



Trattamento complementare / sperimentale della Fibromialgia con Ozono Terapia.

Autore: Dott. Gregorio Martínez-Sánchez, Pharm. D., Ph.D. Consulente Scientifico di AFI OdV.

AVVERTENZA

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

Tutte le pubblicazioni tecniche di AFI OdV o sotto il nome di AFI OdV, 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'AFI OdV e altri alla data della loro pubblicazione.

Mentre AFI OdV 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 AFI ODV 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 AFI ODV.

AFI OdV 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 AFI ODV, fatte da qualsiasi persona o ente (compresi i membri dell'AFI ODV) e quindi AFI ODV declina espressamente qualsiasi responsabilità.

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

Abbreviazioni:

ACR, American College of Rheumatology; AFI, Associazione Fibromialgia Italia; FAS, Fibromyalgia Assessment Status; FM, fibromialgia; IT-FIQR; versione italiana di Fibromyalgia Impact Questionnaire; MAH, grande autoemoterapia; MiAH, piccola autoemoterapia; O₂/O₃, Ossigeno-Ozonoterapia; RIO₃, Ozonoterapia retale; SF, sindrome della fibromialgia; SSS, Symptom Severity Score; TP, tender points; WPI, Widespread Pain Index;

Indice

1. Precedenti.....	2
2. Diagnostico e Criteri di trattamento.....	2
2.1 Criterio diagnostico.....	2
2.2 Criterio di inclusione.....	5
2.3 Criterio di esclusione.....	5
3. Protocollo generale per il trattamento con ozono.....	6
Allegato I. Fibromyalgia Impact Questionnaire (IT-FIQR).....	8
Allegato II. Fibromyalgia Assessment Status (FAS).....	10
Allegato III. Widespread Pain Index (WPI).....	11
Allegato IV. Symptom Severity Score (SSS).....	12
Allegato V. Consenso informato al trattamento con O ₃	13
Allegato VI. Consenso al trattamento dei dati personali.....	14
Allegato VII. Modulo Richiesta Esame.....	15
Allegato VIII. Modulo Follow-up.....	16
Riferimenti.....	17



1. Precedenti

La fibromialgia (FM) rappresenta una patologia ad eziologia non ancora definita causate probabilmente da una alterazione dei sistemi immunologico ed ormonale e da alterazioni psicologiche, traumi fisici o infezioni virali. A causa dell'insuccesso delle terapie tradizionali, è stata recentemente posta l'attenzione sui fattori fisici e mentali anche se oramai sembra accertato che la patologia non è causata solo da condizioni psicologiche. Nel paziente con FM si hanno riscontrato disturbi neuroendocrini, alterazioni metaboliche e la comparsa del dolore nociplastico.¹

Le molteplici attivazioni biologiche innescate dalla Ossigeno-Ozonoterapia (O₂/O₃) eseguita con il metodo della grande autoemoterapia (MAH), la piccola autoemoterapia (MiAH), la ozonoterapia retale (RIO₃) e l'infiltrazione con ozono su punti critici di dolore sembrano idonee per correggere l'ipossia muscolare, l'alterazione immunologica, il dolore e lo stress ossidativo cronico presente in tali affezioni. Inoltre, l'induzione del senso di benessere può effettivamente combattere il grave affaticamento di molti pazienti.

Tuttavia la medicina ufficiale rifiuta tale approccio metodologico. Una buona ragione è la mancanza di dati clinici, anche se al meno una decina di studi pubblicati indicano i benefici del O₂/O₃ nei pazienti con fibromialgia.²⁻¹¹

Questa proposta di linea guida "Trattamento complementare / sperimentale della Fibromialgia con Ozono Terapia" riassume la esperienza clinica precedente e propone un protocollo clinico su questa base, che dovrà essere personalizzato dal medico curante. Inoltre, si propongono scale di valutazioni, non solo per evidenziare l'andamento della terapia nel singolo paziente, ma anche per incoraggiare ai medici a pubblicare i risultati clinici della sua propria esperienza con i pazienti affetti da FM.

2. Diagnostico e Criteri di trattamento

2.1 Criterio Diagnostico

La sindrome della fibromialgia (SF) è caratterizzata da dolore muscolo-scheletrico diffuso associato a diversi e spesso molteplici sintomi somatici, e sul riscontro obiettivo di specifici punti dolorabili denominati tender points (TP) e/o di iperalgesia. Attualmente, non disponiamo di esami di laboratorio e/o strumentali che ci permettano di confermare la diagnosi di SF nella pratica clinica quotidiana. I sintomi riferiti, inoltre, sono comuni ad altre patologie reumatologiche e non reumatologiche, complicando ulteriormente l'iter diagnostico.

La diagnosi di SF fino al 2010 era basata essenzialmente sui criteri dell'American College of Rheumatology (ACR) del 1990¹² che prevedono la presenza di dolore muscoloscheletrico diffuso (cioè che interessa entrambi i lati del corpo sia nella parte superiore che inferiore e che coinvolge tutta la colonna vertebrale) da almeno 3 mesi associato al riscontro di aree dolorabili alla digitopressione, TP (almeno 11 su 18 TP) (Tabella 1). L'utilizzo di tali criteri ha costituito un importantissimo passo in avanti



nella comprensione della SF consentendo di standardizzare la diagnosi e di poter confrontare i lavori scientifici in particolare quelli di tipo epidemiologico.

