria, poiché tale organo non ha sufficienti sostanze in grado di neutralizzare questa mistura acida dannosa.

Senza dubbio, i fluidi di rivestimento del tratto respiratorio (RTL), che possono ammontare solo a 20-40 ml dispersi come film acquoso su uno spazio alveolare di circa 70 m<sup>2</sup> vengono sopraffatti senza difficoltà da questa miscela di forti ossidanti. In particolare, sono a rischio i bambini, gli asmatici e altri pazienti affetti da broncopneumopatie, giustificando il fatto che la via respiratoria è decisamente fonte di tossicità da ozono.

Sulla base di tali riscontri patologici, tra la popolazione ed anche nella comunità scientifica si è diffusa l'idea che l'ozono sia un agente esclusivamente tossico per l'organismo umano.

Tuttavia alcuni risultati scientifici su leucociti umani, che in determinate circostanze produrrebbero ozono, può in parte spiegare come questa molecola possa risultare invece utile in alcune situazioni fisiologiche e patologiche.

Il possibile effetto terapeutico del gas ozono viene supportato dal fatto che anche altre tre molecole gassose conosciute, ossia CO, NO e H<sub>2</sub>S a dosi fisiologiche possono sorprendentemente comportarsi come effettori essenziali mentre sono tossici ad alte concentrazioni. Fondamentalmente, il concetto valido per ogni molecola è che è la dose trasforma un agente da terapeutico a tossico.

In Medicina, l'ozono medicale deve essere generato impiegando ossigeno medicale con un generatore atossico, in cui tutti i materiali in contatto con l'ozono devono essere inerti ad esso, affidabile e generante misurazioni accurate e riproducibili delle concentrazioni di ozono (1-80 µg/ml) attraverso un adeguato dispositivo. L'ozono medicale è una miscela di ozono in ossigeno, entro un range di concentrazione di ozono approssimativamente tra 0,5 e 5%.

La dose totale è equivalente al volume di gas (ml) moltiplicato per la concentrazione di ozono (µg/ml).

Nell'Unione Europea, i generatori di ozono sono considerati prodotti sanitari con qualificazione II-b e deve essere registrata presso l'ente notificatore di riferimento per il produttore.

## 2.1. Meccanismo di azione

A contatto con i liquidi biologici (liquido sinoviale, plasma, liquido interstiziale) l'ozono, come ogni altro gas, si dissolve rapidamente nella componente acquosa. A temperatura normale e pressione atmosferica, a causa dell'alta solubilità e della relativa dipendenza dalla pressione, l'ozono si dissolve nell'acqua dell'organismo, ma a differenza dell'ossigeno, NON STABILISCE UN EQUILIBRIO con il restante ozono in fase gassosa.

Questa è la conseguenza dell'alta affinità dell'ozono per i doppi legami carbonio. Essendo un potente agente ossidante, esso REAGISCE IMMEDIATAMENTE con determinate molecole presenti nei liquidi corporei, preferibilmente con gli acidi grassi polinsaturi (PUFA), legati all'albumina e presenti nella grande maggioranza dei lipidi e dei fosfolipidi, nonché con antiossidanti, proteine e carboidrati, ecc. Infatti, i fosfolipidi e il colesterolo presenti nelle membrane cellulari e/o lipoproteine, sono protette da antiossidanti e molecole di albumina ricchi di PUFA.

La reazione dell'ozono con così tante molecole implica numerosi processi di base che avvengono allo stesso tempo. La maggior parte è consumato nella reazione di "addizione di acidi grassi polinsaturi a doppi legami carbonio", nota come "Reazione di Criegée", una delle reazioni chimico-molecolari più rapide in natura (velocità di milioni di moli/l per secondo) e molto ben descritta in letteratura.

Tale reazione, il cui prodotto iniziale è denominato "ozonide primario", in condizioni fisiologiche d'idrofilia, con abbondante presenza di acqua, produce la rottura e l'immediata riorganizzazione dei suoi frammenti, producendo fondamentalmente, come risultato finale in presenza di abbondante acqua (come nel caso di condizioni fisiologiche), aldeidi e un particolare  $\alpha$ -idrossi-idroperossido di struttura differente a seconda degli acidi grassi iniziali.

Una parte di ozonidi primari può anche portare, in misura minore, a una reazione parallela con diretta formazione di aldeidi e perossido d'idrogeno.

Poiché tali reazioni avvengono tra molecola e molecola, esse terminano rapidamente con l'esaurimento della quantità di ozono. In tal modo, lo stress ossidativo prodotto può essere ben

controllato. Questa è una differenza sostanziale dalla reazione di "PEROSSIDAZIONE LIPIDICA" comunemente conosciuta in biochimica, che di solito avviene in modo radicale (anche più veloce); una volta iniziata, essa può diffondere molto rapidamente e ampiamente, fino a ossidare un grande numero di molecole lipidiche e molti altri tipi di molecole in modo non controllato.

Queste reazioni dell'ozono, completate in pochi secondi, con una "specificità" dose di ozono, generano solo una "specificità" quantità di  $\alpha$ -idrossi-idroperossido, aldeidi e perossido di idrogeno, simile a quelli conosciuti come PRODOTTI DI PEROSSIDAZIONE LIPIDICA (LOP).

Questi prodotti vengono tuttavia immediatamente neutralizzati, in modo quasi totale, dagli antiossidanti presenti nei vari tessuti. Gli studi del Prof. Bocci hanno ben evidenziato come soltanto una piccolissima quantità di LOP e ROS riescano a sopravvivere nel plasma o nei liquidi interstiziali dopo il contatto con l'ozono e nel caso del plasma si verifica l'ossidazione di molti antiossidanti quali il glutathione l'acido ascorbico e gli acidi urici, i gruppi sulfidrilici (SH-), le proteine e le glicoproteine nel plasma, ma tali molecole di solito ritornano molto rapidamente alla loro forma ridotta. La quantità di questi antiossidanti è diversa tra un tessuto e l'altro e giustifica la diversa dose di ozono da usare nelle varie vie di somministrazione e nelle varie patologie.

Si può quindi affermare che a differenza degli effetti riferiti negli studi riguardanti la tossicità dell'ozono nelle vie respiratorie e sul tessuto polmonare, dove i sistemi antiossidanti naturali sono praticamente assenti, tutti gli altri metodi applicativi, data l'abbondanza di sistemi antiossidanti naturali, possono essere utilizzati in terapia in quanto i sistemi naturali di protezione neutralizzano rapidamente il "transitorio" e lieve stress ossidativo che segue alla somministrazione terapeutica di ozono.

## 2.2. Studi sulle interazioni ozono – sangue

Gli studi condotti dal Prof. Bocci hanno permesso di chiarire i meccanismi di azione dell'ozono nel trattamento di patologie da stress ossidativo cronico e gran parte di questi studi riguardano l'interazione tra le molecole di ozono ed il sangue.

Abbiamo precedentemente visto che, mettendo a contatto l'ozono con il sangue, una parte della dose di ozono sia neutralizzata dagli antiossidanti presenti nel plasma e solo la reazione con i PUFA è responsabile degli effetti biologici e terapeutici. Questo dovrebbe chiarire perché una dose bassissima di ozono può essere inefficace o equivalente a un placebo. Per il sangue, nelle persone con uno stato antiossidante standard (TAS), le concentrazioni sotto 15  $\mu\text{g}/\text{mL}$  sono completamente tamponate dagli antiossidanti del plasma e non producono LOP o perossido d'idrogeno (Fig. 4.6).

Inoltre, dopo ozonizzazione del sangue umano, la capacità antiossidante misurata nel plasma decresce non più del 30% dopo circa 5 minuti, e ritorna a valori normali nei successivi 15 minuti, grazie alla rapida riduzione di antiossidanti ossidati per l'intervento degli eritrociti.

Tale risultato mette in evidenza come anche un'alta dose di ozono (16.000  $\mu\text{g}$  per 200 ml di sangue venoso) non supera mai la capacità antiossidante plasmatica, non causando alcun danno alle cellule. Quindi, dal contatto sangue-ozono si formano quantità micromolari di ROS e LOP, responsabili dell'effetto terapeutico dell'ozono.

Cosa sono i ROS ed i LOP?

