



Comitato Scientifico Internazionale d'Ozonoterapia ISCO3. ISCO3/LEG/00/10.

**Percorsi di applicazione non raccomandati nella terapia con ozono.**

Parere Ufficiale degli Esperti del Comitato Scientifico Internazionale di Ozonoterapia (ISCO3).  
ISCO3/LEG/00/04 (Madrid, 14 marzo 2020). Approvato da ISCO3 il 13/03/2020.

Autori del documento originale: Gregorio Martínez-Sánchez, Presidente del ISCO3, Adriana Schwartz, Segretario Scientifico ISCO3, Roberto Quintero Mariño, assessore legale ISCO3; Fadi Sabbah, vice presidente ISCO3.

*Traduzione all'Italiano:* Dott. Stefano Di Biagio, Membro di A.I.R.O., Medico Chirurgo specialista in Odontostomatologia, Roma.

***DISCONOSCIMENTO***

*I documenti dell'ISCO3 sono raccomandazioni che possono diventare linee guida e un riferimento per tutti coloro che praticano ozono terapia. Tuttavia, spetta a ogni ozonoterapeuta seguire la sua / il suo giudizio clinico nell'attuazione delle raccomandazioni formulate dall' ISCO3.*

*Tutte le pubblicazioni tecniche di ISCO3 o sotto il nome di ISCO3, tra cui i codici di condotta, le procedure di sicurezza e ogni altra informazione tecnica contenuta in esse, sono state ottenute da fonti ritenute attendibili e si basano su informazioni tecniche ed esperienze attualmente disponibili da membri dell'ISCO3 e altri alla data della loro emissione.*

*Mentre ISCO3 e i suoi membri raccomandano il riferimento o l'uso delle loro pubblicazioni, tali riferimenti non risultano vincolanti per gli ozonoterapeuti, che volontariamente decideranno di applicarli o meno, pertanto ISCO3 e i suoi membri, non danno alcuna garanzia di risultati e non si assumono alcuna responsabilità in relazione all'uso di informazioni o suggerimenti contenuti nelle pubblicazioni di ISCO3.*

*ISCO3 non ha alcun controllo per quanto riguarda le prestazioni, le corrette applicazioni o le interpretazioni errate, di qualsiasi informazione o suggerimento contenuti in pubblicazioni di ISCO3, fatte da qualsiasi persona o ente (compresi i membri dell'ISCO3) e quindi ISCO3 declina espressamente qualsiasi responsabilità.*

*Le pubblicazioni di ISCO3 sono soggette a revisione periodica e gli utenti sono invitati a richiedere l'ultima edizione.*

**L'unica versione ufficiale di questo documento è quella pubblicata in inglese.**



## Indice

1. Contesto generale.....	3
1.1 Ambito.....	3
1.2. Acronimi, abbreviazioni e definizioni.....	4
1.3 Perché è necessaria una valutazione critica di procedure inadeguate di ozono terapia?.....	4
1.4 Requisiti scientifici di una pratica sicura di ozono terapia.....	4
1.4.1 Professionista.....	4
1.4.2 Dispositivi / dispositivi monouso .....	5
1.4.3 Protocolli.....	5
2. Meccanismo di base di farmacologia / tossicologia dell'ozono .....	5
2.1. Rapporto effetto dose .....	5
2.2. Modalità di gestione dell'ozono.....	6
3. Modalità di somministrazione dell'ozono non supportate da dati preclinici / clinici .....	7
3.1. Terapie emergenti.....	7
3.1.1 Applicazione intravenosa diretta (DIV).....	8
3.1.2 Metodo multibar iperbarico (HBO3) .....	8
3.1.3 Ozono intraperitoneale (i.p.).....	8
3.2 Analisi comparativa di vari metodi .....	9
4. Osservazioni di conclusione.....	10
5. Cronologia delle modifiche.....	10
6. Registro .....	10
Riferimenti bibliografici .....	11



## 1. Contesto generale

### 1.1 Ambito

Lo scopo del presente documento è in linea con due dei principali obiettivi importanti di ISCO3:

1. **AUTORITÀ SCIENTIFICA INTERNAZIONALE:** ISCO3 è stata creata con la chiara intenzione di trasformarsi in un'autorità scientifica internazionale a causa della composizione dei suoi membri; e che le sue raccomandazioni possano diventare *fonte di riferimento* per tutti coloro che praticano questa terapia medica.
2. **DOCUMENTO DI GUIDA E RIFERIMENTO INTERNAZIONALE:** per determinare i meriti scientifici e medici di ogni particolare uso dell'ozono, nonché un codice di best practice, al fine di superare in modo più efficiente la *possibilità di negligenze o malpractice*.

Gli obiettivi ISCO3 sono in linea con i due seguenti importanti requisiti della moderna ozono terapia:

“È assolutamente necessario lavorare seguendo obiettivi specifici e in modo unificato per assicurare una pratica condivisa *con grande precisione e sicurezza*.”

