

UTILIZZO DELL'OSSIGENO/OZONO TERAPIA NELLE PROBLEMATICHE DELLA COLONNA VERTEBRALE

Utili informazioni per gli addetti ai lavori e non

A cura di: **Saverio Colonna, Fabio Casacci**

Introduzione

Negli ultimi anni, l'interesse per l'applicazione della terapia con ossigeno-ozono (O₂/O₃) ha avuto un crescente interesse nel campo della riabilitazione. La terapia con O₂/O₃ è ampiamente utilizzata come opzione terapeutica adiuvante in diverse condizioni patologiche, non solo nelle vertebropatie, caratterizzate da processi infiammatori cronici e iperattivazione immunitaria, e la maggior parte dei disturbi muscoloscheletrici condividono questi processi fisiopatologici.

Pertanto, la presente rassegna si propone di descrivere lo stato dell'arte in merito ai meccanismi d'azione, alle modalità di trattamento e ai potenziali effetti collaterali della terapia con O₂/O₃ nella complessa gestione dei più comuni disturbi della patologia vertebrale.

Un recente articolo di un gruppo di italiani (de Sire et al. 2021) riporta una rassegna completa sui meccanismi di azione, sicurezza ed efficacia della terapia con O₂/O₃ nel complesso scenario della gestione dei disturbi muscoloscheletrici. Nel loro insieme, i risultati suggeriscono che la terapia con O₂/O₃ sembra ridurre il dolore e migliorare il funzionamento nei pazienti affetti da lombalgia e artrosi del ginocchio, come riportato da diversi studi in letteratura. Tuttavia, ad oggi, sono necessari ulteriori studi per indagare chiaramente gli effetti terapeutici di questa promettente terapia su altri disturbi muscoloscheletrici nel campo della riabilitazione.

Un pò di storia

L'ozono (O₃) è una molecola inorganica con proprietà allotropiche costituita da tre atomi di ossigeno con struttura ciclica isolata per la prima volta nel 1839 da Christian Friedrich Schönbein. L'O₃ è presente in natura nella stratosfera ma può anche essere prodotto artificialmente sottoponendo l'ossigeno biatomico (O₂) a una scarica elettrica ad alto voltaggio e appare incolore in forma gassosa, con un odore caratteristico.

All'inizio del 1900, durante la prima guerra mondiale, l'O₃ fu utilizzato per le sue proprietà antimicrobiche nella guarigione delle ferite al *Queen Alexandra Military Hospital di Londra*

(Stoker 1916). Da allora, l'O₃ è stato utilizzato e ampiamente studiato per oltre 100 anni di storia medica, con effetti collaterali minimi documentati e alcuni risultati che suggeriscono un ruolo terapeutico in diversi campi medici (Elvis e Ekta 2011). La terapia con O₃ è stata introdotta come terapia medica nel 19° secolo, con il primo generatore di O₃ brevettato da Nikola Tesla (Elvis e Ekta 2011).

L'introduzione di generatori di O₃ specifici e certificati hanno consentito ai medici di creare una miscela di O₂/O₃ con concentrazioni precise al fine di evitare la tossicità indotta da un eccessivo stress ossidativo correlato all'elevata reattività dell'O₃ (Elvis e Ekta 2011).

Al giorno d'oggi, una miscela medica composta da O₂ e O₃ è prodotta da un generatore medico da O₂ puro che passa attraverso un gradiente di alta tensione (5–13 mV) ma, sfortunatamente, non può essere immagazzinata a causa dell'elevata instabilità dell'O₃ (metà vita di 40 min a 20 °C) (Bocci et al. 2006). Inoltre, la concentrazione della miscela di gas medicinali deve essere composta da non meno del 95% di O₂ e non più del 5% di O₃ (Bocci et al. 2011).

Meccanismi d'azione

Negli ultimi anni, c'è stato un crescente interesse nella letteratura scientifica sulle proprietà biochimiche della miscela di O₂/O₃ al fine di comprendere meglio i meccanismi di azione alla base dei suoi effetti sistemici sul sangue e sui tessuti umani (Smith et al. 2017; Seyam et al. 2018). Diversi articoli hanno suggerito le caratteristiche mediche rilevanti dell'O₃, comprese le proprietà battericide e virucide, la modulazione infiammatoria e la stimolazione circolatoria, con molteplici applicazioni in diversi campi medici tra cui la guarigione delle ferite, i disturbi ischemici, le infezioni e le condizioni infiammatorie croniche come i disturbi muscoloscheletrici (Martinelli et al. 2020; Alexandre et al. 2020; Herrera-Peco et al. 2020).

Negli ultimi quattro decenni sono state proposte diverse ipotesi per chiarire i meccanismi alla base delle azioni antiossidanti, antalgiche, antinfiammatorie e immunomodulatorie della miscela medica di O₂/O₃. Tuttavia, nonostante le sue varie ed eterogenee applicazioni mediche, gli effetti biochimici della miscela di O₂/O₃ sono lungi dall'essere compresi in dettaglio, anche se le sue proprietà chimiche sembrano svolgere un ruolo fondamentale nell'esplicare i suoi effetti positivi in diverse condizioni patologiche (Seyam et al. 2018 et al. 2018; De Sire et al. 2019; De Sire et al. 2020).

È ampiamente accettato che il dolore sia un sintomo comune, correlato al processo infiammatorio e la terapia con O₂/O₃ potrebbe svolgere un ruolo chiave, non solo nella gestione dell'infiammazione, ma anche nella percezione nocicettiva e modulazione (Ulusoy et al. 2019; Paoloni et al. 2009). Dopo la somministrazione di O₂/O₃, quindi, è

stato mostrato un aumento della serotonina e degli oppioidi endogeni e queste molecole antiossidanti potrebbero indurre sollievo dal dolore stimolando le vie antinocicettive (Orakdogan, et al. 2016; Smith et al. 2017; Bhatia et al. 2019; Moreno-Fernández et al. 2019).

