



**International Scientific Committee
of Ozonotherapy**

Tel/Fax (+34) 913515175. Cell Phone (+34) 669685429
Avenida Juan Andrés 60. Local 1 – Bajo Izquierdo 28035,
Madrid (Spain) info@isco3.org www.isco3.org

SOP: ISCO3/MET/00/01
Version: 1 ITA
Date: 03/10/2016
Page 1 of 13

ISCO3/MET/00/01 Grande Autoemoterapia

*Traduzione italiana: Dott. Corrado Traballesi, Medico-Chirurgo Ozonoterapeuta, membro
A.I.R.O.*

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

Titolo	2
1.1. Introduzione.....	2
1.2. Obiettivi.....	2
1.3. Ambiti.....	2
1.4. Acronimi, abbreviazioni e definizioni	2
2. Responsabilità.....	2
3. Procedura	3
3.1 Indicazioni	3
3.2 Controindicazioni	4
3.3 Dosaggi e intervalli consigliati.....	4
3.4 Valutazione clinica	4
3.5 Operazioni preliminari.....	6
3.6 Procedura principale	7
3.7 Alternative	9
3.8 Effetti indesiderati comuni	9
3.9 Raccomandazioni, valutazione della sicurezza	9
3.10 Follow-up del paziente	9
3.11 Meccanismo d'azione	9
3.12 Evidenze cliniche.....	11
4. Contingenze; Azioni correttive	11
5. Fonti	11
5.1 Fonti SOP	11
5.2 Altre Fonti	12
6.1 Elenco di presidi monouso consigliati	12
7. Cronologia delle modifiche.....	13
8. Registro documenti	13



Titolo

ISCO3/MET/00/01 Grande Autoemoterapia

1.1. Introduzione

La Grande Autoemoterapia (MAH - Major Autohemotherapy) fu elaborata originariamente dal Dott. Hans Wolff a Francoforte, Germania, alla fine degli anni '60. È una delle vie preferenziali di somministrazione dell'ozono nel paziente. È molto sicura, virtualmente priva di effetti collaterali e permette di dosare l'ozono in un range molto ampio, da molto basso a molto alto. È indicata in numerose malattie e condizioni, sia come trattamento unico, sia in combinazione con altre forme di ozonoterapia.

1.2. Obiettivi

L'obiettivo di questa procedura standard (SOP) è descrivere il procedimento della Grande Autoemoterapia (MAH - Major Autohemotherapy) con ossigeno-ozono.

1.3. Ambiti

Questa procedura illustra la tecnica della raccolta di sangue, le dosi, i volumi del gas e la frequenza delle applicazioni con ossigeno-ozono.

1.4. Acronimi, abbreviazioni e definizioni

G6PD	Glucosio 6 fosfato deidrogenasi
Gamma	Forma imprecisa ma comunemente usata per indicare i microgrammi
MAH	Grande Autoemoterapia
SOP	Procedura standard (<i>Standard Operation Procedure</i>)
Ftalati	<i>Ftalati</i> , sono esteri dell'acido ftalico, principalmente usati come plastificanti (sostanze aggiunte alle plastiche per incrementare la loro flessibilità, trasparenza, resistenza e longevità)
Dose totale	Ammontare totale, in microgrammi, di ozono somministrato per singola seduta, calcolato come volume in mL moltiplicato per la concentrazione in $\mu\text{g/mL}$

2. Responsabilità

Medico	Compilare la cartella clinica Valutare le indicazioni e le controindicazioni Richiedere il consenso informato (ISCO3/QAU/00/21) e quello relativo alla privacy Impiego e monitoraggio Riportare tutte le informazioni in cartella clinica Prescrivere indagini per valutare l'efficacia del trattamento (es. esami biochimici o immunologici) Annotare ogni complicazione a lungo termine
---------------	---



Follow-up del paziente

- Infermieri** Provvedere all'accoglienza del paziente
Preparare la procedura clinica
Sorvegliare i pazienti e controllarne i parametri vitali (temperatura e pressione)
Individuare le anomalie riguardanti possibili reazioni e allertare i medici
Notificare le possibili complicazioni

Una seduta di MAH dovrebbe essere svolta da un medico adeguatamente preparato in ozonoterapia. Anche un assistente affidabile, un infermiere o un professionista paramedico possono eseguire la procedura, premesso che siano adeguatamente addestrati per tale metodica. È responsabilità del medico assicurarsi che tutti i passaggi della procedura siano eseguiti correttamente, per evitare errori o inconvenienti e per prevenire gli incidenti.

