

## Metodevarsel

### 1. Status og oppsummering

#### ID2022\_xx NATROX® Oxygen Wound Therapy for topikal oksygenterapi ved kroniske diabetiske fotsår eller andre ikke-helende sår

##### 1.1 Oppsummering

###### Sykdommen:

Et kronisk sår er et åpent sår uten normal tilheling, altså mindre enn 50 % sårreduksjon etter 4 ukers varighet. Underliggende sykdom, ernæringsstatus, røyking, og høy alder er blant risikofaktorer. Behandlingen er ressurskrevende og tar utgangspunkt i primær årsak, samt å forebygge komplikasjoner som infeksjon og smerter (1, 2). Det benyttes hovedsakelig prinsipper som trykkavlastning, lokal sårbehandling, tiltak mot infeksjon, tiltak for gjenoppretting av sirkulasjon, metabolsk kontroll, og pasientopplæring (1). I ytterste konsekvens fører fotsår til kirurgisk amputasjon i underekstremitet (3). Forekomst av kroniske sår er betydelig:

- Forekomst av legg- og fotsår er omtrent 0,1-1,0 % i befolkningen (2). Av kroniske legg- og fotsår, anslås at 60–70 % hovedsakelig er forårsaket av venøs insuffisiens, 5–10 % av arteriell insuffisiens, og 15–20 % en kombinasjon av venøse og arterielle faktorer (2).
- Diabetes er blant de vanligste folkesykdommene, og har økende forekomst (4). Man antar at 15–25 % av alle med diabetes vil utvikle et diabetisk fotsår. Det er en sterk anbefaling om rask henvisning til oppfølging av diabetiske fotsår i multidisiplinært fotsårteam i spesialisthelsetjenesten (3, 5), da slik behandling blant annet har vist reduksjon i antall amputasjoner (3). En svensk studie (2000) har estimert at kostnaden ved behandling av et diabetisk fotsår ligger på mer enn 150.000 norske kroner (6).
- I norske sykehus har studier vist en forekomst av trykksår (alle alvorlighetsgrader) på om lag 18 % blant voksne pasienter (7, 8). Rundt 7 % av disse er grad II-IV (mer alvorlig) med større risiko for å bli kronisk.

###### Metoden:

NATROX® Oxygen Wound Therapy er et medisinsk utstyr utviklet for topikal (direkte på huden) tilførsel av oksygenberiket luft til kroniske diabetiske fotsår eller andre kroniske sår. Utstyret består av en liten bærbar oksyngenerator («mobiltelefonstørrelse») koblet til en tynn, fleksibel slange som leverer luft med 98 % oksygenmetning direkte over såroverflaten. Metoden benyttes som supplement til standard sårbehandling.

Det å øke tilgangen på oksygen har viktige fysiologiske effekter i oksygenfattig vev, og er en velkjent metode (9, 10). I Norge har vi for eksempel en Nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling (Haukeland universitetssykehus), som utvalgte pasienter med kroniske sår på grunn av redusert mikrosirkulasjon, kan henvises til (1, 11). Det krever poliklinisk behandling fem dager i uken i alt fra to til seks uker (11).

Dersom det finnes utstyr for topikal oksygentilførsel som både viser effekt på sårtilheling, er sikkert og enkelt i praktisk bruk, kan det være et potensielt viktig supplement i behandlingen av kroniske sår.

###### Dokumentasjonsgrunnlaget

Ut fra 8 systematiske oversikter (9, 12-17) og ett metodevarsel fra NICE (18) om effekten av topikal oksygenterapi, fant vi 4 kliniske studier som har undersøkt NATROX® Oxygen Wound Therapy i tillegg til standard sårbehandling. Alle 4 indikerer effekt ved bruk av NATROX på sårtilheling. Majoriteten av pasientene hadde kroniske diabetiske sår, mens én studie hadde mikset populasjon. Det er også funnet pågående studier.

###### Anbefalingen

NATROX® Oxygen Wound Therapy vil egne seg for en hurtig metodevurdering som beslutningsstøtte for hvorvidt dette medisinske utstyret skal anbefales som supplement til eksisterende sårbehandling i spesialisthelsetjenesten.

Dokumentasjonsgrunnlaget synes å være tilstrekkelig for en metodevurdering.