L'ipossia e la compromissione della vascolarizzazione sono una caratteristica patologica comune nell'atrofia muscolare e nei disturbi muscoloscheletrici; quindi, come suggerito da Clavo et al. (2003), il potenziale ruolo della terapia con O₂/O₃ nei tessuti ipossici può essere correlato ad una maggiore produzione di ossido nitrico, adenosina e prostaglandine, con un conseguente ruolo positivo nel processo di vasodilatazione. Un altro studio di Bocci (2006), infine, riporta un possibile effetto diretto dell'O₂/O₃ nel sangue umano, correlato allo spostamento a

destra della curva di dissociazione dell'ossiemoglobina a causa dell'aumento della produzione di 2,3-difosfoglicerato e della perossidazione lipidica.

Nel loro insieme, tutti questi risultati hanno suggerito che l'O₂/O₃ potrebbe esercitare i suoi effetti positivi in diversi tessuti a causa del moderato stress ossidativo (fig. 1) prodotto dalle interazioni dell'O₃ con i componenti biologici. Tuttavia, va notato che "la sottile linea rossa" tra gli effetti benefici e la tossicità dell'O₃ potrebbe essere correlata alla forza dello stress ossidativo.

Sono necessari, ad ora, ulteriori studi per caratterizzare meglio le modificazioni biochimiche e biomolecolari indotte dall'O₂/O₃ e per comprendere a fondo la complessa regolazione dei diversi percorsi umani responsabili degli effetti terapeutici di questo innovativo e promettente intervento.

Somministrazione

Le modalità di somministrazioni più comuni dell'O₂/O₃ nel trattamento delle problematiche vertebrali sono 4 (fig. 2):

- intramuscolare;
- intrarticolare;
- intradiscale;

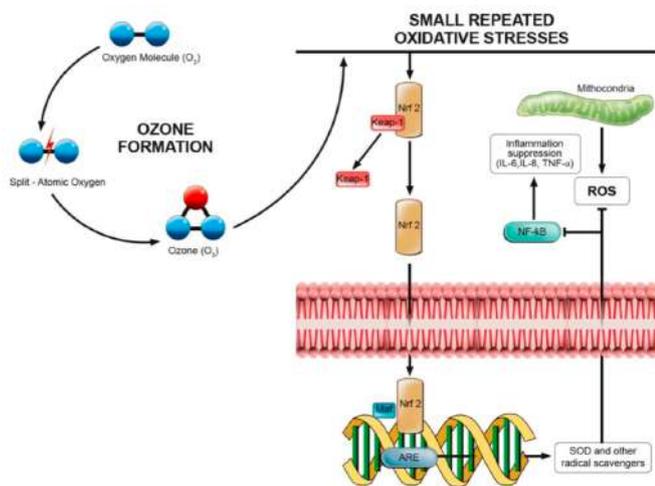


fig. 1 - Meccanismo di formazione dell'ozono (O₃) e vie intracellulari e intranucleari coinvolte nell'infiammazione e nello stress ossidativo (da de Sire et al 2021)

- Grande Auto Emo Trasfusione/Infusione (GAET/GAEI).

La somministrazione per via intramuscolare può essere utilizzata a mano libera, mentre per l'utilizzo intrarticolare e soprattutto intradiscale è necessaria una guida che può essere in alcuni casi l'ecografia, in altri la fluoroscopia e la TAC.

L'autoemotrasfusione o Grande Auto Emo Infusione con Ossigeno-Ozono (GAET/GAEI) consiste nell'iniettare al paziente, dopo averlo ossigenato ed ozonizzato, il sangue togliti precedentemente per via endovenosa,.

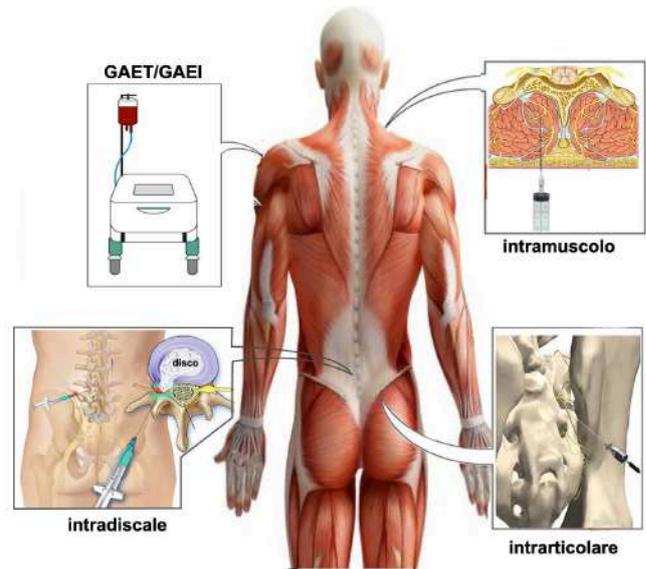


fig. 2 - schema rappresentativo delle modalità di

Ossigeno-Ozonoterapia: indicazioni e controindicazioni

La terapia con O₂/O₃ è ampiamente utilizzata come opzione terapeutica adiuvante in diverse condizioni patologiche caratterizzate da processi infiammatori cronici e iperattivazione immunitaria e la maggior parte dei disturbi muscoloscheletrici condividono questi due processi fisiopatologici (Smith et al. 2017).

In questo contesto, numerosi studi in letteratura hanno suggerito un ruolo efficace dell'O₂/O₃ nella gestione delle comuni malattie degenerative della colonna vertebrale. Diversi studi condotti su pazienti con lombalgia (LBP) hanno mostrato buone prospettive per i trattamenti conservativi dell'ernia o della protrusione del disco e in caso di sindrome da intervento chirurgico alla schiena fallito (Dal Fior et al. 2020). In questo scenario, l'O₂/O₃ potrebbe essere utilizzato con un approccio indiretto e minimamente invasivo, mirando ai muscoli paravertebrali corrispondenti al metamero dell'ernia del disco (Bonetti et al. 2020; Migliorini et al. 2020).

Come ogni altro intervento terapeutico, l'O₂/O₃ non è privo di potenziali effetti collaterali. Le controindicazioni alla terapia con O₂/O₃ sono principalmente legate alle caratteristiche antiossidanti di questa miscela (Travagli et al. 2007; Bocci 2009; Bocci et al. 2011).

Più in dettaglio, il deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi è la principale controindicazione, data la rottura dei globuli rossi innescata dallo stress ossidativo indotto dall'O₃. Altre controindicazioni potrebbero includere la gravidanza (sebbene si tratti di una controindicazione relativa), ipertiroidismo incontrollato, gravi malattie cardiovascolari e insufficienza cardiaca.