3. Procedura

3.1 Indicazioni

Disturbi della circolazione arteriosa

- ✓ Disturbi della circolazione arteriosa periferica
- ✓ Disturbi della circolazione cerebrale (stroke)
- ✓ Disturbi della circolazione oculare (retinopatie)
- ✓ Disturbi della circolazione dell'orecchio interno (ipoacusia improvvisa - acute hearing loss, AHL), acufene
- ✓ Insufficienza arteriosa

Angiopatie

- ✓ Arteriopatia diabetica
- ✓ Lesioni trofiche della cute

Malattie virali

- ✓ Epatiti virali tipo A, B e C
- ✓ Infezioni virali: es. Herpes simplex, Herpes zoster

Immunodeficienza generale

- ✓ Come terapia complementare in astenie, in geriatria, in medicina ambientale
- ✓ Come terapia complementare durante infezioni batteriche

Processi infiammatori cronici in ortopedia e reumatologia

- ✓ Processi infiammatori cronici
- ✓ Condizioni dolorose croniche
- ✓ Artrosi delle grandi articolazioni

Coadiuvante in oncologia

Pre-condizionamento in pazienti che devono sottoporsi a interventi di chirurgia maggiore



3.2 Controindicazioni

Controindicazioni assolute: Favismo: carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (favismo, anemia emolitica acuta).*

In gravidanza, soltanto per malattie gravi per la madre, laddove altri approcci abbiano fallito o non siano disponibili.

Controindicazioni relative / casi particolari:

- ✓ Diabete scompensato
- ✓ Gravidanza, specialmente nel primo trimestre (usare con cautela)¹⁻⁴
- ✓ Ipertiroidismo tossico non compensato - Basedow Graves status
- ✓ Trombocitopenia al di sotto di 50.000 e seri disordini della coagulazione
- ✓ Grave instabilità cardiovascolare
- ✓ Intossicazione alcolica acuta
- ✓ Infarto miocardico acuto
- ✓ Emorragia massiva e acuta
- ✓ Durante stati convulsivi
- ✓ Emocromatosi
- ✓ Pazienti in trattamento con rame o ferro.

* La carenza di Glucosio 6 Fosfato Deidrogenasi (G6PD) ha una prevalenza che varia fra i gruppi etnici, con una generale minor frequenza in America (3.4%), Europa (3.9%) e nel pacifico (2.9%), in confronto all'Africa Sub-Sahariana (7.5%), al Medio Oriente (6.0%) e all'Asia (4.7%).⁵ Si consiglia di far eseguire un test del G6PD prima della terapia con O₃ per evitare complicazioni.

3.3 Dosaggi e intervalli consigliati

La MAH può essere eseguita a intervalli molto vari, da una volta al giorno a una volta a settimana o al mese. Anche in cicli da ripetersi una o più volte l'anno (Tabella 1). La dose totale di ozono da somministrarsi ad ogni seduta varia in accordo con la malattia da trattare e con le condizioni generali del paziente. Può variare da meno di 500 µg fino a 4 000 µg (Tabella 2). Questa procedura è in linea con la Dichiarazione di Madrid (ISCO3/QAU/01/03). La concentrazione di ozono nella miscela di gas O₂-O₃ non deve eccedere i 78 µg/mL a causa del rischio di emolisi.

Il **volume di sangue** da usare varia tra i 50 mL e i 100 mL. Volumi di sangue superiori a 200 mL sono da evitare per prevenire ogni rischio di disturbi emodinamici, specialmente negli anziani o in pazienti emodinamicamente sbilanciati. Il range approssimativo per un prelievo di sangue in sicurezza è tra 1.2 mL / kg e 1.3 mL / kg. Esempio: persona di 85 kg; 1.2 · 85 = 102 mL di sangue da prelevare.

