

# The Effectiveness of Hyaluronic Acid Injection in the Treatment of Lateral Epicondylitis among Adults: A Systematic Review

## Abstract

**Background:** Lateral epicondylitis is common and may negatively impact activities of daily living. Currently, various conservative treatments are available including physiotherapy, pharmacotherapy, and interventional physiatry. Among the interventional procedures, periarticular hyaluronic acid (HA) injection is an emerging treatment option, but it lacks firm evidence to support its use.

**Objective:** The objective of the study was to determine the effectiveness and safety of HA in reducing pain and improving function of patients with lateral epicondylitis.

**Methods:** We conducted a systematic review in January 2020. Randomized controlled trials identified from various electronic databases were included if they involved the following: Adults with lateral epicondylitis, periarticular injection of HA with or without other medications, and reported outcomes on pain, function, and adverse effects. Assessment of risk of bias was performed using the Cochrane Collaboration Tool. Pertinent data were extracted from the eligible studies for data analysis. Results: Among the 42 studies identified, we included two trials with a total of 388 participants followed up within 6–12 months. The trials employed similar techniques in administering HA, although they used different doses and preparations. The control groups used either normal saline or corticosteroid. In both trials, there were statistically significant improvements in pain and function in favor of HA. No serious adverse event was reported. Conclusion: Albeit with promising intermediate and long-term effects for lateral epicondylitis, HA remains to have limited evidence regarding its effectiveness and safety. We recommend further research to determine the most optimal HA preparation, dosage, and technique for lateral epicondylitis that will help standardize our procedures.

## Introduction

Lateral epicondylitis, a common reason for consultation in Physical and Rehabilitation Medicine, is an overloading-induced injury attributed to the repetitive use of the common extensor muscles of the forearm that may negatively impact activities of daily living and work due to pain and functional limitations. It occurs in 1%–3% of the general population and 7% among manual laborers, affecting individuals usually aged 42–54 years without sex predilection. Currently, we can offer various conservative treatment options for lateral epicondylitis, ranging from physiotherapy and pharmacotherapy to interventional physiatry. Among the interventional procedures, periarticular

hyaluronic acid (HA) injection is an emerging treatment option, but it lacks firm evidence to support its use. The choice of treatment largely depends on the patient's clinical needs and preferences, clinician's experience, and current evidences. Based on prior studies, HA injection for lateral epicondylitis shows promising results, owing to its anti-inflammatory and lubrication properties. HA is the primary component of synovial fluid and provides lubrication and shock absorption for arthritic joints. Its mechanism of action for tendinopathies, however, is not well established. Nonetheless, HA can potentially: (a) reduce the surface friction between tendons; (b) prevent influx of inflammatory mediators; (c) promote analgesia by desensitizing nociceptors; and (d) upregulate the vascular endothelial growth factor and type IV collagen, thereby accelerating tendon healing, among others. Relevant research has focused on producing a biocompatible and effective form of HA that can enhance the regeneration of injured soft tissues such as tendons and ligaments. HA similar to naturally produced hyaluronan can be vital in tissue repair across all phases of healing. There are several prior reviews on interventional procedures for lateral epicondylitis, but only a few explores the effectiveness and safety of HA. Our present study primarily aimed to determine the effectiveness of HA in terms of pain control and functional improvement among adults with lateral epicondylitis. Secondly, we aimed to determine the safety of HA injections. In this systematic review, we also summarized the parameters that prior studies used for the different experimental and control medications injected for lateral epicondylitis.

## **Interventional treatment parameters for lateral epicondylitis**

The studies made the use of the following concoctions in the experimental and control/comparator groups: (1) 1 mL solution of 1.6% HA (800 mg) + chondroitin sulfate (1 g per 50 mL) + prilocaine (0.6 mL) versus triamcinolone acetonide (1 mL; 40 mg/mL) + prilocaine (0.6 mL); and (2) 1% sodium hyaluronate in phosphate-buffered saline (1.2 mL; 12 mg) versus saline placebo (1.2 mL).[6,8] The two different HA preparations were given either in a single dose or two doses that were 1 week apart. Both studies made the use of an anatomy-guided approach and the fanning technique with the injections administered into the soft tissue 1–2 cm from the lateral epicondyle at the point of maximum tenderness. Aside from acetaminophen (maximum dose: 1500 mg/day), aspirin (325 mg/day), and cold application, no other home remedy was given throughout the study period.

