

FLOWOX

WIEDERHERSTELLUNG DER PERIPHEREN
MAKRO- UND MIKROZIRKULATION DURCH
PASSIVES GEFÄSSTRAINING

KLINISCHE ÜBERSICHT Q4 2021

INHALTSVERZEICHNIS

KLINISCHE FORSCHUNG – ZUSAMMENFASSUNG	3
GRUNDLEGENDE KLINISCHE FORSCHUNG – WIRKMECHANISMUS, AUSWIRKUNGEN AUF AKUTE DURCHBLUTUNGSEFFEKTE UND TRAININGSEFFEKT (LANGZEITEFFEKT)	4
AUSWIRKUNGEN AUF PRIMÄRE KLINISCHE ENDPUNKTE: GEHSTRECKE, REDUZIERUNG DER KARDIOVASKULÄREN RISIKOFAKTOREN UND LEBENSQUALITÄT	6
AUSWIRKUNGEN AUF DIE BEHANDLUNG DER WICHTIGSTEN SYMPTOME	7
FLOWOX™ – EIN SICHERES SYSTEM	9
GESUNDHEITSÖKONOMISCHE BETRACHTUNG	9
AUSBLICK – NOCH NICHT VERÖFFENTLICHTE STUDIEN	10
REFERENZEN	11
KONTAKTINFORMATIONEN	12

KLINISCHE FORSCHUNG – ZUSAMMENFASSUNG

Das der FlowOx™-Therapie zugrunde liegende und seinerzeit für Aufsehen sorgende Therapieprinzip wurde bereits vor über 80 Jahren entdeckt und in den 1930er Jahren als sogenannte PAVAEX Therapie beschrieben. ^{[1] [2]} PAVAEX steht hierbei für „Passive Vascular Exercise“, was man mit „passivem Gefäßtraining“ übersetzen kann.

Vor dem Hintergrund dieser wissenschaftlichen Erkenntnisse kann die FlowOx™-Therapie im Rahmen der physikalischen Therapie als strukturiertes Gefäßtraining im Sinne der passiven Unterstützung angesehen werden und ist bei Patienten mit Fontaine-Stadien II und III interventionellen Therapien vorzuziehen.

Maßnahme	Fontaine-Stadium			
	I	II	III	IV
Risikofaktorenmanagement: <i>Nikotinkarenz, Diabetestherapie, Statine, Blutdruckbehandlung</i>	+	+	+	+
Thrombozytenfunktionshemmer: ASS oder Clopidogrel	(+)	+	+	+
Physikalische Therapie: <i>strukturiertes Gehtraining</i> <i>AKTIVE UNTERSTÜTZUNG</i>	+	+		
Strukturiertes Gefäßtraining <i>PASSIVE UNTERSTÜTZUNG</i>	+	+	+	
Medikamentöse Therapie: <i>Cilostazol oder Naftidrofuryl</i>			+	
Intermittierende Unterdrucktherapie (IUT)		+	+	+
Strukturierte Wundbehandlung		+		
Interventionelle Therapie		+	+	+
Operative Therapie		+	+	+

+ Empfehlung

* bei hohem individuellem Leidensdruck und geeigneter Gefäßmorphologie

Bei täglicher Nutzung des FlowOx™-Systems von etwa zwei Stunden über mehrere Wochen hinweg ergeben sich - belegt durch die bisherigen klinischen Studien - folgende Vorteile für den Patienten:

- Verlängerung der schmerzfreien und maximalen Gehstrecke
- Reduktion des Von-Willebrand-Faktors (VWF), eines Biomarkers, der das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse anzeigt
- Schmerzminderung aufgrund der verbesserten Blutperfusion sowie Reduktion der Einnahme bzw. Absetzen starker Schmerzmittel (Opioide)
- Heilung chronischer Wunden aufgrund der verbesserten Blutperfusion
- Verbesserung des ABI-Wertes als wichtigstes Diagnosekriterium für die periphere arterielle Verschlusskrankheit (bei ca. 30% der Patienten)
- Wesentliche Verbesserung der empfundenen Lebensqualität