Tali criteri presentano tuttavia dei limiti. Non vi era accordo sul numero minimo e sulla precisa localizzazione anatomica dei TP: oltre ai 18 TP descritti esistono, nei singoli pazienti, molte altre aree dolorabili; in generale ogni inserzione tendinea e ogni muscolo sono potenzialmente dolenti. La dolorabilità dei TP varia anche da un giorno all'altro nello stesso paziente e stabilire un limite netto negli 11 TP può comportare che un giorno il paziente rientri nei criteri ed il giorno dopo non sia più così. Non vi era accordo, inoltre, sul fatto che la valutazione dei TP dovesse essere eseguita manualmente o con l'ausilio di un algometro a pressione, il primo metodo di più facile esecuzione ma il secondo più riproducibile e meno influenzato dall'esperienza del medico esecutore. I criteri ACR del 1990, infine, non consideravano la presenza di altri sintomi di accompagnamento extra-scheletrici molto frequenti nella SF, come le alterazioni del sonno, l'astenia o le alterazioni neuro-cognitive. Per superare queste criticità, nel 2010 sono stati pubblicati i nuovi criteri ACR per la diagnosi di SF, i quali permettono di porre diagnosi in assenza della valutazione dei TP, ponendo l'accento su una lista di altri sintomi quali l'affaticabilità, il sonno non ristoratore e i sintomi cognitivi, così come anche cefalea, depressione e dolore addominale.¹³

Tabella 1. Criteri classificativi American College of Rheumatology 1990.¹²

1. Storia di dolore diffuso da almeno 3 mesi

Il dolore è considerato diffuso quando sono presenti tutti i seguenti elementi:

- Dolore al lato sinistro del corpo;
- Dolore al lato destro del corpo;
- Dolore al di sopra della vita;
- Dolore al di sotto della vita.

Inoltre deve essere presente dolore alla colonna (tratto cervicale o torace anteriore o tratto dorsale o lombare). Il dolore localizzato alle spalle o alle natiche conta come dolore del lato interessato.

2. Dolore in almeno 11 di 18 aree algogene alla palpazione digitale (la pressione da esercitare in queste sedi mediante digitopressione dovrebbe essere di 4 kg per cm²)

- Occipitale: bilaterale, inserzione del muscolo sub-occipitale
- Cervicale: bilaterale, superficie anteriore dei legamenti intertrasversari C5-C7
- Trapezio: bilaterale, punto medio del margine superiore del muscolo omonimo
- Sovraspinato: bilaterale, all'origine del muscolo sovraspinato, al di sopra della spina della scapola, in prossimità del margine mediale della scapola
- Seconda costa: bilaterale, a livello della seconda articolazione costo-condrale
- Epicondilo laterale: bilaterale, 2 cm distalmente all'epicondilo
- Gluteo: bilaterale, sul quadrante supero-estremo del grande gluteo
- Grande troncatere: bilaterale, posteriormente alla prominenza trocanterica
- Ginocchio: bilaterale, cuscinetto adiposo mediale, prossimalmente all'interlinea articolare

Tali criteri valutano le aree dolorose riferite dal paziente su un'immagine corporea (Widespread Pain Index – WPI) e i sintomi associati (Symptom Scale – SS). Il punteggio totale ottenuto in ognuna di queste due scale (WPI \geq 7 e SS \geq 5 o WPI 3-6 e SS $>$ 9) permette di porre diagnosi SF. Come i criteri ACR 1990,



anche nei criteri 2010 deve essere esclusa qualsiasi altra causa di dolore cronico, ma la presenza di altre patologie non esclude la SF che può coesistere con esse. I nuovi criteri includono, in associazione al dolore muscolo-scheletrico diffuso, molti sintomi associati che possono contribuire in maniera significativa all'impatto della malattia sul paziente. La diagnosi clinica è resa più semplice ed è essenzialmente basata sui sintomi clinici.^{14,15}

Tuttavia, i nuovi criteri, basati sulla valutazione soggettiva del medico sull'entità e la severità dei sintomi somatici del paziente, non permettono un'auto-valutazione dei sintomi da parte del paziente. A tale scopo, nel 2011, è stata proposta una modifica dei criteri ACR 2010, in cui le aree del dolore e la presenza/assenza di 3 sintomi nella SS (cefalea, dolore o crampi addominali e sintomi depressivi) sono auto-valutati dal paziente.

Nel 2013, i criteri 2010 sono stati ulteriormente modificati, incrementando le aree di localizzazione del dolore è il numero di sintomi di cui il paziente valuta la severità, migliorando la specificità dei criteri e permettendo una diagnosi di SF indipendentemente da un'altra sindrome dolorosa. È importante sottolineare, tuttavia, come sia i criteri 2010, che le versioni successive 2011 e 2013, pur essendo di più facile e veloce esecuzione, non prevedono il riscontro di segni clinici evidenziati dal medico tramite l'esame obiettivo del paziente, elemento imprescindibile nell'iter diagnostico di una patologia così complessa come la SF.

Alcune ricerche hanno evidenziato una minore concentrazione plasmatica di Serotonina. Il trattamento con O₂/O₃ migliora questo indicatore.⁸ Inoltre si ha evidenziato un aumento dei siti di ricaptazione plastrica della Serotonina, ridotti livelli plasmatici del Triptofano e un aumento di 3 volte i valori normali della sostanza P (neurotrasmettitore responsabile del dolore) nel liquido cefalo-rachidiano e di Glutammato.

Aggiuntivamente si evidenzia una ipoperfusione Cerebrale in certe aree corticali, ed in particolare a livello del Talamo e del Caudato (Sistema Limbico). In queste aspetto la O₂/O₃ terapia può influire, visto che si è dimostrato che aumenta il flusso di O₂ al cervello.¹⁶ In oltre, alcuni studi mostrano danni aspecifici a livello dell'area insulare, per tanto almeno una volta nella vita è indicata la RMN per lo studio di questa area e la diagnosi differenziale con malattie neurologiche e tumori ipofisari, che possono presentarsi con sintomi simili alla Fibromialgia.

Si aggiungono, per completare la diagnosi di Fibromialgia, gli esami ematochimici: VES, PCR, emocromo completo, ANA, ENA, CPK, TSH FT4, ALT/AST/GGT, Anti-HCV, Anti-EBV e gli esami ematologici per Celiachia e Gluten Sensitive: anti-TG/EMA, IgA totali, anti-DGP IgG, AGA IgG, indagini strumentali per danno anatomico come RMN cerebrale (Risonanza Magnetica); indagine strumentale per danno funzionale (PET/SPECT/RMN funzionale); consulenza neurologica e reumatologica (diagnosi differenziale); consulenza fisiatrica; consulting psicologico.