## **Optimal hyaluronic acid treatment protocol**

The use of different types, molecular weights, doses, concentrations, and administration techniques of interventional HA for lateral epicondylitis varies in the literature. Hence, the therapeutic and adverse effects may also vary, regardless of whether these effects are accurately identified and reported.[6,8] In other studies, corticosteroid is mixed with HA, but the former carries the potential to undermine the

accurate assessment of the effect of the latter for lateral epicondylitis.[21] The anti-inflammatory effects of corticosteroids may falsely exaggerate the beneficial effect of HA.[22] Another possible confounder is the mixing of other substances such as local anesthetic or chondroitin sulfate with HA, as in the study of Tosun et al. [6] By adding volume to the injectate, anesthetic agents may contribute to the distribution of HA within the target and nearby tissues, possibly diluting the effect of HA.[23] Chondroitin sulfate, on the other hand, possesses anti-inflammatory, viscoelastic, and hydration properties, which may contribute to the effectiveness of HA.[24,25] The injection sites and techniques used in the included studies also vary. Guided by bony landmarks (i.e., blind technique), Petrella et al. employed the fanning technique, wherein the injectate was administered as the needle was withdrawn from the point of maximal tenderness after a single puncture.[8] Currently, there is no study that confirms the superiority of any needling technique over another.[8,26] With no consensus on the standard HA concentration, preparation, and administration for different clinical phases and presentations of lateral epicondylitis, the heterogeneous eligibility criteria and methodologies in the literature may persist and make conducting any meta-analysis on the topic challenging. The postinjection instructions to participants were similar in both studies. With the exception of acetaminophen, aspirin, and cold application, other medications and treatment options were prohibited throughout the study period.

## **Outcome measures for lateral epicondylitis**

Using the outcome measures in the included studies, one may find the data to be seemingly comparable [Table 2]. However, a certain degree of heterogeneity in their scoring systems may present an inherent problem in arriving at sound conclusions. The PRTEE in the study of Tosun et al. offers reliable psychometric properties, but using this as the sole outcome measure for pain and functional disability may confer lack in objectivity because of subjective patient reports.[6,18] Hence, it is difficult to compare their study's clinical outcomes with those of Petrella et al., who considered both patient- and clinician-reported outcomes.[8] Such differences in clinical outcomes make it difficult to assemble a well-structured quantitative review or meta-analysis. It may be helpful to have a consensus that recommends the most clinically relevant and appropriate outcome measures for lateral epicondylitis that can be utilized in future-related studies. Evidence-based medicine indeed plays an integral role in clinical practice to incorporate the clinician's experience and patient's values, alongside inconclusive or sometimes mixed evidence available so far.

## **Review strengths and limitations**

In this review, we did not perform a meta-analysis due to the clinical heterogeneity (e.g., various types of HA preparations, concentrations, administrations, and different outcome assessments) of the included studies. Nonetheless, we were able to conduct direct and descriptive comparisons of the outcomes from each included study and present gaps in the existing body of literature on the topic.

Aside from the small number of included studies, our review had several limitations. First, the accuracy of information presented was dependent on the quality of the primary studies that were assessed using the risk-of-bias table. Although the table provided assessments on randomization and concealed allocation, it lacked the ability to further evaluate data validity as important parameters such as sample size and length of follow-up were not included. Second, the two included studies had a large disparity in sample size (i.e., 57–331), accounting for heterogeneity in patient characteristics and potential confounding factors. Third, the variations in HA preparations and treatment protocols made head-to-head comparisons difficult. Finally, the lack of a universally agreed set of outcome measures prevented us from combining the studies suitable for a meta-analysis. Given the limited high-quality publications available, the stringent inclusion and exclusion criteria employed in our review might also need to be modified in future similar reviews.

## **Conclusion**

Our review shows that periarticular HA injections may be beneficial and safe for adults with chronic lateral epicondylitis, with effects lasting until the intermediate (>6 weeks) and long-term (>6 months) follow-ups. Although the current evidence seems promising, it remains limited. Hence, further high-quality research is recommended not only to accurately determine its effectiveness but also to better characterize or standardize the optimal HA preparation, dosage, and technique that clinicians can use for this common musculoskeletal condition.

### **Эффективность инъекции гиалуроновой кислоты в лечении**

### **латерального эпикондилита у взрослых: систематический обзор**

**Актуальность проблемы:** Боковой эпикондилит является обычным явлением и но может негативно повлиять на повседневную жизнь. В настоящее время доступны различные

консервативные методы лечения, включая физиотерапию, фармакотерапию и интервенционную физиотерапию. Среди интервенционных процедур околосуставная инъекция гиалуроновой кислоты (ГА) является новым вариантом лечения, но для него нет убедительных доказательств, подтверждающих его использование.

**Цель:** Целью исследования было определение эффективности и безопасности ГК в уменьшении боли и улучшении функции пациентов с боковым эпикондилитом.

**Методы:** Рандомизированные контролируемые испытания, выявленные из различных электронных баз данных, включали следующее: взрослые с боковым эпикондилитом, околосуставная инъекция ГК с другими лекарствами или без них, а также сообщенные результаты в отношении боли, функции, и побочные эффекты. Оценка риска систематической ошибки проводилась с использованием Cochrane Collaboration Tool. Соответствующие данные были извлечены из подходящих исследований для анализа данных.