“Esiste una varianza che la comunità medica desidera standardizzare, per la quale sono già stati compiuti progressi, che dovrebbe essere presa in considerazione; è necessario continuare con lo sviluppo di definizioni mediche di procedure e protocolli che determinano le migliori applicazioni laddove necessario, nonché un codice di buone pratiche, al fine di superare più efficacemente la *possibilità di pratiche illecite*.”<sup>1</sup>

Inoltre, questo documento è in linea con due principi generali della medicina:

- 1) *Primum non nocere*: prima di ogni altra cosa, non fare alcun danno
- 2) *I principi etici* in medicina.<sup>2</sup> Questi principi generali dovrebbero essere presi in considerazione nella pratica clinica dell'ozono terapia. Di conseguenza, qualsiasi applicazione raccomandata di ozono dovrebbe essere documentata da studi preclinici e clinici.

La Dichiarazione di Madrid sulla terapia con ozono e questo documento non sono strumenti giuridicamente vincolanti. La Dichiarazione trae la sua autorità dal grado in cui è stata codificata o influenzata dalla legislazione e dai regolamenti nazionali o regionali. Il suo ruolo può essere sintetizzato in queste parole "Anche se la Dichiarazione di Madrid sulla terapia con ozono è di competenza dell'ISCO3, il documento dovrebbe essere considerato di proprietà di tutti i pazienti"



## 1.2. Acronimi, abbreviazioni e definizioni

CAT	Catalase
DIV	Direct intra venous application
HBO3	Hyperbaric ozone application
HDO	High Dose Ozone therapy
HNE	4-hydroxy-2,3-trans-nonenal
HO1	Heme oxygenase 1
IPO3	Intraperitoneal Ozone
MAHT	Major autohemotherapy
O3SS	Ozonized Saline Solution
PUFA	Polyunsaturated fatty acids
RIO3	Rectal insufflation
RMDIV <sup>SM</sup>	Robins Method of Direct Intravenous Ozone Therapy <sup>SM</sup>
SOD	Superoxide dismutase

## 1.3 Perché è necessaria una valutazione critica di procedure inadeguate di ozono terapia?

L'ozono utilizzato all'interno delle finestre terapeutiche determinate è assolutamente sicuro e più efficace dei farmaci che hanno un golden standard in numerose patologie. Tuttavia, ci sono professionisti che, nell'interesse di aumentare la convenienza economica e aumentare la velocità nei trattamenti, fingono di curare le malattie croniche applicando modalità di somministrazione alternative, usando dosi elevate di ozono, che non sono standardizzate, né supportate da dati preclinici / clinici, né valutate tossicologicamente.

Pertanto, lo scopo di questo documento è quello di enfatizzare le regole per una pratica sicura dell'ozono terapia nella speranza che la terapia con ozono venga utilizzata in base a prove scientifiche, per evitare danni irreversibili ai pazienti.

## 1.4 Requisiti scientifici di una pratica sicura di ozono terapia

### 1.4.1 Professionista

Come definito dalla Dichiarazione di Madrid sull'ozono terapia<sup>1</sup> per eseguire qualsiasi procedura è richiesto personale tecnicamente qualificato. I professionisti dovrebbero frequentare corsi di formazione post-laurea che includano almeno i contenuti di base definiti da ISCO3,<sup>5</sup> o contenuti simili sotto la supervisione di un'università locale o un'associazione scientifica di ozono terapia.

I professionisti dovrebbero limitare la loro pratica al campo della loro formazione professionale di base. Ciò significa: i medici saranno responsabili delle cure mediche umane o delle sperimentazioni



cliniche; i veterinari dovrebbero trattare malattie, disturbi e lesioni negli animali non umani; i dentisti dovrebbero trattare malattie e condizioni del cavo orale. Biochimici, farmacisti, biologi parteciperanno alla ricerca molecolare, preclinica e clinica (in caso di ricerca clinica l'interazione diretta con i pazienti sarà responsabilità di un medico). Infermieri e tecnici agiranno seguendo le istruzioni del medico corrispondente.

### 1.4.2 Dispositivi / dispositivi monouso

I generatori utilizzati devono essere in linea con le raccomandazioni di ISCO3.<sup>6</sup> e la miscela di gas ossigeno-ozono deve passare un filtro sterile antimicrobico (<20 µm) prima dell'iniezione.

Tutti i materiali utilizzati devono essere monouso e resistenti all'ozono: vetro, sonde in silicone, cateteri e tubi in silicone, connessioni di Kynar o acciaio inossidabile 316 e siringhe siliconate.<sup>1</sup>

### 1.4.3 Protocolli

I protocolli clinici dovrebbero basarsi su prove (pre-cliniche / cliniche) che devono essere conformi ai principi scientifici / etici generalmente accettati; ci si basa su una conoscenza approfondita della letteratura scientifica e di altre fonti di informazione pertinenti, su laboratori adeguati e, se del caso, sulla sperimentazione animale.