I ROS comprendono numerosi radicali, come l'anione superossido ( $\text{O}_2-\bullet$ ), l'ossido nitrico ( $\text{NO}\bullet$ ), il perossinitrito ( $\text{O}=\text{NOO}-$ ), i summenzionati radicali idrossilici e altri composti, come il perossido di idrogeno e l'acido ipocloroso ( $\text{HClO}$ ). Tutti gli elementi sono potenzialmente citotossici; fortunatamente, essi hanno una breve emivita (di solito, una frazione di secondo) e sia il plasma che le cellule possiedono antiossidanti capaci di neutralizzarli, se le loro concentrazioni non

superano la capacità antiossidante. Questo concetto dà rilievo al motivo per cui la dose di ozono debba essere accurata e ben calibrata in relazione alla capacità antiossidante del sangue, al fine di innescare successivamente reazioni utili senza causare alcun danno.

I LOP generati dopo l'ozonizzazione di una grande varietà di PUFA sono eterogenei e, in breve, sono rappresentati da una varietà di  $\alpha$ -idrossi-idroperossidi nel carbonio terminale (ROOH) e un complesso misto di aldeidi a basso peso molecolare, prevalentemente malondialdeide (MDA) e alchenali, tra cui 4-idrossi-2,3 trans-nonenale (4-HNE) considerato da molti l'elemento chiave nella trasduzione del segnale cellulare.

Impiegando accurate concentrazioni di ozono in relazione al volume di sangue e alla capacità antiossidante possiamo controllare la quantità prodotta di LOP, innescando una serie di reazioni biochimiche di efficacia antiossidante e protettiva per la cellula. A conferma, un grande esperto di antiossidanti, il Prof. Lester E. Packer dell'Università della California a Berkeley, ha scritto che l'ipotesi che una bassa dose di ozono possa determinare una quantità di utili risposte antiossidanti nell'organismo è piuttosto ragionevole e in linea con il pensiero corrente.

Come si può conciliare la produzione di composti tossici con l'idea che tali composti esercitino importanti effetti biologici e terapeutici?

Esaminiamo come prima cosa il comportamento e la farmacodinamica del perossido d'idrogeno, che in termini pratici è il ROS più importante. Non appena l'ozono si scioglie nell'acqua plasmatica e reagisce con i PUFA, la concentrazione del perossido d'idrogeno inizia ad aumentare, ma altrettanto rapidamente diminuisce, poiché le molecole diffondono rapidamente all'interno degli eritrociti, dei leucociti e delle piastrine, attivando numerose vie biochimiche.

L'aumento della concentrazione intracellulare del perossido d'idrogeno non è tossico per la cellula, poiché, allo stesso tempo, ha luogo una riduzione in acqua nel plasma e nell'acqua intracellulare, grazie alla presenza di potenti enzimi antiossidanti, come la catalasi, la glutatione perossidasi (GSH-Px) e il glutatione ridotto libero, come già spiegato (GSH). Forse per qualche secondo, il gradiente chimico tra il plasma e la concentrazione intracellulare di perossido d'idrogeno è stata stimata essere in un range tra 1 a 4-5  $\mu$ M equivalenti a circa il 10% della concentrazione plasmatica, che evita ogni tossicità.

La presenza transitoria di perossido d'idrogeno nel citoplasma agisce come uno dei messaggeri chimici dell'ozono e il suo livello è critico: deve essere oltre una certa soglia per essere efficace, ma non troppo alto per non essere nocivo.

Negli studi effettuati su sangue umano (200 ml) esposto a concentrazioni di ozono che variano tra 20 e 80  $\mu$ g/ml (corrispondente a dosi totali tra 4.000 e 16.000  $\mu$ g di O<sub>3</sub> per seduta su 200 ml di sangue, ossia da 4 a 16 mg per seduta), il processo di generazione del perossido di idrogeno, diffusione e riduzione è sempre stato transitorio e numerose evidenze sperimentali portano a ritenere che la molecola sia realmente fisiologica nell'organismo.

Il perossido d'idrogeno è riconosciuto come molecola di segnale intracellulare capace di attivare la tirosinchinasi, che fosforila il fattore di trascrizione (NuclearFactor Kappa-B, NFkB), permettendo la sintesi di un certo numero di differenti proteine. Fondamentalmente, il perossido di idrogeno lavora ossidando la cisteina, e molti Autori hanno stabilito che esso agisce sulle cellule ematiche mononucleari, piastrine, sulle cellule endoteliali e sugli eritrociti.

I ROS che entrano negli eritrociti sono quasi immediatamente ridotti, come abbiamo visto (il perossido d'idrogeno in acqua e i lipoperossidi in idroperossidi) mediante il GSH.

L'enorme quantità di eritrociti può facilmente esaurire il perossido d'idrogeno e, in 10-15 minuti, recuperare gli antiossidanti ossidati riottenendo la loro forma ridotta. Allo stesso tempo, la glutatione reduttasi (GSH-Rd) utilizza la nicotinadeninucleotide fosfato ridotta (NADPH); tale

coenzima agisce come donatore di elettroni in numerose reazioni biochimiche e permette il recupero del glutatione ossidasi (GSSG) al livello originale di GSH, NADP ossidato è ridotto dopo attivazione attraverso la via dei pentoso fosfati, di cui la glucosio6-fosfato deidrogenasi (G-6PD9 è l'enzima chiave. Pertanto, la glicolisi è accelerata dal costante aumento dei livelli di ATP.

In più, la reinfusione di eritrociti, oltre un certo periodo di tempo migliora il trasporto di ossigeno ai tessuti ischemici, per uno spostamento verso destra della curva di dissociazione dell'emoglobina, a causa di un lieve calo del pH intracellulare (effetto Bohr) e/o un aumento dei livelli di 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG).

Quando il sangue umano è esposto a dosi terapeutiche di ossigeno e ozono, entrambi i gas si disciolgono nel plasma a seconda della loro solubilità, pressione parziale e temperatura.

Mentre l'ossigeno stabilisce un equilibrio tra la fase gassosa e il plasma, l'ozono, dieci volte più solubile, non può stabilire un equilibrio, poiché REAGISCE IMMEDIATAMENTE con le biomolecole (PUFA, antiossidanti) presenti nel plasma, ed è totalmente esaurito. La reazione genera prodotti dell'ossidazione lipidica (LOP) il perossido d'idrogeno (tra altri possibili ROS), che possiamo nominare "metaboliti dell'ozono". Il successivo aumento della concentrazione di perossido d'idrogeno genera un gradiente che causa il rapido trasferimento nelle cellule ematiche dove, in pochi minuti, attiva numerosi processi biochimici e simultaneamente il perossido di idrogeno ridotto ad acqua da un sistema antiossidante intracellulare molto efficiente (GSH, catalasi, GSH-Px). Questa fase fondamentale corrisponde a un lieve, controllato, acuto e transitorio stress ossidativo, necessario all'attivazione biologica, senza concomitante concentrazione tossica, quando la dose di ozono è compatibile con la capacità antiossidante ematica, che in confronto è molto superiore a quella indotta. Mentre i ROS sono responsabili degli effetti biologici immediati nel sangue, i LOP sono effettori chiave tardivi, quando il sangue ozonizzato ex vivo torna in circolo dopo la reinfusione. Quando l'ozono è applicato localmente, sia i ROS che i LOP esercitano i loro effetti nei tessuti. I LOP possono raggiungere ogni organo, in particolare il midollo osseo dove, dopo aver indotto la stimolazione del nucleo cellulare (NFKB e Nrf2), per mezzo della variazione intracellulare del perossido d'idrogeno e del glutatione, possono indurre l'adattamento allo stress ossidativo acuto ripetuto. A causa della terapia prolungata, l'attività dei LOP terminerà con l'over regolazione degli enzimi antiossidanti, la comparsa di proteine dello stress ossidativo (eme-ossigenasi I come marker tipico) e probabile rilascio di cellule staminali, che rappresentano i fattori cruciali che spiegano alcuni degli effetti straordinari dell'ozonoterapia.