Le concentrazioni di O₂/O₃ dovrebbero essere impostate su un intervallo specifico per garantire la sicurezza. I pazienti, tuttavia, presentano una sensazione di dolore più o meno forte, in base alla sensibilità del paziente, al sito di iniezione, che diminuisce spontaneamente in pochi minuti e rigidità/pesantezza che può protrarsi per qualche ora. Al contrario, altri effetti avversi potrebbero essere correlati ad una tecnica di somministrazione scorretta, tra cui crisi vagale, dolore, ematoma nel sito di iniezione, infezioni locali e persino morte (Martínez-Sánchez 2015).

In questo contesto, l'ecografia è stata recentemente proposta come una tecnica non invasiva e in tempo reale che potrebbe guidare l'iniezione di O₂/O₃, consentendo all'operatore di mirare con precisione all'area di interesse e di monitorare la diffusione del gas nei tessuti, al fine di

ridurre il verificarsi di eventi avversi (Latini et al. 2019). Questa metodica risulta molto indicata nei casi di pazienti sovrappeso/obesi (fig. 3) dove si rende necessario usare aghi più lunghi (22 G, 0.7- 90 mm) per arrivare il più vicino possibile al disco e radice in sofferenza e ciò comporta dei rischi maggiori.

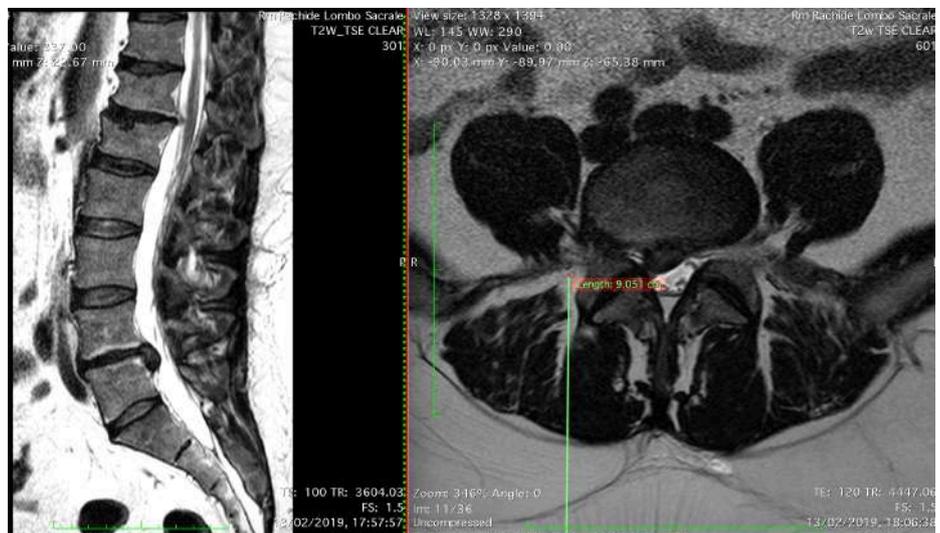


fig. 3 - ernia discale L4-L5 espulsa ed emigrata in paziente in sovrappeso, la linea verde indica la distanza della radice/ ernia dalla cute.

Ossigeno-ozono terapia nel trattamento delle problematiche lombari

La terapia con O₂/O₃ è stata proposta per diversi anni, a partire dal 1985 (Barbara et al. 1999) come trattamento efficace nei pazienti affetti da mal di schiena (*low back pain* - LBP) a causa di ernia del disco intervertebrale (Dall'Olio et al. 2014; Apuzzo et al. 2014; Niu et al. 2018; Özcan et al. 2019).

Una recente revisione sistematica e metaregressione (Migliorini et al. 2020) ha evidenziato gli effetti positivi in termini di riduzione del dolore e miglioramento del funzionamento in questi pazienti. L'O2/O3 potrebbe esercitare la sua azione nel ridurre il LBP con un effetto meccanico e antinfiammatorio accoppiato. L'azione ossidante potrebbe rompere le catene di glicosaminoglicani nel nucleo polposo, riducendo la loro capacità di trattenere l'acqua, diminuendo così le dimensioni della posizione erniaria e contribuendo a ridurre il conflitto erniario (Sagai e Bocci 2011).

Questa metodologia potrebbe anche avere un effetto sulla cascata infiammatoria alterando la scomposizione dell'acido arachidonico in prostaglandine infiammatorie (Mancuso et al. 1997; Peralta et al. 2000). Infine, stimola l'attività fibroblastica, favorendo la deposizione di collagene e l'avvio del processo riparativo a livello tissutale [73].

Attualmente, la tecnica O2/O3 più utilizzata per il trattamento di pazienti affetti da LBP è l'iniezione intramuscolare-paravertebrale. Tuttavia, anche la terapia con O2/O3 intradiscale e intraforaminale è stata proposta e studiata per la gestione complessa del LBP in ambito riabilitativo.

L'utilizzo per via intramuscolare consiste comunemente in un'iniezione nei muscoli paravertebrale della colonna di 20 - 40 ml di O2/O3 a livello dei metameri dell'ernia del disco. Il livello di soglia varia tra 15 e 30 µg/mL, a seconda della capacità antiossidante dell'individuo, che è direttamente correlata all'età avanzata, alla composizione corporea e all'alterazione delle curvature fisiologiche della colonna vertebrale sagittale (Bocci 2006; Migliorini et al 2020).

Un'adeguata diagnosi differenziale è obbligatoria per escludere altre patologie muscolo-scheletriche con una sintomatologia simile (es. sindrome della faccetta lombare, sindrome del piriforme, edema osseo, dolore articolare sacro-iliaco, ecc.).

Va, inoltre, considerato che il dolore può regredire spontaneamente fino al 90% dei pazienti con ernia del disco ad esordio acuto, infatti, una progressione naturale e positiva dell'ernia del disco e la riduzione spontanea del volume dell'ernia nel tempo potrebbero essere fattori confondenti.

Partendo da queste considerazioni, una valutazione di *follow-up* con un'adeguata valutazione delle misure di esito: ad esempio dolore, funzionamento, qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) dovrebbe essere eseguita a tre mesi dalla fine della terapia con O2O3 (Migliorini et al. 2020).