Frequenza dei trattamenti: Il numero di sedute e i dosaggi di ozono amministrati dipenderanno dalle condizioni generali del paziente, dall'età e dalle principali patologie. Da un punto di vista clinico ci si aspetta un miglioramento tra la quinta e la decima seduta, e in generale dopo la dodicesima seduta il meccanismo antiossidante di difesa si considera essere già attivato e ottimizzato. Il trattamento può essere somministrato quotidianamente se necessario. Può esserlo anche due o tre volte a settimana. Si possono ripetere i cicli due o tre volte l'anno.



**International Scientific Committee
of Ozone Therapy**

Tel/Fax (+34) 913515175. Cell Phone (+34) 669685429
Avenida Juan Andrés 60. Local 1 – Bajo Izquierdo 28035,
Madrid (Spain) info@isco3.org www.isco3.org

SOP: ISCO3/MET/00/01
Version: 1 ITA
Date: 03/10/2016
Page 6 of 13

Tabella 1. Dosi indicative consigliate per Grande Autoemoterapia (MAH).⁶

Indicazioni	Quantità di O ₃ (µg)	Frequenza delle sedute	Numero di sedute
DISORDINI DELLA CIRCOLAZIONE ARTERIOSA			
Cerebrale e periferica, stadio II	(800 - 1000) µg per 50 mL, 15–20 µg /mL	2 a settimana	Cicli di 10 sedute, 2-3 l'anno
Stadi III e IV	(1000 - 1500) µg per 50 mL, 20–30 µg /mL	Prima quotidianamente, poi 2 a settimana	
IMMUNOATTIVAZIONE			
Geriatrici	(800 - 1 500) µg, 15– 20 µg /mL, 50 mL	2 a settimana	Cicli di 10 sedute, 2 l'anno
Prevenzione delle infezioni	(1 000 - 1 500) µg, 20– 25 µg /mL, 50 mL	2 a settimana	Cicli di 6 sedute, 2 l'anno
Adiuvante in terapia oncologica	(500 µg - 1 000) µg, 10 –15 µg /mL, 50 mL	2 a settimana	Cicli di 10 sedute da ripetere diverse volte l'anno oppure: 2 per ogni mese dopo il primo ciclo
INFEZIONI			
Epatite A, B, C			Molte sedute
Acuta	2 000 µg, 30-40 µg /mL, in 70 -100 mL di sangue	Quotidianamente	In base ai controlli
In via di remissione	1500 - 2000 µg	2 a settimana	In base ai controlli
Cronica (B/C)	500 -1 000 µg, 10–20 µg /mL 50 mL / 3000 - 4 000 µg, 10–20 µg /mL 100 mL	1 - 2 a settimana	6 -12 mesi
Herpes zoster			
Fase acuta	2000 µg, 40 µg/mL 50 mL	Quotidianamente per la prima settimana	1 ciclo di 10 sedute
Post-acuzie	1000 -1500 µg, 20–30 µg /mL in 50 mL	2 a settimana	In base ai controlli
PROCESSI INFIAMMATORI			
Artrite reumatoide			
Fase acuta	30 -35 µg /mL, 50 mL 1 500 -1 750 µg (100 mL, 3 000 -3 500 µg).	Quotidianamente	In base ai controlli
Stadio cronico	20–25 µg /mL, 50 mL 1 000 -1 250 µg	2 a settimana, poi 2 al mese	In base ai controlli
Angiopatia, arteriopatia diabetica	20–25 µg /mL, 50 mL 1 000 -1 250 µg	2 a settimana, poi 2 al mese	Secondo la compliance del paziente

La dose totale di ozono per seduta come descritta in tabella è in accordo con l'autore menzionato nella nota No. 2. **Molti altri ozonoterapeuti nel mondo potrebbero consigliare dosi d'ozono diverse (solitamente più elevate) e volumi di sangue di 100 mL o superiori.**⁷



Tabella 2. Range di dosi per la Grande Autoemoterapia secondo la Dichiarazione di Madrid.