2.2 Criterio di inclusione

- Partecipante è disposto e in grado di dare un consenso informato per il trattamento con ozono
- Maschio o femmina, di età compresa tra 18 - 80 anni
- I pazienti con diagnostico di fibromialgia sulla base dei criteri stabiliti in 2.1. Devono rientrare nei criteri maggiori e in al meno 3 dei criteri minori:

Criteri maggiori:

- a) Dolore cronico muscolo scheletrico generalizzato per al meno 3 mesi o più
- b) Assenza di cause secondari (malattia endocrina, tumorale, reumatologica)
- c) Dolore in tender points che scatenano la FM

Criteri minori (deve rientrare in al meno 3)

- a) Fatica eccessiva correlata alla attività fatta
- b) Disturbi del sogno
- c) Sensazione subiettiva d'infiammazione articolare y rigidità al mattino
- d) Variabilità dei sintomi col cambio atmosferico
- e) Aumento dei sintomi in presenza di stress o ansietà
- f) Cefalea e giramenti di testa
- g) Disturbi al colon
- h) Disturbi genito urinari
- i) Depressione

2.3 Criterio di esclusione

Il paziente non dovrebbe essere trattato con ozono se una delle seguenti condizioni è presente:

- Partecipante femminile che è incinta, in allattamento o pianifica la gravidanza nel corso del trattamento
- Insufficienza renale o epatica significativa
- Ipertiroidismo non controllato
- Coagulazione anormale, trombocitopenia, sanguinamento attivo
- Le persone con allergie o ipersensibilità all'ozono medico
- Periodo di instabilità di gravi malattie cardiovascolari
- Deficit glucosio-6-fosfato deidrogenasi G6PD (favismo, anemia emolitica acuta)
- Ipertiroidismo – malattia di Basedow Graves
- Trombocitopenia meno di 50.000 e seri disturbi di coagulazione
- Intossicazione acuta da alcool
- Emorragia massiva e acuta
- Stati convulsivi prolungati
- Emocromatosi o Grave anemia
- Pazienti in trattamento con rame o ferro per via endovenosa
- Qualsiasi situazione che non permette il trattamento in modo sicuro



3. Protocollo generale per il trattamento con ozono

Diagnostico

Consenso informato (proposta in allegato V) / Consenso privacy (proposta in allegato VI)

Verificare criteri di inclusione ed esclusione (2.2 / 2.3)

Follow-up del paziente: tempo 0, 3, 6 e 12 mesi: ripetere indagini IT-FIQR, FAS, WPI e SSS (Allegato I-IV) per verificare evoluzione.

Diagnostico Biochimico (In allegato VII evidenziato in marrone parametri consigliati).

Considerare la misurazione dello stress ossidativo a tempo zero e 6 o 12 mesi: Panel Sanchez

(contattare con Lucio Levotato E.mail. luciolevorato@siquri.com; Cell: +39 342 6552736; Uffici e sede legale Deva srl, Via Visco 7 35010 Limena Pd).

Considerare la valutazione del Fat Profile una volta ogni 12 mesi (contattare con Lucio Levotato

E.mail. luciolevorato@siquri.com; Cell: +39 342 6552736; Uffici e sede legale Deva srl, Via Visco 7 35010 Limena Pd).

Considerare integrazione alimentare ed altre.

Piano terapeutico generale consigliato (scegliere un piano secondo i criteri del medico / paziente).

Protocollo 1, grande auto emoterapia e punture su TP

- Grande autoemoterapia (secondo il protocollo ISCO3/MET/00/01):¹⁷ 2 sedute a settimane per 5 settimane con dose crescente (Tabella 2). Dose di mantenimento: 1 seduta al mese alla dose della seduta della settimana 5.

Tabella 2. Dosaggio della grande autoemoterapia

Settimana	Concentrazione O ₂ /O ₃ µg/mL	Volume O ₂ /O ₃ mL	Dose O ₂ /O ₃ mg
1	15	100	1,5
2	20	100	2,0
3	25	100	2,5
4	30	100	3,0
5	35	100	3,5

- Infiltrazione intramuscolare nei TP da (3 a 10) mL da O₂/O₃, 5 µg/mL, due volte a settimana per 5 settimane. In vecchie cicatrice chirurgiche iniezioni sottocutanea (0,1 a 0,3) mL da O₂/O₃, 5 µg/mL, due volte a settimana per 5 settimane.

Protocollo 2, ozonoterapia rettale e punture su TP

- Ozono terapia rettale (secondo il protocollo ISCO3/MET/00/23):¹⁸ 2 sedute a settimane per 12 settimane con dose crescente (Tabella 3). Dalla settimana 5 alla 12 si mantiene la dose della settimana 5. Ripetere il ciclo di terapia rettale 5 mesi dopo l'ultima seduta.
- Infiltrazione intramuscolare nei TP da (3 a 10) mL da O₂/O₃, 5 µg/mL, due volte a settimana per 5 settimane. In vecchie cicatrici chirurgiche iniezioni sottocutanea (0,1 a 0,3) mL da O₂/O₃, 5 µg/mL, due volte a settimana per 5 settimane.



Tabella 3. Dosaggio della ozonoterapia retale.