^[1] Herrmann, L; Lois, G; Reid, M. (1934), The conservative Treatment of arterioscleosclerotic peripheral artery disease: Passive vascular Exercise (Pavaex Therapy), 1934 Oct;100(4):750-60.doi: 10.1097/0000658-193410000-00016

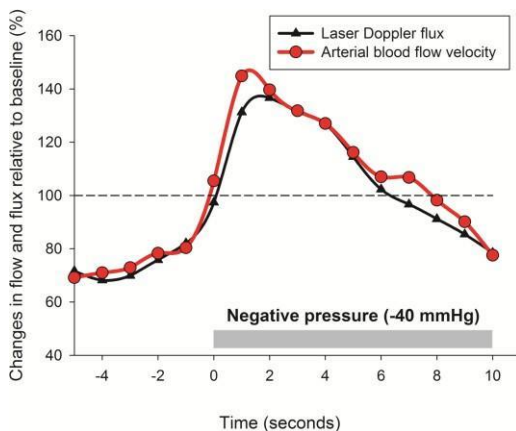
^[2] Hally, B. (1938), 'The Pavaex Method of Treatment'; Canadian Journal of Occupational Therapy and Physiotherapy, DOI:10.1177/000841743800500104

GRUNDLEGENDE KLINISCHE FORSCHUNG – WIRKMECHANISMUS UND AUSWIRKUNGEN AUF AKUTE DURCHBLUTUNGSEFFEKTE SOWIE TRAININGEFFEKT (LANGZEITEFFEKT)

Otivio hat drei Publikationen veröffentlicht, die eine Verbesserung des akuten Blutflusses beim Einsatz von FlowOx™ belegen (n=60 Patienten).^{[4] [5] [6]}

Außerdem zeigt eine Beobachtung gesunder Probanden die Wirkung verschiedener Unterdruckfrequenzen (n=23)^[3] und eine weitere Studie beschreibt die Wirkung verschiedener Unterdruckstärken (n=16), die die Hauptursache für das Muster der Unterdruckfrequenz bilden.^[4] Zusätzlich haben Forscher der Universität Liverpool, Großbritannien die Wirkung der FlowOx™- Behandlung auf die Endothelfunktion evaluiert. In dieser Studie zeigen aktuelle Daten eine verbesserte strömungsvermittelte Dilatation (FMD), ein bekannter Parameter der Endothelfunktion, d.h. FlowOx™ kann bei dieser Patientengruppe die Gefäßatrophie vermindern oder sogar verhindern.^[7]

Zudem zeigt die Analyse einer Patientenuntergruppe, dass die Wirkung von FlowOx™ auf die Haut und den arteriellen Blutfluss bei Patienten mit PAVK mit oder ohne Diabetes ähnlich ist.^[5]



Relative Veränderungen der Blutflussgeschwindigkeit (Ultraschall-Doppler) und des Hautblutflusses (Laser-Doppler) im Vergleich zum Ausgangswert (100%) von vier Patienten mit PAVK und Diabetes.

Die Abbildung zeigt durchschnittlich 141 analysierte, intermittierende Unterdruck-Zyklen, die 10 Minuten lang bei vier Diabetikern aufgezeichnet wurden.

Die Ergebnisse sind vergleichbar mit denen von Patienten, die ausschließlich an einer PAVK leiden.