Uno studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco, controllato da terapia simulata condotto da Paoloni et al. nel 2009 su 60 pazienti con LBP acuto dovuto a ernia del disco lombare, ha valutato l'efficacia delle iniezioni intramuscolo-paravertebrali di O2/O3. Una differenza significativa è stata osservata tra i due gruppi nella percentuale di casi che

erano diventati indolori. Gli Autori concludono che in caso di non risposta agli approcci conservativi, le iniezioni di O2/O3 paravertebrali lombari intramuscolari sembrano essere un modo sicuro ed efficace per alleviare il dolore e ridurre la disabilità e l'assunzione di farmaci analgesici nei pazienti con LBP.

Allo stesso modo Apuzzo et al. (2014) hanno valutato l'efficacia della terapia con O2/O3 nella riabilitazione del mal di schiena, confrontando tre gruppi di pazienti affetti da mal di schiena cronico associato ad ernie del disco. I pazienti sono stati sottoposti a tre diversi trattamenti: iniezioni intramuscolo-paravertebrali di O2/O3, rieducazione posturale globale o una combinazione di terapia iniettiva di O2/O3 e riabilitazione. Al termine del protocollo di trattamento, la gravità del dolore (valutata dalla *Visual Analogue Scale*, VAS) era inferiore nei pazienti che eseguivano la terapia con O2/O3 rispetto a quelli sottoposti alla sola rieducazione posturale globale.

Un recente articolo di Özcan et al. [72] ha valutato gli effetti della terapia paravertebrale con O2/O3, (ogni 7 giorni per un totale di 6 iniezioni) in 122 pazienti con LBP. Gli autori hanno riportato un miglioramento statisticamente significativo nei punteggi della scala analogica visiva e dell'indice di disabilità di Oswestry (ODI) al primo mese di follow-up, concludendo che l'O2/O3 paravertebrale è un trattamento affidabile ed efficace nella complessa gestione del LBP correlato alle ernie del disco lombare. Allo stesso modo, Biazzo et al. [73] hanno studiato il ruolo della terapia iniettiva paravertebrale con O2/O3 in 109 pazienti affetti da LBP, dimostrando che il 79% dei pazienti presentava una significativa riduzione del dolore e della disabilità alla schiena, corroborando l'ipotesi che le iniezioni intramuscolari di O2/O3 possano essere considerate una terapia sicura, affidabile ed efficace intervento nella gestione del LBP.

Ad oggi, tre revisioni sistematiche (Magalhaes et al.2011; Costa et al. 2018; Barbosa et al. 2020) hanno studiato gli effetti delle iniezioni percutanee di O2/O3 in pazienti affetti da LBP.

Più in dettaglio, nel 2011, Magalhaes et al. hanno esaminato sistematicamente la letteratura dal 1966 al settembre 2011, concentrandosi sull'efficacia delle iniezioni percutanee di O2/O3 nel LBP a causa di ernie del disco. Nonostante la mancanza di una diagnosi precisa del LBP e l'uso frequente in alcuni studi di agenti terapeutici misti, gli autori hanno concluso che la terapia con O2/O3 sembrava dare risultati positivi e bassi tassi di morbilità quando applicata per via percutanea per il trattamento del LBP cronico.

Costa et al. (2018) hanno condotto una revisione sistematica volta a studiare sia l'efficacia, che la sicurezza della terapia con O2/O3 nei pazienti con LBP con ernia del disco lombare. Come descritto in precedenza, la maggior parte degli studi esaminati era di

scarsa qualità; tuttavia, tutti hanno riportato una consistente riduzione del dolore dopo la terapia con O2/O3 e pochi, per lo più minori, eventi avversi.

Infine, nel 2020, Barbosa et al. hanno eseguito una revisione trasversale utilizzando i database PubMed, LILACS e Scopus, che

mirava ad affrontare l'efficacia e il verificarsi di eventi avversi di O2/O3 nel trattamento del LBP. Gli Autori hanno concluso che l'uso di O2/O3 intramuscolare-paravertebrale nei pazienti con LBP potrebbe essere suggerito come un intervento efficace e sicuro, soprattutto se confrontato con la chirurgia.

In conclusione, la terapia con O2/O3 intramuscolare-paravertebrale sembra essere sicura, affidabile ed efficace per ridurre il dolore nei pazienti affetti da LBP che non rispondono ai farmaci antinfiammatori/analgesici. L'O2/O3 intramuscolare-paravertebrale potrebbe essere considerata una tecnica promettente che potrebbe essere integrata come parte della gestione riabilitativa multidisciplinare di questi pazienti.

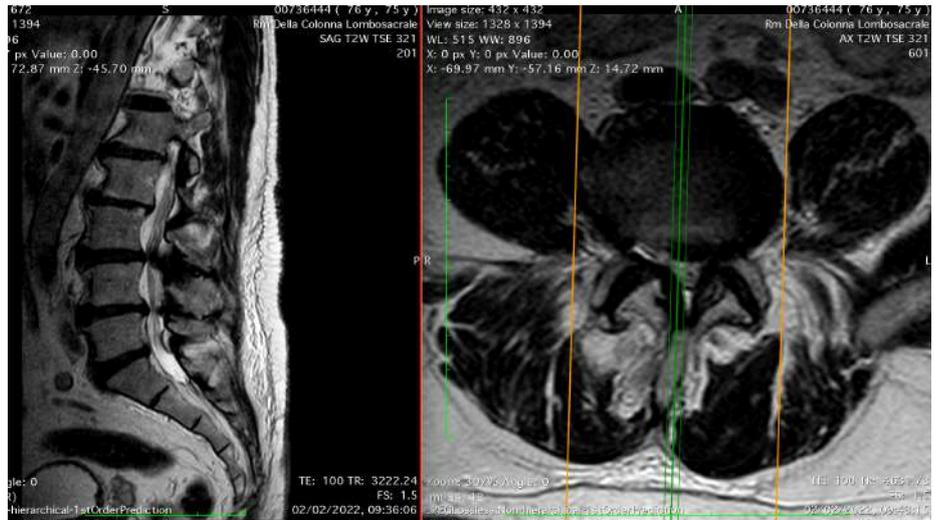


fig. 4 - RMN di paziente con stenosi del canale midollare a livello lombare (L2-L3)

Come abbiamo visto, se per patologie vertebrali, quale l'ernia discale, in letteratura incomincia ad esserci una corposa documentazione, non possiamo dire lo stesso per altri tipi di patologia, quali: stenosi del canale vertebrale; edema dell'osso spongioso. Purtroppo rientrano nell'ambito della lombalgia diverse cause eziopatogenetiche, le quali regiscono in modo diverso al trattamento con O2/O3.