Settimana	Concentrazione O ₂ /O ₃ µg/mL	Volume O ₂ /O ₃ mL	Dose O ₂ /O ₃ mg
1	15	100	1,5
2	20	120	2,4
4	30	150	4,5
5	35	200	7,0

In caso di tossicità al ozono utilizzi la procedura descritta en ISCO3/CLI/00/01.¹⁹ Per qualsiasi effetto collaterale use la modulistica ISCO3/REC/00/03.²⁰



Allegato I. Fibromyalgia Impact Questionnaire (IT-FIQR)

Modificata: Salaffi F *et al.* Psychometric characteristics of the Italian version of the revised Fibromyalgia Impact Questionnaire using classical test theory and Rasch analysis Clin Exp Rheumatol. 2013 Nov-Dec;31(6 Suppl 79):S41-9. Epub 2013 Jun 26.¹⁵

Dominio 1- Funzione Fisica												
Per ognuna delle seguenti NOVE domande, segni la casella che meglio indica il grado di difficoltà da Lei avvertito, nel corso dell'ultima settimana, nel compiere delle attività elencate, a causa della fibromialgia: (scegliere un solo numero).												
1. SPAZZOLARE O PETTINARE I CAPELLI												
Nessuna Difficoltà	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Estrema Difficoltà
	<input type="checkbox"/>											
2. CAMMINARE ININTERROTTAMENTE PER 20 MIN												
Nessuna Difficoltà	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Estrema Difficoltà
	<input type="checkbox"/>											
3. PREPARARE I PASTI												
Nessuna Difficoltà	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Estrema Difficoltà
	<input type="checkbox"/>											
4. PASSARE L'ASPIRAPOLVERE LAVARE I PAVIMENTI												
Nessuna Difficoltà	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Estrema Difficoltà
	<input type="checkbox"/>											
5. SOLLEVARE E PORTARE LE BORSE DELLA SPESA												
Nessuna Difficoltà	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Estrema Difficoltà
	<input type="checkbox"/>											
6. SALIRE UN PIANO D'SCALE												
Nessuna Difficoltà	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Estrema Difficoltà
	<input type="checkbox"/>											
7. CAMBIARE LE LENZUOLA DEL LETTO												
Nessuna Difficoltà	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Estrema Difficoltà
	<input type="checkbox"/>											
8. STARE SEDUTO SU UNA SEDIA PER AL MENO 45 MIN												
Nessuna Difficoltà	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Estrema Difficoltà
	<input type="checkbox"/>											
9. ANDARE A FARE SPESA												
Nessuna Difficoltà	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Estrema Difficoltà
	<input type="checkbox"/>											
Dominio 1 Sub totale:						Sub totale / 3 =						

Punteggio: Sommare i punteggi di ogni singolo item per i tre domini (funzione fisica, stato di salute generale e sintomi); Dividere per 3 il punteggio relativo al dominio FUNZIONE FISICA, lasciare il punteggio inalterato per il dominio STATO GENERALE e dividere per 2 il punteggio del dominio SINTOMI. Sommare i risultati punteggi dei 3 domini per ottenere il totale (**Punteggio totale FIQR**).

**Dominio 2- Stato di salute generale**

Per ognuna delle seguenti DUE domande, segni la casella che meglio indica il grado di difficoltà da Lei avvertito, nel corso dell'ultima settimana, nel compiere delle attività elencate, a causa della fibromialgia: (scegliere un solo numero).

10. La fibromialgia mi ha impedito di portare a termini i lavori/compiti della settimana

Mai	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Sempre
	<input type="checkbox"/>											

11. Sono stato/a completamente sopraffatto/a dai sintomi della fibromialgia

Mai	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Sempre
	<input type="checkbox"/>											

Dominio 2 Sub totale:**Dominio 3- Sintomi**

Per ognuna delle seguenti DIECI domande, segni la casella che meglio indica il grado di difficoltà da Lei avvertito, nel corso dell'ultima settimana, nel compiere delle attività elencate, a causa della fibromialgia: (scegliere un solo numero).

12. Assegna un punteggio al suo livello di dolore

Nessun Dolore	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Estremo Dolore
	<input type="checkbox"/>											

13. Assegna un punteggio al suo livello di stanchezza

Nessuna Stanchezza	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Estrema Stanchezza
	<input type="checkbox"/>											

14. Assegna un punteggio al suo livello di rigidità

Nessuna rigidità	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Estrema rigidità
	<input type="checkbox"/>											

15. Assegna un punteggio alla qualità del suo sonno

Ben riposato/a al risveglio	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Estremamente stanco/a al risveglio
	<input type="checkbox"/>											

16. Assegna un punteggio al suo grado di depressione

Per nulla depresso/a	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Estremamente depresso/a
	<input type="checkbox"/>											

17. Assegna un punteggio ai suoi problemi di memoria

Buona memoria	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Scarsissima memoria
	<input type="checkbox"/>											

18. Assegna un punteggio al suo grado di ansia

Per nulla ansioso/a	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Estremamente ansioso/a
	<input type="checkbox"/>											

19. Assegna un punteggio al suo livello di dolorabilità (dolore precipito al tatto)

Nessuna dolorabilità	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Estrema dolorabilità
	<input type="checkbox"/>											

20. Assegna un punteggio ai suoi disturbi d'equilibrio

Nessun Problema	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Scarsissimo equilibrio
	<input type="checkbox"/>											

21. Assegna un punteggio al livello delle sensibilità ai rumori, alla luce, agli odori e al freddo

Nessuna Sensibilità	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Estrema Sensibilità
	<input type="checkbox"/>											

Dominio 3 Sub totale:

Sub totale / 2 =



Allegato II. Fibromyalgia Assessment Status (FAS)

Salaffi F *et al.* Development and validation of the self-administered Fibromyalgia Assessment Status: a disease-specific composite measure for evaluating treatment effect. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(4):R125. doi: 10.1186/ar2792. Epub 2009 Aug 18.²¹

1. Assegni un punteggio al suo livello di stanchezza (nel corso dell'ultima settimana)												
Nessuna Stanchezza	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Estrema Stanchezza
	<input type="checkbox"/>											
2. Assegni un punteggio alla qualità del suo sonno (nel corso dell'ultima settimana)												
Ben riposato/a al risveglio	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Estremamente stanco/a al risveglio
	<input type="checkbox"/>											

3. Segni la casella che meglio indica il grado di **dolore** e/o **sensibilità** da Lei avvertito, nel corso dell'ultima settimana per ogni una delle are corporea che compare nel disegno. Segni con una "X" sia per la parte destra che quella sinistra, "0" nessun dolore "3" Dolore estremo.

