

N. Lynen¹

Behandlung von chronischen Tendinosen durch ultraschallgesteuerte peritendinöse Hyaluronsäureinjektion - Eine interventionelle, prospektive, einarmige multizentrische Studie

Treatment of chronic tendinosis with peritendinous hyaluronan injections under sonographic guide - an interventional, prospective, single-arm multicenter study

Zusammenfassung: Chronische Tendinopathien sind eine häufig auftretende Problematik, die mit den gängigen Therapien oftmals nicht zufriedenstellend behandelt werden können. In vorliegender Studie wurde anhand von 35 Patienten, welche seit mindestens 6 Wochen an einer deutlich schmerzhaften Tendinopathie im Bereich der Achillessehne, des Epicondylus humeri radialis oder der Peronealsehne litten, die klinische Wirksamkeit und Sicherheit einer 2-maligen, in wöchentlichem Abstand peritendinös injizierten 2 %-igen Hyaluronsäurelösung überprüft (Fertigspritze OSTENIL TENDON, TRB Chemedica AG, Haar). Die Studienergebnisse zeigen, dass durch die Behandlung sowohl eine signifikante Schmerzreduktion als auch eine signifikante Besserung erkrankungsspezifischer Symptome erzielt wird. Die sehr gute Verträglichkeit und Sicherheit des Prüfproduktes konnte im Verlauf der Studie eindeutig belegt werden.

Abstract: Chronic tendinopathies are a common problem that often cannot be treated satisfactorily with current therapies. In the present clinical study, the clinical efficacy and safety of a 2-injection regimen of 2 % sodium hyaluronate (pre-filled syringe OSTENIL TENDON, TRB Chemedica AG, Haar) was assessed in 35 patients with definite painful tendinopathy persistent for at least 6 weeks at the Achilles tendon, Epicondylus humeri radialis or the peroneal tendon. Study results show that the treatment achieves a significant pain relief and significant improvement of disease-specific symptoms. In the course of the study, the very good tolerability and safety of the product was reliably shown.

Keywords: tendinopathy, tendinosis, sodium hyaluronate, hyaluronan, achilles tendon, peroneal tendon, epicondylus, tennis elbow

Schlüsselwörter: Tendinopathie, Tendinose, Hyaluronsäure, Hyaluronan, Achillessehne, Peronealsehne, Epikondylus, Tennisarm

Einleitung

Überlastungsschäden der Sehnen sind ein häufiger Grund für Beschwerden im Bereich der Extremitäten, insbesondere bei jüngeren aktiven Personen. Ursächlich ist hierfür häufig eine Überlastung durch sportliche Aktivität [1]. Aber auch im Rahmen körperlicher Arbeit

bzw. aufgrund von Fehlbelastungen treten sogenannte Tendinosen auf. Typisch für die krankhaften Sehnenveränderungen ist ein deutlich protrahierter Verlauf, welcher eine Dauer von 6 Monaten und länger aufweist [2] und bei dem es zu einem fließenden Übergang von der gesunden Sehne über die akute entzündliche Achillodynie bis

hin zur chronischen Tendinose kommt. Insbesondere die über einen längeren Zeitraum persistierenden Sehnenbeschwerden zeigen hierbei eine erhebliche therapeutische Problematik. So steht zwar eine Vielzahl verschiedener konservativer Behandlungsmethoden zur Verfügung, die meisten zeigen jedoch, insbesondere bei längerem

¹ Praxiszentrum Orthopädie-Unfallchirurgie Nordrhein, Aachen
DOI 10.3238/oup.2012.0400-0404