Recenti articoli del gruppo di Bocci hanno dimostrato il coinvolgimento della modulazione di Nrf2 successiva a trattamento con ozono nell'uomo. La Nrf2 è una proteina chiave responsabile sia della detossificazione cellulare (guarigione) sia della morte cellulare (malattia), dimostrando così ancora una volta l'importanza di usare le migliori dosi di ozono per raggiungere l'effetto desiderato, capace di indurre vantaggi, e non danni, per la salute. Deve essere sottolineato che IL SANGUE ESPOSTO AD OZONO È SOTTOPOSTO A UN LIEVE E TRANSITORIO STRESS OSSIDATIVO assolutamente necessario per attivare le funzioni biologiche senza indurre effetti dannosi. Lo stress deve essere adeguato (non subliminale) ad attivare i meccanismi fisiologici, ma non eccessivo tale da superare il sistema antiossidante intracellulare e provocare danno, sebbene tale soglia sia molto alta.

È stato stimato che le dosi di ozono che potrebbero essere considerate eccessive per un soggetto medio siano nell'ordine delle oltre 30.000 µg di O3 a seduta. Quindi possiamo affermare che le concentrazioni di ozono utilizzate in un range di 20-60 microgrammi/ml di gas sono terapeutiche senza risultare tossiche. Questi dati si riferiscono al trattamento terapeutico attraverso contatto con sangue.

### 2.3. Meccanismo di azione dell'ozono nelle patologie muscoloscheletriche

#### 1) DISCOLISI

L'ozono si scioglie nell'acqua interstiziale e reagisce con le molecole presenti, generando i ROS (principalmente H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). I ROS reagiscono con i proteoglicani del nucleo polposo spezzando le loro lunghe catene e dando luogo ad una progressiva riduzione dell'ernia discale. Tale riduzione volumetrica dell'ernia abbassa la sensibilità assonale di matrice irritativa. L'ozono inoltre esercita una azione antinfiammatoria a livello dello spazio intraforaminale che si associa alla riduzione dell'ernia, consentendo un miglioramento sintomatologico progressivo.

#### 2) INIEZIONE PARAVERTEBRALE

Nella iniezione paravertebrale la miscela di gas ossigeno ozono viene iniettata a livello dei muscoli paravertebrali. Il primo meccanismo d'azione consiste nella capacità della puntura dell'ago di stimolare una complessa serie di reazioni chimiche e neurologiche che portano ad una riduzione rapida del dolore nel 70-80% dei casi. L'ozono nel muscolo si dissolve nell'interstizio dando luogo alla formazione di ROS e LOP, e questi composti sono responsabili della stimolazione dei nocicettori C locali causando un dolore transitorio responsabile, dopo trattamenti ripetuti, dell'effetto antalgico di lunga durata.

#### 3) SOMMINISTRAZIONE INTRARTICOLARE

La somministrazione intrarticolare di ozono provoca solitamente un rapido sollievo del dolore artrosico, riduzione dell'edema periarticolare e ripristino della mobilità.

Esistono studi del meccanismo di azione dell'ozono durante somministrazione intrarticolare nel ginocchio. L'ozono si scioglie nel liquido sinoviale che contiene antiossidanti quali SOD, GSH, Vitamina E, PUFA e proteine. Si generano ROS e LOP che sono responsabili di:

- 1) una possibile inibizione del rilascio di enzimi proteolitici e di citochine proinfiammatorie;
- 2) una induzione della proliferazione di condrociti e fibroblasti;
- 3) un rilascio della sintesi di enzimi antiossidanti (SOD, GSH-P e Catalasi) come risposta adattativa allo stress ossidativo cronico dell'artrosi;
- 4) un rilascio di citochine immunosoppressive ed antinfiammatorie quali il TGF beta1 e l'IL-10 che modulano la sintesi di integrina e stimolano la sintesi dei collagene e proteoglicani.

L'ozono è ampiamente impiegato nelle patologie ortopediche, particolarmente nel caso di dolori in regione lombare, per i quali è di solito iniettato una miscela di ossigeno-ozono in punti di reperi strategici nella muscolatura paravertebrale dei pazienti. L'ozono agisce sui nocicettori locali e innesca un'immediata e efficace risposta antidolorifica (in circa 2/3 dei pazienti) attraverso mediatori chimici. Mentre l'iniezione intradiscale di ossigeno-ozono (per degradare i proteoglicani nel disco erniato) deve restare nelle mani di ortopedici e neurochirurghi, molti altri medici eseguono il metodo indiretto d'infiltrazione paravertebrale per trattare il dolore.

Subito dopo l'iniezione intramuscolare, l'ozono si discioglie localmente nell'acqua interstiziale e genera numerosi ROS: se alla prima somministrazione la concentrazione di ozono è 20-25 µg/ml, il volume di gas supera i 10 ml ed è iniettato rapidamente, un dolore molto acuto può provocare un ipertono vagale (effetti inotropo e cronotropi negativi) e il paziente può lamentare lipotimia transitoria (bradicardia, ipotensione, sudorazione profusa transitoria, perdita di conoscenza, etc.). Quindi, è consigliabile eseguire l'iniezione di gas molto lentamente. È inoltre desiderabile ricordare al paziente che il dolore è sopportabile e durerà solo pochi minuti. In generale, il miglioramento del dolore lombare supera il transitorio dolore durante la terapia, così il risultato sarà soddisfacente.

### 3. INDICAZIONI CLINICHE

Esplicitano la necessità di definire linee guide comuni per l'accesso alla Ozonoterapia a seconda delle condizioni cliniche lamentate dai pazienti.

Consentono ai medici di medicina generale/specialisti ambulatoriali/specialisti ospedalieri di prescrivere i trattamenti con O2O3 con il semplice ricettario del Servizio Sanitario Nazionale.

La qualità delle prove è stata valutata in base al tipo di fonte (meta-analisi e revisione sistematica di trials clinici randomizzati) e altri fattori come validità statistica e rilevanza clinica.

I livelli di evidenza sono stati adattati dalla U.S. Preventive Service Task Force e dal Centro per la Medicina Basata sulle Evidenze.

Nella valutazione dei lavori di ricerca pubblicati nella letteratura internazionale e nella relativa assegnazione dei livelli di efficacia e forza delle raccomandazioni dei singoli trattamenti di ozonoterapia è stato scelto il sistema di grading del Sistema Nazionale Linee Guida:

I. Prove ottenute da più studi controllati randomizzati e/o revisioni sistematiche di studi randomizzati.

II. Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.

III. Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.

IV. Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso controllo o loro metanalisi.

V. Prove ottenute da studi di casistica senza gruppo di controllo.

VI. Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile delle linee guida.

Forza delle raccomandazioni

A. L'esecuzione della procedura diagnostica o terapeutica è fortemente raccomandata (indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II).

B. Si nutrono dubbi sul fatto che la procedura o l'intervento debba sempre essere raccomandato, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.

C. Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.

D. L'esecuzione della procedura o intervento non è raccomandata.

E. Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.

Le raccomandazioni sono state classificate in base al rapporto rischi/benefici ed alla forza delle prove. Il numero che compone il grading (1 o 2) rappresenta il livello delle raccomandazioni sulla base dei benefici da una parte e dei rischi, oneri e costi dall'altra: la raccomandazione di distingue in forte (1) o debole (2). La lettera A, B o C indica la forza delle evidenze scientifiche sulla base della tipologia degli studi presenti in letteratura: Metanalisi, RCT con o senza limitazioni, studi osservazionali, o serie di casi.

Le patologie sensibili al trattamento con ossigeno-ozono possono essere classificate in tre categorie secondo la Medicina Basata sulle Evidenze (EBM).

#### Impieghi con Evidenza di tipo A

Basata su revisioni sistematiche con trials controllati randomizzati, revisioni sistematiche con omogeneità di studi di coorte oppure revisioni sistematiche con omogeneità di studi caso-controllo.

Malattie della colonna vertebrale: ernia discale, protrusioni discali, discopatie, sindrome delle faccette articolari.

Gonartrosi e condromalacia rotulea.

#### Impieghi con Evidenza di tipo B

Basata su trials controllati randomizzati individuali, studi di coorte o di caso-controllo.

Patologie ortopediche: osteoartrite localizzata, tendinopatie, sindromi canalicolari degli arti.

Altre non indicate in questo documento perché non attinenti.

#### Impieghi con Evidenza di tipo C

Non indicati in questa prima fase.

#### 4. RACCOMANDAZIONI

**Gravidanza.** Nonostante non esistano studi scientifici che ne controindichino l'utilizzo ma, al contrario, sono riportate esperienze positive dell'ossigeno ozono terapia per il trattamento di alcune patologie legate alla gravidanza l'utilizzo dell'ozono terapia sistemica può essere sconsigliato da un punto di vista medico-legale per evitare un contenzioso, oggi, dall'esito dubbio.