Nuove vie di applicazione dell'ozono terapia implicano una ricerca clinica. La progettazione e l'esecuzione di ogni studio di ricerca su soggetti umani devono essere chiaramente descritte e giustificate in un protocollo di ricerca. Qualsiasi ricerca clinica nel settore dell'ozono terapia deve soddisfare gli stessi criteri stabiliti per un farmaco regolare. Le nuove rotte di applicazione proposte devono dimostrare alcuni vantaggi rispetto al trattamento disponibile, come ad esempio:

- Mostrare efficacia superiore
- Evitare gravi effetti collaterali di un trattamento disponibile
- Migliorare la diagnosi di una malattia grave in cui la diagnosi precoce porta a un risultato migliore
- Riduzione della tossicità clinicamente significativa di un trattamento disponibile
- Soddisfare un'esigenza di salute pubblica prevista

## 2. Meccanismo di base di farmacologia / tossicologia dell'ozono

### 2.1. Rapporto effetto dose

Concentrazioni più elevate di ozono non sono necessariamente migliori, allo stesso modo di come si verifica con tutti i medicinali. L'ozono terapia ha in generale due principali meccanismi di azione 1) Ossidazione diretta, con effetto immediato di O<sub>3</sub> (ad es. Inattivazione di microrganismi o mediatore del dolore) 2) Effetti surrogati, che comportano l'attivazione di effettori nucleari (Nrf2 o NFκB) per indurre una risposta farmacologica. In entrambi, c'è una finestra terapeutica. La conoscenza delle finestre terapeutiche per ciascuna



via di applicazione è descritta nella Dichiarazione di Madrid sull'ozono terapia<sup>1</sup> e rappresenta un riassunto estratto dall'esperienza clinica delle principali scuole di ozono terapia, derivato dalla pratica clinica o dalla ricerca sperimentale.

La risposta ormetica dell'ozono non è un'ipotesi, è un fatto dimostrato clinicamente e sperimentalmente.<sup>7,8</sup> L'interazione dei mediatori dell'ozono (principalmente H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e 4-idrossi-2,3-transnonenale (HNE) con fattore nucleare induce una risposta terapeutica ormai ben consolidata dai dati scientifici.<sup>9-11</sup> Le basse dosi di ozono sono in grado di utilizzare interruttori principali redox molecolari noti come Nrf2 / Keap1 o NF-kB / IκB per effettuare la resistenza adattativa. In tal modo, basse dosi stimolano i percorsi protettivi delle cellule e trascrizione nucleare senza alterare la vitalità cellulare;<sup>12</sup> al contrario alte dosi possono essere genotossiche.<sup>13-16</sup>

L'uso di dosi non appropriate di ozono in clinica può causare gravi effetti collaterali, dalla necrosi tissutale<sup>17,18</sup> a un potenziale cancro che può svilupparsi durante l'esposizione cronica o durante l'esposizione a dosi elevate.<sup>19</sup>

## 2.2. Modalità di gestione dell'ozono

L'ozono può essere somministrato con grande flessibilità attraverso diverse vie (ad es. Ossigenazione-ozonazione del sangue extravascolare, sottocutanea, intramuscolare, intradiscale, intravaginale, intrauretrale, vescicale, ecc.); ma **non dovrebbe mai essere usato**:

1) **Per inalazione**. L'ozono ossida gli antiossidanti disponibili e reagisce istantaneamente con gli acidi grassi polinsaturi del tensioattivo (PUFA) presenti nell'aria - interfaccia fluida del rivestimento epiteliale per formare specie reattive dell'ossigeno che danneggiano il sistema respiratorio.<sup>20</sup> Immediatamente dopo l'esposizione i primi sintomi (mal di testa, tosse, gola secca, torace pesante, mancanza di respiro) diventano evidenti e dovrebbero essere prese misure di aiuto urgenti.<sup>21</sup>

Esistono due eccezioni alla somministrazione di ozono o derivati per inalazione.

a) Piccolo volume di ozono gassoso (O<sub>2</sub>/O<sub>3</sub>) a bassa concentrazione (6 µg/mL), solo in apnea e condotto da un medico ben addestrato, per curare le malattie del seno mascellare.<sup>22,23</sup>

b) Composti organici volatili generati dall'ozono. Esistono diversi metodi, come il gorgogliamento di oli essenziali (ad es. Olio essenziale di pino, timo, eucalipto, tea tree) o oli fissi (olio di semi di girasole o olio di oliva), che generano derivati che possono essere potenzialmente utilizzati dal punto di vista terapeutico.<sup>24,25</sup> In questo caso, il vapore inalato non è O<sub>2</sub>/O<sub>3</sub>, ma terpeni o altri composti organici.

2) **Iniezione diretta** (iniezione intra-arteriosa o iniezione endovenosa) come miscela di gas nei vasi circolatori a causa del rischio di provocare embolia di ossigeno, dato che la miscela di gas non contiene mai meno del 95% di ossigeno.<sup>20</sup> La sua applicazione è fortemente scoraggiata a causa del rischio di embolia gassosa che può verificarsi anche nel caso di utilizzo di una pompa per infusione lenta e volumi di 20 mL. Le complicanze dell'ictus vanno da una semplice sensazione gorgogliante ascellare, quindi tosse, sensazione di peso retrosternale, vertigini, cambiamenti della visione (ambliopia), crisi ipotensiva, con segni di ischemia cerebrale (paresi degli arti) e morte. È importante notare che cinque pazienti sono deceduti a causa di un'embolia gassosa dopo somministrazione di ozono per iniezione endovenosa diretta.<sup>26-29</sup> Va tenuto presente che la solubilità dell'ossigeno a 37 ° C è solo di circa 0,23 mL per 100 mL di acqua plasmatica, e



quindi, il plasma venoso non può dissolvere l'ossigeno abbastanza rapidamente, portando alla formazione di un embolo gassoso.<sup>1</sup>

Inoltre, l'ozono è un gas molto instabile, con il passare dei minuti la concentrazione si perde. Se inizia con 20 µg/mL, alla fine dei 5 min, la concentrazione finirà in 10-14 µg / mL o anche meno. Tenendo conto delle attuali conoscenze scientifiche, l'uso del DIV (applicazione endovenosa diretta) comporta un rischio non necessario, che non dovrebbe essere effettuato al di fuori di una sperimentazione clinica, né in un centro senza capacità di risolvere potenziali complicanze. D'altro canto, le società scientifiche dovrebbero chiarire ufficialmente la propria posizione nei suoi confronti (al di fuori dei suoi studi registrati), per salvaguardare l'immagine dell'ozono terapia in caso di incidenti.