Krankheitsverlauf, kaum nachhaltige Erfolge [3]. Ein wichtiger Grund hierfür ist sicherlich, dass pathogenetisch nur zu Beginn des Krankheitsgeschehens eine aseptische Entzündungsreaktion vorliegt. Wie in aktuellen Studien gezeigt, spielt die Entzündungskomponente bereits nach einem kurzen Krankheitsverlauf eine nur noch untergeordnete Rolle, sodass die entzündungshemmenden Eigenschaften von Kortikosteroiden oder nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) in dieser Phase therapeutisch unwirksam sind [4, 5]. Im weiteren Verlauf der Erkrankung entwickelt sich zunehmend eine Fibrose mit vermehrter Ausbildung von Kollagen zwischen den Gewebsschichten, welche zu einer Verklebung der Sehnen und somit zu einer schmerzhaft verminderten Sehnengleitfähigkeit führt. Durch die Verklebung kommt es zusätzlich zu einer Reduktion der Nutrition der bradytrophnen Sehnen, da sich die Synovialflüssigkeit nicht mehr bedarfsgerecht verteilen kann. Es kommt zu metabolischen Störungen mit Veränderung der Faserstruktur und Dedifferenzierung von Kollagen Typ I zu Kollagen Typ III sowie dem Einsprossen von nozizeptiven Nervenendigungen.

Die peritendinöse Applikation von Hyaluronsäure (HS) scheint hierbei, wie in verschiedenen Studien gezeigt werden konnte, eine wirksame Therapieoption in der Behandlung von chronifizierten Tendinosen darzustellen [6, 7, 8]. HS ähnelt in ihrer molekularen Zusammensetzung der Synovialflüssigkeit, welche unter physiologischen Bedingungen in Sehnenscheiden und dem die Sehne umgebenden Gewebe enthalten ist und unter anderem für die Nutrition der Sehne verantwortlich ist [9].

Ein weiterer wesentlicher Therapieeffekt der HS ergibt sich aus ihren viskoelastischen Eigenschaften. So kann HS bei Sehnen, die durch Mikrorisse und Verklebungen in ihrer Gleitfähigkeit eingeschränkt sind, zu einer Verbesserung der Oberflächengleitfähigkeit beitragen. Die Verbesserung der physikalischen Eigenschaften der Sehnengleitfähigkeit erklärt sich, wie in neueren Studien festgestellt, dadurch, dass es durch die Applikation von HS zu einer Vernetzung der oberflächlichen Zellen an den Sehnen kommt, welche zu dem beschriebenen „gliding effect“ führt [10, 11, 12].

Ein weiterer Effekt ergibt sich auf zellulärer Ebene durch die Aufweitung des extrazellulären Raumes. So ist HS aufgrund der hohen anionischen Ladung in der Lage, in hohem Maße Wassermoleküle zu binden und so durch Quellung eine bis zu 10.000-mal größere Raumbeanspruchung zu haben, als es das Volumen des Moleküls selbst hat [13]. Durch den somit ansteigenden osmotischen Druck bilden sich Räume in der Extrazellulären Matrix sowie zwischen den Zellschichten, was zu einer vermehrten Zellbeweglichkeit und damit zu einer vermehrten Zellmigration beiträgt [14]. Des Weiteren wirken die engmaschigen HS-Makromoleküle ähnlich einem molekularen Sieb, welches die freie Passage von Entzündungszellen und Prostaglandinen sowie Zytokinen gezielt unterbindet, aber gleichzeitig den Transport von nutritiv relevanten Metaboliten von der Synovialmembran zur Sehne kanalisiert [9, 15].

Zudem bietet HS aufgrund der hohen Affinität zur Extrazellulären Matrix eine ideale Umgebung für die Zellproliferation und Differenzierungen der Zellen [16, 17]. Durch die verbesserten Umgebungsbedingungen kommt es zu einer erhöhten Zellaktivität, wodurch die Zellen ihrerseits vermehrt Extrazelluläre Matrix produzieren, welche wiederum zu einer Optimierung der Reparaturprozesse führt [15].

Ein weiterer Effekt besteht in der schmerzreduzierenden Wirkung, welche auf die desensibilisierende Wirkung von HS an nozizeptiven Rezeptoren zurückzuführen ist [18].