GRANDE AUTOEMOTERAPIA				
O ₃	Livello			Osservazioni
	Alto	Medo	Basso	
C. (µg/mL)	30-40	20-30	10-20	^a In qualche caso si può considerare di usare fino a 60 µgN/mL, che si è dimostrato essere sicuro e avere maggiore capacità di induzione delle citochine. Volume di sangue venoso 50 mL-100 mL.
V. (mL)	50 - 100			
Dosi (mg)	1.5-4.0 3.0-4.0	1.0-3.0 2.0-3.0	0.5-2.0 1.0-2.0	

Legenda: C, concentrazione; V, volume.

IL range della concentrazione di ozono per usi sistemici va da 10 µg/mL a 40 µg/mL. Concentrazioni superiori a 60 µgN/mL dovrebbero essere evitate a causa dell'aumento del rischio di emolisi, della riduzione di 2,3 DPG e antiossidanti e della conseguente incapacità di attivare le cellule immunitarie.

3.4 Valutazione clinica

Una valutazione clinica e/o di laboratorio è necessaria per stabilire una diagnosi precisa e per permettere un confronto tra lo stato del paziente prima, durante e dopo l'ozonoterapia. **Particolare attenzione dovrebbe esser data alle informazioni fornite dal paziente**, come ad esempio "mi sento più energico", ecc. La prima variabile dovrebbe essere il marker della patologia in questione. A causa dell'intervento dell'ozono nel sistema ossidativo, le variabili dello stress ossidativo andrebbero prese in considerazione (es. SOD, CAT, NO, GSH, AOPP, TH, ecc.), in aggiunta a ciò si possono misurare i marker immunitari (IL1, IL6, TNF α , ecc.).

3.5 Operazioni preliminari

Il paziente deve essere pienamente informato della metodica, di tutti i passaggi della procedura, degli effetti desiderati e dei possibili effetti collaterali indesiderati. Inoltre, prima della procedura, il paziente (o un suo rappresentante legale) dovrebbe leggere, capire e firmare un modulo di consenso scritto.

Macchinario: deve soddisfare i requisiti standard ISCO3/DEV/00/01.

Materiali: i dispositivi di plastica, ideati per contenere il sangue, devono soddisfare gli standard ISO 15747: 2005 (come da direttive della Comunità Europea). Tutti i contenitori e i dispositivi usati per l'ozonoterapia devono essere resistenti all'ozono e non devono rilasciare ftalati. Per tale ragione, è preferibile usare il vetro per la MAH.



Anticoagulanti: si raccomanda di usare Anticoagulante ACD (ACD-A *Anticoagulant Citrate Dextrose Solution A*), USP (2.13% ione citrato libero). La quantità di Anticoagulante ACD è di 7 mL - 10 mL per 100 mL di sangue o Sodio Citrato 3.8 % 10 mL per 100 mL di sangue. Generalmente si sconsiglia l'uso dell'eparina perché può indurre trombocitopenia⁸ e aggregazione piastrinica,⁹ ma può essere accettata o addirittura preferibile in certe patologie.

Cionondimeno, l'eparina è regolarmente usata durante l'ossigeno-ozonizzazione extracorporea del sangue (EBOO - *Extracorporeal Blood Oxygenation - Ozonation*) e la dialisi e, tenendo a mente le restrizioni di cui sopra, può essere utile nelle patologie vascolari e in oncologia grazie all'aumento del rilascio di numerosi fattori di crescita dalle piastrine⁴ e citochine dai leucociti^{10,11}. Perciò, solo dopo un'attenta analisi del paziente, l'ozonoterapeuta può scegliere l'anticoagulante più idoneo.