Un lavoro di Bonetti et al. (2020) riporta i risultati del trattamento in 576 pazienti affetti da lombalgia non discogena, che coinvolge il compartimento posteriore del rachide (sindrome delle faccette, spondilolisi, spondilolistesi, sindrome di Bastrup, stenosi del canale vertebrale) .

Da alcuni anni stiamo adottando in modo routinario le infiltrazioni paravertebrali di O2/O3 abbinate alla rieducazione funzionale in palestra e trattamenti manuali nei casi di stenosi del canale vertebrale, come il caso riportato in fig. 4 . Pur non avendo una casistica tale da poter fare delle valutazioni statistiche, la sensazione è che le infiltrazioni paravertebrali, ecoguidate e non, di O2/O3 possono essere di aiuto nel ridurre la sintomatologia. Stiamo

parlando di una patologia che anche se trattata chirurgicamente i risultati non sono sempre eccellenti (Mayer 2001; Zaina et al. 2016).

In letteratura, anche per l'edema osseo vertebrale non sono presenti studi specifici con il trattamento con O₂/O₃. Quando non si ottengono risultati con la terapia manuale, l'esercizio terapeutico, i mezzi fisici campi (magnetici a bassa e ad alta potenza), farmacologici (fosfonati) ricorriamo a infiltrazioni paravertebrali con O₂/O₃. Come per la stenosi anche in questa patologia i risultati sono incoraggianti.

Terapia intradiscale e intraforaminale nel trattamento della lombalgia.

In passato, numerosi studi hanno indagato il ruolo delle applicazioni di ozono intradiscale e intraforaminale in condizioni patologiche del disco spinale. Tuttavia, la necessità di una guida fluoroscopica o tomografica ha limitato la diffusione di questa tecnica nel comune contesto clinico riabilitativo (Masala et al. 2019).

Questo approccio terapeutico consiste in un'iniezione intradiscale di alte concentrazioni di O₂/O₃, volta a ridurre la pressione intradiscale attraverso la lisi dei glicosaminoglicani, la riduzione dei proteoglicani e la disidratazione del disco (Ozcan et al. 2018).

Niu et al. (2018) hanno studiato l'effetto terapeutico di basse, medie e alte concentrazioni di O₂/O₃ intradiscali sull'ernia del disco lombare indotta da trauma. Hanno arruolato 80 pazienti e li hanno divisi in un gruppo di controllo e il restante in 3 gruppi con concentrazione di ozono differente (basso 20 µg/mL), medio (40 µg/mL) e alto (60 µg/mL). Gli Autori hanno utilizzato una TAC e un test di immunoassorbimento enzimatico (ELISA) per rilevare i livelli sierici di IL-6, attività SOD, livelli di IgM e IgG al momento del ricovero e a 6 e 12 mesi dopo il *follow-up*. Tutti i pazienti hanno mostrato una riduzione del volume del disco al follow-up a 6 e 12 mesi. Inoltre, lo studio ha dimostrato che una concentrazione di O₂/O₃ di 40 µg/mL forniva l'efficacia ottimale del trattamento antinfiammatorio, mentre basse concentrazioni di O₂/O₃ (20 µg/mL e 40 µg/mL) riducevano le concentrazioni sieriche di IL-6, IgG e IgM, mostrando rilevanti effetti antinfiammatori. Al contrario, alte concentrazioni di O₂/O₃ (60 µg/mL) hanno aumentato l'espressione sierica di IL-6, IgG, IgM, esacerbando il dolore e gli effetti proinfiammatori in questi pazienti.

Un differente lavoro (Elawamy et al. 2018) non riscontra differenze nei risultati tra l'utilizzo di miscela tra 30 e 40 µg/mL nelle inoculazioni intradiscali.

In uno studio osservazionale su 2200 partecipanti, Muto et al. [2004] hanno valutato la sicurezza e l'efficacia dell'iniezione intradiscale e intraforaminale di O₂/O₃ in pazienti con

LBP o sciatica a causa di un'ernia del disco. Gli Autori non hanno registrato complicanze neurologiche o infettive, mentre hanno osservato una percentuale di successo significativa nell'80% dei pazienti al *follow-up* a breve termine (sei mesi). I dati ottenuti hanno suggerito un tasso di risposta più basso nei pazienti affetti da ernia del disco calcificata, stenosi del canale spinale, ernia del disco ricorrente o piccola ernia del disco discendente del recesso laterale.

La gestione conservativa del LBP è stata studiata a fondo da Bonetti e colleghi (2005), i quali hanno eseguito un ampio RCT che ha coinvolto 306 pazienti valutando l'efficacia dell'infiltrazione di ozono intraforaminale rispetto alle infiltrazioni di steroidi peri-radicolari. Differenze significative in termini di sollievo dal dolore sono state trovate tra i gruppi di pazienti con malattie del disco, suggerendo gli effetti positivi dell'ozono.

Nel 2014 Dall'Olio et al. riportano degli ottimi risultati, mediante trattamento con O2/O3 intradiscale anche in patologia discale con deficit muscolari.

Nelle infiltrazioni intradiscali si usano, rispetto alla paravertebrale, volumi minori e concentrazioni maggiori.

Elawamy e colleghi (2018) hanno valutato gli effetti delle iniezioni intradiscale di O2/O3 in 60 pazienti con dolore radicolare alle gambe e LBP, confrontando diverse dosi della miscela. In particolare il trattamento proposto era composto da 10 mL con concentrazione di 40 µg/mL O3 rispetto a 30 µg/mL O3. Sebbene gli autori non abbiano sottolineato differenze significative tra i gruppi, i dati hanno mostrato un miglioramento significativo sia del dolore che degli esiti funzionali dopo una singola iniezione intradiscale di O2/O3 in tutti i gruppi di studio. Pertanto, gli autori hanno concluso che l'iniezione intradiscale potrebbe essere considerata una manovra molto preziosa per migliorare il dolore e l'ernia del disco.