Aufgrund der vielversprechenden Eigenschaften der HS und fehlenden zufriedenstellenden Behandlungsalternativen, sollte in der vorliegenden Studie die Wirksamkeit und Sicherheit einer 2-maligen peritendinösen HS-Injektion (2 ml mit 2 % HS + 0,5 % Mannitol) bei Patienten mit chronischen Sehnenentzündungen untersucht werden.

Patienten und Methoden

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine interventionelle, prospektive, einarmige, multizentrische Studie. Die Studie wurde von einer unabhängigen Ethikkommission genehmigt und jeder Patient erteilte vor Einschluss in

die Studie das schriftliche Einverständnis zur Teilnahme.

Insgesamt wurden 35 Patienten im Alter zwischen 18 und 75 Jahren mit einer seit mehr als 6 Wochen persistierenden schmerzhaften Tendinose im mittleren Bereich der Achillessehne, einer Ansatz-tendinose am Epicondylus humeri radialis oder einer Tendinose der Peronealsehne in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten wiesen eine schwere Schmerzsymptomatik von mindestens 40 mm gemäß visueller Analogskala (VAS Schmerz) nach Huskisson auf [19].

Ausgeschlossen von der Teilnahme waren Patienten mit Begleiterkrankungen, welche mit den zu erhebenden Parametern interferieren konnten, solche mit schweren systemischen Erkrankungen und Patienten, bei welchen das Prüfprodukt kontraindiziert war. Ferner wurden Patienten ausgeschlossen, die innerhalb von 4 Wochen vor der Erstuntersuchung mit Steroiden (systemisch oder lokal) bzw. NSAR innerhalb der Woche vor Studienbeginn behandelt worden waren. Für die gesamte Studiendauer war die Anwendung zusätzlicher Medikation (insbesondere NSARs) sowie Physiotherapie untersagt. Extreme Sportaktivitäten sowie starke körperliche Belastungen, die das Krankheitsbild negativ beeinflussen konnten, waren ebenfalls untersagt.

Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden jedem Patienten unter sonographischer Kontrolle 2 ml des Testproduktes (40 mg HS + 10 mg Mannitol) peritendinös an die betroffene Sehne appliziert. Eine weitere Injektion erfolgte im Abstand von einer Woche. Während der Behandlungsphase wurden die Studienparameter jeweils vor der ersten und vor der zweiten Injektion erhoben. Weitere Kontrolluntersuchungen wurden 5 bzw. 12 Wochen nach Behandlungsbeginn durchgeführt.

Der Verlauf der Schmerzsymptomatik wurde durch die VAS Schmerz (100 mm) ermittelt, bei welcher die Endpunkte 0 für ‚keine Schmerzen‘ und 100 für ‚extreme Schmerzen‘ stehen [19].

Die für eine Tendinose typischen klinischen Parameter Rötung, Erwärmung, Schwellung, Druckempfindlichkeit, Krepitation bei Bewegung und peritendinöser Erguss, wurden zu allen Untersuchungszeitpunkten erhoben. Die Beurteilung der Intensität erfolgte mittels einer 5-Punkte Ordinalskala (0 = keine,

