

# TRATTAMENTO DELL'EPICONDILITE LATERALE CON INIEZIONI A BASE DI COLLAGENE: UNO STUDIO PILOTA

B. Corrado, G. Mazzuocolo, L. Liguori, V. A. Chirico, M. Costanzo, I. Bonini, G. Bove, L. Curci

*Dipartimento di Sanità Pubblica, Università degli Studi di Napoli Federico II, Italia*

## SINTESI

**Informazioni preliminari.** L'epicondilita laterale o gomito del tennista è la causa prevalente di dolore al gomito negli adulti. Le iniezioni di collagene sono impiegate per trattare diversi disturbi muscoloscheletrici. È stato dimostrato che, in vitro, il collagene suino di tipo I incrementa la riparazione dei tendini. L'obiettivo del presente studio pilota era verificare gli effetti di iniezioni di collagene suino di tipo I sul dolore e sulla disabilità in pazienti affetti da gomito del tennista e di conseguenza verificare la presenza delle condizioni di base per l'esecuzione di uno studio controllato randomizzato.

**Metodi.** Cinquanta pazienti che soffrivano di epicondilita laterale da almeno 6 mesi sono stati trattati con una serie di 5 iniezioni di collagene suino di tipo I a intervalli settimanali. Per verificare gli effetti delle iniezioni di collagene è stato utilizzato il questionario Patient-Rated Tennis Elbow Evaluation a 1 e 3 mesi di follow-up.

**Risultati.** Rispetto al basale, il punteggio totale dimostrava una riduzione media del 57% (55% in termini di dolore e 58% in termini di funzionalità) dopo 1 mese di follow-up e una riduzione media del 66,1% (68,9% in termini di dolore e 63,2% in termini di funzionalità) dopo 3 mesi di follow-up. I risultati erano statisticamente significativi ( $p < 0,05$ ) in base al test di Kruskal-Wallis.

**Conclusioni.** A oggi non sono disponibili studi sul trattamento del gomito del tennista con iniezioni di collagene. Rispetto ad altre terapie rigenerative per via iniettiva, le iniezioni a base di collagene sembrano essere tra le più efficaci e con azione più rapida. I risultati positivi di questo studio pilota possono costituire la base per la conduzione di studi clinici con maggiore livello di evidenza.

## PAROLE CHIAVE

collagene; iniezioni; epicondilita laterale; tendinopatia; gomito del tennista

## INFORMAZIONI PRELIMINARI

L'epicondilita laterale (EL), nota anche come gomito del tennista, è una sindrome dolorosa frequente a carico del gomito, dovuta a una tendinopatia del tendine dell'estensore comune a livello dell'epicondilo omerale laterale (1). La prevalenza dell'EL negli adulti è compresa tra l'1 e il 3%; la sindrome si verifica più spesso nella quarta e nella quinta decade di vita, senza predisposizioni di genere. Per quanto riguarda l'eziopatogenesi, le cause non sono sempre chiaramente identificate (2). Tuttavia, i principali fattori di rischio sono ben noti: età avanzata, indice di massa corporea (IMC) alto, livelli di colesterolo totale alti, precedente patologia della cuffia dei rotatori, malattia di de Quervain, sindrome del tunnel carpale, fumo e stato sociale basso (3). L'EL è spesso associata ad attività che implicano movimenti ripetitivi, come l'azione di afferrare oggetti, l'estensione del polso e la supinazione o pronazione dell'avambraccio.