<b>Populasjon:</b> Personer med kroniske diabetisk fotsår eller andre kroniske sår		<b>Komparator:</b> Dagens behandling/standard sårbehandling uten tiltak med oksygentilførsel	
<b>Intervensjon:</b> NATROX® Oxygen Wound Therapy i tillegg til standard sårbehandling		<b>Utfall:</b> Effekt (andel med fullstendig sårtilheling; tid til sårtilheling; endring i sårareal (cm <sup>2</sup> ); andel sårinfeksjoner; andel kirurgiske tiltak inkl. amputasjoner; død; livskvalitet), sikkerhet, bivirkninger, kostnader	
<b>Forslag til fagekspert:</b>			
<b>1.2 Metodetype</b>	<b>1.3 Fagområde</b>		<b>1.4 Tagger/søkeord</b>
<b>Medisinsk utstyr, diagnostikk og tester</b>	<b>Hovedområde:</b> 1: Endokrine sykdommer 2: Hudsykdommer	<b>Underområde:</b> Velg eventuelt underområde	<input type="checkbox"/> Tilhørende diagnostikk <input type="checkbox"/> Genterapi <input type="checkbox"/> Medisinsk stråling <input type="checkbox"/> Vaksine
<b>1.5 Status for godkjenning</b>	<b>1.6 Finansieringsansvar</b>	<b>1.7 Status for bruk</b>	
<input type="checkbox"/> Markedsføringstillatelse <input checked="" type="checkbox"/> FDA godkjenning <input checked="" type="checkbox"/> CE-merking  <b>Kommentar:</b> Produktinformasjonsside: <a href="https://www.natroxwoundcare.com/natrox-o2/">https://www.natroxwoundcare.com/natrox-o2/</a>	<input checked="" type="checkbox"/> Specialisthelsetjenesten <input type="checkbox"/> Folketrygd <input type="checkbox"/> Kommune <input type="checkbox"/> Annet:	<input type="checkbox"/> Under utvikling <input type="checkbox"/> Under innføring <input type="checkbox"/> Revurdering <input type="checkbox"/> Brukes i Norge <input checked="" type="checkbox"/> Brukes i EU/EØS <input type="checkbox"/> Ny/endret indikasjon <input type="checkbox"/> Ny/endret metode  <b>Kommentar:</b> Det er ikke klart hvordan eller i hvilket omfang NATROX® Oxygen Wound Therapy benyttes i EU/EØS, men det er blant annet beskrevet en kasuistikk utgått fra Karolinska Institutet i Sverige og studier fra Storbritannia og Frankrike.	
<b>1.8 Bestillingsanbefaling</b>			
<b>1:</b> <input type="checkbox"/> Fullstendig metodevurdering <input type="checkbox"/> Effekt <input type="checkbox"/> Helseøkonomi <input type="checkbox"/> Etikk <input type="checkbox"/> Sikkerhet <input type="checkbox"/> Organisasjon <input type="checkbox"/> Jus		<b>3: <input type="checkbox"/> Forenklet metodevurdering</b> A: <input type="checkbox"/> Effekt, sikkerhet og helseøkonomi B: <input type="checkbox"/> Effekt og sikkerhet C: <input type="checkbox"/> Helseøkonomi D: <input type="checkbox"/> Kartleggingsoversikt	
<b>2:</b> <input checked="" type="checkbox"/> Hurtig metodevurdering baseres på dokumentasjonspakke fra produsent			
<b>Kommentar:</b> NATROX® Oxygen Wound Therapy vil egne seg for en hurtig metodevurdering. Se vurdering i punkt 2.3 under.			

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarslere. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarslere og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

## 2. Punktoppsummering

ID2022\_xx NATROX® Oxygen Wound Therapy for topikal oksygenterapi ved kroniske diabetiske fotsår eller andre ikke-helende sår

### 2.1 Om metoden

NATROX® Oxygen Wound Therapy:

- o baserer seg på prinsippet topikal oksygenterapi av kroniske sår
- o brukes i tillegg til standard sårbehandling
- o består av et lite batteridrevet (oppladbart) apparat som genererer oksygen og leverer oksygenberiket luft over sårbunnen.

Apparatet utvinner og konsentrerer oksygen fra luftfuktigheten. Gjennom en tynn plastslange med en fordelingsenhet i enden som legges over såret, leverer apparatet en konstant strøm (15 ml/time) av 98 % oksygen til sårbunnen. Apparatet er lett og kan enkelt følge med/bæres av pasienten.