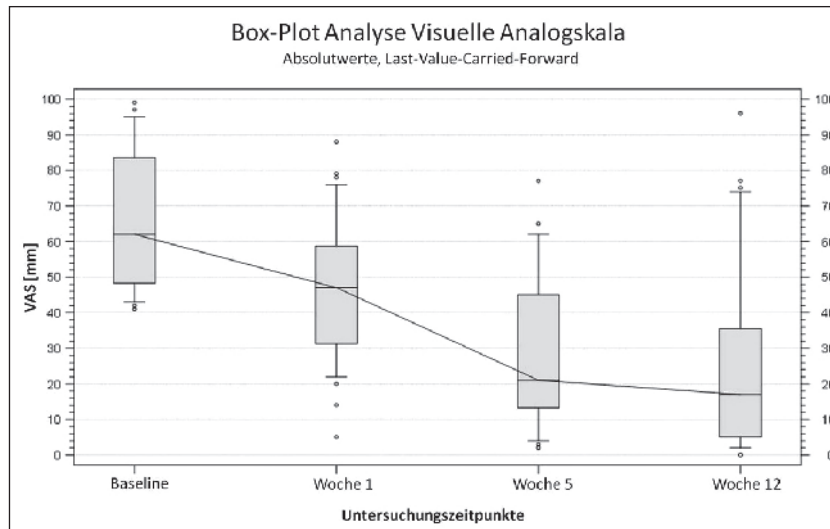


Abbildung 1 Box-Plot-Analyse Visuelle Analogskala

1 = leicht, 2 = mittelgradig, 3 = schwer, 4 = extrem).

Der Gesamteindruck zum Behandlungserfolg (clinical global impression', CGI) wurde mittels einer 7-Punkte-Ordinalskala (1 = sehr stark gebessert, 2 = stark gebessert, 3 = geringfügig gebessert, 4 = unverändert, 5 = geringfügig verschlechtert, 6 = stark verschlechtert, 7 = sehr stark verschlechtert) ermittelt. Die Beurteilung erfolgte eine, 5 sowie 12 Wochen nach Behandlungsbeginn sowohl durch den Untersucher als auch durch den Patienten selbst.

Die subjektiv durch den Patienten empfundenen Einschränkungen im Alltagsgeschehen, in der Freizeitgestaltung sowie während der Arbeit wurden anhand eines Patientenfragebogens untersucht. Die Beurteilung erfolgte mittels einer 5-Punkte-Ordinalskala (0 = keine Einschränkung, 1 = leichte Einschränkung, 2 = mäßige Einschränkung, 3 = starke Einschränkung, 4 = extreme Einschränkung) zu allen Untersuchungszeitpunkten. Zur Untersuchung der Sicherheitsaspekte wurden alle unerwünschten Ereignisse dokumentiert.

Statistische Auswertung

Da es sich bei der vorliegenden Studie um eine Pilotstudie handelt, wurde auf eine Vergleichsgruppe sowie eine statistische Fallzahlberechnung verzichtet. Die Teilnehmerzahl wurde so hoch an-

gesetzt, dass eine verlässliche Auswertung gewährleistet werden konnte. Für die Sicherheitsbewertung sowie für die Wirksamkeitsanalyse des Prüfproduktes wurden die Daten aller 35 Patienten betrachtet. Fehlende Daten wurden nach dem Last-Value-Carried-Forward'- (LVCF)-Prinzip ersetzt.

Als primärer Wirksamkeitsparameter wurde die VAS Schmerz zum Zeitpunkt 5 Wochen nach Behandlungsbeginn festgelegt. Sekundärparameter umfassten klinische Parameter, CGI, Patientenfragebogen zu allen Untersuchungszeitpunkten sowie VAS zum Zeitpunkt ein bzw. 12 Wochen nach Behandlungsbeginn.

Der Innergruppenvergleich für den primären Endpunkt auf Gleichheit wurde mittels des 2-seitigen Wilcoxon-Pratt-Tests analysiert. Das α -Level war definiert als $\alpha = 0,05$. Alle sekundären Parameter wurden mittels 2-seitigem Vorzeichenstest, $\alpha = 0,05$, für Innergruppenvergleiche zwischen Baseline und den Nachfolgeuntersuchungen auf Gleichheit getestet.

Ergebnisse

Im Zeitraum vom 03.02.2011 bis 30.05.2011 wurden insgesamt 35 Patienten mit einem Durchschnittsalter von $45,9 \pm 10,6$ Jahren (\pm Standardabweichung) in die Studie eingeschlossen. 17 (51,4 %) der Patienten waren weiblich und 18 (48,6 %) männlich.

Die Tendinopathien waren bei 19 Patienten (54,3 %) im mittleren Bereich der Achillessehne, bei 14 Patienten (40,0 %) am Epicondylus humeri radialis und bei 2 Patienten (5,7 %) an der Peronealsehne lokalisiert. Die Beschwerden der Patienten bestanden im Median seit $12,3 \pm 17,9$ Monaten.