Basterebbe solo un risultato iatrogeno prodotto per l'uso del DIV per provocare un caos nella comunità professionale dell'ozono terapia. Pertanto, è della massima importanza evitare nella pratica medica gli interventi che mettono a rischio la vita del paziente, soprattutto se la procedura non è stata scientificamente dimostrata. Qualsiasi risultato negativo sarebbe dannoso per l'ozono terapia.

### 3. Modalità di somministrazione dell'ozono non supportate da dati preclinici / clinici

#### 3.1. Terapie emergenti

Con il termine "terapie emergenti" nella terapia con ozono, si può riassumere una serie di metodi non supportati da prove scientifiche che non tengono conto di nessuno dei problemi descritti nei punti 1.3 o 2 del presente documento. Nemmeno un "caso clinico" può essere trovato né dati preclinici a supporto di quelle varianti aberranti. Gli unici canali per la diffusione del "successo" della terapia sono Facebook, YouTube, siti web personali, testimonianze di pazienti, ecc.

Pertanto, nella maggior parte dei casi, costituiscono gravi casi di sperimentazione umana che saltano gli standard etici medici elementari.<sup>2</sup> Nella maggior parte dei casi, i metodi sono pubblicizzati come malattie croniche o terminali "curative" o "risolventi" (ad es. Cancro o HIV). Tuttavia, l'elenco delle malattie che "curano" questi metodi è infinito.

Al contrario di apparire come metodi più efficaci di quelli tradizionali, ci sono segnalazioni di decessi e gravi eventi avversi tra i pazienti che sono stati trattati con terapie emergenti.

Le più rappresentative delle terapie emergenti sono: applicazione intravenosa diretta (DIV), metodo di Robins per l'ozono terapia endovenosa diretta<sup>SM</sup> (RMDIV<sup>SM</sup>), metodo iperbarico (HBO3) a più passaggi, (3-10 o più passaggi) con 200 mL sangue + 200 mL di O<sub>3</sub> a 70 µg / mL a 1 bar di pressione e (2000-25000) UI di eparina per passaggio, terapia con ozono ad alte dosi (HDO) e ozono intraperitoneale (IPO3).



### 3.1.1 Applicazione intravenosa diretta (DIV)

### 3.1.2 Metodo multibar iperbarico (HBO3)

Il metodo iperbarico a più passaggi utilizza dosi extra di ozono e dosi extra di eparina. Come DIV, HBO3 non ha alcuna evidenza clinica preclinica o scientifica. Secondo le prove aneddotiche di pazienti o professionisti i principali effetti collaterali sono: perdita della vista, disturbi polmonari, urine colorate (rosso, marrone). È noto che l'associazione di eparina con l'ozono aumenta le attivazioni delle piastrine.<sup>46,47</sup> Questo è il motivo per cui il MAHT utilizza un anticoagulante a base di citrato. In 10 passaggi tipici (200 mL di sangue + 200 mL di O<sub>3</sub> a 70 µg / mL + 2000 U di eparina) il paziente riceve una dose totale di 140 mg di ozono (in MAHT 100 mL di O<sub>3</sub> a 40 µg / mL, i pazienti ricevono 4 mg) e 20.000 U di eparina. La dose di eparina è troppo elevata per un paziente senza disturbo della coagulazione e può esacerbare il principale effetto collaterale dell'eparina: trombocitopenia, lieve dolore, ematoma, emorragia, irritazione locale, eritema, aumento dell'aminotransferasi epatica, anafilassi e reazione di ipersensibilità.<sup>48</sup> Gli effetti collaterali osservati durante il multibar iperbarico (HBO3) sono indicativi della tossicità dell'ozono ad alta concentrazione.

### 3.1.3 Ozono intraperitoneale (i.p.)

È stato detto che in caso di mesotelioma, carcinomatosi peritoneale o peritonite, può essere eseguita l'iniezione endoperitoneale o endopleurale fino a 2 500 mL di miscela gassosa con una concentrazione di ozono di 10-20 µg / mL.<sup>4</sup> Questa modalità viene usata raramente e deve essere eseguita da uno specialista.<sup>4</sup> Non esistono studi clinici documentati sui suoi benefici. Tuttavia, l'uso di questa terapia nel cancro è supportato da uno studio preclinico.<sup>49-51</sup> La somministrazione del farmaco nello studio pre-clinico per via intraperitoneale (i.p.) è usuale, a causa del difficile approccio alle vene dell'animale. I.P. è principalmente considerato un modo sperimentale. Il modello sperimentale di cancro nei conigli viene eseguito mediante l'impianto del tumore nell'orecchio di coniglio, pertanto la vena dell'orecchio marginale non può essere utilizzata per la somministrazione di farmaci. Significa che il risultato osservato nella sperimentazione preclinica probabilmente non dipende dal modo di somministrazione.