- er CE-merket, og FDA godkjent

Studier indikerer ingen flere bivirkninger eller uheldige hendelser enn det som er forbundet med standard sårbehandling. Internasjonale eksperter ser muligheten for også å kunne bruke utstyret utenfor sykehus; relevans også i primærhelsetjenesten.

NATROX® Oxygen Wound Therapy synes å være det utstyret til topikal oksygenterapi ved kroniske sår som dominerer i Europa. Vi er ikke kjent med liknende utstyr, men kan ikke utelukke at slikt finnes.

## 2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

Det foreligger minst 8 systematiske oversikter (9, 12-17) og ett metodevarsel (NICE, 2020)(18) fra de siste fem årene som undersøker effekten av Topical oxygen therapy:

- Fire av de inkluderte studiene (10, 19-21) i de systematiske oversiktene beskriver bruk av utstyret NATROX® Oxygen Wound Therapy spesielt.
- NICE metodevarslet det aktuelle utstyret i 2020 (18). Konklusjon fra NICE: *“Main points from the evidence summarised in this briefing are from 3 studies, a randomised controlled trial and 2 observational studies – a total of 172 adults in secondary care. They show that NATROX effectively treats a range of chronic wounds and is more effective than standard care in people with grade 2 and grade 3 diabetic foot ulcers. The evidence indicates oxygen therapy could be effective for non-healing wounds. But more clinical evidence on larger cohorts of patients is needed from controlled trials and larger real-world populations to establish its effectiveness.*

Det er i 2021 tilkommet en «mellomstor» RCT (21) der NATROX ble brukt, og som virker godt gjennomført.

## 2.3 Om bestillingsanbefaling

- NATROX® Oxygen Wound Therapy vil egne seg for en metodevurdering som beslutningsstøtte for hvorvidt dette medisinske utstyret skal anbefales som supplement til eksisterende sårbehandling i vår spesialisthelsetjeneste.
- Dokumentasjonsgrunnlaget synes å være tilstrekkelig.
- Det er også identifisert pågående kliniske studier der utstyret benyttes.
- En rekke systematiske oversikter gir inntrykk av stor interesse for prinsippene rundt topikal oksygenterapi ved kroniske sår
- Det kan ikke utelukkes at utstyret eller annet liknende utstyr er i bruk i Norge. Det finnes også andre metoder utenom topikal oksygenterapi som er ment å gi økt oksygentilførsel til sår, slik som hemoglobinspray som virker å være studert i mindre grad. Det er ikke tatt med i dette metodevarselet.
- Helseøkonomiske forhold ved en eventuell metodevurdering er lite studert/evaluert. Kostnadene forbundet med NATROX® Oxygen Wound Therapy er avhengig av hvordan metoden skulle implementeres (poliklinisk/primærhelsetjenesten/hjemmebruk) og til hvilken grad man kan bruke eksisterende tjenester til å utvide det eksisterende tilbudet. Om effekt er godt dokumentert kan det analyseres hvordan intervensjonen kan påvirke ressursbruk i helsetjenesten som sykepleierressurser, liggetid i sykehus, materiell til sårstell, antibiotikabruk, og i beste fall også behov for kirurgiske inngrep, inkludert amputasjoner.
- Det ville være nyttig om fagmiljøene gjøres kjent med metodevarselet. Det vil være en viktig informasjon for fagmiljøene, og kan kanskje bidra til en bredere diskusjon om praksis for flere varianter av oksygenbehandling for kroniske sår.

## 3. Beskrivelse av metoden

ID2022\_xx NATROX® Oxygen Wound Therapy for topikal oksygenterapi ved kroniske diabetiske fotsår eller andre ikke-helende sår

Generisk navn	
Produktnavn	NATROX® Oxygen Wound Therapy
Produsenter	Inotec AMD Ltd.