I muscoli maggiormente implicati nella patogenesi dell'EL sono l'estensore radiale breve del carpo (ECRB), seguito dal supinatore e da altri muscoli estensori come l'estensore radiale lungo del carpo (ECRL), l'estensore delle dita (ED), l'estensore del mignolo (EDM) e l'estensore ulnare del carpo (ECU). Nonostante il nome comune della patologia, solo il 5-10% dei pazienti colpiti da epicondilita laterale gioca effettivamente a tennis (4). Considerata l'assenza di tracce di processi infiammatori di qualsiasi tipo negli esiti istologici dell'EL, le teorie sull'origine infiammatoria della patologia sono state completa-

mente respinte (5). Attualmente, la maggior parte degli autori considera l'EL come un processo degenerativo scaturito da un singolo trauma o da vari microtraumi ripetitivi (6). Nirschl ha descritto per primo la patogenesi dell'EL come proliferazione angiofibroblastica, in cui i tendini manifestano iperattività dei fibroblasti, iperplasia vascolare e fibre di collagene non strutturate (con perdita della compattezza e dell'orientamento fisiologici) (7).

Più recente è stato dimostrato che la tendinosi da EL è caratterizzata da variabilità della densità delle cellule del tendine, alterazione della matrice extracellulare, presenza di condroidi come proteine e aumento dell'acqua nella struttura tendinea. Inoltre, è stato descritto un aumento delle metalloproteinasi della matrice, associato a neovascolarizzazione anarchica e sprouting (gemmazione) di piccole fibre nervose con recettori per la sostanza P in aree fisiologicamente quasi del tutto prive di tali strutture (8). Un'altra caratteristica istologica dell'EL è la riduzione del collagene di tipo I all'interno della struttura dei tendini. Il collagene di tipo I viene gradualmente sostituito dal collagene di tipo III, che presenta un minore cross-linking delle fibre e una conseguente alterazione della struttura delle fibrille di collagene (non più lineare ma caotica). Di conseguenza il tendine presenta una minore resistenza alle sollecitazioni ed è più esposto alle lesioni (9). I reperti istologici citati sopra sono progressivi e portano lentamente all'insorgenza di sintomi clinici, che sono in ogni caso piuttosto eterogenei. La maggior parte dei pazienti riferisce dolore anteriormente o sopra l'epicondilo laterale del gomito. Il dolore tipicamente si ir-

### Lesioni traumatiche del gomito nelle 6 settimane precedenti

Instabilità del gomito
Precedente intervento chirurgico al gomito
Qualsiasi altra patologia a carico del medesimo braccio
Sindrome da dolore cervicobrachiale
Controindicazioni alla terapia iniettiva
Qualsiasi altra terapia per l'epicondilita nei 6 mesi precedenti
Diatesi emorragica o terapia anticoagulante
Infezioni locali o sistemiche
Diabete o patologie autoimmuni
Obesità (indice di massa corporea $\geq 30$ )
Iperglicemia cronica conclamata (HbA1c $\geq 6,5\%$ )
Ipercolesterolemia (livelli di colesterolo totale $\geq 240$ mg/dL)
Iperensione conclamata (pressione arteriosa sistolica $\geq 140$ mmHg o pressione arteriosa diastolica $\geq 85$ mmHg)
Gravidanza o allattamento
Disturbi psichiatrici

Tabella I. Criteri di esclusione.

radia verso il ventre dei muscoli estensori dell'avambraccio. Il dolore può essere intermittente, persistente ma lieve, oppure grave con disabilità funzionale. Spesso a scatenare il dolore è la contrazione dei muscoli estensori digitali e carpalii.

Esistono diversi test clinici per la diagnosi dell'EL: il test di Maudsley, la manovra di Thomson, la prova di sollevamento della sedia e la valutazione della forza della stretta della mano. È possibile usare gli esami di imaging per la diagnosi dell'EL, in particolare l'ecografia e la risonanza magnetica (10). La valutazione elettrodiagnostica del nervo interosseo posteriore e la radiografia del gomito possono rivestire un ruolo importante nella diagnosi differenziale (5).