Wirkungsweise: Einfluss auf akute Kreislaufeffekte und Trainingseffekt				
Autor	N	Studiendesign	Studien- population	Studienergebnisse
(Sundby, Lars Øivind Høiseth, et al., 2016) [3]	23	Experimentell	Gesunde Probanden	Die erste Studie, die die Auswirkungen von intermittierendem Unterdruck auf den Hautblutfluss und die arterielle Blutflussgeschwindigkeit beschreibt. Es wurden verschiedene Sequenzen von Unterdruckoszillationen auf die Perfusion der unteren Gliedmaßen verglichen und festgestellt, dass die Anwendung von häufigem leichtem intermittierendem Unterdruck von -40 mmHg am Fuß bei gesunden Probanden rhythmische Fluktuationen im Blutfluss induziert und sowohl die arterielle Blutflussgeschwindigkeit als auch die Durchblutung der Haut erhöht.
(Hoel et al., 2019) [4]	16	Experimentell	PAVK	Ein intermittierender Unterdruck von -40 und -60 mmHg, angewandt in Zyklen von 10 Sekunden Unterdruck und 7 Sekunden Atmosphärendruck, induziert einen akuten Anstieg der arteriellen Durchblutung, sowie der Durchblutung der Haut.
(Sundby et al., 2017) [5]	20	Experimentell	PAVK	Intermittierender Unterdruck erhöht die Fußmakro- und Mikrozirkulation. Die Anwendung von intermittierendem Unterdruck führt zu einer erhöhten durchschnittlichen arteriellen Blutflussgeschwindigkeit.
(Sundby, Høiseth, et al., 2018) [6]	24	Experimentell	Patienten mit Rückenmarksverletzungen	Intermittierender Unterdruck induziert einen Anstieg des arteriellen Blutflusses im Fuß, gefolgt von einer Abnahme. Diese Fluktuation wird nach dem Beginn des Unterdrucks beobachtet, ohne dass es zu signifikanten Veränderungen der Herzfrequenz oder des mittleren arteriellen Drucks kommt. Diese durch den intermittierenden Unterdruck induzierte Erhöhung des Blutflusses während kurzer Unterdruck-Oszillationen fördert die Gewebepfusion.
(Holder et al., 2019) [7]	15	Experimentell	Gesunde Probanden	Intermittierender Unterdruck induziert Fluktuationen in Blutfluss und Schergeschwindigkeit, die die Endothelfunktion verbessern. Dies stellt einen hämodynamischen Stimulus dar, der die vaskuläre Gesundheit verbessert.

**AUSWIRKUNGEN AUF PRIMÄRE KLINISCHE ENDPUNKTE:
GEHSTRECKE, REDUZIERUNG DER KARDIOVASKULÄREN RISIKOFAKTOREN UND
LEBENSQUALITÄT**

Das Universitätsklinikum Oslo hat eine randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde, multizentrische klinische Studie bei Patienten mit Claudicatio intermittens (sog. „Schaufensterkrankheit“) durchgeführt. Hierbei wurde eine erhebliche Verbesserung der schmerzfreien Gehstrecke um durchschnittlich 68 Meter der mit -40 mmHg behandelten FlowOx™-Patienten (n=38) im Vergleich zur mit -10 mmHg behandelten Kontrollgruppe (n=34) nachgewiesen.[8]

Des Weiteren zeigte sich eine Verbesserung der maximalen Gehstrecke bei Patienten:[9] 10 der Patienten, die eine aktive Behandlung erhielten, verwendeten FlowOx™ weitere 3 Monate (d.h. 6 Monate insgesamt). Diese Patienten verbesserten im Schnitt ihre Gehstrecke weiter.

In derselben Studie wurden zirkulierende, vaskuläre Biomarker nachgewiesen, die zeigen, dass sich eine FlowOx™-Behandlung positiv auf eine vorhandene arterielle Endothelverletzung und die Endothelfunktion im Allgemeinen auswirkt.[10]