3.1 Beskrivelse av metoden	
<b>Status og prinsipp for metode</b>	NATROX® Oxygen Wound Therapy er utviklet for topikal (direkte på huden) oksygentilførsel til diabetiske fotsår eller andre kroniske sår. Utstyret består av en liten bærbar oksyngenerator på størrelse med en mobiltelefon. Den er koblet til en tynn, fleksibel slange som leverer oksygenberiket (98 %) luft (15 ml/time) direkte til såroverflaten.
<b>Potensiell nytte</b>	NATROX® Oxygen Wound Therapy skal være enkelt og praktisk å bruke, kan være med pasienten «hvor som helst», og kan gjøre oksygenbehandling som ledd i sårterapien lett tilgjengelig. Det kan tenkes å være et potensielt viktig supplement i behandlingen av kroniske sår, som potensielt medfører besparelser for ressursbruk knyttet til komplikasjoner.
<b>Sikkerhetsaspekter og risikoforhold</b>	NATROX® Oxygen Wound Therapy virker trygt å bruke, og uten større risiko sammenliknet med dagens behandling. Siden det er batteridrevet, må det sikres (av personell) at den ikke stopper. Knekk/obstruksjon på plastslangen kan antakelig forekomme slik at effekten av oksygenet uteblir.
<b>Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag</b>	<p><b>Sykdommen:</b> Diabetes er en av de vanligste folkesykdommene vi har, og forekomsten er økende. Omkring 270 000 personer i Norge er diagnostisert med diabetes, det vil si 5 % av befolkningen. Av disse har 23 000 diabetes type 1. I tillegg anslås det at om lag 60 000 har uoppdaget diabetes.</p> <p>Man antar at 15–25 % av alle med diabetes vil utvikle et diabetisk fotsår. Årsak henger sammen med diabetiske senkomplikasjoner som nevropati, arteriell svikt, immunopati, vevsforandringer og skjelettforandringer. I ytterste konsekvens fører diabetisk fotsår til kirurgisk amputasjon i underekstremitet (3). En studie fra Trondheim viste at andelen kompliserte diabetiske fotsår som resulterte i amputasjon sank etter etablering av multidisiplinært fotsårteam (3)).</p> <p>Utenom diabetisk sår, forekommer andre kroniske sår (definert som mindre enn 50 % sårreduksjon over 4 uker) oftest hos eldre eller hos personer med underliggende nevrologisk skade eller sykdom. Behandlingsprinsippene er i stor grad de samme som for diabetiske sår.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Forekomst av legg- og fotsår er omtrent 0,1-1,0 % i befolkningen (2).</li><li>• I norske sykehus har studier vist en forekomst av trykksår (alle alvorlighetsgrader) på om lag 18 % blant voksne pasienter (7, 8). Rundt 7 % av disse er grad II-IV (mer alvorlig) med større risiko for å bli kronisk.</li></ul>
<b>Dagens behandling</b>	<p>Behandlingen av etablerte fotsår består hovedsakelig i prinsipper om trykkavlastning, lokal sårbehandling, tiltak mot infeksjon, tiltak for gjenoppretting av sirkulasjon, metabolsk kontroll, og pasientoppfølging (1). I de norske retningslinjene for diabetes er det nå en sterk anbefaling om rask henvisning til oppfølging av diabetiske fotsår i multidisiplinært fotsårteam i spesialisthelsetjenesten (3).</p> <p>Det å øke tilgangen på oksygen har viktige fysiologiske effekter i oksygenfattig vev (9, 10). Det eksisterer ulike behandlingsmetoder for oksygenbehandling. I Norge har vi for eksempel en Nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling (Haukeland universitetssykehus), som utvalgte pasienter med kroniske sår på grunn av redusert mikrosirkulasjon, kan henvises til (1, 11). Det krever poliklinisk behandling fem dager i uken i alt fra to til seks uker (11).</p> <p>Topikal oksygentilførsel til såroverflaten har vært kjent i mer enn 50 år, men har fått varierende anerkjennelse som behandlingsmetode på grunn av mangler ved evidensgrunnlaget (13). De senere årene har man lyktes i å gjennomføre effektstudier, og prinsippene for Topikal oksygentilførsel som del av fotsårbehandlingen har fått ny interesse. Vi har ikke funnet informasjon om at NATROX eller liknende utstyr brukes i Norge, men vi kan ikke utelukke at det allerede er i bruk.</p>
<b>Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics</b>	

### 3.2 Referanser

## 4. Dokumentasjonsgrunnlag

### ID2022\_xx NATROX® Oxygen Wound Therapy for topikal oksygenterapi ved kroniske diabetiske fotsår eller andre ikke-helende sår