**Sport agonistico.** Sebbene non esistano studi scientifici che ne controindichino l'utilizzo poiché l'ozono esercita una benefica funzione antiossidante, le attuali normative in materia di doping ne vietano l'uso per via sistemica.

**Pazienti in terapia con Ace inibitori.** In alcuni studi sono stati registrati episodi ipotensivi in pazienti trattati con ACE-inibitori. Tale effetto può essere dovuto all'attivazione della cascata callicreina-chininogeno, come descritto in passato anche da Shiba et al. (1997) e Abe et al. (1998). In ogni caso, la bradichinina plasmatica è degradata in pochi minuti, dunque è consigliata l'infusione lenta per evitare effetti avversi.

**Pazienti in terapia con Dicumarolici.** Si raccomanda di monitorare più frequentemente l'INR in corso di terapia sistemica con ozono.

**Anamnesi positiva per epilessia.** Alcune esperienze hanno testimoniato il possibile scatenarsi di una crisi in concomitanza con la somministrazione.

**Malattia di Basedow Graves.** Allo stato attuale in letteratura è difficile reperire lavori scientifici adeguati che dimostrino eventuale tossicità dell'ozono terapia in pazienti affetti da l'ipertiroidismo, tiroiditi autoimmuni o simili.

**Vie di somministrazione intravenosa e intra-arteriosa** (direttamente dalla siringa al torrente circolatorio) da evitare fino ad evidenze scientifiche certe in merito alla sicurezza.

## 5. CONTROINDICAZIONI

La somministrazione di ozono è controindicata:

1. in associazione contemporanea con altri farmaci (nella stessa siringa o flacone) per l'effetto ossidante della miscela;
2. deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) (nella somministrazione sistemica).

## 6. UTILIZZO DELLE MISCELE

Per uso medico la miscela di ossigeno-ozono viene prodotta da una apposita apparecchiatura certificata in conformità con gli standard stabiliti, ad esempio all'interno dell'Unione Europea deve soddisfare le direttive CE. Il principio di funzionamento del generatore è quello di trasformare parte dell'ossigeno in ingresso in ozono medicale, in quantità tale da poterlo dosare in concentrazione variabile. La macchina deve essere obbligatoriamente provvista di fotometro, dispositivo per la quantificazione accurata dell'ozono prodotto.

Generalmente i generatori medicali sono dotati di tubi ad alto voltaggio (tubi Siemens) connessi in serie e collegati ad un trasformatore ad alta tensione controllato elettronicamente per generare un adeguato voltaggio. L'energia fornita consente la scissione della molecola di O<sub>2</sub> e la sua ricombinazione formando una miscela gassosa di O<sub>2</sub>O<sub>3</sub> il cui rapporto sarà variabile in funzione del voltaggio applicato e del flusso di O<sub>2</sub> in ingresso. L'ossigeno in ingresso deve essere puro ed erogato da bombole medicali o da sistema centralizzato (vd. Ospedali e Case di Cura). La concentrazione di ozono è indicata direttamente con il dato in µg/ml. Un distruttore catalitico consente di ritrasformare di nuovo l'ozono in eccesso in ossigeno.

Tutti i materiali impiegati devono essere monouso e resistenti all'ozono, certificati CE (nell'Unione Europea), registrati all'ente preposto. Si prediligono pertanto vetro, silicone, Teflon, siringhe siliconate, Etilene Vinil Acetato (EVA), PVC no dop (senza ftalato). I tubi e i guanti latex non possono essere impiegati perché a contatto con l'ozono si disintegrano rapidamente.

## 7. VIE DI SOMMINISTRAZIONE, DOSI E VOLUMI

Le vie di somministrazione e di impiego, di seguito descritte, sono tutte state opportunamente testate e non si sono registrati effetti indesiderati con l'impiego dei dosaggi riportati.

Per uso medico vengono utilizzate, a seconda della via e della modalità di somministrazione, dosi di ossigeno-ozono ad adeguate basse concentrazioni. Le dosi raccomandate per ciascun impiego più oltre considerato non ha fatto registrare danni o fenomeni di tossicità, infatti, alle dosi terapeutiche i meccanismi di protezione antiossidante dell'organismo sono sufficienti a controllare la produzione di radicali liberi, neutralizzandone l'azione nociva e favorendo la reazione antiossidante che è alla base del meccanismo d'azione della terapia.

La **via sistemica** comprende:

Non viene prevista in questa fase la possibilità di somministrazione per via sistemica

La **via periferica** comprende:

Per quanto riguarda le vie di somministrazione periferiche, l'ozono viene somministrato più frequentemente attraverso infiltrazione. Si utilizza una siringa sterile monouso, riempita con la miscela solo alcuni istanti prima dell'utilizzo. Questo perché l'ozono degrada rapidamente, fino a scomparire del tutto trasformandosi nuovamente in ossigeno. In questo caso, la somministrazione diverrebbe del tutto inefficace, sebbene innocua. Tale via comprende:

- **INTRAMUSCOLARE PARAVERTEBRALE** con possibilità di essere effettuate lungo tutta la lunghezza della colonna vertebrale. Per la parte cervicale si utilizzano concentrazioni di ozono fino a 15 µg/mL; per la parte dorsale e lombare al massimo 20 µg/mL.
- **PROFONDA PARAVERTEBRALE** Sono consigliate concentrazioni da 10 a 30 µg/mL di ossigeno-ozono con un volume tra i 5 e i 10 mL per punto di inserzione.
- **INTRADISCALE** viene effettuata con supporto radioguidato, spesso con paziente sedato. Si consiglia singola infiltrazione, ripetuta solo se necessario non prima di due, tre settimane. Si consiglia, per la discopatia lombare, 5-10 mL di O2-O3 ad una concentrazione di 25-35 µg/mL. Per la discopatia cervicale, si indica, 2-3 mL di O2-O3 ad una concentrazione di 25-35 µg/mL.
- **INTRAFORAMINALE** per l'infiltrazione cervicale, si indica, un volume di 3-4 mL ad una concentrazione di 10-20 µg/mL. Per quella lombare, si utilizza la stessa concentrazione ad un volume di 7-10 mL alla stessa concentrazione.
- **INTRARTICOLARE** si utilizza una concentrazione tra 10 e 20 µg/mL con un volume dipendente dalla dimensione dell'articolazione trattata.

## 8. CODIFICHE DELLE PRESTAZIONI

Le codifiche delle prestazioni sono quelle descritte nel Catalogo delle prestazioni specialistiche ambulatoriali, versione 2.09

(vd. <http://dati.toscana.it/dataset/regione-toscana-catalogo-delle-prestazioni-ambulatoriali>)

Via periferica

6E42 Nucleolisi percutanea intradiscale (guidata con immagini RX/TC/RM) con ozono

6E45 Ossigeno – ozonoterapia intra-foraminale

6E46 Ossigeno – ozonoterapia paravertebrale

1779 Iniezione di sostanze terapeutiche in articolazione - legamento

## 9. FORMAZIONE DEGLI OPERATORI

L'Ossigeno Ozonoterapia è una pratica riservata ai laureati in Medicina e Chirurgia abilitati all'esercizio della professione medica. Non essendo ancora reperibile un insegnamento accademico specifico della materia durante il Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia, l'iter formativo professionale specifico consiste nella frequenza di un Master o Corso universitario di perfezionamento monotematico, o comunque contenente almeno 3 moduli di 3 CFU, in Ossigeno Ozonoterapia Medica, oppure altro Corso in cui i docenti siano medici di chiara fama nazionale ed internazionale che esercitano da molti anni l'ozonoterapia medica secondo le linee guida accreditate e le buone pratiche cliniche.