Auswirkungen auf primäre klinische Endpunkte: Gehfähigkeit, Reduktion von kardiovaskulären Risikofaktoren und Lebensqualität				
Autor	N	Studiendesign	Studien- population	Studienergebnisse
(Hoel et al., 2020) [8]	72	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	PAVK & Claudicatio Intermittens	Die Behandlung mit -40 mmHg intermittierendem Unterdruck für eine Stunde zweimal täglich über 12 Wochen erhöhte die schmerzfreie Gehstrecke im Vergleich zu einer Placebobehandlung. Bei Patienten mit einer ursprünglich schmerzfreien Gehstrecke <200 m erhöht die Behandlung mit -40 mmHg intermittierendem Unterdruck sowohl die schmerzfreie Gehstrecke als auch die maximale Gehstrecke im Vergleich zur Placebobehandlung.
(Hoel, Pettersen, Høiseth, Mathiesen, Seternes and Hisdal, 2021)[9]	10	24-Wochen Follow-Up	PAVK & Claudicatio Intermittens	Sowohl die schmerzfreie Gehstrecke als auch die maximale Gehstrecke verbessern sich nach der Behandlung mit -40 mmHg intermittierenden Unterdruck für eine Stunde zweimal täglich über 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert. Die Hauptverbesserung bei der schmerzfreien Gehstrecke tritt während der ersten 12 Wochen der Behandlung auf, während die Hauptverbesserung bei der maximalen Gehstrecke zwischen den Wochen 12 und 24 der Behandlung auftritt.
(Hoel, Pettersen, Høiseth, Mathiesen, Seternes, Seljeflot, et al., 2021)[10]	72	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	PAVK & Claudicatio Intermittens	Ein signifikant größerer Anteil der Patienten in der behandelten Gruppe hatte eine Reduktion des Von-Willebrand-Faktors (VWF), einem Biomarker, der das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse anzeigt, im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Konzentration von VWF war in der Behandlungsgruppe nach 12 Wochen signifikant reduziert, was auf einen günstigen Effekt der Unterdruckbehandlung auf die endotheliale Aktivierung des Endothels und Verletzungen des Endothels hinweist.

AUSWIRKUNGEN AUF DIE BEHANDLUNG DER WICHTIGSTEN SYMPTOME

Arterielle Ulcera, Kritische Extremitätenischämie

Die aktuellen klinischen Daten wurden hauptsächlich bei „austherapierten“ Patienten mit kritischer Extremitätenischämie (CLI) generiert. Die Einzelpatientendaten, die in Norwegen, Deutschland, Dänemark und in Irland gewonnen wurden, unterstützen hierbei die Ergebnisse aus den Studien in Großbritannien. Für diese Patientenpopulation gab es außer palliativer Therapieansätze keine alternativen Behandlungsoptionen.[11],Data on File

Die über Patienten mit „austherapierter“ Extremitätenischämie erhobenen klinischen Daten belegen eine positive Wirkung: Diese Patientenpopulation stellt eine erhebliche Herausforderung für das Gesundheitswesen und enge Verwandte dar. Es handelt sich zudem um eine sehr herausfordernde Patientengruppe mit zahlreichen Komorbiditäten und nur noch relativ kurzer Lebenserwartung, so dass die Durchführung klinischer Studien mit dieser Patientenpopulation eine große Herausforderung darstellt. Dennoch zeigt beispielsweise eine an der Universität Salford, Großbritannien erhobene Studie eindeutig eine starke positive Auswirkung der FlowOx™-Therapie auf die Heilung venöser Ulcera sowie auf die Linderung von Schmerzen.[14]

Eine andere Patientenpopulation, mit der Otivio eine klinische Studie durchgeführt hat, betrifft Patienten mit Rückenmarksverletzungen (Paraplegiker).[12] Die größte Rehabilitationsklinik Skandinaviens, Sunnaas in Nesodden, Norwegen, evaluierte hierzu FlowOx™ bei Patienten mit Rückenmarksverletzungen und Druckulcera an den unteren Extremitäten. Die Ergebnisse belegen eindeutig eine positive Wirkung auf die Wundheilung. Mehrere der an der Studie beteiligten Mediziner bestätigten zudem die Fähigkeit von FlowOx™, Gefäße zu „trainieren“ und dadurch eine Atrophie der peripheren Blutgefäße zu verhindern.[12]

Auswirkungen der Behandlung auf Schlüsselsymptome: Geh- und Ruheschmerz, Wundheilung, Erhalt der Gliedmaßen und Ödeme				
Autor	N	Studien- design	Studien- population	Studienergebnis
(Sundby, Lars Ø Høiseth, et al., 2016) [11]	4	Fallstudie	PAVK	Bei den behandelten Patienten mit schwer heilenden Bein- und Fußulcera verbessert die intermittierende Unterdrucktherapie die Ulcus-Heilung erheblich. Zudem verbessert sich die Fußperfusion nach Abschluss der 8-wöchigen intermittierenden Unterdrucktherapie.
(Sundby, Irgens, et al., 2018) [12]	9	Crossover-Pilotstudie	Rückenmarksverletzungen & chronische Extremitätenischämie	Intermittierende Unterdrucktherapie kann als häusliche Behandlung für Patienten mit Rückenmarksverletzungen und chronischen Ulcera der unteren Extremitäten eingesetzt werden.