#### 4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

- Serena og medarbeidere (2021) fra USA gjennomførte studien: *Topical oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicentre, open, randomised controlled clinical trial* (21) [NCT03905863](#). I alt 145 pasienter med diabetiske sår ble randomisert til standard sårbehandling med tillegg av topikal oksygenterapi ved bruk av NATROX utstyret (tiltaksgruppe) eller kun standard sårbehandling (kontrollgruppe). Hovedutfallsmålene var 1) antall deltakere som fikk komplett sårtilheling innenfor en periode på 12 uker, og 2) den prosentvise endringen i sårstørrelse ved 12 uker sammenliknet med baseline. Resultatene viste signifikant forskjell mellom gruppene for begge utfallene i favør av tiltaksgruppen.
- Yu og medarbeidere (2016) publiserte den kanadiske studien: *Topical oxygen therapy results in complete wound healing in diabetic foot ulcers* (20) [NCT02599805](#). Tjue pasienter med diabetisk sår ble tilfeldig fordelt til standard sårbehandling med tillegg av topikal oksygenterapi ved bruk av NATROX utstyret (tiltaksgruppe) eller kun standard sårbehandling (kontrollgruppe). Hovedutfallsmålene var 1) full sårtilheling, og 2) endringen i sårstørrelse ved 8 uker sammenliknet med baseline. Resultatet viste signifikant forskjell mellom gruppene for begge utfallene i favør av tiltaksgruppen for grad II og III sår. For mindre alvorlige sår (grad I) var det ikke forskjell mellom gruppene. I NICES' metodevarsel har studien blitt vurdert å ha høy metodisk kvalitet.
- Hayes og medarbeidere (2018) fra Storbritannia gjennomførte observasjonsstudien: *Topical oxygen therapy promotes the healing of chronic diabetic foot ulcers: a pilot study* (19). Ti pasienter med diabetisk fotsår av gjennomsnittlig varighet på 46 uker, fikk NATROX Topical oxygen therapy i tillegg til standard sårbehandling. Resultatene viste en reduksjon i såromfang ved åtte ukers behandling, apparatet ble godt tolerert, og det ble også registrert noe reduksjon i smerter.
- Kaufman og medarbeidere (10) gjennomførte en prospektiv observasjonsstudie i Israel og publiserte artikkelen: *Topical oxygen therapy stimulates healing in difficult, chronic wounds: a tertiary centre experience*. De inkluderte 100 personer som fordelte seg slik: 48 venøse leggsår, 27 arterielle sår, 13 diabetiske fotsår og 12 andre sår (traumer, brannsår, post-operative sår og trykkskader). Alle fikk NATROX i tillegg til standard sårbehandling. I NICES' metodevarsel har studien blitt vurdert å ha lav metodisk kvalitet.

#### 4.2 Pågående kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer	Tidsperspektiv resultater
Hayes (se punkt 4.1), står fortsatt som pågående studie				<a href="#">ISRCTN13815433</a>	Antakelig avsluttet med den ene artikkelen over
Yu (se punkt 4.1) står fortsatt som pågående studie				<a href="#">NCT02599805</a>	End: Desember 2016; Antakelig avsluttet med den ene artikkelen over
Serena (se punkt 4.1) står fortsatt som pågående studie				<a href="#">NCT03905863</a>	Antakelig avsluttet med den ene artikkelen over
Personer over 18 år med kronisk sår	Natrox topical oxygen therapy i tillegg til standard sårbehandling	Ingen	Pasienterfaringer med Natrox; Compliance	<a href="#">ISRCTN17337965</a> ANODE	Tentativ sluttdato 30.11.2022

#### 4.3 Metodevurderinger og –varsel

<b>Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -</b>	Ingen norske metodevurderinger
<b>Metodevurdering /</b>	Ikke funnet internasjonal metodevurdering

<b>systematiske oversikt - internasjonalt -</b>	
<b>Metodevarsel</b>	NATROX oxygen wound therapy for managing diabetic foot ulcers and complex or chronic non-healing wounds; National Institute for Health and Care Excellence (NICE, 2020) (18).
<b>Publikasjoner ved revurdering</b>	
<b>4.5 Referanser</b>	

## 5. Versjonslogg

ID2022\_xx NATROX® Oxygen Wound Therapy for topikal oksygenterapi ved kroniske diabetiske fotsår eller andre ikke-helende sår

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
04.10.2022	Laget metodevarsel
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]