## 10. VALUTAZIONE DEGLI ESITI

Progettazione di uno studio osservazionale prospettico di coorte al fine di documentare e rilevare il possibile miglioramento clinico in pazienti affetti da ernia discale lombare sintomatica o da lombalgia sottoposti ad ossigeno/ozono terapia. (Allegato 1)

## 11. DOCUMENTI E PROCEDURE DI RIFERIMENTO

- 1) Gestione del Rischio Clinico (sulla intranet AUSL Toscana Centro)
- 2) Delibera Regione Toscana Giunta Regionale n. 947 del 26 settembre 2016 “Determinazione delle tariffe regionali per il pagamento delle prestazioni di ricovero ospedaliero per acuti in vigore dal 1° ottobre 2016”
- 3) AOU-Careggi, Provvedimento del Direttore Generale n° 767 del 19/12/2016 “Aggiornamento n.2 Catalogo Aziendale approvato con provvedimento DG 348/2015”
- 4) Delibera Regione Lombardia, D.g.g. 3 maggio 2011 – n.3927
- 5) Deliberazione della Giunta Regionale – Regione Umbria, n° 525 del 16/05/2012 “Utilizzo dell'ossigeno ozono terapia nel trattamento delle protrusioni ed ernie discali
- 6) Linee Guida e Buone pratiche, Nuova FIO, 3 febbraio 2018
- 7) Madrid Declaration on Ozone Therapy, July 12th, 2015
- 8) Procedura Generale “Erogazione di informazioni e acquisizione di valido consenso all'atto medico: per una scelta consapevole e condivisa” cod. az. GCLAPRG02 in revisione
- 9) Catalogo prestazioni specialistiche ambulatoriali, Versione 2.09, <http://dati.toscana.it/dataset/regione-toscana-catalogo-delle-prestazioni-ambulatoriali>

## BIBLIOGRAFIA

Cosma F. Andreula, Luigi Simonetti, Fabio de Santis, Raffaele Agati, Renata Ricci and Marco Leonardi. Minimally Invasive Oxygen-Ozone Therapy for Lumbar Disk Herniation AJNR Am J Neuroradiol 24:996–1000, May 2003

Francesco Giurazza, Gianluigi Guarnieri, Kieran J. Murphy, Mario Muto. Intradiscal O2O3: Rationale, Injection Technique, Short- and Long-term Outcomes for the Treatment of Low Back Pain Due to Disc Herniation; Canadian Association of Radiologists Journal 68 (2017) 171e177

Francisco N. De Oliveira Magalhaes, Luciana Dotta, Andre Sasse, Manoel J. Teixeira and Erich T. Fonoff. Ozone Therapy as a Treatment for Low Back Pain Secondary to Herniated Disc: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials; Pain Physician 2012; 15:E115-E129; ISSN 2150-1149

Jim Steppan, Thomas Meaders, Mario Muto and Kieran J. Murphy. A Metaanalysis of the Effectiveness and Safety of Ozone Treatments for Herniated Lumbar Discs; J Vasc Interv Radiol 2010; 21:534–548

Josip Buric, MD, Luca Rigobello, MD, David Hooper. Five and Ten Year Follow-up on Intradiscal Ozone Injection for Disc Herniation; International Society for the Advancement of Spine Surgery, 2004

Marco Perri, Claudia Marsecano, Marco Varrassi, Aldo Victor Giordano, Alessandra Splendiani, Ernesto di Cesare, Carlo Masciocchi, Massimo Gallucci. Indications and efficacy of O2–O3 intradiscal versus steroid intraforaminal injection in different types of disco vertebral pathologies: a prospective randomized double-blind trial with 517 patients; Radiol Med (2016) 121:463–471 DOI 10.1007/s11547-015-0598

Mario Muto, Francesco Giurazza, Ricardo Pimentel Silva and Gianluigi Guarnieri. Rational approach, technique and selection criteria treating lumbar disk herniations by oxygen–ozone therapy Interventional Neuroradiology 2016, Vol. 22(6) 736–740

Matteo Bonetti, Alessandro Fontana, Biagio Cotticelli, Giorgio Dalla Volta, Massimiliano Guindani, and Marco Leonardi. Intraforaminal O2-O3 versus Periradicular Steroidal Infiltrations in Lower Back Pain: Randomized Controlled Study AJNR Am J Neuroradiol 26:996–1000, May 2005

Tong Niu, Chaoliang Lv, Guangkun Yi, Huamin Tang, Cunji Gong, Shizhen Niu. Therapeutic Effect of Medical Ozone on Lumbar Disc Herniation; Med Sci Monit, 2018; 24: 1962-1969 DOI: 10.12659/MSM.903243

## **ALLEGATI**

1. Studio osservazionale
2. Consenso informato discolisi
3. Consenso informato intraforaminale
4. Consenso informato paravertebrale

## **Studio osservazionale prospettico di coorte sull'uso dell'ossigeno-ozono terapia in pazienti affetti da ernia discale sintomatica o da lombalgia**

### **Introduzione**

L'ossigeno-ozonoterapia (O2-O3 terapia) rappresenta una pratica terapeutica oramai ampiamente utilizzata in Italia e nel mondo rivolta in modo particolare (ma non esclusivo) al trattamento delle patologie muscoloscheletriche quali l'ernia discale, il mal di schiena e l'artrosi articolare.

Da un punto di vista clinico, l'ossigeno ozonoterapia mostra prove di efficacia attestate da metanalisi, revisioni sistematiche e studi clinici randomizzati e controllati. Nel caso del trattamento della patologia discale è stato raggiunto un livello di prova di efficacia 1A e nel trattamento della patologia articolare un livello 1B, ed in tali ambiti patologici questi risultati ci consentono di proporre l'ossigeno ozonoterapia quale medicina basata sulle evidenze nella cura integrata delle patologie muscoloscheletriche.

Allo stato attuale sono presenti in letteratura un numero elevato di pubblicazioni scientifiche che ne evidenziano il meccanismo di azione a livello biochimico e fisiopatologico.

Proponiamo perciò uno studio osservazionale prospettico di coorte sull'uso dell'ossigeno-ozono terapia in pazienti affetti da ernia discale lombare sintomatica o da lombalgia.

### **Materiali e metodi**

#### Selezione dei pazienti

I criteri selettivi di arruolamento sono:

- I. **clinici**: presenza di lombalgie e/o lombosciatalgie resistenti a pregressi trattamenti medici, fisioterapici, ed altri (manipolazioni, agopuntura, etc.) per un periodo non inferiore ai 3 mesi;
- II. **psicologici**: ferma volontà del paziente di guarire o di migliorare significativamente e con impegno alla collaborazione e all'esecuzione di successivo trattamento di fisiochinesiterapia e riabilitazione posturale e motoria;
- III. **neurologici**: presenza di parestesie o ipoestesie a distribuzione dermatomerica coerente, lieve debolezza muscolare miomericamente coerente, positività ai segni di irritazione radicolare- gangliare;
- IV. **neuroradiologici** (TC e/o RM):
  - a. visualizzazione di ernie discali adeguate alla sintomatologia complicate o meno da patologia degenerativa dell'unità disco-vertebrale;
  - b. patologia degenerativa di unità funzionali disco-vertebrali, complicate da alterazioni del disco intersomatico (protrusione, ernia);
  - c. esiti di terapia chirurgica di (micro)-discectomia con rilievo di recidiva di ernia e/o cicatrice fibrosa ipertrofica;
- V. **firma del consenso informato.**

I criteri di esclusione:

- I. visualizzazione di ernia calcifica;
- II. visualizzazione di ernie discali adeguate ad una situazione clinica di grave deficit motorio dell'arto e di disturbi sfinterici.
- III. età inferiore a 18 anni.

## Metodi di valutazione della disabilità

La variabile più importante da valutare è senz'altro il "dolore" che si misura attraverso l'uso di specifiche scale; in particolare useremo la NRS (Numeric Rating Scale) che si basa sull'utilizzo di una scala costituita da 11 gradini da 0 a 10, dove 0 corrisponde alla totale assenza di dolore e 10 rappresenta il peggior dolore immaginabile dal paziente. La valutazione del dolore viene effettuata chiedendo al paziente di assegnare un punteggio corrispondente al dolore provato.

In questo contesto è indispensabile inoltre valutare il grado di disabilità che si presenta nei pazienti affetti da ernia discale sintomatica o da lombalgia.

Utilizzeremo pertanto il Disability Index Oswestry (ODI) che è un indice derivato dall'Oswestry Low Back Pain Questionnaire.

Tale questionario validato è stato pubblicato da Jeremy Fairbank et al. in Fisioterapia nel 1980. L'attuale versione è stata pubblicata sulla rivista Spine nel 2000.