Die Beurteilung der Schmerzsymptomatik mittels VAS zeigte 5 Wochen nach Behandlungsbeginn eine beobachtete, signifikante Verbesserung im Vergleich zum Ausgangswert ($p < 0,0001$). Zum Zeitpunkt des Einschlusses bewerteten die Patienten die Schmerzintensität im Median mit $62 \pm 18,9$ mm, 5 Wochen nach Behandlungsbeginn lediglich mit $21 \pm 21,3$ mm (Abb. 1). Der deutliche Rückgang der Schmerzintensität erwies sich als langfristig anhaltend, da 12 Wochen nach Behandlungsbeginn eine weitere signifikante Verbesserung des VAS mit einem Median von $17 \pm 26,2$ mm beobachtet wurde ($p < 0,0001$).

Eine differenzierte Betrachtung der verschiedenen Sehnenareale zeigte bei allen betroffenen Sehnen eine deutliche Besserung der Schmerzsymptomatik (Abb. 2). Die deutlichste Verbesserung konnte hierbei bei den Patienten mit Achillessehnen-Tendinopathie beobachtet werden. Während die Schmerzintensität vor der ersten Injektion noch mit einem medianen VAS Wert von $57 \pm 19,1$ mm angegeben wurde, zeigte sich im Behandlungsverlauf im Median eine Verbesserung auf $19 \pm 19,9$ mm 5 Wochen bzw. $13 \pm 20,1$ mm 12 Wochen nach Behandlungsbeginn.

Patienten mit einer Tendinose im Bereich des Epicondylus humeri radialis gaben bei der Eingangsuntersuchung einen medianen VAS Wert von $65 \pm 19,9$ mm an, welcher sich zu beiden Nachbeobachtungszeitpunkten auf konstante 29 mm ($\pm 21,0$ mm bzw. $\pm 31,1$ mm) verbesserte.

Auch die Patienten mit betroffener Peronealsehne zeigten eine Verbesserung des medianen VAS Wertes von anfänglichen $65 \pm 19,8$ mm auf $26 \pm 31,8$ mm 12 Wochen nach Behandlungsbeginn.

Hinsichtlich der klinischen Parameter zeigte sich bereits 12 Wochen nach Behandlungsbeginn bei allen Patienten (100 %) ein vollständiger Rückgang der peritendinösen Flüssigkeitsansammlung. Fast alle Patienten zeigten eine vollständige Besserung der Rötung (96,9

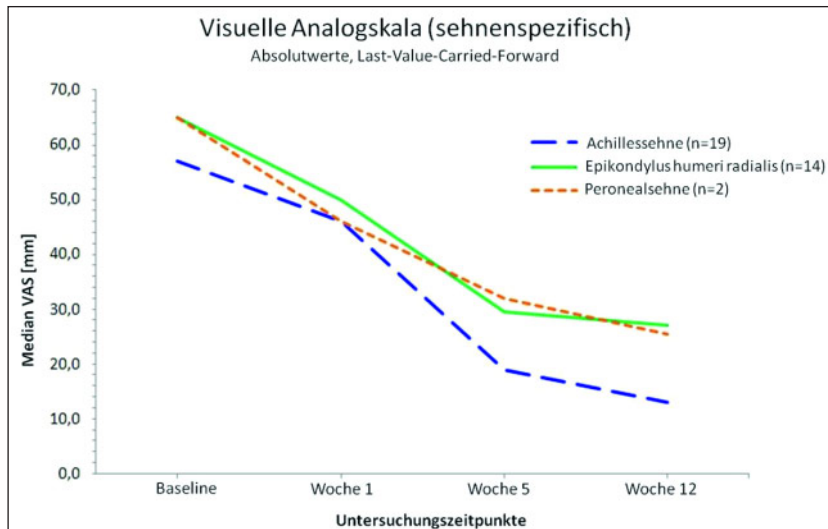


Abbildung 2 Visuelle Analogskala (sehenspezifisch)

%), Überwärmung (96,9 %) und Krepitation bei Bewegung (93,8 %). Fast 2/3 der Patienten (60 %) erfuhren eine Besserung der Druckempfindlichkeit, während 66 % der Patienten auch 12 Wochen nach Therapiebeginn noch eine geringe Schwellung aufwiesen.