Testa	0	1	2	3		0	1	2	3	Collo
Petto	0	1	2	3		0	1	2	3	schiena superiore
Braccio sinistro	0	1	2	3		0	1	2	3	Braccio destro
Avambracci o sinistro	0	1	2	3		0	1	2	3	Avambracci o destro
Addome	0	1	2	3		0	1	2	3	Schiena bassa
Natica sinistra	0	1	2	3		0	1	2	3	Natica destra
Coscia sinistra	0	1	2	3		0	1	2	3	Coscia destra
Gamba sinistra	0	1	2	3		0	1	2	3	Gamba destra

Nomogramma:

1=0,2	4=0,8	7=1,5	10=2,1	13=2,7	16=3,3	19=4,0	22=4,6	25=5,2	28=5,8	31=6,5	34=7,1	37=7,7	40=8,3	43=9,0	46=9,6
2=0,4	5=1,0	8=1,7	11=2,3	14=2,9	17=3,5	20=4,2	23=4,8	26=5,4	29=6,0	32=6,7	35=7,3	38=7,9	41=8,5	44=9,2	47=9,8
3=0,6	6=1,3	9=1,9	12=2,5	15=3,1	18=3,8	21=4,4	24=5,0	27=5,6	30=6,3	33=6,9	36=7,5	39=8,1	42=8,8	45=9,4	48=10

Totale Item 3 = _____ Item 3 normalizzato: _____

FAS = Somma (item 1 + item 2 + item 3 normalizzato)/3 = _____



Allegato III. Widespread Pain Index (WPI)

Wolfe F, Clauw Dj, Fitzcharles Ma *et al.*: Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: A modification of the ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia. *J Rheumatol* 2011; 38: 1113-22.²²

WPI (Indice Di Dolore Diffuso)	
Indicare la regione di dolore. Il punteggio dovrebbe essere compreso tra 0 e 19	
1. Cingolo scapolare sinistro	<input type="checkbox"/>
2. Cingolo scapolare destro	<input type="checkbox"/>
3. Braccio sinistro	<input type="checkbox"/>
4. Braccio destro	<input type="checkbox"/>
5. Avambraccio sinistro	<input type="checkbox"/>
6. Avambraccio destro	<input type="checkbox"/>
7. Anca (gluteo trocantere) sinistra	<input type="checkbox"/>
8. Anca (gluteo trocantere) destra	<input type="checkbox"/>
9. Coscia sinistra	<input type="checkbox"/>
10. Coscia destra	<input type="checkbox"/>
11. Gamba sinistra	<input type="checkbox"/>
12. Gamba destra	<input type="checkbox"/>
13. Mascella destra	<input type="checkbox"/>
14. Mascella sinistra	<input type="checkbox"/>
15. Torace	<input type="checkbox"/>
16. Area dorsale	<input type="checkbox"/>
17. Area lombare	<input type="checkbox"/>
18. Collo	<input type="checkbox"/>
19. Addome	<input type="checkbox"/>
Sommare il numero delle aree nelle quali il paziente ha avuto dolore durante l'ultima settimana. In quante aree il paziente ha avuto dolore?	WPI=



Allegato IV. Symptom Severity Score (SSS)

Wolfe F, Clauw Dj, Fitzcharles Ma *et al.*: Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: A modification of the ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia. *J Rheumatol* 2011; 38: 1113-22.²²

SS (Severità dei Sintomi)

Ultima Settimana				
1. Assegna un punteggio al suo livello di Stanchezza / Astenia / Fatica (nel corso dell'ultima settimana)				
0 Nessun problema	1 Problemi lievi o intermittente	2 Moderato; notevoli problemi; spesso presente	3 Grave: problemi pervasivi, continui, che compromettono la vita.	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2. Assegna un punteggio al suo livello di svegliarsi non riposati (nel corso dell'ultima settimana)				
0 Nessun problema	1 Problemi lievi o intermittente	2 Moderato; notevoli problemi; spesso presente	3 Grave: problemi pervasivi, continui, che compromettono la vita.	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3. Assegna un punteggio al suo livello di disturbi cognitivi (nel corso dell'ultima settimana)				
0 Nessun problema	1 Problemi lievi o intermittente	2 Moderato; notevoli problemi; spesso presente	3 Grave: problemi pervasivi, continui, che compromettono la vita.	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Somma della gravità dei 3 sintomi:				
Ultimi 6 mesi				
1. Assegna un punteggio al suo livello di mal di testa, dolore/crampi addominali, depressione (nel corso dell'ultimi 6 mesi)				
0 Nessun problema	1 Problemi lievi o intermittente	2 Moderato; notevoli problemi; spesso presente	3 Grave: problemi pervasivi, continui, che compromettono la vita.	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
SSS*:				

*Punteggio SSS = Somma della gravità dei 3 sintomi (affaticamento, veglia non rinfrescata e cognitiva sintomi) più la somma del numero dei seguenti sintomi che si sono verificati nei 6 mesi precedenti: mal di testa, dolore o crampi nell'addome inferiore e depressione. Il punteggio finale è compreso tra 0 e 12.