3.6 Procedura principale

- 3.6.1 In un ambiente professionale, pulito e tranquillo, far accomodare il paziente su di una poltrona o su un lettino, preferibilmente con la possibilità di reclinare la schiena e sollevare le gambe. Assicurarsi che ci sia sufficiente spazio attorno alla poltrona per il personale e per il carrello o tavolo.
- 3.6.2 Preparare e assemblare i materiali necessari: ago a farfalla/butterfly 19 G x 3/4 (1.01 mm • 19 mm) se si usa una sacca di plastica, oppure 21 G x 3/4 (0.80 mm • 19 mm) se si usa una bottiglia di vetro sottovuoto per aspirare il sangue. Riempire una siringa di vetro, alla quale è attaccato un filtro antibatterico ("Millipore" o equivalenti 0.2 µm), col volume e la concentrazione desiderati di miscela ossigeno-ozono prodotta dal generatore d'ozono.
- 3.6.3 Servirsi di una siringa monouso da 5 mL e un ago monouso 25 G x 2 (0.508 mm • 5.08 mm) per iniettare il giusto volume di anticoagulante nella sacca di plastica o bottiglia di vetro sottovuoto, conservando circa 1 mL di anticoagulante nella siringa per usarlo in seguito. In alternativa al sodio citrato, può essere usata l'eparina a 5000 IU/mL (Liquemin® ROCHE o equivalenti; vedere le specifiche per l'uso di eparina). In tal caso, 1 mL di soluzione sarà sufficiente a evitare la formazione di coaguli per volumi di sangue fino a 100 mL nella bottiglia o nella sacca. Nel caso si usi Anticoagulante ACD (ACD-A) il range è fra 7 mL e 10 mL per 100 mL di sangue. Assicurarsi che tutte le linee di estrazione del sangue siano state trattate con anticoagulante prima di estrarre il sangue.
- 3.6.4 Collegare il "butterfly" a un tubo e inserire l'altra estremità nella sacca o nella bottiglia sottovuoto. Attenzione: quando si usa una bottiglia sottovuoto, il tubo deve essere clampato prima di essere collegato, per non perdere il sottovuoto.
- 3.6.5 Prendere un accesso venoso. Le vene nell'area del gomito o avambraccio sono da preferirsi. Le piccole vene del polso e del dorso della mano sono solitamente troppo piccole e soggette a rotture di parete. Le vene degli arti inferiori e quelle del collo non dovrebbero mai essere punte.
- 3.6.6 Aspirare la quantità di sangue venoso desiderata nel recipiente. Solitamente un volume di 100 mL è sufficiente. Detto recipiente è idealmente una bottiglia di vetro da 250 mL – 350 mL. Questa bottiglia può essere posizionata su una superficie vicina, alla stessa altezza del braccio del paziente, mentre il sottovuoto aspira il sangue dalla vena. Se non si dispone di una bottiglia di vetro sottovuoto, il recipiente può anche essere una sacca monouso di plastica, fatta di materiale resistente all'ozono, nella quale il sangue arriverà dalla vena principalmente per gravità. In questo caso è preferibile posizionare il recipiente



- in modo da avere la maggiore differenza di altezza possibile tra la vena del braccio e il recipiente stesso, es. più in basso del lettino.
- 3.6.7 Clampare il tubo, scollegare il tubo dal butterfly, collegare la siringa da 5 mL al butterfly e iniettare l'anticoagulante rimanente, quanto basta per evitare la coagulazione del sangue nell'ago. Lasciare la siringa collegata. In seguito, aprendo lentamente il clampaggio, controllare che tutto il sangue nel tubo scorra verso la bottiglia o sacca, per poi chiudere il clampaggio immediatamente quando tutto il sangue è nel recipiente, specialmente quando si usa una bottiglia sottovuoto.
 - 3.6.8 Usare un ago 25 G x 2 (0.508 mm • 5.08 mm), iniettare il volume desiderato di miscela O₂/O₃ dentro la sacca o bottiglia sottovuoto e poi agitare o capovolgere il recipiente *molto delicatamente* per una o due volte.
 - 3.6.9 Inserire nel recipiente un nuovo tubo deflussore con filtro e clampare l'estremità inferiore del tubo.
 - 3.6.10 Appendere il recipiente su un'asta portaflebo, assicurandosi che sia in una posizione sufficientemente elevata per garantire un ritorno agevole, per gravità, del sangue ora ozonizzato, nella stessa vena.
 - 3.6.11 Lasciare che il sangue scorra dal recipiente e riempia tutto il tubo, fino quasi alla punta del connettore.
 - 3.6.12 Scollegare la siringa con l'anticoagulante dal butterfly, collegare il nuovo tubo e assicurarsi che tutti i collegamenti siano ben stretti.
 - 3.6.13 Aprire lentamente il clampaggio e controllare che il sangue scorra attraverso il tubo e il butterfly, fin dentro la vena del paziente.
 - 3.6.14 Regolare la velocità di flusso a circa 1 goccia al secondo. L'intera procedura può durare 20-30 minuti. La procedura non dovrebbe MAI essere eseguita di fretta.
 - 3.6.15 Quando tutto il sangue è stato reinfuso, clampare l'estremità del tubo appena prima del connettore, rimuovere l'ago dal braccio del paziente e coprire la cute. Attenzione: essendo stata usata una piccola quantità di anticoagulante, l'emorragia impiegherà uno o due minuti in più del solito per arrestarsi. Assicurarsi di premere delicatamente sul punto di inoculo per due o tre minuti prima di consentire al paziente di alzarsi.
 - 3.6.16 Si raccomanda di non lasciare il paziente da solo, soprattutto durante le prime due o tre sedute di MAH. Un professionista dovrebbe sempre rimanere nei paraggi e osservare il paziente, preferibilmente coinvolgendolo in una conversazione leggera.