Der CGI fiel zueinander korrelierend sowohl bei den Untersuchern als auch den Patienten sehr positiv aus. Die Untersucher berichteten eine generelle Befundbesserung bereits nach einer Woche in 88,6 % der Fälle, nach 5 Wochen bei 91,4 % bzw. nach 12 Wochen bei 93,8 % der Patienten. Von einem generellen Behandlungserfolg berichteten nach einer Woche 82,9 % der Patienten, nach 5 Wochen 88,6 % bzw. nach 12 Wochen 87,5 % der Patienten.

Eine Woche nach der ersten Injektion gaben die meisten Patienten (45,7 %) eine starke Besserung an, während 5 Wochen nach Therapiebeginn die Mehrzahl der Patienten (40,0 %) von einer geringfügigen Besserung im Vergleich zum Ausgangsbefund berichteten. Bei der Kontrolluntersuchung 12 Wochen nach Behandlungsbeginn berichtete die Mehrzahl der Patienten von einer sehr starken bzw. starken Besserung (jeweils 31,3 %).

Diese positive Einschätzung zeigte sich auch in der Auswertung des Patientenfragebogens. Zu allen Untersuchungszeitpunkten konnte eine signifikante Verbesserung der Einschränkungen im Alltag ($p < 0,0001$), in der Freizeitgestaltung ($p < 0,0001$) sowie im

Arbeitsleben ($p_{\max} < 0,0018$) bewiesen werden.

Im Verlauf der Studie wurden insgesamt 14 unerwünschte Ereignisse bei 11 (31,4 %) Patienten berichtet. Keines der Ereignisse stand in Zusammenhang mit dem Prüfprodukt. Die peritendinösen HS-Injektionen wurden von allen Patienten gut toleriert.

Diskussion

Behandlungen chronischer Tendinosen stellen oftmals ein erhebliches therapeutisches Problem dar. Die häufig als Therapie genutzten Injektionen mit Kortikosteroiden weisen hierbei insbesondere bei chronischen Tendinosen eine eingeschränkte Wirksamkeit auf – bei durchaus nachzuweisenden Nebenwirkungen. So zeigen sich bei der Verwendung von lipidlöslichen Kortikosteroiden regelmäßige zeitnahe Rezidive [20]. Insbesondere bei der mehrfachen Verwendung von kristallinen Kortikoiden können peritendinösen Kristallablagerungen auftreten, welche die Sehne spröde' und somit anfällig für Rupturen machen können [21]. Auch die regelmäßige Gabe von NSARs, wie sie gängigerweise bei Tendinosen verwandt werden, weist unter anderem gastrointestinale Nebenwirkungen auf.

HS ist eine natürlich vorkommende biologische Substanz, welche einen wesentlichen Bestandteil von Bändern, Knorpel sowie synovialen Strukturen bildet

[22]. Weiterhin zeigte sich in der Behandlung von Osteoarthrosen für die HS eine sehr gute Wirksamkeit bei weitgehend fehlenden Nebenwirkungen [23]. In der vorliegenden Studie wurden daher 2 ml einer 2 % HS-Lösung angewendet. In Anlehnung an das Therapie-schemata für HS zur Behandlung von Osteoarthritiden erfolgten 2 Injektionen in wöchentlichem Abstand. Die Spritzen wurden unter sonographischer Kontrolle peritendinös appliziert.