Un RCT del 2020 (Ercalik e Kilic) in doppio cieco ha valutato gli effetti di una singola iniezione intradiscale di 5 mL di miscela di O2/O3 contenente 40 µg/mL di O3, con o senza iniezione intraforaminale di 8 mg di desametasone e 1 mL dello 0,05% di bupivacaina. Gli Autori hanno riscontrato, dopo la procedura mini-invasiva, un miglioramento significativo in entrambi i gruppi, senza differenze significative tra i gruppi, in termini di: dolore, disabilità e HRQoL

In conclusione, la letteratura disponibile ha riportato un elevato profilo di sicurezza della somministrazione intradiscale e intraforaminale di ossigeno-ozono. Sebbene la necessità di una guida fluoroscopica o tomografica possa limitare la fattibilità di questo trattamento nel contesto riabilitativo comune, sono stati riportati effetti positivi rispetto ad altre terapie come l'iniezione intraforaminale di steroidi.

Infine, gli effetti benefici del trattamento potrebbero essere correlati alle dimensioni e alla localizzazione dell'ernia del disco, alle caratteristiche dei pazienti, al volume e alla

concentrazione di O2/O3. Pertanto, ulteriori ricerche dovrebbero concentrarsi sulla valutazione dell'approccio migliore per migliorare l'efficacia del trattamento.

Ossigeno-ozono terapia nel trattamento delle problematiche cervicali

Il dolore cervicale è molto complesso, comunemente dovuto, nel paziente adulto, a delle barre disco-artrosiche, una condizione degenerativa cronica che induce alterazioni delle ossa, dei dischi intervertebrali e/o delle articolazioni collegate al collo.

L'artrosi cervicale potrebbe indurre un progressivo deterioramento del funzionamento e disabilità e gli approcci conservativi, incluso l'esercizio riabilitativo, sono gli interventi terapeutici più raccomandati (Wilhelm et al. 2020).

Tra il *pool* di interventi conservativi o mini invasivi, la terapia con O2/O3 è ampiamente utilizzata nella pratica clinica comune nei pazienti con dolore cervicale, anche se, ci sono ancora poche prove a sostegno della sua efficacia. Bisogna sempre ricordarsi che se non ci sono delle prove sull'efficacia non vuol dire che non è efficace.

Raeissadat et al. (2018) hanno valutato in primo luogo il ruolo dell'iniezione paravertebrale di O2/O3 in 72 pazienti affetti da dolore cervicale cronico aspecifico di durata superiore a tre mesi, con *trigger point* attivi nei muscoli trapezi superiori, nonostante i trattamenti conservativi. In questo studio in singolo cieco, hanno confrontato la terapia con O2/O3 con altri due interventi comunemente usati nella pratica clinica: 2 cc di lidocaina al 2% iniettati nei punti *trigger* del trapezio e *dry needling*, rispettivamente. Tutti e tre questi interventi sono risultati significativamente efficaci in termini di riduzione della VAS e aumento della soglia di pressione del dolore dopo un *follow-up* di quattro settimane. Il trattamento con O2/O3 e lidocaina, tuttavia, ha mostrato risultati superiori, sebbene non statisticamente diversi, rispetto al gruppo del *dry needling*.

Uno studio retrospettivo, inoltre, condotto da Lin e colleghi (2018) ha valutato l'efficacia delle iniezioni percutanee di O2/O3 sotto guida ecografica attorno ai gangli della radice cervicale dorsale in pazienti affetti da dolore cervicale dovuto allo zoster. Gli Autori hanno trattato 30 soggetti e riportano dei miglioramenti nel dolore e nella funzione neurologica durante un periodo da uno a tre mesi di *follow-up*.

Un recente studio, infine, condotto da Martinelli et al. (2020), ha valutato la sicurezza e l'efficacia delle iniezioni intramuscolo-paravertebrali di O2/O3 in 168 pazienti affetti da dolore cervicobrachiale. I partecipanti allo studio hanno ricevuto 12 iniezioni intramuscolari cervicali di una miscela di O2/O3 (5 ml) con una concentrazione di O3 di 16 µg/mL una volta alla settimana, mostrando una significativa riduzione del dolore ($p < 0,001$) ad un *follow up* durato fino a 5 anni.

Anche per il rachide cervicale è possibile la discolisi con O2/O3 (Beyaz et al. 2018). Un recentissimo lavoro (Ghatge et al. 2022) riporta un buon risultato del trattamento in 246 pazienti con cervicobrachialgia, confermando i risultati di un precedente lavoro (Alexandre et al. 2005).

Bisogna sottolineare che la metodica di discolisi cervicale, rispetto alla rispettiva lombare, presenta maggiori complicanze (Andrés-Cano et al 2016; Yang et al. 2018).

In conclusione, nonostante i pochi articoli in letteratura che affrontano questo problema, le iniezioni intramuscolo-paravertebrali di O2/O3 potrebbero essere considerate un promettente approccio conservativo nei pazienti affetti da dolore cervicale, sebbene i dati sulla sicurezza siano carenti. È obbligatorio che ulteriori studi prospettici indaghino meglio il ruolo dell'O2/O3 nella riduzione del dolore e della disabilità correlata al dolore nei pazienti affetti da dolore cervicale, con particolare attenzione al profilo di sicurezza di questo approccio.

Conclusioni

Con questa rassegna completa abbiamo descritto lo stato dell'arte sui meccanismi di azione, sicurezza ed efficacia della terapia con O2/O3 nella complessa gestione dei disturbi muscolo-scheletrici nel campo della riabilitazione delle vertebropatie. Come descritto in precedenza, i disturbi muscoloscheletrici comprendono diverse condizioni patologiche caratterizzate da una prevalenza e un carico consistenti in termini di costi sanitari e disabilità residua.

In questo scenario, la terapia con O2/O3 potrebbe essere considerata un promettente intervento conservativo e mini-invasivo con un ruolo attivo, sia da solo che in combinazione con altri trattamenti, al fine di ridurre il dolore e migliorare il funzionamento nei pazienti affetti da disturbi muscolo-scheletrici.

Attualmente, l'efficacia e la sicurezza della terapia con O2/O3 sono state studiate principalmente nella patologia lombare, come riportato da diversi studi. Tuttavia, fino ad ora, mancano ancora prove sull'impatto della terapia con O2/O3 in altre malattie muscoloscheletriche.