Questa procedura deve essere modificata in base al kit di autoemoterapia e all'anticoagulante che si adoperano.

3.7 Alternative

Nei paesi in via di sviluppo è pratica comune aspirare il sangue in una siringa monouso da 60 mL nella quale precedentemente siano stati introdotti l'anticoagulante e la miscela di O₂-O₃, scuotere energicamente il contenuto e iniettare immediatamente il sangue così ozonizzato. **Questa tecnica non deve essere seguita**, in quanto comporta molti gravi rischi come infezioni, coaguli, emboli, emboli gassosi e danni alla parete della vena.



Uso di bottiglie o sacche di plastica: Le sacche di plastica dovrebbero essere usate solo se fatte di materiali privi di ftalati. Il principale vantaggio delle bottiglie di vetro sottovuoto, a confronto delle sacche di plastica, è che la velocità di estrazione del sangue venoso può essere accelerata dalla pressione negativa nella bottiglia.

3.8 Effetti indesiderati comuni

All'inizio della reinfusione può essere avvertito dal paziente un leggero sapore metallico. Può determinarsi stanchezza il giorno dopo, necessità di correggere i farmaci per il diabete, necessità di ridurre la dose di farmaci per l'ipertiroidismo, necessità di ridurre la dose di Digitale, necessità di ridurre i farmaci anti-ipertensivi.

3.9 Raccomandazioni, valutazione della sicurezza

La reinfusione del sangue durante la MAH non dovrebbe essere eseguita a pressione, per evitare rischi superflui. Si guadagnerebbero comunque solo pochi minuti.

La MAH è un metodo di trattamento a basso rischio. Il rapporto rischi/benefici è di gran lunga a favore dei benefici. La percentuale di rischio è stimata allo 0.52 % al verificarsi di inadempienze alle regole igieniche. Le Linee Guida d'igiene, cliniche e pratiche, come descritto per qualunque tipologia di lavoro col sangue in laboratorio, devono essere sempre rispettate; le misure rilevanti da osservare, così come i materiali da usare, sono descritte nelle Linee Guida e valgono per tutti gli operatori.¹²

3.10 Follow-up del paziente

I pazienti possono essere seguiti e rivalutati di volta in volta, dal punto di vista clinico/soggettivo e/o con esami di laboratorio e/o immagini.

3.11 Meccanismo d'azione

Meccanismo d'azione: I processi infiammatori cronici sono sempre accompagnati da: elevato stress ossidativo, specie reattive dell'ossigeno (come gli ossidanti radicali e non radicali), una capacità antiossidante ridotta e uno squilibrio immunitario, ognuno dei quali a turno promuove e sostiene il processo infiammatorio.¹² A bassi dosaggi, l'ozono somministrato per via sistemica con MAH agisce come un bioregolatore. Gli intermediari dell'ozono (H_2O_2 , 4-idrossinonenale, ecc.)¹³ inducono una trasduzione del segnale attraverso l'ossidazione del glutatione o dei residui di cisteina e i corrispondenti fattori nucleari, provocando regolazione degli antiossidanti tramite Nrf2,^{13, 14} o immunomodulazione tramite NFkB.¹²