Bei der anschließenden Auswertung der Therapieergebnisse konnte nachgewiesen werden, dass die peritendinöse Injektion mit HS in der Behandlung schmerzhafter chronischer Tendinopathien eine signifikante Verbesserung der Schmerzen erbrachte. Ursächlich hierfür dürften zum einen die engmaschigen HS-Makromoleküle sein, welche die freie Passage von Entzündungszellen und Prostaglandinen sowie Zytokinen gezielt unterbinden [15], als auch die Wirkung des als Zusatz verwendeten Mannitols, welches freie Sauerstoffradikale abfängt [24]. Eine besondere Bemerkung verdient hierbei, dass alle untersuchten Patienten im Vorfeld bereits mehr als 12 Monate an einer schmerzhaften Tendinopathie litten, welche sich unter der HS-Therapie innerhalb kurzer Zeit in ihrer Scherzhaftigkeit besserte.

In gleicher Weise zeigte sich auch eine signifikante Besserung der für Tendinopathien typischen klinischen Befunde. Hierbei fanden sich insbesondere deutliche Verbesserungen der nicht-strukturellen Veränderungen, während die Gewebeschwellung als Zeichen eines strukturellen Umbauprozesses der Sehne auch bei der Abschlussuntersuchung 12 Wochen nach Behandlungsbeginn bei 2/3 der Untersuchten noch persistierte. Dass trotz der Schwellung der Sehne bzw. des peritendinösen Gewebes keine anhaltende klinisch-entzündlichen Reizsymptomatik aufgrund von Reibung und Krepitation auftrat, kann unter anderem dadurch erklärt werden, dass durch die HS-Injektion sowohl die Gleitfähigkeit der Sehnen deutlich verbessert als auch peritendinöse Verklebungen reduziert werden können [10, 11, 12].

Hinsichtlich des Langzeiteffekts der durchgeführten HS-Therapie konnte gezeigt werden, dass auch zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung

12 Wochen nach Behandlungsbeginn noch eine anhaltende Wirkung mit deutlicher Verbesserung der zuvor bestehenden Beschwerden bestand. Ursächlich hierfür scheint zum einen die hohe Konzentration der verwendeten HS zu sein, zum anderen das zur HS-Stabilisierung verwendete Adjuvanz Mannitol. Im Zusammenhang mit der hohen HS-Konzentration ist auch die Tatsache zu sehen, dass in der vorliegenden Studie bereits mit 2 Injektionen eine hervorragende Wirkung gegeben war. Auch unter längerer Nachbeobachtung bestätigte das gute Behandlungsergebnis das gewählte Therapieschema, bestehend aus lediglich 2 HS-Injektionen in wöchentlichem Abstand.

Fazit und klinische Relevanz

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass zwei Injektionen einer 2 % HS-Lösung in wöchentlichem Abstand, eine sehr effiziente therapeutische Option in der Behandlung von chronischen Tendinosen darstellt. Hierbei kam es durch die Behandlung mit 2 % Hyaluronsäure sowohl zu einer schnellen und anhaltenden Schmerzreduktion als auch einer deutlichen Besserung der klinischen Symptome. Die sehr gute Verträglichkeit des Prüfproduktes konnte im Verlauf der Studie eindeutig belegt werden. Bei keinem der unerwünschten Ereignisse zeigte sich ein Zusammenhang mit dem verwendeten Produkt. Weitere

klinische Untersuchungen an größeren Patientenkohorten sowie ein längerer Untersuchungszeitraum, sollten zur Bestätigung der vorliegenden Befunde in der nahen Zukunft durchgeführt werden.