Übersichtsartikel		
Autor	Beschreibung	Studienergebnis
(Hoel and Hisdal, 2021) [13]	Das FlowOx™ -Gerät zur Behandlung der PAVK - aktueller Stand und Zukunftsperspektive	<p>FlowOx™ -Behandlung erhöht die Gehfähigkeit und ist eine nützliche Ergänzung zur Standardbehandlung für Patienten mit einschränkender Claudicatio intermittens.</p> <p>Beobachtungsdaten deuten auf einen positiven Effekt bei ausgewählten Patienten mit kritischer Extremitätenischämie hin, die nicht für eine Revaskularisation geeignet sind.</p> <p>Die Behandlung mit FlowOx™ scheint für Patienten mit PAVK sicher zu sein und hat nur wenige Nebenwirkungen. Das FlowOx™-System bietet eine neue Möglichkeit der Behandlung von PAVK. Es ermöglicht den Patienten zudem, sich selbst in häuslicher Umgebung zu behandeln.</p>
(Sedgwick et al., 2021) [14]	Erfahrungen und Ansichten von Patienten und Klinikern über die Verwendung eines medizinischen Geräts für den Heimgebrauch bei der Behandlung von peripheren Gefäßerkrankungen - eine qualitative Studie	<p>Patienten und Kliniker äußerten sich positiv über das FlowOx™-Gerät aufgrund seiner einfachen Anwendung.</p> <p>Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) erlebten einen signifikant höheren Nutzen, insbesondere bei ischämischen Ulcerationen, als Patienten mit chronisch venösen Erkrankungen.</p> <p>Kliniker legten bei der Entscheidungsfindung zur Behandlung Wert auf die vom Patienten berichteten Ergebnisse.</p> <p>Die FlowOx™ -Therapie zeigt ihr Potenzial als konservative Behandlung zur Verbesserung der symptomatischen PAVK und der Lebensqualität. Sie bietet den Anwendern außerdem eine bequeme Lösung zur Selbstbehandlung in der häuslichen Umgebung.</p>

FLOWOX™ – EIN SICHERES SYSTEM

Das allgemeine Sicherheitsprofil der FlowOx™-Technologie wird in unserem Bericht der klinischen Bewertung („Clinical Evaluation Report“) sowie in zahlreichen weiteren Publikationen beschrieben.⁵ Bis jetzt haben mehr als 400 Patienten das FlowOx™-System angewendet. In diesem Zusammenhang ist es in keinem einzigen Fall zu einer meldepflichtigen, gefährlichen Situation im Sinne des MDR/MPG gekommen.

Zusammenfassend kann die allgemeine Sicherheit des FlowOx™-Systems auf Basis oszillierenden Unterdrucks daher als sehr gut bezeichnet werden.

GESUNDHEITSÖKONOMISCHE BETRACHTUNG

An der Bangor University in Wales, Großbritannien wurde im Januar 2021 die gesundheitsökonomische Studie: „Wirtschaftsmodell zur Untersuchung der Kostenwirksamkeit der FlowOx™- Therapie im häuslichen Umfeld im Vergleich zur Standardversorgung bei Patienten mit peripherer Arterienerkrankung“ veröffentlicht.^[15]

Für die Berechnungen wurden die Therapie-Rahmenbedingungen in Großbritannien zugrunde gelegt.

Ableitbar für das deutsche Gesundheitssystem sind folgende zwei Aspekte:

- 1.) Berechnet wurden 0,28 zusätzliche, qualitätskorrigierte Lebensjahre (QALY) bei Patienten, welche die FlowOx™-Therapie erhielten.
- 2.) Durch die FlowOx™-Therapie in Kombination mit einer maßgeschneiderten Versorgung, die für das jeweilige Stadium der PAVK des Patienten geeignet war, wurde die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten im Vergleich zur Standardversorgung festgestellt.