**Результаты.** Среди 42 выявленных исследований мы включили два испытания, за которыми наблюдали в общей сложности 388 участников в течение 6–12 месяцев. В испытаниях применялись аналогичные методы введения ГК, хотя использовались разные дозы и препараты. Контрольные группы использовали физиологический раствор или кортикостероиды. В обоих исследованиях было статистически значимое улучшение боли и улучшения функции в пользу НА. О серьезных побочных эффектах не сообщалось.

**Заключение:** хотя и с многообещающими промежуточными и Долгосрочные эффекты ГК при боковом эпикондилите остаются ограниченными доказательствами относительно ее эффективности и безопасности. Рекомендуем далее исследование для определения наиболее оптимального препарата, дозировки и техники гиалуроновой кислоты при боковом эпикондилите, которые помогут стандартизировать наши процедуры.

## Введение

Боковой эпикондилит - частая причина консультации в физической и реабилитационной медицине является травмы, вызванные перегрузкой, связанные с повторяющимся использованием общих мышц-разгибателей предплечья, которые могут отрицательно влияют на повседневную жизнь и работу к боли и функциональным ограничениям.

Он Встречается в 1–3% среди населения в целом и 7% среди рабочих, влияет на людей в возрасте от 42 до 54 лет без пола. В настоящее время мы можем предложить различные консервативные варианты лечения бокового эпикондилита, начиная от физиотерапии и фармакотерапии до интервенционной физиотерапий. Среди интервенционных процедур околосуставные инъекции гиалуроновой кислоты (**ГК**) - это новое вариант лечений, но у него нет убедительных

доказательств, подтверждающих его использование. Выбор лечения во многом зависит от клинических потребностей пациента и предпочтения, клинический опыт и текущие данные.

На основании предыдущих исследований, инъекция ГК при боковом эпикондилите показывает многообещающие результаты благодаря противовоспалительному и смазочным свойствам. ГК является основным компонентом синовиальной жидкости и обеспечивает смазку и амортизацию для суставов, страдающих артритом. Его механизм действия при тендинопатиях однако не установлено. Тем не менее, ГК может потенциально: (а) уменьшить поверхностное трение между сухожилиями; (б) предотвратить приток медиаторов воспаления; (с) продвигать обезболивание с помощью десенсибилизирующих ноцицепторов; и (d) повышают уровень фактора роста эндотелия сосудов и коллагена IV типа, тем самым ускоряя заживление сухожилий и среди прочего. исследования были сосредоточены на производстве биосовместимых и эффективной формы ГК, которая может усилить регенерацию поврежденных мягких тканей, такие как сухожилия и связки. ГК как аналогичный естественным образом продуцируемый гиалуронан может иметь жизненно важное значение для восстановления тканей на всех этапах исцеления. Есть несколько предварительных обзоров об интервенционных процедурах по поводу бокового эпикондилита, но только несколько исследуют эффективность и безопасность гиалуроновой кислоты. Наши Настоящее исследование в первую очередь направлено на определение эффективности ГК с точки зрения контроля боли и функционального улучшения среди взрослых с боковым эпикондилитом. Во-вторых, мы стремились для определения безопасности инъекций ГК. В этой систематической обзоре, мы также суммировали параметры, которые используются для различных экспериментальных и контрольных препаратов которых вводят при боковом эпикондилите.

## **Параметры интервенционного лечения бокового эпикондилита**

В исследованиях использовались следующие смеси:

в экспериментальной и контрольной / компараторной группах:

- (1) 1 мл раствора 1,6% ГК (800 мг) + хондроитинсульфат (1 г на 50 мл) + прилокаин (0,6 мл) по сравнению с триамцинолоном ацетонид (1 мл; 40 мг / мл) + прилокаин (0,6 мл); и
- (2) 1% гиалуронат натрия в фосфатно-солевом буфере (1,2 мл; 12 мг) по сравнению с соевым раствором плацебо (1,2 мл).

Два разных Препараты ГК вводились в разовой дозе или в двух дозах во время 1 недели.. Оба исследования использовали подход, основанный на анатомии, и техника веером с инъекции, вводимые в мягкие ткани на расстоянии 1-2 см от латерального надмыщела в точке максимальной нежности. Помимо парацетамола (максимальная доза: 1500 мг / день), аспирин (325 мг / день) и холодные аппликации, никакие другие домашние лекарства не давались на протяжении всего периода исследования.