Interessenkonflikt: Dr. Lynen war im Rahmen der klinischen Studie als medizinischer Experte tätig. **OUP**

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Nils Lynen
 Praxiszentrum
 Orthopädie-Unfallchirurgie Nordrhein
 Friedrich-Wilhelm-Platz 5-6
 52062 Aachen
 n.lynen@exinmo.de

Literatur

- Alfredson H. Chronic midportion achilles tendinopathy: an update on research and treatment. *Clin Sports Med* 2003; 22: 727-741
- Knobloch K. Aus nach Sportverletzungen? Moderne Diagnostik, Therapie und Präventionsmöglichkeiten. Balin- gen: Spitta, 2009
- Sharma P, Maffulli N. Tendon injury and tendinopathy: healing and repair. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87: 187-202
- Alfredson H, Lorentzon R. Chronic tendon pain: no signs of chemical inflammation but high concentrations of the neurotransmitter glutamate. Implications for treatment? *Curr Drug Targets* 2002; 3: 43-54
- Langberg H, Ellingsgaard H, Madsen T et al. Eccentric rehabilitation exercise increases peritendinous type 1 collagen synthesis in human with achilles tendinosis. *Scand J. Med Sci Sports* 2007; 17: 61-66
- Meloni F, Milia F, Cavazzutti M et al. Clinical evaluation of sodium hyaluronate in the treatment of patients with supraspinatus tendinosis under echographic guide: Experimental study of periarticular injections. *Eur J Radiol* 2008; 68: 170-173
- Petrella RJ, Cogliano A, Decaria J, Mohamed N, Lee R. Management of tennis elbow with sodium hyaluronate periarticular injections. *Sport Medicine, Arthroscopy, Rehabilitation, Therapy & Technology* 2010; 2: 1-6
- Petrella MJ, Cogliano A, Petrella RJ. Original research: long-term efficacy and safety of periarticular hyaluronic acid in acute ankle sprain. *Phys Sportsmed* 2009; 37: 64-70
- Amadio PC. Friction of the gliding surface. Implications for tendon surgery and rehabilitation. *J Hand Ther* 2005; 18: 112-119
- Akasaka T, Nishida J, Araki S, Shimamura T, Amadio PC, An KN. Hyaluronic acid diminishes the resistance to excursion after flexor tendon repair: an in vitro biomechanical study. *J Biomech* 2005; 38: 503-507
- Akasaka T, Nishida J, Imaeda T, Shimamura T, Amadio PC, An KN. Effect of hyaluronic acid on the excursion resistance of tendon graft: a biomechanical in vitro study in a modified human model. *Clin Biomech* 2006; 21: 810-815
- Momose T, Amadio PC, Zobitz ME, Zhao C, An KN. Effect of paratenon and repetitive motion on the gliding resistance of tendon of extrasynovial origin. *Clin Anat* 2002; 15: 199-205.
- Laurent TC, Fraser JR. Hyaluronan. *FASEB J* 1992; 6: 2397-2404
- Abatangelo G, Cortivo R, Martelli M, Vecchia P. Cell detachment mediated by hyaluronic acid. *Exp Cell Res* 1982; 137: 73-78
- Nicodemus GD, Bryant SJ. Cell encapsulation in biodegradable hydrogels for tissue engineering applications. *Tissue Eng Part B Rev.* 2008; 14: 149-165
- Hardwick C, Hoare K, Owens R et al. Molecular cloning of a novel hyaluronan receptor that mediates tumor cell motility. *J Cell Biol* 1992; 117(6): 1343-1350
- Toole BP, Turner RE, Banerjee SD. Hyaluronan-binding protein in chondrogenesis and angiogenesis in the developing limb. *Prog Clin Biol Res.* 1993; 383B: 437-444
- Huskinson EC, Donnelly S. Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 602-607
- Huskinson EC. Measurement of pain. *J Rheumatol* 1982; 9: 768-769
- van Ark M, Zwerwer J, van den Akker-Scheek I. Injection treatments for patellar tendinopathy. *Br J Sports Med* 2011; 45: 1068-1076
- Shrier I, Matheson GO, Kohl HW. Achilles tendonitis: are corticosteroid injections useful or harmful? *Clin J Sport Med* 1996; 6: 245-250
- Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl* 1993; 39: 3-9
- Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19: CD 005321
- Mendoza G, Álvarez AI, Pulido MM et al. Inhibitory effects of different antioxidants on hyaluronan depolymerization. *Carbohydrate Research* 2007; 342: 96-102