L'uso di i.p. nell'uomo non è frequente e poiché comporta un metodo molto invasivo necessita di condizioni di protezione, quali una sala operatoria. Pertanto, i benefici dell'ozono come adiuvante nel cancro dovrebbero essere raggiunti in altro modo come il MAHT (Grande AutoEmo),<sup>52</sup> con bassi effetti collaterali, basso costo e bassa invasività rispetto all'i.p. (Emorragia intraperitoneale, dolore, ecc.). Qualsiasi intervento sul cancro deve essere approvato dal paziente e consultato con un oncologo. L'unico dato oggi disponibile sul ruolo dell'ozono nel cancro è il ruolo di adiuvante, non di cura. Promettere o creare aspettative di guarigione di un paziente con cancro è una grave mancanza di etica medica.



### 3.2 Analisi comparativa di vari metodi

Una tabella comparativa mostra le differenze tra metodi consolidati di applicazione dell'ozono e "i metodi emergenti" (Tabella 1).

Tabella 1. Confronto basato su prove di alcuni metodi regolari ed "emergenti" di applicazioni dell'ozono terapia.

Method	Supporto dalla ricerca preclinica	Supporto dalla sperimentazione clinica	Effetti collaterali
MAHT	Biochimici, Molecolari e preclinici <sup>54</sup>	>11 000 trattamenti. <sup>55</sup> > 577 pazienti <sup>55</sup>	* infezione da Epatite C (HCV) virus. <sup>56</sup> Rilascio di plastificanti quando si usa un sacchetto di PVC. <sup>57</sup> Morte <sup>58</sup>
RIO3	biochimici, molecolari e preclinici <sup>59</sup>	>47 000 trattamenti. <sup>55</sup> > 716 pazienti <sup>55</sup>	** Effetti collaterali minori. <sup>59</sup>
O3SS	Biochimici, Molecolari e preclinici <sup>60-62</sup>	>500 Tesi di dottorato Russe <sup>63</sup>	
DIV	1 Rapporto tossicologico, con esito fatale. <sup>30</sup>	0 Studi clinici. >140 000 trattamenti*** > 2000 pazienti***	5 decessi fatali documentati. 26,27,64 Sintomi di embolia gassosa: sensazione gorgogliante ascellare, tosse, sensazione di peso retrosternale, vertigini, alterazioni della visione (ambliopia), crisi ipotensiva, segni di ischemia cerebrale (paresi dei membri), e morte.
HBO3	-	0 Studi clinici. Numero di trattamento e pazienti sconosciuti	Perdita della vista, disturbi polmonari, urine colorate (rosso, marrone).
IPO3	3 Farmacologia in Cancro. 49-51	0 Studi clinici. Numero di trattamento e pazienti sconosciuti	Emorragia intraperitoneale, dolore.

**Legenda:** MAHT, autoemoterapia maggiore; RIO3, insufflazione rettale; O3SS, soluzione salina ozonizzata; DIV, applicazione venosa diretta; HBO3, passaggi multipli iperbarici; IPO3, ozono intraperitoneale.

\* Gli effetti collaterali MAHT descritti sono gusto molto discreto di metallo all'inizio della reinfusione, stanchezza il giorno successivo, necessità di regolare i farmaci antidiabetici per abbassare le dosi, necessità di regolare i farmaci anti-ipertiroidismo per abbassare le dosi, necessità di regolare i farmaci per il cuore come la Digitale per ridurre le dosi, è necessario regolare i farmaci antiipertensivi.<sup>54</sup> Gli effetti collaterali descritti nella Tabella 1 per MAHT sono stati la conseguenza della prassi di mala.

\*\* Quando l'ozono è stato somministrato per insufflazione rettale, sono stati segnalati casi di gonfiore e costipazione.<sup>65,66</sup> È stata inoltre segnalata una leggera irritazione e flatulenza transitoria<sup>67</sup> e lieve irritazione a breve termine.<sup>68</sup> In due casi è stata descritta una leggera flatulenza transitoria immediatamente dopo l'insufflazione di ozono rettale.<sup>55</sup>

\*\*\* Il numero di trattamenti e pazienti è stato indicato da Howard F. Robins, D.P.M. in una lettera a ISCO3 del 2014: "il diritto: la sicurezza e i vantaggi della terapia con ozono endovenoso diretto (DIV)". Ma non supportato da alcuna bibliografia o studio.



## 4. Osservazioni di conclusione

I nuovi (emergenti) metodi nella terapia con ozono dovrebbero essere validati secondo i metodi scientifici e seguendo i principi etici promossi dalla World Medical Association.<sup>2</sup> È necessario un protocollo clinico razionale che si adatti alla buona pratica clinica e supportato da un comitato etico. Gli attuali metodi emergenti nella terapia con ozono sono caratterizzati dalla mancanza di supporto scientifico e rappresentano un grave rischio per la salute umana. L'ISCO3 non raccomanda l'applicazione clinica di nessuno dei metodi emergenti (tranne i pazienti arruolati in uno studio clinico) fino a quando non saranno fornite nuove prove scientifiche del rapporto beneficio / rischio.