Gesundheitsökonomische Betrachtungen				
Autor	N	Studiendesign	Studienpopulation	Studienergebnis
(Ezeofor et al., 2021) [15]	62	Gesundheitsökonomische Studie	PAVK	Die FlowOx™-Therapie kann eine kosteneffektive Behandlung der peripheren Arterienerkrankung sein. Sie verbessert die Gesundheitsergebnisse und reduziert die Behandlungskosten für die behandelte Gruppe.

AUSBLICK – NOCH NICHT VERÖFFENTLICHTE STUDIEN

Schmerzlinderung bei Patienten mit Ruheschmerz (kritische Extremitätenischämie)

Die Universität von Dundee, Schottland, Großbritannien führt aktuell eine klinische Studie an Patienten mit durchblutungsbedingtem Ruheschmerz durch, die für eine Intervention in Frage kommen oder die außer der Behandlung chronischer Schmerzen lediglich begrenzte Therapieoptionen haben. Diese Patienten leiden trotz der häufigen Einnahme von Schmerzmitteln oftmals unter starken Schmerzen.

Viele der mit FlowOx™ behandelten (Wund-) Patienten berichten über Schmerzlinderung als einen der Hauptvorteile der FlowOx™-Behandlung. Die Studie in Dundee untersucht dies bei Patienten ohne Wunden. Das Ziel ist es, die Schmerzsituation für diese Patienten zu verbessern, den Konsum von Analgetika (Schmerzmittel) zu verringern und idealerweise die Notwendigkeit einer vaskulären Intervention zu verzögern oder gar zu vermeiden. Eine solche Intervention ist kostenintensiv und birgt, im Falle von auftretenden Infektionen oder anderen Komplikationen, häufig ein großes Risiko für die Patienten.

Des Weiteren laufen derzeit zwei Studien, in denen die Anwendung von FlowOx™ mit Hilfe der O2C-Messtechnik überprüft wird. Diese hilft der nicht invasiven Bestimmung der Sauerstoffversorgung von durchblutetem Gewebe bei Patienten mit fortgeschrittener PAVK und diabetischem Fuß. Durch die Messungen werden die Auswirkungen der FlowOx™-Therapie auf die periphere arterielle Perfusion bewertet.

Zur Erläuterung: O2C = „oxygen to see“:

Die O2C-Messung ist ein Verfahren, mit dem in vivo und nicht invasiv, kontinuierlich und mit hoher zeitlicher Auflösung direkt die Mikrozirkulation im Gewebe untersucht werden kann und der Sauerstoffverbrauch, die Gesamtblutmenge und der relative Blutfluss bestimmt werden können. Es handelt sich dabei um eine Kombination aus einem weiterentwickelten Laser-Doppler-Verfahren und der optischen Weißlicht-spektrometrie. [Kröger, K., et al., Die O2C-Messung, in Nicht invasive angiologische Diagnostik, E. Gröcherling, Editor. 2007, ABW Wissenschaftsverlag GmbH: Berlin; Krug, A., Quantitative optische Gewebemessungen am Herzen und an der Leber, Dissertation. 1998, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg]