3.12 Evidenze cliniche

Sono stati riportati, in vari studi clinici, più di 11 000 trattamenti sistemici con ozono via MAH in 577 pazienti. Lo studio principale è stato fatto in: 206 pazienti con malattie vascolari infiammatorie e disturbi della circolazione arteriosa, 203 pazienti con epatite cronica e 122 pazienti con infiammazione cronica e immunodeficienza. Sono stati riportati miglioramenti statisticamente significativi dei parametri clinici e biochimici e nessun effetto indesiderato. Secondo i livelli di evidenza (Cochrane library 1992):¹⁵ In totale, due studi clinici controllati randomizzati (N = 97) hanno livello di evidenza Ib (almeno 1 studio di alta qualità controllato randomizzato), 10 studi controllati IIa (almeno 1 studio di alta qualità non randomizzato) (N = 261), 3 studi clinici con gruppi di controllo non trattati (N = 192) livello IIb (almeno 1 studio di alta qualità senza gruppo di controllo). 2 case study controllati con 14/19 pazienti e 3 case report (N = 13) possono essere assegnati al livello IIIb (case study di alta qualità non controllati).¹²

4. Contingenze; Azioni correttive

Alcuni pazienti sono molto sensibili al dolore causato dall'infissione dell'ago. Potrebbero avvertire vertigini, sudare profusamente o anche svenire. È molto utile servirsi di un lettino elettrico che permetta la posizione di Trendelenburg. Si dovrebbe poter disporre di flaconi d'emergenza di soluzione salina, soluzione glucosata e vitamina C iniettabile. In casi estremi, può rendersi necessaria una maschera per l'ossigeno. Il paziente non dovrebbe digiunare a lungo prima della MAH, ma nemmeno presentarsi immediatamente dopo aver consumato un pasto ricco e abbondante. L'aver ingerito sostanze alcoliche dovrebbe scoraggiare dal sottoporsi alla MAH per le successive 24 h.

Nell'eventualità di altri effetti collaterali, seguire le istruzioni fornite in ISCO3/CLI/00/01 "*First Aids in ozone therapy (Inhalatory exposition and accidental over dose)*" e riportare gli effetti collaterali usando ISCO3/REC/00/03 "*The ISCO3 Safety Information and Adverse Event Reporting Program Form*".

5. Fonti

5.1 Fonti SOP

- ISCO3/QAU/00/21. Informed Consent Form in Ozone Therapy.
- ISCO3/DEV/00/01 Guidelines and Recommendations for Medical Professionals Planning to Acquire a Medical Ozone Generator.
- ISCO3/CLI/00/01. First Aids in ozone therapy (Inhalatory exposition and accidental over dose)
- ISCO3/REC/00/03 The ISCO3 Safety Information and Adverse Event Reporting Program Form.
- ISCO3/QAU/01/03. Madrid Declaration on Ozone Therapy 2015-2020 Eng. Schwartz-Tapia A, Martínez-Sánchez G, Sabah F, Alvarado-Guèmez F, Bazzano-Mastrelli N, Bikina O, Borroto-Rodríguez V, Cakir R, Clavo B, González-Sánchez E, Grechkanov G, Najm Dawood A H, Izzo A, Konrad H, Masini M, Peretiagn S, Pereyra, V R, Ruiz Reyes D, Shallenberger F, Vongay V, Xirezhati A, Quintero-Marino, R. **Madrid Declaration on Ozone Therapy**. 2th ed. Madrid: ISCO3; ISBN 978-84-606-8312-4; 2015. 50 p.