Nonostante l'elevata prevalenza dell'EL, a oggi non vi è consenso in merito al trattamento. A seguito della limitazione delle attività fisiche e dell'uso di farmaci analgesici, può verificarsi una remissione spontanea della patologia. In caso di persistenza dei sintomi sono disponibili vari trattamenti, sia conservativi che chirurgici. L'obiettivo del trattamento chirurgico è lo sbrigliamento del tessuto angiofibrotico prodotto durante il processo degenerativo dei tendini ed eventualmente la ricostruzione dei tendini lesi. Il trattamento conservativo dell'EL include: riposo, fisioterapia, tutori, cerotti medicati (11), farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), terapia con onde d'urto (ESWT, *Extracorporeal Shock-Wave Therapy*), ablazione tramite radiofrequenza percutanea, terapia laser, agopuntura e terapia iniettiva (12). Sono disponibili varie opzioni di terapia iniettiva descritte nella letteratura scientifica, tra cui l'iniezione di: corticosteroidi, acido ialuronico (HA, *Hyaluronic Acid*), tossina botulinica, plasma ricco di piastrine (PRP), cellule simili a tenociti derivate dai fibroblasti cutanei e cellule staminali derivate dal tessuto adiposo autologo (12).

Questi trattamenti iniettivi si sono associati a efficacia variabile e presentano alcune criticità. Ad esempio, i corticosteroidi sono utili nel breve termine, ma l'efficacia si esaurisce nel lungo termine, mentre il PRP o le cellule staminali autologhe sono metodi costosi e di difficile utilizzo.

Le iniezioni di collagene sono impiegate per trattare diversi disturbi muscoloscheletrici (13-15). Tuttavia, a oggi non sono stati pubblicati studi sull'efficacia delle iniezioni di collagene nel trattamento del gomito del tennista. Il razionale biologico per l'uso di iniezioni di collagene suino di tipo I nel trattamento dell'EL si basa sui risultati dello studio del 2018 di Randelli et al. (16), che ha stabilito che il collagene suino di tipo I può indurre nei tenociti un fenotipo anabolico attraverso la stimolazione della proliferazione e della migrazione dei tenociti e della sintesi, della maturazione e della secrezione di

collagene di tipo I, favorendo in questo modo la riparazione dei tendini.

Gli obiettivi di questo studio pilota erano (a) valutare gli effetti di una serie di 5 iniezioni di collagene (una a settimana) sul dolore e sulla disabilità in un gruppo di pazienti affetti da EL da almeno 6 mesi e, di conseguenza, (b) esaminare la fattibilità degli elementi fondamentali di uno studio clinico randomizzato (RCT, *Randomized Controlled Trial*).

## MATERIALI E METODI

La sperimentazione in oggetto è uno studio pilota osservazionale prospettico eseguito presso il reparto di riabilitazione e ortopedia dell'azienda ospedaliera universitaria Federico II di Napoli, in Italia. I soggetti erano tutti pazienti ambulatoriali e sono stati arruolati dal gennaio 2017 all'ottobre 2018. Tutti i pazienti che riferivano sintomi di EL sono stati valutati per verificare i criteri per l'arruolamento. I criteri di inclusione erano: (a) età  $>18$  anni, (b) sintomi clinici di EL da almeno 6 mesi, (c) nessuna terapia nei 6 mesi precedenti, (d) dolore scatenato dalla pressione sull'epicondilo laterale (sull'inserzione prossimale del tendine dell'estensore comune), (e) positività al test di Maudsley e alla manovra di Thomson, (f) assenza di lesioni ossee all'esame radiografico standard. I criteri di esclusione sono elencati nella tabella I. Dopo una descrizione chiara e completa del protocollo dello studio, tutti i pazienti arruolati sono stati invitati a firmare il consenso informato. Lo studio è stato eseguito in conformità con i principi della Dichiarazione di Helsinki e rispetta gli standard etici della pubblicazione (17) e del comitato etico locale.

Sono stati arruolati 50 pazienti, tra cui 33 maschi e 17 femmine, con un'età media di  $52,25 \pm 13,25$  anni. Il trattamento pianificato consisteva in cinque iniezioni di 2 ml di collagene suino di tipo I, con cadenza settimanale. Le iniezioni sono state eseguite usando la tecnica palpatoria a livello dell'inserzione prossimale dei tendini degli estensori delle dita e del polso sull'epicondilo laterale. La tecnica palpatoria si è dimostrata accurata (18) ed è stata associata a efficacia analoga rispetto al metodo con guida ecografica (19). Alle iniezioni di collagene non è stato associato nessun altro trattamento.