## **Оптимальный протокол лечения гиалуроновой кислотой**

Использование разных типов, молекулярных масс, доз, концентрации и методы введения интервенционных ГК при боковом эпикондилите различается в литературе. Следовательно терапевтические и побочные эффекты также могут различаться, независимо от точно ли идентифицированы и сообщены ли эти эффекты. В других исследованиях кортикостероид смешивают с ГК, но первый может подорвать точную оценка влияния последнего на латеральный эпикондилит . Противовоспалительные эффекты кортикостероидов могут ошибочно преувеличивают положительный эффект ГК. Другой возможным мешающим фактором является смешение других веществ, таких как местные анестетик или хондроитинсульфат с ГК, как при исследовании Tosun et al. Добавляя объем к инъекционному анестетику агенты могут способствовать распределению НА внутри мишени и близлежащих тканей, возможно, ослабляя эффект НА. С другой стороны, хондроитинсульфат обладает противовоспалительные, вязкоупругие и гидратационные свойства, что может способствовать эффективности ГК. Места инъекций и методы, используемые во включенном исследования также различаются. Ориентируясь по костным ориентирам (т. Е. Слепой техника), Petrella et al. использовала технику веерной обработки, при этом инъекционный препарат вводился, когда игла снята с точки максимальной нежности после однократного прокол. В настоящее время нет исследования, подтверждающего превосходство любой техники иглы над другой. Без консенсус в отношении стандартной концентрации ГК, подготовки и подготовки, введения для различных клинических фаз и презентаций латерального эпикондилита, неоднородные критерии отбора и методологии в литературе могут сохраняться и делать проведение любого метаанализа по интересной теме. Инструкции для участников после инъекции были похожи на оба исследования. За исключением парацетамола, аспирин, и холодные аппликации, другие лекарства и варианты лечения были запрещены на протяжении всего периода исследования.

## **Исходные Выводы при боковом эпикондилите**

Используя критерии результатов во включенных исследованиях, можно сказать что данные кажутся сопоставимыми. Тем не менее, определенная степень неоднородности их систем оценки может представлять собой неотъемлемую проблему в получении обоснованных выводов. PRTEE в исследовании Tosun et al. предлагает надежные психометрические свойства, но используя это как единственный результат мера боли и

функциональной инвалидности может указывать на отсутствие объективности из-за субъективных отчетов пациентов. Следовательно, трудно сравнить клинические результаты их исследования с теми из Petrella et al., которые считали как терпеливыми, так и результаты, сообщаемые клиницистами. Такие различия в клинических результатах затрудняют создание хорошо структурированного количественного обзора или метаанализа. Эти исследования могут быть полезно достичь консенсуса, который рекомендует наиболее клинически релевантные и подходящие критерии результатов для боковых эпикондилитов, который можно использовать в будущих исследованиях. Доказательная медицина действительно играет важную роль в клинической практике с учетом опыта врача и ценности пациента наряду с неубедительными или иногда смешанными доказательствами доступными на данный момент.

## **Обзор сильных сторон и ограничений**

В этом обзоре мы не проводили метаанализ из-за клинической неоднородности (например, различные типы препаратов ГК, концентрации, введения и различные исходы оценки) включенных исследований. Тем не менее, была возможность проводить прямые и описательные сравнения результатов каждого включенного исследования и существующие пробелы в существующей литературе по теме. Помимо небольшого количества включенных исследований, наш обзор имел несколько ограничений. Во-первых, точность информации, представленной зависела от качества первичного исследования, которые оценивались с использованием таблицы риска систематической ошибки. Хотя в таблице представлены оценки рандомизации и скрытого размещения, у него отсутствовала возможность дальнейшего оценивать достоверность данных как важные параметры, такие как образец размер и продолжительность наблюдения не были включены. Второй, два включенных исследования имели большое расхождение в выборке размер (т. е. 57–331), что объясняет неоднородность характеристики и потенциальные мешающие факторы. Третий, вариации в препаратах ГК и протоколах лечения затрудняли прямые сравнения. Наконец, отсутствие универсально согласованного набора итоговых показателей предотвратил нам от объединения исследований, подходящих для метаанализа. Учитывая ограниченное количество доступных высококачественных публикаций, строгие критерии включения и исключения, используемые в наших обзор также может потребоваться изменить в будущем, аналогичный обзоры.

## **Вывод**



Наш обзор показывает, что околоуставные инъекции ГК могут быть полезны и безопасны для взрослых с хроническим латеральным эпикондилитом, с эффектом, продолжающимся до промежуточного уровня (> 6 недель) и долгосрочные (> 6 месяцев) наблюдения. Хотя нынешние доказательства кажутся многообещающими, но остаются ограниченными. Следовательно, далее качественное исследование рекомендуется не только для точного определения его эффективности, а также лучше охарактеризовать или стандартизировать оптимальную подготовку, дозировку и технику ГК что врачи могут использовать для этого распространенного опорно-двигательного аппарата состояние.