## 5. Cronologia delle modifiche

SOP n.	Data di entrata in vigore	Modifiche significative	SOP precedente n.
ISCO3/LEG/00/10	13/07/2017	Bozza	Prima versione
	5/09/2017	1. Modifiche minori di ortografia e formulazione. L'argomento su SSO3 è stato separato per essere incluso in un documento dedicato sull'argomento. In "conclusione" è stato specificato che il nuovo metodo sarà accettato se i pazienti saranno arruolati in uno studio clinico.	Prima versione
	1/09/2017	Modifiche ortografiche e redazionali.	Prima versione
	20/03/2020	Traduzione all'Italiano	

## 6. Registro

	Nome	Titolo di laurea	Firma	Data
<b>Autore</b>	Gregorio Martínez-Sánchez	Ph.D.; Pharm. D.		17/07/2017
<b>Revisore</b>	Roberto Quintero Mariño	Lawyer. Legal advisor ISCO3		18/07/2017
	Adriana Schwartz	M.D. Secretary ISCO3		18/07/2017
	Fadi Sabbah	D.D., vice-president ISCO3		18/07/2017
<b>Autorizzato</b>	ISCO3 Members 2015-2020			5/09/2017



## Riferimenti bibliografici

1. Schwartz-Tapia A, Martínez-Sánchez G, Sabah F, et al. Madrid Declaration on Ozone Therapy. . *ISCO3*. 2015:50.
2. World Medical A. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. Nov 27 2013;310(20):2191-2194.
3. Bocci V, Borrelli E, Zanardi I, Travagli V. Oxygen-ozone therapy is at a cross-road. *Revista Española de Ozonoterapia*. 2011;1(1):74-86.
4. Bocci V, Zanardi I, Travagli V. Oxygen/ozone as a medical gas mixture. A critical evaluation of the various methods clarifies positive and negative aspects. *Med Gas Res*. Apr 28 2011;1(1):6.
5. ISCO3. Learning Methodology Instructions and Perfection in Ozone Therapy for Medical Doctors. [www.isco3.org](http://www.isco3.org). 2015.
6. ISCO3. Guidelines and Recommendations for Medical Professionals Planning to Acquire a Medical Ozone Generator. <http://www.isco3.org/offdocs.html>. 2014. <http://www.isco3.org/offdocs.html>.
7. Bocci VA, Zanardi I, Travagli V. Ozone acting on human blood yields a hormetic dose-response relationship. *J Transl Med*. May 17 2011;9(1):66.
8. Re L. Therapy with Oxygen-Ozone or Ozohormesis: Recent Clinical Advances. *Medici & Medici*. 2008;16:19-21.
9. Pecorelli A, Bocci V, Acquaviva A, et al. NRF2 activation is involved in ozonated human serum upregulation of HO-1 in endothelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol*. Feb 15 2013;267(1):30-40.
10. Re L, Martinez-Sanchez G, Bordicchia M, et al. Is ozone pre-conditioning effect linked to Nrf2/EpRE activation pathway in vivo? A preliminary result. *Eur J Pharmacol*. Nov 5 2014;742:158-162.
11. Delgado-Roche L, Riera-Romo M, Mesta F, et al. Medical ozone promotes Nrf2 phosphorylation reducing oxidative stress and pro-inflammatory cytokines in multiple sclerosis patients. *Eur J Pharmacol*. 2017;in press.
12. Delgado-Roche L, Riera-Romo M, Mesta F, et al. Medical ozone promotes Nrf2 phosphorylation reducing oxidative stress and pro-inflammatory cytokines in multiple sclerosis patients. *Eur J Pharmacol*. Sep 15 2017;811:148-154.
13. Diaz-Llera S, González-Hernández Y, Mesa JEG, Martínez-Sánchez G, Re L. Induction of DNA primary damage in peripheral blood leukocytes and exfoliated colorectal epithelial cells in rats treated with O3/O2 mix. *International Journal of Ozone Therapy*. 2009;8:217-221.
14. Diaz-Llera S, Gonzalez-Hernandez Y, Prieto-Gonzalez EA, Azoy A. Genotoxic effect of ozone in human peripheral blood leukocytes. *Mutat Res*. May 27 2002;517(1-2):13-20.
15. Díaz-Llera S, González-Mesa JE, González-Hernández Y, Wong R. Study of O3-O2 therapy in patients by single cell gel electrophoresis assay . *On submission*. 2011.
16. Diaz-Llera S, Podlutzky A, Osterholm AM, Hou SM, Lambert B. Hydrogen peroxide induced mutations at the HPRT locus in primary human T-lymphocytes. *Mutat Res*. Aug 21 2000;469(1):5161.
17. Vanni D, Galzio R, Kazakova A, et al. Intraforaminal ozone therapy and particular side effects: preliminary results and early warning. *Acta Neurochir (Wien)*. Mar 2016;158(3):491-496.
18. Di Paolo N, Bocci V, Cappelletti F, Petrini G, Gaggiotti E. Necrotizing fasciitis successfully treated with extracorporeal blood oxygenation and ozonization (EBOO). *Int J Artif Organs*. Dec 2002;25(12):1194-1198.
19. Foksinski M, Bialkowski K, Skiba M, Ponikowska I, Szmurlo W, Olinski R. Evaluation of 8oxodeoxyguanosine, typical oxidative DNA damage, in lymphocytes of ozone-treated arteriosclerotic patients. *Mutat Res*. Jan 2 1999;438(1):23-27.
20. Bocci V. Is it true that ozone is always toxic? The end of a dogma. *Toxicol Appl Pharmacol*. Nov 1 2006;216(3):493-504.
21. ISCO3. FIRST AIDS IN OZONE THERAPY. (Inhalatory exposition and accidental over dose). 2015:16.
22. Petrov GM, Kudriavtsev BP, Akulich, II. [The efficacy of using ozone preparations in the combined treatment of paranasal sinusitis]. *Voen Med Zh*. Dec 1996;317(12):26-28, 80.
23. Muminov AI, Khushvakova N. [Ozone therapy in patients with chronic purulent rhinosinusitis]. *Vestn Otorinolaringol*. 2001(6):48-49.
24. Bocci V, ed *Ozone: A new medical drug*. ISBN-10: 9048168058. ISBN-13: 978-9048168057. Netherlands: Springer; 2010.
25. Gao M, Singh A, Macri K, et al. Antioxidant components of naturally-occurring oils exhibit marked anti-inflammatory activity in epithelial cells of the human upper respiratory system. *Respir Res*. Jul 13 2011;12:92.
26. Zambello A, Bianchi M, Bruno F. Sicurezza in ozonoterapia. *Rev Ital Ossigeno Ozono Ter*. 2004;1:25-30.



