

## **Proposta Progetto:**

# **Efficacia dell'acqua ozonizzata nel trattamento di mucositi orali in pazienti in terapia oncologica**

## **1. RAZIONALE DELLO STUDIO**

### **1.1 Mucosite orale**

La mucosite orale (Oral Mucositis – OM) è un comune ed invalidante effetto collaterale di chemio-radioterapia e trapianto di midollo osseo (TMO). Le mucositi orali comportano una severa compromissione delle condizioni generali del paziente, non solo influenzando pesantemente la capacità di alimentarsi (soprattutto a causa di disfagia, disgeusia e rischio emorragico) ma anche ponendo a serio rischio la sopravvivenza stessa, per il rischio di infezioni secondarie, polmoniti ab ingestis e sepsi. Secondo quanto riportato in letteratura l'incidenza di OM di vario grado varia tra il 47 e il 100%, con un'incidenza media che si assesta attorno all'80%. La mucosite orale è caratterizzata clinicamente dall'insorgenza di sintomatologia dolorosa, bruciore orale accompagnato o meno da eritema diffuso, fino ad evolvere in un quadro ulcerativo. Spesso si tratta di una condizione estremamente dolorosa e debilitante, che causa difficoltà nell'assunzione di cibo, disfagia, difficoltà nel parlare e impone modifiche del regime alimentare. Il quadro infiammatorio e il danno epiteliale innescati dalla mucosite orale la rendono, inoltre, un'importante causa diretta delle alterazioni della sensibilità gustativa che si manifestano in concomitanza delle terapie anti-neoplastiche. L'OM impone l'assunzione di antidolorifici e antibiotici per far fronte all'aumentato rischio di sovrainfezioni ed è, inoltre, spesso causa di modifiche e ritardi del protocollo terapeutico e di un aumento dei costi e dei giorni di ospedalizzazione. I primi segni clinici di mucosite radio e chemio-indotta possono insorgere a partire da 4-5 giorni dopo l'inizio della chemioterapia o dopo una dose radiante cumulativa di 10 Gy. La fase acuta persiste circa 21 giorni dopo l'ultima infusione di chemioterapici o dopo la fine della radioterapia andando poi progressivamente incontro a risoluzione spontanea nell'arco di circa 10 giorni. In assenza di misure efficaci nel prevenire l'insorgenza di OM, l'approccio è generalmente di tipo palliativo e si concentra primariamente nella riduzione dei fattori che possono avere un'azione traumatica o infiammatoria sulla

mucosa, nel limitare i giorni e i costi di ospedalizzazione e nel miglioramento della qualità di vita. Durante e dopo la chemioterapia dovrebbero essere messi in atto protocolli efficaci per il mantenimento della salute orale, motivando i pazienti a mantenere un livello appropriato di igiene orale al fine di minimizzare il rischio di sviluppare lesioni cariose, infezioni locali, emorragie e OM.. La gestione delle OM chemio e radio-indotte rappresenta ancora una sfida dal punto di vista preventivo e terapeutico. La possibilità e la prospettiva di utilizzare terapie non farmacologiche validate, efficaci, non invasive e prive di effetti collaterali, rappresenterebbe un'importante passo avanti nell'ambito delle terapie di supporto per i pazienti in terapia anti-neoplastica. In tale intento, ben si colloca la proposta di utilizzare l'ozonoterapia per trattare le mucositi.

## **1.2. Ozonoterapia**

L'efficacia dell'ozonoterapia nelle mucositi radio e chemio-indotte dipende dai suoi effetti biologici, immunitari ed emodinamici. L'ozono ha infatti una riconosciuta azione disinfettante, anti-batterica, anti-fungina e viricida. Ha un'azione immuno-stimolante sia sulla componente cellulare che su quella umorale. Promuove la proliferazione delle cellule immunocompetenti, la sintesi delle immunoglobuline e di sostanze biologicamente attive quali interleuchine, leucotrieni e prostaglandine, utili per ridurre l'infiammazione e per stimolare la guarigione delle ferite. L'ozono ha inoltre un ruolo chiave nella regolazione dei processi ossido-riduttivi ed esplica quindi un'azione anti-ossidante diretta. Infine, l'applicazione topica di ozono migliora le proprietà reologiche del sangue, attivando la glicolisi a livello degli eritrociti e migliorando la perfusione periferica di ossigeno. Le applicazioni topiche di prodotti a base di ozono, in forma gassosa o nella formulazione in acqua ozonizzata, possono avere un effetto terapeutico, non solo riducendo la sintomatologia dolorosa, ma anche la durata delle lesioni.

L'ozonoterapia si è dimostrata particolarmente efficace nel trattamento di lesioni erosive o ulcerative del cavo orale, di origine traumatica, infettiva o infiammatoria. Nonostante sia applicata in diversi campi della medicina con effetti benefici ormai comprovati e nonostante la nostra iniziale esperienza clinica con ozono in forma gassosa nei pazienti oncologici ci abbia dato risultati confortanti, non ci sono ancora studi in letteratura che ne abbiano comprovato l'efficacia nel trattamento delle mucositi orali e che in particolare abbiano messo a punti protocolli clinici mirati.