Il questionario auto-compilato contiene dieci argomenti riguardanti l'intensità del dolore, di sollevamento, la capacità di prendersi cura di se stessi, capacità di camminare, capacità di sedersi, la funzione sessuale, la capacità di stare in piedi, la vita sociale, la qualità del sonno, e la capacità di viaggiare. Ogni categoria argomento è seguito da 6 affermazioni che descrivono diversi scenari possibili nella vita del paziente relative al tema. Il paziente verifica quindi l'affermazione che più si avvicina la loro situazione. Ogni domanda viene segnata su una scala da 0-5, con la prima affermazione di essere pari a zero e che indica la quantità minima di invalidità e l'ultima affermazione è segnata 5 che indica più grave disabilità. I punteggi per tutte le risposte alle domande vengono sommati, poi moltiplicato per due per ottenere l'indice (da 0 a 100). Zero è equiparato a nessuna disabilità e 100 è la disabilità massima possibile.

I pazienti da arruolare dovranno rispondere al questionario prima e dopo la terapia infiltrativa con miscela di O2-O3. I punteggi ottenuti verranno poi elaborati e trasformati in percentuale di disabilità:

0-20%: disabilità minima

20%-40%: disabilità modesta

41%-60%: disabilità severa

61%-80%: disabilità grave

81%-100%: disabilità completa

Infine, con lo scopo di verificare il grado di soddisfazione del paziente, adotteremo il metodo di valutazione di Mac Nab modificato:

- 1) eccellente: risoluzione del dolore e ritorno alle normali attività lavorative, sportive e ricreative svolte prima della comparsa del dolore;
- 2) buono o sufficiente risultato con rare, episodiche contratture muscolari spesso in relazione con eccessivo carico di lavoro o sport;
- 3) mediocre o scarso con riduzione parziale del dolore ad di sotto del 70% e passaggio ad altra attività lavorativa o ad altra mansione, sospensione dell'attività sportiva svolta prima della comparsa di sintomatologia, con ricorso al trattamento chirurgico, qualora indicato.

## Tecnica di trattamento

Per quanto riguarda le vie di somministrazione periferiche, l'ozono viene somministrato più frequentemente attraverso infiltrazione. Si utilizza una siringa sterile monouso, riempita con la miscela solo alcuni istanti prima dell'utilizzo. Questo perché l'ozono degrada rapidamente, fino a

scomparire del tutto trasformandosi nuovamente in ossigeno. In questo caso, la somministrazione diverrebbe del tutto inefficace, sebbene innocua.

Dopo aver raccolto il consenso informato, il paziente candidato al trattamento, selezionato in base a criteri clinici, in accordo con la documentazione radiologica disponibile, viene sottoposto a terapia infiltrativa con tecnica sterile secondo i parametri descritti nelle linee guida, come più sotto specificato:

**PROFONDA PARAVERTEBRALE** Sono consigliate concentrazioni da 10 a 30 µg/ml di ossigeno-ozono con un volume tra i 5 e i 10 ml per punto di inserzione.

**INTRADISCALE** viene effettuata con supporto radioguidato, spesso con paziente sedato. Si consiglia singola infiltrazione, ripetuta solo se necessario non prima di due, tre settimane. Si consiglia, per la discopatia lombare, 5-10 ml di O<sub>2</sub>-O<sub>3</sub> ad una concentrazione di 25-35 µg/ml.

**INTRAFORAMINALE** per l'infiltrazione lombare, si utilizza una concentrazione di 10-20 µg/ml per un volume di 7-10 ml.

### Metodi di valutazione dei risultati

La valutazione degli effetti dei trattamenti con O<sub>2</sub>-O<sub>3</sub> verrà documentata con la raccolta dati (questionari: NRS, ODI, MacNab) nei tempi T<sub>0</sub> (pre-trattamento), T<sub>1</sub> (post-trattamento), T<sub>2</sub> (controllo a 30 giorni) e T<sub>3</sub> (controllo a 90 giorni).

Si ritiene che l'ozono terapia possa migliorare la condizione dei pazienti facendoli passare da una condizione di **disabilità grave** (media punteggio totale pre: 39) almeno ad una condizione di **disabilità modesta** (media punteggio totale post: 17). Supponiamo anche che vi sia una notevole variabilità nelle differenze delle risposte (tra pre-ozonoterapia e post-ozonoterapia).

In tali condizioni, fissando la potenza dello studio al 95%, l'errore alfa all'1% e una fuoriuscita dallo studio del 20% il numero dei pazienti da arruolare risulta pari a **45**.

### Analisi statistica

Per confrontare i punteggi sarà impiegato il test t di Student per dati appaiati a due code.

---

## **Centri di riferimento per lo Studio osservazionale prospettico di coorte sull'uso dell'ossigeno-ozono terapia in pazienti affetti da ernia discale sintomatica o da lombalgia**

### AREA VASTA CENTRO

- AOU Careggi: SOC Neuroradiologia. Referente: Dott. G. Pellicanò
- AUSL Toscana Centro: SOSD Centro Multidisciplinare di Terapia del Dolore. Referente: Dott. P. Scarsella

### AREA VASTA SUD EST

- AOU Senese: UOC Neurochirurgia Ospedaliera. Referenti: Dott. A. Zalaffi, Dott. F. Moruzzi

### AREA VASTA NORD OVEST

- AOU Pisana: UOC Radiologia Interventistica. Referente: Dott. R. Cioni



Regione Toscana

### Scheda di valutazione degli esiti dei trattamenti con Ossigeno – Ozono terapia in pazienti con dolore lombare

Data	Nome del compilatore	Struttura/Azienda	Unità Operativa	Timbro e Firma	Recapito

N	Codice alfanumerico	M/F	Età	BMI	Trattamenti prec.			T0 pre			T1 post			T2 30 gg			T3 90 gg				
					M	C	R	NRS	Eq 5D	Oswestry	MacNab	NRS	Eq 5D	Oswestry	MacNab	NRS	Eq 5D	Oswestry	MacNab		
1																					
2																					
3																					
4																					
5																					
6																					
7																					
8																					
9																					
10																					
11																					
12																					
13																					
14																					
15																					

M = medico

C = chirurgico

R = riabilitativo

NRS 0 - 10

Eq 5D 0 -100

Oswestry 0 -100

MacNab 1 - 4

## CONSENSO INFORMATO PER TRATTAMENTO DI OSSIGENO-OZONOTERAPIA MEDIANTE CHEMIONUCLEOLISI

LOMBARE -  CERVICALE

### SCHEDA INFORMATIVA

Il trattamento di chemionucleolisi con ossigeno-ozono prevede l'uso di un Amplificatore di Brillanza o della TAC per il preciso posizionamento della punta dell'ago nel nucleo polposo discale ed eventualmente nel punto di uscita del nervo infiammato dal canale spinale.

Tale trattamento percutaneo è indicato nelle sindromi dolorose cervicali o lombari sostenute da discopatia o da conflitto disco-radicolare per ernia del disco.

L'ozono è un gas derivato dall'ossigeno; in pratica mentre la molecola dell'ossigeno ha due atomi quella dell'ozono ne ha tre, il terzo dei quali è instabile e si libera rapidamente effettuando un'azione biochimica nell'ambiente ove viene rilasciato.

L'ozono viene prodotto in loco utilizzando apparecchiatura marcata **CE**, tutto il materiale utilizzato è monouso e prodotto secondo le direttive ministeriali.

La procedura viene effettuata da personale medico.

Posizionato il paziente sul lettino dell'apparecchiatura radiologica, si esegue un controllo radioscopico sui siti d'interesse e viene identificato il "target" per la via d'accesso al disco.

Si prepara il campo sterile previa accurata disinfezione cutanea ed in asepsi viene inserito un ago molto sottile, sotto guida fluoroscopica o TAC, al centro del disco intervertebrale.

Si procede quindi all'iniezione della miscela di ossigeno-ozono in modo sicuro ed accurato utilizzando apposite siringhe e garantendo un'adeguata asepsi e controllando la distribuzione del gas tramite fluoroscopia. In sede lombare il gas viene in seguito iniettato nel forame intervertebrale ove si associa l'iniezione di farmaci (cortisonici e/o anestetici locali).

L'ozono a dosaggi adeguati non induce effetti indesiderati dal momento che nell'organismo sono presenti meccanismi di protezione anti-ossidanti.