27. Bocci V. Biological and clinical effects of ozone. Has ozone therapy a future in medicine? *Br J Biomed Sci.* 1999;56(4):270-279.
28. Di Paolo N, Bocci V, Gaggiotti E. Ozone therapy. *Int J Artif Organs.* Mar 2004;27(3):168-175.
29. 5 FT. 2 accused of death during alternative medicine procedure. <http://www.fox5vegas.com/story/28995673/2-accused-of-death-during-alternative-med-procedure>. Posted: May 06, 2015 9:58 PM 2015. Accessed 4/9, 2017.
30. Janet CC, Colom Loo Y, Cruz Piñón M, et al. Preclinical Toxicity Study of Direct Intravenous Ozone Therapy. *Rev Esp Ozonoterapia.* 2015;5(2 Suplement 1):47-48.
31. Takatori T, Shimasaki H. Metabolism of labeled fatty ozonides administered intravenously in rats. *Hokkaido Igaku Zasshi.* May 1977;52(3):261-264.
32. Belianin, II, Nikolaeva GM, Martynova LP. [Action of dissolved ozone on mycobacterium tuberculosis and alveolar macrophages in experimental tuberculosis]. *Probl Tuberk.* 1997(1):56-59.
33. Belianin, II, Shmelev EI. [Blood ozonation in the treatment of patients with progressive pulmonary tuberculosis concurrent with diabetes mellitus]. *Probl Tuberk.* 1998(1):30-33.
34. Belianin, II, Abdullaev R. [Use of soluble ozone in combined treatment of pulmonary tuberculosis: lipid peroxidation and blood antioxidative defense systems]. *Probl Tuberk.* 2000(3):41-44.
35. Belianin, II, Titiukhina MV. [Enhancing the impact of chemotherapy of tuberculosis with parenteral administration of dissolved ozone]. *Probl Tuberk.* 2000(6):57-61.
36. Belianin, II, Martynova LP, Shmelev EI. [Dissolved ozone treatment-induced change in the resistance of multi-resistant mycobacterial strain to isoniazid and rifampicin]. *Probl Tuberk.* 2002(1):46-49.
37. Tafil-Klawe M, Wozniak A, Drewa T, et al. Ozone therapy and the activity of selected lysosomal enzymes in blood serum of patients with lower limb ischaemia associated with obliterative atheromatosis. *Med Sci Monit.* Jul 2002;8(7):CR520-525.
38. Belianin, II, Shmelev EI. [Changes in drug resistance of Mycobacteria in the simultaneous use of chemotherapy and intravenous infusions of dissolved ozone]. *Probl Tuberk Bolezn Legk.* 2004(7):3235.
39. Mandzhgaladze NR, Kharebava ER, Didia Ts G, Ardzhevanishvili MD, Gudzhabidze MV, Chigiashvili Ts N. [Influence of intravenous ozone treatment on the level of different specificity antibodies]. *Georgian Med News.* Sep 2006(138):93-95.
40. Artiukhin AA. [Conservative methods in the therapy of male sterility. Critical analysis]. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 2008(4):27-34.
41. Struchkov PV, Selitskii GV, Korobeinikova MV, Zubkova AV. [Use of ozonotherapy (OT) in combined treatment of patients with discirculatory encephalopathy (DEP)]. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult.* Mar-Apr 2008(2):10-13.
42. Gimaev R, Drapova DP, Skvortsov D, Olezov NV. [The influence of intravenous ozone therapy on the electrophysiological properties of myocardium during combined treatment of the patients presenting with arterial hypertension]. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult.* Nov-Dec 2013(6):48-51.
43. Zhakiev BS, Zhumabaeva AN, Kaliev AA, Kazbekova GA. [Application of direct electric current and intravenous ozone therapy in the complex treatment of destructive forms of acute pancreatitis in experiment]. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2013(7):32-37.
44. Kaliev AA, Zhakiev BS, Eleulov GA, Konakbaeva NK. [Concomitant use of intravenous ozone therapy and small doses of direct current in the integrated treatment of patient with sterile pancreatonecrosis]. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 2014(1-2):16-18.
45. Hernandez F, Menendez S, Wong R. Decrease of blood cholesterol and stimulation of antioxidative response in cardiopathy patients treated with endovenous ozone therapy. *Free Radic Biol Med.* Jul 1995;19(1):115-119.
46. Bocci V, Valacchi G, Rossi R, et al. Studies on the biological effects of ozone: 9. Effects of ozone on human platelets. *Platelets.* 1999;10(2-3):110-116.
47. Valacchi G, Bocci V. Studies on the biological effects of ozone: 10. Release of factors from ozonated human platelets. *Mediators Inflamm.* 1999;8(4-5):205-209.
48. Bick RL, Frenkel EP. Clinical aspects of heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis and other side effects of heparin therapy. *Clin Appl Thromb Hemost.* Oct 1999;5 Suppl 1:S7-15.
49. Schulz S, Haussler U, Mandic R, et al. Treatment with ozone/oxygen-pneumoperitoneum results in complete remission of rabbit squamous cell carcinomas. *Int J Cancer.* May 15 2008;122(10):2360-2367.
50. Häubler U. *Effect of Ozone/Oxygen-Pneumoperitoneum on Tumour Growth and Metastatic Spread of the Rabbit VX2 Head and Neck Cancer Model.* Marburg, Germany, Philipps Univ; 2009.