Un paziente soddisfa i criteri diagnostici per la fibromialgia se risponde alle 3 seguenti condizioni:

1. Indice per il dolore diffuso (WPI) ≥ 7 e il punteggio della scala per la severità dei sintomi (SS) ≥ 5 o WPI 3-6 e punteggio della scala per la SS ≥ 9
2. I sintomi sono stati presenti con la stessa intensità da almeno 3 mesi
3. Il paziente non ha una patologia che potrebbe spiegare in modo diverso il dolore



Allegato V. Consenso informato al trattamento con O3

Nome cognome: _____
Luogo di nascita: _____ Data di nascita: ____ / ____ / ____
Indirizzo _____
Numero d'identità _____ Telefono _____
Struttura medica Indirizzo: _____

- a) Descrizione della patologia: Fibromialgia
- b) Alternative terapeutiche legate ai sintomi presentati dal paziente: Palliativa, Farmacologica.
- c) Il trattamento medico o chirurgico che verrà eseguita (spiegare perché e che cosa si vuole raggiungere): ___ Grande auto emoterapia _____ Terapia rettale _____ infiltrazioni di Ozono
- d) La terapia prima del trattamento principale: si tratta di un trattamento complementare
- e) Modalità di intervento: Sedute bi settimanale per un ciclo di terapie. Viene utilizzato un dispositivo e generatori di ozono medico certificato.
- f) Possibili trattamenti o interventi che possono essere necessarie in aggiunta al trattamento principale: Terapia di supporto, dieta, integratori, diagnostico.
- g) Complicazioni: allergia ozono, sindrome vagale.
- h) Gli effetti collaterali che possono comparire dopo l'intervento: dolore al sito di applicazione, ematoma nel sito di applicazione.
- i) Terapia o indicazioni che devono essere seguite dopo l'intervento principale: riposo.

Il sottoscritto (prendendo in considerazione quanto sopra esposto, con piena consapevolezza e libertà) dichiara

- ✓ Essere pienamente consapevoli,
- ✓ Ho letto con attenzione l'intero documento,
- ✓ Che il medico che eseguirà il trattamento ha spiegato tutto il necessario per la mia piena comprensione di ciò che è stato indicato nel documento,
- ✓ Ho compreso il contenuto del documento,
- ✓ Autorizzo il medico ad eseguire il trattamento medico di cui sopra,
- ✓ Che posso lasciare il trattamento quando voglio,
- ✓ Che posso essere compensato se seguito della procedura compaiono danni impreviste,
- ✓ Autorizzare da questo momento al medico alla esecuzione della procedura descritta al punto f).
- ✓ Capisco che mi sarà data una copia di questo modulo di consenso.
- ✓ Autorizzo che i mie dati clinici servano allo studio l'effetto dell'ozono nella fibromialgia
- ✓ Autorizzare l'uso di me cartelle cliniche / dati, per scopi di ricerca.

Data (gg / mm / aaaa) _____ / _____ / 2020 Firma del paziente * _____

* Rappresentante o tutore (nel caso in cui il paziente non collabora o è un minore).

Dichiarazione del medico incaricato di informare il paziente.

Il sottoscritto Dott. _____ confermo e attesto, con la firma di questo documento, che, a mio parere, i pazienti ha capito, punto per punto, il contenuto di questo documento.

Data (gg / mm / aaaa) _____ / _____ / 2020 Firma Medico * _____

* Tutto riportato in precedenza in questo documento offre informazioni sintetiche sulla procedura e la sua funzione non è sostituire il dialogo medico / paziente.



Allegato VI. Consenso al trattamento dei dati personali

CONSENSO AL TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI in ambito sanitario e modalità di comunicazione sullo stato di salute. Ai sensi del GDPR UE 2016/679

Preso atto dell'informativa di cui all'art. 13 del GDPR UE 2016/679, il sottoscritto

Sig./Sig.ra. _____

Cognome: _____

Nome: _____

DICHIARA

- Di essere stato informato su: 1) le finalità e le modalità del trattamento cui sono destinati i dati, connesse con le attività di prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione, svolte dal medico a tutela della propria salute. 2) i soggetti o le categorie di soggetti ai quali i dati personali possono essere comunicati (medici sostituti, laboratorio analisi, medici specialistici, farmacisti, aziende ospedaliere, case di cura private e fiscalisti) o che possono venirne a conoscenza in qualità di incaricati. 3) il diritto di accesso ai dati personali, la facoltà di chiedere l'aggiornamento, la rettifica, l'integrazione e la cancellazione nonché di opporsi all'invio di comunicazioni commerciali. 4) il nome del medico che sarà titolare del trattamento dei dati personali nonché l'indirizzo del relativo studio professionale. 5. La necessità di fornire dati richiesti per potere ottenere l'erogazione di prestazioni mediche adeguate.
- Di aver ricevuto visione dell'informativa sul trattamento dei dati personali in ambito sanitario;
- Di manifestare il consenso al trattamento dei propri dati personali prodotti e utilizzati dall'Ambulatorio Centro _____) Altro _____, per finalità di cura;
- Di dare atto che il consenso è valido per tutte le prestazioni sanitarie eseguite preso questo ambulatorio;
- Di essere consapevole che il consenso, una volta manifestato, potrà essere modificato o revocato, in qualsiasi momento, in tutto o in parte;
- Di dare il consenso affinché le informazioni sul suo stato di salute vengano fornite alle seguenti persone:
 - Coniuge _____ Tel. _____ Figli _____ Tel. _____
 - Genitori _____ Tel. _____ Altri _____ Tel. _____
 - Nessuno Chiunque
- Di dare il consenso affinché i dati clinici, comprese le immagini fotografiche o filmate relative alle prestazioni sanitarie, oggetto del trattamento, resi anonimi, siano utilizzati per scopi di ricerca, epidemiologia, didattici, di formazione e studi di patologie. SI NO

_____, lì _____ Firma del dichiarante _____

Nel caso di pazienti minore o interdetto o nei casi cui la manifestazione di consenso viene resa da persona diversa dall'interessato, l'esercente la potestà genitoriale o la persona legittima al rilascio del consenso o comunque la persona, diversa dal paziente, chiamata a manifestare il consenso al trattamento dei dati personali, sottoscrivere la seguente:

DICHIARAZIONE SOSTITUTIVA DI CERTIFICAZIONE

il sottoscritto _____, nato a _____, il _____,

Ai sensi degli artt.46 e 47 del DPR del 28 dicembre 2000, consapevole delle sanzioni penali previste per il caso di dichiarazione non veritiera, di formazione e di uso di atti falsi, così come stabilito dal art. 76 del medesimo DPR 445/200, in riferimento al il sottoscritto _____, nato a _____, il _____,

Dichiara sotto la propria responsabilità: Di esercitare la potestà genitoriale nei confronti del minore indicato; Di essere tutore; Di essere curatore; Di essere amministratore di sostegno; Di essere convivente del paziente sopra indicato (1); Di essere familiare del paziente sopra indicato (1,2); Di essere responsabile della struttura ove dimora l'interessato (1,3).