La procedura è in genere ben tollerata dal paziente con efficacia terapeutica nel 75% circa dei casi al termine del ciclo di trattamento.

Durante l'iniezione della miscela di ossigeno-ozono, il paziente può avvertire una sensazione di "tensione" o "pesantezza", talora un "dolore urente" (bruciore) transitorio o un risveglio temporaneo, in genere per pochi minuti, della sintomatologia dolorosa ("dolore risvegliato"). È possibile avere reazione vagale con perdita transitoria della coscienza.

Eventuali reazioni secondarie causate dalla puntura periradicolare e/o discale sono: dolore per tragitto dell'ago nel forame radicolare, scossa elettrica per contatto con la radice nervosa, da segnalare al medico operatore che modificherà il percorso dell'ago, senza conseguenze (a questo fine la procedura viene condotta senza preventiva anestesia).

**I rischi** connessi a tale procedura sono quelli legati alla puntura (ematoma o infezione nella sede di iniezione), a reazioni vagali, a episodi sincopali.

Se l'iniezione di una grande quantità di gas avvenisse nel lume di un vaso sanguigno, ne potrebbe derivare una embolia gassosa ai polmoni, al cuore o al midollo spinale; quando sia presente una pervietà del forame ovale esiste la remota possibilità che si determini una embolia gassosa paradossa con danni transitori o permanenti al cervello. Il rischio del verificarsi di una embolia gassosa risulta minimizzato controllando con l'aspirazione la posizione della punta dell'ago prima della iniezione e riducendo al minimo la dose di miscela gassosa somministrata, sia per quanto riguarda la singola iniezione che la dose totale.

**Controindicazioni cliniche** sono da distinguersi in:

- **Assolute:** favismo, gravidanza, grave patologia cardiaca scompensata, ipertensione non controllata, ipertiroidismo non controllato, patologie sistemiche non compensate, infezione preesistente sistemica o in sede cutanea o muscolare nel punto di iniezione
- **Relative:** pervietà del forame ovale, terapie sistemiche anti-coagulanti o di doppia antiaggregazione piastrinica, piastrinopenia, deficit congeniti della coagulazione, minore età, discite.

Dopo il trattamento sono necessarie almeno due settimane di riposo, il risultato si valuta dopo quattro settimane. In caso di permanenza della sintomatologia dolorosa è opportuno associare la usuale terapia medica.

Il trattamento sovradescripto non sostituisce né interrompe le terapie farmacologiche e strumentali codificate dalla scienza e conoscenza internazionale per le singole e specifiche malattie che il paziente ha in atto.

Non è possibile garantire la certezza dei risultati positivi per la malattia dalla quale il paziente è affetto ed è possibile che egli debba sottoporsi ad altri trattamenti in epoca successiva, sia di ozono terapia che di altro tipo.

Nessun trattamento possibile viene precluso da un precedente trattamento con ozono.

**Le dosi volumetriche e le concentrazioni di ossigeno-ozono e la sequenza operazioni sono quelle stabilite dal protocollo della Regione Toscana e dalle linee guida emesse dalle Società Scientifiche**

**È importante sottolineare che in nessun caso può essere *garantito* un risultato terapeutico efficace ad ogni singolo paziente, come in ogni altro trattamento medico chirurgico.**

DICHIARAZIONE DI CONSENSO INFORMATO E CONSAPEVOLE

- ✓ Avendo chiaramente compreso le informazioni fornitemi su utilità, tecnica, controindicazioni cliniche, rischi eventuali e conseguenze, anche negative, dell'ozonoterapia (come da Scheda Informativa)
- ✓ Soddisfatte, con risposte esaurienti ai fini di una decisione consapevole, le mie richieste di informazioni e di chiarimenti
- ✓ Confermato che sono a conoscenza delle cure alternative al trattamento con ozono
- ✓ Confermato di avere segnalato al medico responsabile del trattamento i farmaci che assumo e la presenza di eventuali allergie e/o intolleranze
- ✓ Confermato l'impegno a tornare ai prescritti controlli clinici e segnalare immediatamente eventuali peggioramenti del mio stato di salute
- ✓ Consapevole di avere facoltà di revoca del consenso e di interruzione del trattamento, con implicita accettazione delle conseguenze cliniche derivanti (persistenza dolore, aumento disabilità...)

La/Il sottoscritt.....

Nata/o a.....il...../...../.....

e residente a.....

in Via.....

APPONENDO LA PROPRIA FIRMA ACCONSENTE

ad essere sottopost ...  
 \_\_\_\_\_ : a terapia con ossigeno-ozono  
 a sottoporre ..... paziente

Firma paziente (\*)

Data ...../...../.....

Visto medico

(\*) *Rappresentante o tutore (in caso di paziente non collaborante o minore)*

## INFORMATIVA PER LA PRIVACY

### **Dichiaro di essere stat... informat... su:**

finalità e modalità del trattamento cui sono destinati i dati (attività di prevenzione, diagnosi e cura);

soggetti e categorie di soggetti ai quali i dati personali possono essere comunicati (medici sostituti, laboratori analisi, medici specialisti, farmacisti, aziende ospedaliere, case di cura private e fiscalisti) o che possano venirne a conoscenza in qualità di incaricati;

diritto di accesso ai dati personali, facoltà di chiederne l'aggiornamento, la rettifica, l'integrazione e la cancellazione, nonché di opporsi all'invio di comunicazioni commerciali;

nome del medico che è titolare del trattamento e relativo indirizzo dello studio professionale;

necessità di fornire i dati richiesti per poter ottenere l'erogazione di adeguate prestazioni mediche.

Esprimo il consenso al trattamento dei dati personali e sensibili, esclusivamente a fini di diagnosi e cura.

Data ...../...../.....

Firma del paziente(o del rappresentante/tutore)

.....

**(il presente documento si compone di quattro pagine numerate)**

## **CONSENSO INFORMATO AL TRATTAMENTO CON OSSIGENO OZONOTERAPIA PER SOMMINISTRAZIONE INTRAFORAMINALE**

### **SCHEMA INFORMATIVA**

**Il trattamento con miscela di ossigeno-ozono in sede intraforaminale** prevede l'uso di un Amplificatore di Brillanza o della TAC per il preciso posizionamento della punta dell'ago nel punto di uscita del nervo infiammato dal canale spinale. L'infiltrazione con una miscela di ossigeno ozono nel forame intervertebrale è indicata nelle sindromi dolorose lombari o lombosciatalgiche sostenute da conflitto disco-radicolare, ernia del disco con eventuale artrosi dei corpi vertebrali, alterazione della strettoia interdisco-articolare (infiammazione radicolare, stenosi canalare, sindrome delle faccette articolari), "mal di schiena" post trattamento chirurgico.

Posizionato il paziente sul lettino dell'apparecchiatura radiologica, si esegue un controllo radioscopico sui siti d'interesse, viene identificato il "target" per la via d'accesso al forame.

Si prepara il campo sterile e previa accurata disinfezione cutanea ed in asepsi viene inserito in anestesia locale un ago spinale molto sottile, sotto guida fluoroscopica, nel/nei forame/i intervertebrale/ i.

Si procede quindi all'iniezione della miscela di ossigeno-ozono in modo. L'ozono a dosaggi adeguati non induce effetti indesiderati dal momento che nell'organismo sono presenti meccanismi di protezione anti-ossidanti. La procedura è in genere ben tollerata dal paziente con efficacia terapeutica nell'81% dei casi al termine del ciclo di trattamento.

Durante l'iniezione della miscela di ossigeno-ozono, il paziente può avvertire una sensazione di "tensione" o "pesantezza", talora un "dolore urente" (bruciore) transitorio o un risveglio temporaneo, in genere per pochi minuti, della sintomatologia dolorosa ("dolore risvegliato").

Eventuali reazioni secondarie causate dalla puntura radicolare sono: dolore per tragitto ago nel forame radico-lare, scossa elettrica per contatto radice nervosa.

Complicanze, per lo più dovute all'inserimento dell'ago in sede foraminale, sono rappresentate da ematoma sede intervento o a lesione radicolare.

**I rischi** connessi a tale procedura sono quelli legati alla puntura (ematoma nella sede di iniezione), a reazioni vagali, a episodi sincopali, ad embolia gassosa (sudorazione, bradicardia, ipotensione con alterazioni del ritmo cardiaco fino allo scompenso). Tali episodi, in genere transitori ed a risoluzione spontanea si risolvono in pochi minuti, in caso contrario è necessario ricorrere a presidi medico-rianimatori.