51. Rossmann A, Mandic R, Heinis J, et al. Intraperitoneal oxidative stress in rabbits with papillomavirus-associated head and neck cancer induces tumoricidal immune response that is adoptively transferable. *Clin Cancer Res.* Aug 15 2014;20(16):4289-4301.
52. Velez A M. Terapia adyuvante con ozono en paciente con cáncer de páncreas metastásico. *Revista Española de Ozonoterapia.* 2015 2015;5(1):21 - 31.
53. Clavo B, Santana-Rodriguez N, Llontop P, et al. Ozone Therapy in the Management of Persistent Radiation-Induced Rectal Bleeding in Prostate Cancer Patients. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;2015:480369.
54. ISCO3. Major Autohemotherapy. [www.isco3.org2016:13](http://www.isco3.org2016:13).
55. Renate VH, Sonia LFO, Fahmy Z. Ozone in Medicine: Clinical Evaluation and Evidence Classification of the Systemic Ozone Applications, Major Autohemotherapy and Rectal Insufflation, According to the Requirements for Evidence-Based Medicine. *Ozone: Science & Engineering.* 2016:25.
56. Faustini A, Capobianchi MR, Martinelli M, Abbate I, Cappiello G, Perucci CA. A cluster of hepatitis C virus infections associated with ozone-enriched transfusion of autologous blood in Rome, Italy. *Infect Control Hosp Epidemiol.* Sep 2005;26(9):762-767.
57. Ciborowski M, Lipska A, Godzien J, et al. Combination of LC-MS- and GC-MS-based metabolomics to study the effect of ozonated autohemotherapy on human blood. *J Proteome Res.* Dec 07 2012;11(12):6231-6241.
58. Marchetti D, La Monaca G. An unexpected death during oxygen-ozone therapy. *Am J Forensic Med Pathol.* Jun 2000;21(2):144-147.
59. ISCO3. Rectal Insufflation [www.isco3.org](http://www.isco3.org). Vol ISCO3 MET 00 232017:9.
60. Kontorshchikova KN, Solopaeva IM, Peretiagin SP. [Effect of ozone on the liver state in experimental chronic hepatitis]. *Biull Eksp Biol Med.* Aug 1996;122(8):238-240.
61. Korolev BA, Boiarinov GA, Monakhov AN, Shvets NA, Peretiagin SP. [Metabolism and ultrastructure of the myocardium in protection of the heart against ischemia using an ozonized cardioplegic solution]. *Grudn Khir.* Nov-Dec 1983(6):27-31.
62. Qu DD, Peng FJ, Liu L, Yang SL, Guo YB. [Effect of ozonized saline on signaling passway of Keap1-Nrf2-ARE in rat hepatocytes]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* May 2011;19(5):367-371.
63. Schwartz A. Solución Salina Ozonizada (SSO3): Fundamentos Científicos. *Revista Española de Ozonoterapia.* 2016;6(1):121-129.
64. Di Paolo N, Bocci V, Salvo DP, et al. Extracorporeal blood oxygenation and ozonation (EBOO): a controlled trial in patients with peripheral artery disease. *Int J Artif Organs.* Oct 2005;28(10):10391050.
65. Clavo B, Ceballos D, Gutierrez D, et al. Long-term control of refractory hemorrhagic radiation proctitis with ozone therapy. *J Pain Symptom Manage.* 2013;46(1):106-112.
66. Clavo B, Santana-Rodriguez N, Llontop P, et al. Ozone Therapy in the Management of Persistent Radiation-Induced Rectal Bleeding in Prostate Cancer Patients. *Evid Based. Complement Alternat Med.* 2015;2015(480369).
67. Hidalgo-Tallon J, Menendez-Cepero S, Vilchez JS, Rodriguez-Lopez CM, Calandre EP. Ozone therapy as add-on treatment in fibromyalgia management by rectal insufflation: an open-label pilot study. *J Altern Complement Med.* Mar 2013;19(3):238-242.
68. Carpendale MT, Freeberg J, Griffiss JM. Does ozone alleviate AIDS diarrhea? *J Clin Gastroenterol.* Sep 1993;17(2):142-145.