FIRMA DEL DICHIARANTE: _____

(1) In consenso viene reso da persona diversa dall'interessato nei casi cui il paziente è impossibilitato a dare il proprio consenso e la mancata erogazione della prestazione sanitaria pregiudicherebbe il suo stato di salute. (2). Specificare il grado di parentela o eventuale rapporto di coniugio. (3). Specificare il nome della struttura dove dimora il paziente.



Allegato VII. Modulo Richiesta Esame

Medico Richiedente: Dott. _____ **Data prelievo:** / / 202_ **Ora:** _____
Data invio: / / 202_ **Ora:** _____

Campione inviato: Sangue periferico Sangue periferico EDTA Sangue periferico citrato Sangue periferico eparina
 Plasma Siero Urina Altro: _____

Paziente: Cognome: _____ Nome: _____
Codice Fiscale: _____ Data di nascita: ____/____/____

ANALISI RICHIESTO

X EMOCROMO COMPLETO: Conta Leucociti Conta Eritrociti Emoglobina Ematocrito Volume corpuscolare medio (MCV) Contenuto medio Hb (MCH) Concentrazione media Hb (MCHC) Distribuzione volume eritrocitario (RDW) Piastrine (PLTS) Granulociti neutrofili Linfociti Monociti Granulociti eosinofili Granulociti basofili RETICOLOCITI (Ricerca e conta)

X EMOGLOBINA GLICOSILATA (HbA1) **ELETTROFORESI DELL'EMOGLOBINA (HbA2)** **APTOBLOBINA**

X VELOCITÀ DI SEDIMENTAZIONE EMASIE (VES) **Elettroforesi sieroproteica**

TEMPO DI PROTROMBINA P.T. (INR International Ratio) **TEMPO DI TROMBOPLASTINA P.T.T.**

X TRIGLICERIDI **X COLESTEROLO** **X COLESTEROLO HDL** **X COLESTEROLO LDL**

GLICEMIA **CURVA GLICEMICA DA CARICO** **CURVA INSULINEMICA** **GLICEMIA POST-PRANDIALE** **INSULINA**

BILIRUBINA TOTALE **BILIRUBINA DIRETTA** **X ALBUMINA** **PROTEINE TOTALI**

X LDH (lattico deidrogenasi) **X CK (CPK)** **X GOT (AST)** **X GPT (ALT)**

CERULOPLASMINA **TRANSFERRINA TOTALE** **TRANSFERRINA INSATURA (UIBC)**

X PROTEINA C REATTIVA (PCR) **X CREATININA** **CREATININA CLEARANCE**

X T4 LIBERO **X TSH (ormone tireostimolante)** **FSH (ormone follicolo-stimolante)** **LH (Ormone luteotropo)** **PRL (prolattina)** **DHT 5α-DIHYDROTESTOSTERONE (5α-DHT)** **3-ALFA. ANDROSTANEDIOLO** **DHEA (Deidroepiandrosterone)** **ANDROSTENEDIONE** **SHBG (Glob. legante l'ormone sessuale)**

TESTOSTERONE (T) **TESTOSTERONE LIBERO** **ADENOCORTICOTROPO (ACTH)** **17 - OH - PROGESTERONE**

LITIO **RAME** **SODIO** **MAGNESIO** **CALCIO** **ZINCO** **VITAMINA B12**

PSA (Antigene Prostatico Specifico) **PSA LIBERO**

altro: **Uricemia** **fosfatasi alcalina** **X γ glutamin-transferasi (γ GT)**

URINE **URINE COMPLETO (Esame chimico-fisico)** **URINOCOLTURA**

ACIDO URICO **CREATININA URINARIA** **CALCIO** **POTASSIO** **MAGNESIO** **SODIO** **ZINCO**

X altro: **X Stress ossidativo Panel Sanchez** **X FAT Profile** **X Serotonina**

Microbiologia

ANTIBIOGRAMMA (Kirby Bauer) **RICERCA MICROSCOP. FLORA MICROBICA** **CITOISTOPATOLOGICO CUTE**

ANTIBIOGRAMMA (MIC) **COLTURA ESSUDATO VAGINALE** **CITOLOGICO AGOASPIRATO**

RICERCA MICROSCOPICA (GRAM) **COLTURA ESPETTORATO**

altro: _____

Immunologico

DNA NATIVO (Anticorpi)

ENA SCREENING (Anticorpi)

MICROSOMIALI (Anticorpi) MAB

X Anticorpi anti-transglutaminasi IgA (tTG)

X ENDOMISIO (Anticorpi EMA)

X Anti-DGP IgG (gliadin peptide epitopes)

X AGA-IgG (gluten ataxia)

altro: _____

MITOCONDRI (Anticorpi AMA)

X REUMATEST (fattore reumatoide)

MUSCOLO LISCIO (Anticorpi ASMA)

HELICOBACTER PYLORI (Anticorpi IgG)

Tg-TPO (Ac anti tiroide)

HERPES 1 - 2 (Anticorpi IgM)

HERPES 2 (Anticorpi IgG)

X Anti EBV (Antigene vs Epstein-Barr virus)

HIV 1 - 2 (Anticorpi)

X HAC IgG / IgM (Anticorpi virus Epatite C)

HbsAb (Anticorpi di superficie virus Epatite B)

HAV (Anticorpi virus Epatite A)