L'utilizzo della formulazione in acqua ozonizzata risolve il problema della possibile dispersione del gas con conseguente riduzione dell'efficacia locale e dei possibili effetti tossici dovuti all'inalazione (sebbene si tratti di un rischio teorico, considerate le bassissime concentrazioni utilizzate nella pratica clinica). **Inoltre, l'acqua risulta più versatile perché arriva meglio a tutta la mucosa orale e consente anche l'esecuzione di gargarismi nei pazienti con mucosite diffusa e localizzata anche nel primo tratto faringeo.** Per questo studio, verrà utilizzato un dispositivo generatore di acqua ozonizzata (gorgogliatore OZO2PLUS – Alnitec s.r.l , Cremosano (CR), Italia)

## **2) OBIETTIVI DELLO STUDIO**

Obiettivo primario di questo studio è valutare l'efficacia clinica dell'ozonoterapia nella formulazione in acqua ozonizzata nel trattamento delle mucositi orali chemio e radio-indotte, in termini di durata della mucosite (in giorni), dolore, grado e severità dell'OM, Indice di Efficacia clinica del trattamento.

### **3) DISEGNO DELLO STUDIO**

Studio clinico prospettico randomizzato controllato, monocentrico

### **4) PROCEDURE DELLO STUDIO**

Dopo la firma del consenso informato scritto, per ogni paziente verrà registrato: età, sesso, tipo di patologia, protocollo terapeutico. Verranno inoltre registrate le altre terapie farmacologiche in atto (antivirali, antimicotici, antibiotici, oppiacei, immunosoppressori, altre terapie di supporto), conta dei neutrofili, il decorso clinico della mucosite orale.

I pazienti verranno poi divisi in modo randomizzato in due gruppi:

- Gruppo A: sarà trattato con sciacqui della durata di 1 minuto con acqua ozonizzata OZO2PLUS con gorgogliatore ½ L – Alnitec s.r.l , Cremosano (CR), Italia) con rapporto acqua bidistillata : ozono = 2 : 3, ripetuti per 4 volte. (scheda tecnica in allegato) per 6 giorni consecutivi a partire dall'esordio della mucosite
- Gruppo B: sarà trattato con placebo (sciacqui della durata di 1 minuto a base di acqua bidistillata)

In entrambi i gruppi si applicherà il protocollo clinico standard per la gestione delle mucositi orali con gel-barriera a base di acido ialuronico e aminoacidi con proprietà riepitelizzanti.

In entrambi i casi il trattamento sarà erogato per 6 giorni consecutivi a partire dall'esordio della mucosite.

I parametri utilizzati per la valutazione del decorso clinico dell'OM saranno i seguenti:

- Durata della mucosite (numero di giorni trascorsi dall'esordio alla risoluzione)
- VAS 0-10 per il grado di dolore
- Scala WHO e scala OMAS (16) per il grado di severità della mucosite
- Indice di Efficacia del trattamento (Efficacy Index – E.I.)
- 

Verranno inoltre registrate le altre terapie farmacologiche in atto (antivirali, antimicotici, antibiotici, immunosoppressori, oppiacei e altre terapie di supporto), conta dei neutrofili.

I dati verranno raccolti ai seguenti tempi T:

- T0: all'esordio della mucosite
- T1: al quarto giorno dall'esordio della mucosite (fine del trattamento)

- T2: al decimo giorno dall'esordio della mucosite

## **5) OUTCOMES**

### **Outcome primario**

Durata media della mucosite misurata in giorni. Si valuterà la differenza della durata media tra i due gruppi di trattamento.

### **Outcomes secondari**

Per valutare il decorso clinico della mucosite orale in relazione al trattamento si prenderanno in considerazione anche il grado di dolore (scala VAS), il grado severità dell'OM secondo la scala WHO e OMAS (Oral Mucositis Assessement Scale) e l'Indice di Efficacia clinica del trattamento (E.I.)

## **6) ANALISI E METODI STATISTICI**

I dati ottenuti verranno registrati su un foglio di lavoro Excel. Verrà effettuata un'analisi statistica di tipo descrittivo per quanto riguarda i dati relativi ai pazienti arruolati e alle variabili prese in esame. Per valutare l'outcome primario, ovvero confrontare la durata media della mucosite tra i due gruppi si utilizzerà il test T di Student o il test U di Mann-Whitney dopo aver verificato la distribuzione dei dati con il test di Kolmogorov-Smirnov. Per confrontare la differenza dei valori medi dei punteggi VAS, OMAS e E.I. tra i vari tempi T all'interno dello stesso gruppo verrà utilizzato il test di Wilcoxon per variabili dipendenti, mentre per confrontare gli stessi parametri tra i due gruppi, si utilizzerà il test U di Mann-Whitney per variabili indipendenti. I risultati si considereranno statisticamente significativi per un p-value < 0.05

## **7) RISULTATI ATTESI E DIMENSIONE DEL CAMPIONE**

Secondo la letteratura corrente la mucosite ha una durata media di circa 15 giorni. Nel gruppo trattato con ozonoterapia ci si aspetta che si verifichi una risoluzione della mucosite (grado WHO=0) in 6/8 giorni. Per un errore alfa del 5% e una potenza dello studio dell'80%, il numero utile di pazienti previsto da coinvolgere nello studio è di 20 per ognuno dei due gruppi di studio. Considerando un tasso di drop-out del 10%, si ritiene utile incrementare il numero di pazienti a 22 pazienti per gruppo, per un totale di 44 pazienti.

## **8) DURATA DELLO STUDIO**

Lo studio avrà una durata complessiva prevista di 24 mesi.