REFERENZEN

- [1] Herrmann, L; Lois, G; Reid, M. (1934), The conservative Treatment of arterioscleosclerotic peripheral artery disease: Passive vascular Exercise (Pavaex Therapy), 1934 Oct;100(4):750-60.doi: 10.1097/00000658-193410000-00016
- [2] Hally, B. (1938), 'The Pavaex Method of Treatment'; Canadian Journal of Occupational Therapy and Physiotherapy, DOI:10.1177/000841743800500104
- [3] Sundby, Ø. H., Høiseth, Lars Øivind, *et al.* (2016) 'Application of intermittent negative pressure on the lower extremity and its effect on macro- and microcirculation in the foot of healthy volunteers', *Physiological Reports*, 4(17). doi: 10.14814/phy2.12911.
- [4] Hoel, H. *et al.* (2019) 'The acute effects of different levels of intermittent negative pressure on peripheral circulation in patients with peripheral artery disease', *Physiological Reports*, 7(20), p. e14241. doi: 10.14814/phy2.14241.
- [5] Sundby, Ø. H. *et al.* (2017) 'The acute effects of lower limb intermittent negative pressure on foot macro- and microcirculation in patients with peripheral arterial disease', *PLoS One*, 12(6), p. e0179001. doi: 10.1371/journal.pone.0179001.
- [6] Sundby, Ø. H., Høiseth, L. Ø., *et al.* (2018) 'Intermittent negative pressure applied to the lower limb increases foot macrocirculatory and microcirculatory blood flow pulsatility in people with spinal cord injury', *Spinal Cord*, 56(4), pp. 382–391. doi: 10.1038/s41393-017-0049-8.
- [7] Holder, S. M. *et al.* (2019) 'Fluctuation in shear rate, with unaltered mean shear rate, improves brachial artery flow-mediated dilation in healthy, young men', *Journal of Applied Physiology*, 126(6), pp. 1687–1693. doi: 10.1152/japplphysiol.00009.2019.
- [8] Hoel, H. *et al.* (2020) 'A randomized controlled trial of treatment with intermittent negative pressure for intermittent claudication', *Journal of Vascular Surgery*, p. S0741521420322813. doi: 10.1016/j.jvs.2020.10.024.
- [9] Hoel, H., Pettersen, E. M., Høiseth, L. Ø., Mathiesen, I., Seternes, A. and Hisdal, J. (2021) 'Lower Extremity Intermittent Negative Pressure for Intermittent Claudication. Follow-Up after 24 Weeks of Treatment', *Annals of Vascular Surgery*, pp. S0890-5096(21)00272–7. doi: 10.1016/j.avsg.2021.03.016.
- [10] Hoel, H., Pettersen, E. M., Høiseth, L. Ø., Mathiesen, I., Seternes, A., Seljeflot, I., *et al.* (2021) 'Effects of intermittent negative pressure treatment on circulating vascular biomarkers in patients with intermittent claudication', *Vascular Medicine (London, England)*, p. 1358863X211007933. doi: 10.1177/1358863X211007933.
- [11] Sundby, Ø. H., Høiseth, Lars Ø, *et al.* (2016) 'The effects of intermittent negative pressure on the lower extremities' peripheral circulation and wound healing in four patients with lower limb ischemia and hard-to-heal leg ulcers: a case report', *Physiological Reports*, 4(20). doi: 10.14814/phy2.12998.
- [12] Sundby, Ø. H., Irgens, I., *et al.* (2018) 'Intermittent mild negative pressure applied to the lower limb in patients with spinal cord injury and chronic lower limb ulcers: a crossover pilot study', *Spinal Cord*, 56(4), pp. 372–381. doi: 10.1038/s41393-018-0080-4.
- [13] Hoel, H. and Hisdal, J. (2021) 'The FlowOx device for the treatment of peripheral artery disease: current status and future prospects', *Expert Review of Medical Devices*, 18(3), pp. 217–220. doi: 10.1080/17434440.2021.1895750.
- [14] Sedgwick, C. E. *et al.* (2021) *Patient and Clinician experiences and opinions of the use of a novel home use medical device in the treatment of peripheral vascular disease - a qualitative study.* preprint. In Review. doi: 10.21203/rs.3.rs-290345/v1.
- [15] Ezeofor, V. 'Segun *et al.* (2021) 'Economic model to examine the cost-effectiveness of FlowOx home therapy compared to standard care in patients with peripheral artery disease', *PLOS ONE*. Edited by R. Serra, 16(1), p. e0244851. doi: 10.1371/journal.pone.0244851.

KONTAKTINFORMATIONEN

Otivio GmbH

Parkstraße 22, 80339 München

+49 151 2827 3536

Mail: hallo@otivio.com

www.flowox.com/de/

ANDREAS MOLLATT

CEO

CLAUS KJÆRSGAARD

CCO

IACOB MATHIESEN

CSO

MICHAEL TAUBE

GESCHÄFTSFÜHRER
OTIVIO GMBH

Tel +47 93446261

am@otivio.com

Tel +45 53849718

ck@otivio.com

Tel +47 46890416

im@otivio.com

Tel +49 1715523182

mt@otivio.com