Ig totali **IgM**

FECI (ESAME CHIMICO E MICROSCOPICO) **FECI RICERCA SANGUE OCCULTO** **Coprocoltura**

altro: _____



Allegato VIII. Modulo Follow-up

Per Accettazione e Follow-up Data: (gg/mm/aaaa):		/ /2020	Cartella n°	
A. INFORMAZIONI DEL PAZIENTE		<input type="checkbox"/> Protocollo preventivo <input type="checkbox"/> Protocollo d'intervento		
Nome/Cognome Del paziente o numero identificativo (se confidenziale)		Data di nascita (gg/mm/aaaa) / /	Sesso <input type="checkbox"/> Maschio <input type="checkbox"/> Femmina	Paziente n°:
Data: <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -	Tempo d'evoluzione della malattia mesi	Codice Fiscale:		
Disease severity status <input type="checkbox"/> Mild, <input type="checkbox"/> Severe, <input type="checkbox"/> Critical.		Gruppo Assegnato <input type="checkbox"/> O ₃ MAH <input type="checkbox"/> RiO ₃ MAH		
Dose o Quantità	Frequenza	Protocollo	Marca Generatore O ₃	Modello del Generatore O ₃
B. Variabili cliniche				
<input type="checkbox"/> Altro:				
C. Ematologia				
Conta dei leucociti		MCH		
Conta Eritrociti		MCHC		
Ematocrito		Piastrine		
MCV		Emoglobina		
D. Biochimica				
G6PD		ALT		CPK
Proteina C-Reattiva		AST		T4
Albumina		Creatinina		TSH
HDL		Lattato deidrogenasi		γ GT
Trigliceridi		HbA1		Serotonina
Colesterolo totale		Omocisteina		Stress Ossidativo
LDL		VES		
E. Immunologia				
IgA tTG		Anti-AGA IgG		Reumatest
Anti EMA		IgM HAC		Anti EBV
Anti-DGP		IgG HAC		
Dati immagine RMN cerebrale:				
Dati PET/SPECT/RMN cerebrale:				
Terapie concomitanti: <input type="checkbox"/> _____				
F. Altre informazioni rilevanti:				
G. Nome e firma del medico:				



Riferimenti

1. Bazzichi L, Giacomelli C, Consensi A, et al. One year in review 2020: fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. Jan-Feb 2020;38 Suppl 123(1):3-8.
2. Balestrero R, Franzini M, Valdenassi L. Use of oxygen-ozone therapy in the treatment of fibromyalgia. *Ozone Therapy*. 2017;2(1).
3. Barcelo Cortes RM, García Palacios A. Efficiency of Ozonotherapy in Psychological Variables in the Fibromyalgia Treatment: A Pilot Study. Paper presented at: III International Congress of AEPRMO; 7th - 9th June, 2012, 2012.
4. Borrelli E, Bocci V. A Novel Therapeutic Option for Chronic Fatigue Syndrome and Fibromyalgia. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia*. 2002 2002;1(2):149-153.
5. Elgawish MH, Ezzeldin N, Said D, Mortada M, Youssef AM. Ozone as Adjuvan therapy in treatment of fibromyalgia syndrome. *International Journal of Advanced Research*. 2015 2015;3(6):455-461.
6. Fahmy Z. Controlled Study of the efficacy ozone therapy in Fibromyalgia, system review of a randomised controlled trial. *19th World Congress and Exhibition of the International Ozone Association*. 2009 2009.
7. Fioravanti B. Observational study of a case of fibromyalgia treated with Ozone Therapy: local and systemic effects documented with Metatron Hunter. *Ozone Therapy*. 2016;1(2):36.
8. 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.
9. Moreno-Fernandez A, Macias-Garcia L, Valverde-Moreno R, et al. Autohemotherapy with ozone as a possible effective treatment for Fibromyalgia. *Acta Reumatol Port*. Sep 29 2019.
10. Tirelli U, Cirrito C, Pavanello M, Piasentin C, Lleshi A, Taibi R. Ozone therapy in 65 patients with fibromyalgia: an effective therapy. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. Feb 2019 2019;23(4):1786-1788.
11. Vélez BPL. Ozone therapy, a supplement for patients with fibromyalgia. *Revista Española de Ozonoterapia*. 2014/05/31 2014;4(1):39-49.
12. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. Feb 1990;33(2):160-172.
13. M.C. G. Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Ospedale L. Sacco Polo Universitario, Milano. Associazione Italiana Sindrome Fibromialgica. <https://sindromefibromialgica.it/i-criteri-diagnostici-della-sindrome-fibromialgica/> 31/03/2020.
14. Salaffi F, Farah S, Di Carlo M, et al. The Italian Fibromyalgia Registry: a new way of using routine real-world data concerning patient-reported disease status in healthcare research and clinical practice. *Clin Exp Rheumatol*. Jan-Feb 2020;38 Suppl 123(1):65-71.
15. Salaffi F, Franchignoni F, Giordano A, Ciapetti A, Sarzi-Puttini P, Ottonello M. Psychometric characteristics of the Italian version of the revised Fibromyalgia Impact Questionnaire using classical test theory and Rasch analysis. *Clin Exp Rheumatol*. Nov-Dec 2013;31(6 Suppl 79):S41-49.
16. Clavo B, Suarez G, Aguilar Y, et al. Brain ischemia and hypometabolism treated by ozone therapy. *Forschende Komplementärmedizin* (2006). 2011 2011;18(5):283-287.
17. ISCO3 I. ISCO3/MET/00/01 Major Autohemotherapy (AHTmayor).
18. ISCO3 I. ISCO3/MET/00/23 Rectal Insufflation.
19. ISCO3 I. ISCO3/CLI/00/01 Fist Aids in ozone therapy (Inhalatory exposition and accidental over dose).
20. ISCO3 I. ISCO3/REC/00/03 The ISCO3 Safety Information and Adverse Event Reporting Program Form.
21. Salaffi F, Sarzi-Puttini P, Girolimetti R, Gasparini S, Atzeni F, Grassi W. Development and validation of the self-administered Fibromyalgia Assessment Status: a disease-specific composite measure for evaluating treatment effect. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(4):R125.
22. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Rheumatol*. Jun 2011;38(6):1113-1122.