Bibliografia

Alexandre A, Corò L, Azuelos A, Buric J, Salgado H, Murga M, Marin F, Giocoli H. Intradiscal injection of oxygen-ozone gas mixture for the treatment of cervical disc herniations. *Acta Neurochir Suppl.* 2005;92:79-82.

Alexandre A, Zalaffi A. Electromyographic analysis of the results given by lumbar discal herniation treatment with intradiscal oxygen-ozone gas mixture injection. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents* 2020, 34, 57–61.

Andrés-Cano P, Vela T, Cano C, García G, Vera JC, Andrés-García JA. Cervical Spondylodiscitis After Oxygen-Ozone Therapy for Treatment of a Cervical Disc Herniation: a Case Report and Review of the Literature. *HSS J.* 2016 Oct;12(3):278-283.

- Apuzzo D, Giotti C, Pasqualetti P, Ferrazza P, Soldati P, Zucco GM. An observational retrospective/horizontal study to compare oxygen-ozone therapy and/or global postural re-education in complicated chronic low back pain. *Funct. Neurol.* 2014, 29, 31–39.
- Babaei-Ghazani A, Fadavi HR, Eftekharsadat B, Ebadi S, Ahadi T, Ghazaei F, Khabbaz MS. A randomized control trial of comparing ultrasound-guided ozone (O₂-O₃) vs. corticosteroid injection in patients with shoulder impingement. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2019, 98, 1018–1025.
- Barbara C, Simonetti L, Giatti S, Leonardi M. Trattamento percutaneo dell'ernia discale con iniezione intradiscale di miscela di ozono. Risultati preliminari. *Riv Neuroradiol.* 1999;12(4 suppl): 39.
- Barbosa DC, Ângelos JS, Macena GM, Magalhães FN, Fonoff ET. Effects of ozone on the pain and disability in patients with failed back surgery syndrome. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2017, 63, 355–360.
- Beyaz SG, Sayhan H. Six-Month Results of Cervical Intradiscal Oxygen-Ozone Mixture Therapy on Patients with Neck Pain: Preliminary Findings. *Pain Physician.* 2018 Jul;21(4):E449-E456.
- Bhatia A, Munk P, Lee D, Elias G, Murphy K. Percutaneous Ozone Treatment for Herniated Lumbar Discs: 1-Year Follow-up of a Multicenter Pilot Study of a Handheld Disposable Ozone-Generating Device. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2019, 30, 752–760.
- Biazzo A, Corriero AS, Confalonieri N. Intramuscular oxygen-ozone therapy in the treatment of low back pain. *Acta Biomed.* 2018, 89, 41–46.
- Bocci A, Zanardi I, Travagli V. Ozone acting on human blood yields a hormetic dose-response relationship. *J. Transl. Med.* 2011, 9, 66
- Bocci V, Aldinucci C. Biochemical modifications induced in human blood by oxygenation-ozonation. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2006, 20, 133–138
- 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, 646–682.
- Bocci VA, Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Arch. Med. Res.* 2006, 37, 425–435.
- Bonetti M, Fontana A, Cotticelli B, Volta GD, Guindani M, Leonardi M. Intraforaminal O₂-O₃ versus periradicular steroidal infiltrations in lower back pain: Randomized controlled study. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2005, 26, 996–1000.
- Bonetti M, Zambello A, Princiotta C, Pellicanò G, Della Gatta L, Muto M. Non-discogenic low back pain treated with oxygen-ozone: outcome in selected applications. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020 Jul-Aug;34(4 Suppl. 1):21-30.
- Clavo B, Perez JL, Lopez L, Suárez G, Lloret M, Rodríguez V, Macías D, Santana M, Morera J, Fiuza D. Effect of ozone therapy on muscle oxygenation. *J. Altern. Complement. Med.* 2003, 9, 251–256.
- Dal Fior S, Gaido C, Carnino I, Gamna F, Busso C, Massazza G, Minetto MA. Clinical predictors of response to ozone therapy for treatment of discogenic and non-discogenic low back pain. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents* 2020, 34, 1223–1228.

Dall'Olio M, Princiotta C, Cirillo L, Budai C, de Santis F, Bartolini S, Serchi E, Leonardi M. Oxygen-Ozone Therapy for Herniated Lumbar Disc in Patients with Subacute Partial Motor Weakness Due to Nerve Root Compression. *Interv Neuroradiol.* 2014;20:547-554.

de Sire A, Agostini F, Lippi L, et al. Oxygen-Ozone Therapy in the Rehabilitation Field: State of the Art on Mechanisms of Action, Safety and Effectiveness in Patients with Musculoskeletal Disorders. *Biomolecules.* 2021;11(3):356. Published 2021 Feb 26. doi:10.3390/biom11030356

De Sire A, Baricich A, Minetto MA, Cisari C, Invernizzi M. Low back pain related to a sacral insufficiency fracture: Role of paravertebral oxygen-ozone therapy in a paradigmatic case of nociplastic pain. *Funct. Neurol.* 2019, 34, 119–122.

De Sire A, Stagno D, Minetto MA, Cisari C, Baricich A, Invernizzi M. Long-term effects of intra-articular oxygen-ozone therapy versus hyaluronic acid in older people affected by knee osteoarthritis: A randomized single-blind extension study. *J. Back Musculoskelet. Rehabil.* 2020, 33, 347–354.

Elawamy A, Kamel EZ, Hassanien M, Wahba OM, Amin SE. Implication of Two Different Doses of Intradiscal Ozone-Oxygen Injection upon the Pain Alleviation in Patients with Low Back Pain: A Randomized, Single-Blind Study. *Pain Physician.* 2018 Jan;21(1):E25-E31.

Elvis AM, Ekta JS. Ozone therapy: A clinical review. *J. Nat. Sci. Biol. Med.* 2011, 2, 66–70.

Ghatge SB, Shah RP, Surya N, Sankhala S, Unadkat CJ, Khan GM, Modi DB. Ozone disc nucleolysis in cervical intervertebral disc herniation: A nonrandomized prospective analysis in 246 patients. *J Craniovertebr Junction Spine.* 2022 Apr-Jun;13(2):114-120.