- Gürgen M, Kaal A, E W. Diabetiske fotsår. Tidsskriftet den norske legeförening. 2005;125:899-902.
- Slagsvold C-E, Stranden E. Venøse leggsår. Tidsskrift for Den norske legeförening. 2005.
- Witso E, Lium A, Lydersen S. Lower limb amputations in Trondheim, Norway. Acta Orthop. 2010;81(6):737-44.
- Folkehelseinstituttet. Diabetes i Norge 2014 [updated 2021. Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/hin/ikke-smittsomme/diabetes/>.
- Helsedirektoratet. Henvisnings og oppfølging av diabetiske fotsår i multidisiplinært fotsårteam 2016 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes/diabetisk-fot-og-nevropati#henvisning-og-oppfolging-av-diabetiske-fotsar-i-multidisiplinaert-fotsarteam>.
- Henriksson F, Agardh CD, Berne C, Bolinder J, Lönnqvist F, Stenström P, et al. Direct medical costs for patients with type 2 diabetes in Sweden. Journal of internal medicine. 2000;248(5):387-96.
- Børsting TE, Tvedt CR, Skogestad IJ, Granheim TI, Gay CL, Lerdal A. Prevalence of pressure ulcer and associated risk factors in middle-and older-aged medical inpatients in Norway. Journal of clinical nursing. 2018;27(3-4):e535-e43.
- Bredesen IM, Bjørø K, Gunningberg L, Hofoss D. The prevalence, prevention and multilevel variance of pressure ulcers in Norwegian hospitals: a cross-sectional study. International journal of nursing studies. 2015;52(1):149-56.
- Sun XK, Li R, Yang XL, Yuan L. Efficacy and safety of topical oxygen therapy for diabetic foot ulcers: An updated systematic review and meta-analysis. Int Wound J. 2022.
- Kaufman H, Gurevich M, Tamir E, Keren E, Alexander L, Hayes P. Topical oxygen therapy stimulates healing in difficult, chronic wounds: a tertiary centre experience. J Wound Care. 2018;27(7):426-33.
- HelseBergen. Nasjonal behandlingsteneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling: Helse Bergen, Haugkeland universitetssykehus; [Available from: <https://helse-bergen.no/avdelinger/yrkesmedisinsk-avdeling/nasjonal-behandlingsteneste-for-elektiv-hyperbar-oksygenbehandling>.
- Sethi A, Khambhayta Y, Vas P. Topical Oxygen Therapy for healing diabetic foot ulcers: A systematic review and meta-analysis of randomised control trials. Health Sciences Review. 2022:100028.
- Carter MJ, Frykberg RG, Oropallo A, Sen CK, Armstrong DG, Nair HKR, et al. Efficacy of Topical Wound Oxygen Therapy in Healing Chronic Diabetic Foot Ulcers: Systematic Review and Meta-Analysis. Adv Wound Care. 2022.
- Connaghan F, Avsar P, Patton D, O'Connor T, Moore Z. Impact of topical oxygen therapy on diabetic foot ulcer healing rates: a systematic review. J Wound Care. 2021;30(10):823-9.
- Nataraj M, Maiya AG, Karkada G, Hande M, Rodrigues GS, Shenoy R, et al. Application of topical oxygen therapy in healing dynamics of diabetic foot ulcers-a systematic review. Review of Diabetic Studies. 2019;15(1):74-82.
- Thanigaimani S, Singh T, Golledge J. Topical oxygen therapy for diabetes-related foot ulcers: a systematic review and meta-analysis. Diabetic Medicine. 2021;38(8):e14585.
- Vas P, Rayman G, Dhataria K, Driver V, Hartemann A, Londahl M, et al. Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes: a systematic review. Diabetes-Metab Res. 2020;36.

18. (NICE); NATROX oxygen wound therapy for managing diabetic foot ulcers and complex or chronic non-healing wounds 2020 [Available from: <https://www.nice.org.uk/advice/mib208/resources/natrox-oxygen-wound-therapy-for-managing-diabetic-foot-ulcers-and-complex-or-chronic-nonhealing-wounds-pdf-2285965397800645>].
19. Hayes PD, Alzuhir N, Curran G, Loftus IM. Topical oxygen therapy promotes the healing of chronic diabetic foot ulcers: a pilot study. *J Wound Care*. 2017;26(11):652-60.
20. Yu J, Lu S, McLaren AM, Perry JA, Cross KM. Topical oxygen therapy results in complete wound healing in diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen*. 2016;24(6):1066-72.
21. Serena TE, Bullock NM, Cole W, Lantis J, Li L, Moore S, et al. Topical oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicentre, open, randomised controlled clinical trial. *J Wound Care*. 2021;30(Sup5):S7-S14.