5.2 Altre fonti

1. Fedorova T, Dubrovina N, Sokur T, Burlev A, Bakuridze E. Ozone therapy and the indices of lipid peroxidation in a complex treatment of the pregnant with iron-deficient anemia. *Meditinskii almanakh* 2013; 3: 159-60.
2. Tanbouli T, Mawsouf MN, Re L, Martínez-Sánchez G, Saaed G, Badry SME, Nashed AB. Effect of ozone therapy on foetoplacental blood flow in hypertensive pregnant women. *International Journal of Ozone Therapy* 2009; 8: 211-216.
3. Andikyan VM, Voloshchuk IN, Kovganko PA, Clemente JM. Morphofunctional changes in the placenta after ozone therapy. *Bull Exp Biol Med* 2000; 130(7): 715-8.
4. Ivanchenko SA. [ozone hemotherapy and the basal metabolic pathways of body adaptation in gestoses]. *Lik Sprava* 1998(4): 149-50.
5. Nkhoma ET, Poole C, Vannappagari V, Hall SA, Beutler E. The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: A systematic review and meta-analysis. *Blood Cells Mol Dis* 2009; 42(3): 267-78.
6. Viebahn-Hänsler R, Fernández OSL, Fahmy Z. Ozone in medicine: The low- dose ozone concept. Guidelines and treatment strategies. *Ozone Science & Engineering* 2012; 34(6): 408-424.
7. Bocci V, Borrelli E, Travagli V, Zanardi I. The ozone paradox: Ozone is a strong oxidant as well as a medical drug. *Med Res Rev* 2009; 29(4): 646-82.
8. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 76(6): 2121-31.
9. Bocci V, Valacchi G, Rossi R, Giustarini D, Paccagnini E, Pucci AM, Di Simplicio P. Studies on the biological effects of ozone: 9. Effects of ozone on human platelets. *Platelets* 1999; 10(2-3): 110-6.
10. Bocci V. Interferon. Una storia recente ed antichissima.: Antea Edizioni, 1993.
11. Bocci V. Mistletoe (*viscum album*) lectins as cytokine inducers and immunoadjuvant in tumor therapy. A review. *J. Biol. Regulat. Homeost. Agent.* 1993; 7: 1-6.
12. 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.
13. Pecorelli A, Bocci V, Acquaviva A, Belmonte G, Gardi C, Virgili F, Ciccoli L, Valacchi G. Nrf2 activation is involved in ozonated human serum upregulation of ho-1 in endothelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2013; 267(1): 30-40.
14. Re L, Martinez-Sanchez G, Bordicchia M, Malcangi G, Pocognoli A, Morales-Segura MA, Rothchild J, Rojas A. Is ozone pre-conditioning effect linked to nrf2/epr activation pathway in vivo? A preliminary result. *Eur J Pharmacol* 2014; 742: 158-62.
15. Cochrane. Evidenz klassifizierungssysteme. Agency for health care policy and research, department of health and human services. Acute pain management: Operative or medical procedures and trauma. Clinical practice guideline no. 1. . AHCPR Publication 1992; 92- 0032(Rockville, MD, USA: AHCPR): 100-107.

6. Documenti e allegati

6.1 Elenco di presidi monouso consigliati

Siringa da 50 mL in silicone con Luer Lock
Siringa da 5 ml
Guanti
Soluzione disinfettante
Kit per Grande Autoemoterapia (MAH)
Linee per l'estrazione di sangue
Linee per la reinfusione del sangue



**International Scientific Committee
of Ozone Therapy**

Tel/Fax (+34) 913515175. Cell Phone (+34) 669685429
Avenida Juan Andrés 60. Local 1 – Bajo Izquierdo 28035,
Madrid (Spain) info@isco3.org www.isco3.org

SOP: ISCO3/MET/00/01
Version: 1 ITA
Date: 03/10/2016
Page 13 of 13

Ago a farfalla/butterfly 19 G o 21 G
Aghi 19 G x 3/4 (1.01 mm • 19 mm) o 21 G x 3/4 (0.80 mm • 19 mm)
Aghi 25 G x 2 (0.508 mm • 5.08 mm)
Nastro adesivo
Clamp chirurgica (Kelly)

7. Cronologia delle modifiche

Numero SOP	Data effettiva	Modifiche significative	Precedente numero SOP
ISCO3/MET/00/01	22/12/2015	Bozza.	Prima versione
	11/07/2016	Bozza 2 con principali correzioni suggerite da Heinz, Adriana, Nasarow e Bernardino. Modificati i seguenti aspetti: Tipo di anticoagulante, raccomandazioni durante la gravidanza, tipo di contenitore per sangue. Eliminate le raccomandazioni di pompe peristaltiche durante la reinfusione.	Bozza 2
	02/10/2016		Versione 1

8. Documenti

	Nome	Titolo	Firma	Data
Autore	Heinz KONRAD, M.D. Private Medical Office Sao Paulo, Brazil konrad@sti.com.br	Membro ISCO3	Bozza	02/10/2016
Autorizzato / Approvato da	ISCO3 Board and members 2015-2020	Tutti i membri		02/10/2016