Herrera-Peco I, Santillan-Garcia A, Cuesta-Lozano D, Pastor-Ramon E, García-Puente M, Aguirre O, Moran JM. Critical appraisal of the systematic review and meta-analysis of intra-articular ozone therapy efficiency to attenuate pain in knee osteoarthritis. *Complement. Ther. Med.* 2020, 54, 102244.

Latini E, Curci ER, Massimiani A, Nusca SM, Santoboni F, Trischitta D, Vetrano M, Vulpiani MC. Ultrasonography for oxygen-ozone therapy in musculoskeletal diseases. *Med. Gas Res.* 2019, 9, 18–23.

Lin SY, Zhang S Z, An JX, Qian XY, Gao XY, Wang Y, Zhao WX, Eastwood D, Cope DK, Williams JP. The effect of ultrasound-guided percutaneous ozone injection around cervical dorsal root ganglion in zoster-associated pain: A retrospective study. *J. Pain Res.* 2018, 11, 2179–2188.

Mancuso C, Pistritto G, Tringali G, Grossman A, Preziosi P, Navarra P. Evidence that carbon monoxide stimulates prostaglandin endoperoxide synthase activity in rat hypothalamic explants and in primary cultures of rat hypothalamic astrocytes. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1997, 45, 294–300.

Martinelli M, Giovannangeli F, Venditto T, Travagli V. The use of oxygen ozone therapy in the treatment of cervicobrachial pain: Case series study. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents* 2020, 34, 47–55.

Martínez-Sánchez G, Sabah F. Madrid Declaration on Ozone Therapy. Madrid: International Scientific Committee of Ozone Therapy; Aepromo: Madrid, Spain, 2015; Volume 50.

Masala S, Salimei F, Lacchè A, Marcia S, Massari, F. Overview on Percutaneous Therapies of Disc Diseases. *Medicina* 2019, 55, 471

Mayer HM. Diskogener Rückenschmerz und degenerative Spinalstenose - Wie sinnvoll sind operative Verfahren? [Discogenic low back pain and degenerative lumbar spinal stenosis - how appropriate is surgical treatment?]. *Schmerz*. 2001 Dec;15(6):484-91.

Migliorini F, Maffulli N, Eschweiler J, Bestch M, Tingart M, Baroncini A. Ozone injection therapy for intervertebral disc herniation. *Br. Med. Bull.* 2020, 136, 88–106.

Moreno-Fernández A, Macías-García L, Valverde-Moreno R, Ortiz T, Fernández-Rodríguez, A, Moliní-Estrada A, De- Miguel M. Autohemotherapy with ozone as a possible effective treatment for Fibromyalgia. *Acta Reumatol. Port.* 2019, 44, 244–249.

Niu T, Lv C, Yi G, Tang H, Gong C, Niu S. Therapeutic Effect of Medical Ozone on Lumbar Disc Herniation. *Med. Sci. Monit.* 2018, 24, 1962–1969.

Orakdogan M, Uslu S, Emon ST, Somay H, Meric ZC, Hakan T. The effect of ozone therapy on experimental vasospasm in the rat femoral artery. *Turk. Neurosurg.* 2016, 26, 860–865.

Ozcan S, Muz A, Yildiz Altun A, Onal SA. Intradiscal ozone therapy for lumbar disc herniation. *Cell. Mol. Biol.* 2018, 64, 52–55.

Özcan, Ç, Polat Ö, Çelik H, Uçar BY. The Effect of Paravertebral Ozone Injection in the Treatment of Low Back Pain. *Pain Pract.* 2019, 19, 821–825.

Paoloni M, Di Sante L, Cacchio A, Apuzzo D, Marotta S, Razzano M, Franzini M, Santilli V. Intramuscular oxygen-ozone therapy in the treatment of acute back pain with lumbar disc herniation: A multicenter, randomized, double-blind, clinical trial of active and simulated lumbar paravertebral injection. *Spine* 2009, 34, 1337–1344 .

Peralta C, Xaus , Bartrons R, Leon OS, Gelpi E, Roselló-Catafau J. Effect of ozone treatment on reactive oxygen species and adenosine production during hepatic ischemia-reperfusion. *Free Radic. Res.* 2000, 33, 595–605.

Raeissadat SA, Rayegani SM, Sadeghi F, Rahimi-Dehgolan S. Comparison of ozone and lidocaine injection efficacy vs. dry needling in myofascial pain syndrome patients. *J. Pain Res.* 2018, 11, 1273–1279.

Sagai M, Bocci V. Mechanisms of Action Involved in Ozone Therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? *Med. Gas Res.* 2011, 1, 29.

Seyam O, Smith NL, Reid I, Gandhi J, Jiang W, Khan SA. Clinical utility of ozone therapy for musculoskeletal disorders. *Med. Gas. Res.* 2018, 8, 103–110.

Smith NL, Wilson AL, Gandhi J, Vatsia S, Khan SA. Ozone therapy: An overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. *Med. Gas Res.* 2017, 7, 212–219.

Stoker G. The Surgical Uses of Ozone. *Lancet* 1916, 188, 712.

Travagli V, Zanardi I, Silvietti A, Bocci V. A physicochemical investigation on the effects of ozone on blood. *Int. J. Biol. Macromol.* 2007, 41, 504–511.

Ulusoy GR, Bilge A, Öztürk Ö. Comparison of corticosteroid injection and ozone injection for relief of pain in chronic lateral epicondylitis. *Acta Orthop. Belg.* 2019, 85, 317–324.



RICERCA FORMAZIONE TRATTAMENTO PATOLOGIA VERTEBRALE

Wilhelm MP, Donaldson M, Griswold D, Learman KE, Garcia AN, Learman SM, Cleland JA. The Effects of Exercise Dosage on Neck-Related Pain and Disability: A Systematic Review with Meta-analysis. *J. Orthop. Sports Phys. Ther.* 2020, 50, 607–621.

Yang CS, Zhang LJ, Sun ZH, Yang L, Shi FD. Acute prevertebral abscess secondary to intradiscal oxygen-ozone chemonucleolysis for treatment of a cervical disc herniation. *J Int Med Res.* 2018 Jun;46(6):2461-2465.

Zaina F, Tomkins-Lane C, Carragee E, Negrini S. Surgical versus non-surgical treatment for lumbar spinal stenosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jan 29;2016(1):CD010264.