**Controindicazioni cliniche** sono da distinguersi in:

- **Absolute:** gravidanza, grave patologia cardiaca scompensata, ipertensione non controllata, ipertiroidismo non controllato, patologie sistemiche non compensate, infezione preesistente in sede cutanea, muscolare nel punto di iniezione, discite.
- **Relative:** minore età, pervietà del forame ovale, favismo, terapie anticoagulanti sistemiche.

**Le dosi volumetriche e le concentrazioni di ossigeno-ozono e la sequenza operazioni sono quelle stabilite dal protocollo della Regione Toscana, considerate le più sicure possibili allo stato attuale delle conoscenze.**

**Si sottolinea che in nessun caso può essere garantito un risultato terapeutico efficace ad ogni singolo paziente, come in ogni altro trattamento medico chirurgico.**

## DICHIARAZIONE DI CONSENSO INFORMATO E CONSAPEVOLE

- ✓ Informat... su utilità, tecnica, rischi eventuali e conseguenze, anche negative, dell'ozonoterapia (come da Scheda Informativa)
- ✓ Soddisfatte, con risposte esaurienti ai fini di una decisione consapevole, le mie richieste di informazioni
- ✓ Consapevole di avere facoltà di revoca del consenso e di interruzione del trattamento, con implicita accettazione delle conseguenze cliniche derivanti (persistenza dolore, aumento disabilità...)

La/Il sottoscritt.....

Nata/o a.....il...../...../.....

e residente a.....

in Via.....

### APPONENDO LA PROPRIA FIRMA ACCONSENTE

ad essere sottopost ...  
a sottoporre ..... paziente : a terapia con ossigeno-ozono

Firma paziente (\*)

Data ...../...../.....

Visto medico

(\*) *Rappresentante o tutore (in caso di paziente non collaborante o minore)*

## INFORMATIVA PER LA PRIVACY

### **Dichiaro di essere stat... informat... su:**

1. finalità e modalità del trattamento cui sono destinati i dati (attività di prevenzione, diagnosi e cura);
2. soggetti e categorie di soggetti ai quali i dati personali possono essere comunicati (medici sostituti, laboratori analisi, medici specialisti, farmacisti, aziende ospedaliere, case di cura private e fiscalisti) o che possano venirne a conoscenza in qualità di incaricati;
3. diritto di accesso ai dati personali, facoltà di chiederne l'aggiornamento, la rettifica, l'integrazione e la cancellazione, nonché di opporsi all'invio di comunicazioni commerciali;
4. nome del medico che è titolare del trattamento e relativo indirizzo dello studio professionale;
5. necessità di fornire i dati richiesti per poter ottenere l'erogazione di adeguate prestazioni mediche.

Esprimo il consenso al trattamento dei dati personali e sensibili, esclusivamente a fini di diagnosi e cura.

Data ...../...../.....

Firma del paziente *(o del rappresentante/tutore)*

.....

**(il presente documento si compone di tre pagine numerate)**

## CONSENSO INFORMATO PER IL TRATTAMENTO CON OSSIGENO-OZONOTERAPIA MEDIANTE SOMMINISTRAZIONE INTRAMUSCOLARE PARAVERTEBRALE

DISTRETTO:     CERVICALE     LOMBARE     DORSALE/TORACICO

### SCHEDA INFORMATIVA

La **terapia iniettiva paravertebrale** con una miscela bilanciata di Ossigeno-Ozono è indicata nelle discopatie e radicolopatie lombari.

L'infiltrazione è eseguita, previa accurata disinfezione, inserendo aghi molto sottili, sterili monouso, successivamente si procede all'iniezione della miscela gassosa in modo sicuro ed accurato utilizzando apposite siringhe e garantendo un'adeguata asepsi.

Le vie di somministrazione della miscela gassosa sono diverse: *iniezione nei fasci muscolari* (conflitto disco-radicolare, sindrome miofasciale,...) mediante iniezioni percutanee simmetriche paravertebrali in corrispondenza dello spazio discale interessato dall'ernia od a livello delle radici coinvolte.

Sono eseguite più infiltrazioni con frequenza generalmente bisettimanale, in tempi successivi sono inoltre consigliate alcune sedute di richiamo-mantenimento.

E' stato ipotizzato che il meccanismo d'azione dell'infiltrazione con Ossigeno-Ozono si realizzi attraverso un'azione metabolica locale con conseguente azione decontratturante e trofica, riduzione del dolore e dell'infiammazione, con buona efficacia terapeutica (65-80%).

**La procedura** viene in genere ben tollerata dal paziente, talora si può avvertire una temporanea sensazione di pesantezza od un dolore urente (bruciore) transitorio, esiste anche la possibilità di un risveglio temporaneo, in genere per pochi minuti, della sintomatologia dolorosa ("dolore risvegliato").

**I rischi** connessi a tale procedura sono quelli legati alla puntura (ematoma nella sede di iniezione), a reazioni vagali, a episodi sincopali, ad embolia quando sia presente una pervietà del Forame ovale (formicolio, cefalea, perdita di forza agli arti, sudorazione, bradicardia, ipotensione con alterazioni del ritmo cardiaco fino allo scompenso). Tali episodi, in genere transitori ed a risoluzione spontanea si risolvono in pochi minuti, in caso contrario è necessario ricorrere a presidi medico-rianimatori.

**Controindicazioni cliniche** sono da distinguersi in:

- **Assolute:** gravidanza, grave patologia cardiaca scompensata, ipertensione non controllata, ipertiroidismo non controllato, patologie sistemiche non compensate, infezione preesistente in sede cutanea, muscolare nel punto di iniezione, discite.
- **Relative:** minore età, pervietà del forame ovale, favismo, terapie anticoagulanti sistemiche

**Le dosi volumetriche e le concentrazioni di ossigeno-ozono e la sequenza operazioni sono quelle stabilite dal protocollo della Regione Toscana e dalle Linee Guida delle Società Scientifiche.**

**Si sottolinea che in nessun caso può essere garantito un risultato terapeutico efficace ad ogni singolo paziente, come in ogni altro trattamento medico chirurgico.**

## DICHIARAZIONE DI CONSENSO INFORMATO E CONSAPEVOLE

- ✓ Informat... su utilità, tecnica, rischi eventuali e conseguenze, anche negative, dell'ozonoterapia (come da Scheda Informativa)
- ✓ Soddisfatte, con risposte esaurienti ai fini di una decisione consapevole, le mie richieste di informazioni
- ✓ Consapevole di avere facoltà di revoca del consenso e di interruzione del trattamento, con implicita accettazione delle conseguenze cliniche derivanti (persistenza dolore, aumento disabilità...)

La/Il sottoscritt.....

Nata/o a.....il...../...../.....

e residente a.....

in Via.....

### APPONENDO LA PROPRIA FIRMA ACCONSENTE

ad essere sottopost ...  
a sottoporre ..... paziente : a terapia con ossigeno-ozono

Firma paziente (\*)

Data ...../...../.....

Visto medico

(\*) *Rappresentante o tutore (in caso di paziente non collaborante o minore)*

## INFORMATIVA PER LA PRIVACY

### **Dichiaro di essere stat... informat... su:**

1. finalità e modalità del trattamento cui sono destinati i dati (attività di prevenzione, diagnosi e cura);
2. soggetti e categorie di soggetti ai quali i dati personali possono essere comunicati (medici sostituti, laboratori analisi, medici specialisti, farmacisti, aziende ospedaliere, case di cura private e fiscalisti) o che possano venirne a conoscenza in qualità di incaricati;
3. diritto di accesso ai dati personali, facoltà di chiederne l'aggiornamento, la rettifica, l'integrazione e la cancellazione, nonché di opporsi all'invio di comunicazioni commerciali;
4. nome del medico che è titolare del trattamento e relativo indirizzo dello studio professionale;
5. necessità di fornire i dati richiesti per poter ottenere l'erogazione di adeguate prestazioni mediche.

Esprimo il consenso al trattamento dei dati personali e sensibili, esclusivamente a fini di diagnosi e cura.

Data ...../...../.....

Firma del paziente(o del rappresentante/tutore)

.....

**(il presente documento si compone di tre pagine numerate )**