I pazienti sono stati valutati al momento dell'arruolamento (T0), quindi un mese (T1) e tre mesi (T2) dopo l'ultima iniezione attraverso il questionario PRTEE (Patient-Rated Tennis Elbow Evaluation). Il PRTEE è stato introdotto nella pratica clinica da MacDermid nel 2005 (20). Si tratta di un questionario composto da 15 elementi e compilato dai pazienti in modo autonomo, volto a valutare il dolore e la disabilità nei pazienti affetti da gomito del tennista. Il PRTEE è formato da 2 sottosezioni: dolore (5 elementi) e funzionalità (10 elementi). La sottosezione dedicata alla funzionalità include a sua volta attività comuni (4 elementi) e attività specifiche (6 elementi). Ogni elemento è associato a un punteggio compreso tra 0 (nessun dolore o disabilità) e 10 (peggiore dolore possibile o disabilità completa). Il punteggio totale è compreso tra 0 e 100, con i punteggi più alti che indicano la situazione peggiore in termini di dolore e disabilità. Il dolore e la funzionalità sono rappresentati in modo equo nel punteggio. Il questionario PRTEE è altamente affidabile, riproducibile e sensibile (21). Nel presente studio è stata usata la versione del questionario PRTEE in italiano del 2012 (22).

## RISULTATI

Per l'analisi statistica sono stati impiegati il test di Kruskal-Wallis e l'analisi post-hoc di Dunn. L'intervallo di confidenza è stato stabilito al 95% ( $p < 0,05$ ). Sono stati presi in considerazione sia il punteggio totale medio del questionario PRTEE, sia i punteggi medi delle sottosezioni dedicate a dolore e funzionalità. Al momento dell'arruolamento (T0), i punteggi medi del questionario PRTEE erano pari a: (a) punteggio totale:  $68,42 \pm 16,50$ , (b) punteggio relativo al dolore:  $35,6 \pm 7,57$ , (c) punteggio relativo alla funzionalità  $32,82 \pm 9,96$ .

Al follow-up T1 (1 mese dopo l'ultima iniezione) i punteggi erano: (a) punteggio totale:  $29,74 \pm 16,95$ , (b) punteggio relativo al dolore:  $15,9 \pm 8,9$ , (c) punteggio relativo alla funzionalità  $13,84 \pm 9,33$ . Al follow-up T2 (3 mesi dopo l'ultima iniezione) i punteggi erano: (a) punteggio totale:  $23,17 \pm 13,68$ , (b) punteggio relativo al dolore:  $11,08 \pm 6,08$ , (c) punteggio relativo alla funzionalità  $12,09 \pm 8,9$ . Il test di Kruskal-Wallis ha fornito un'evidenza molto forte ( $p = 0,000$ ) per tutte e tre le variabili analizzate (punteggio relativo al dolore, punteggio relativo alla funzionalità e punteggio totale). I test post-hoc di Dunn sono stati eseguiti per analizzare le differenze tra le tre coppie di gruppi (T0-T1, T0-T2 e T1-T2) per ciascuna variabile. È stata riscontrata sempre un'evidenza molto forte ( $p = 0,000$ ) in relazione alle differenze tra il gruppo T0 e il gruppo T1 e tra il gruppo T0 e il gruppo T2. Al contrario, non vi era alcuna evidenza di differenza tra il gruppo T1 e il gruppo T2 ( $p > 0,05$ ). Per quanto riguarda le variazioni di punteggio tra T0 e T1, è stata osservata una riduzione del 55% del punteggio relativo al dolore, una riduzione del 58% del punteggio relativo alla funzionalità e una riduzione del 57% del punteggio totale. Infine, riguardo alle variazioni di punteggio tra T0 e T2, è stata registrata una riduzione del 68,9% del punteggio relativo al dolore, una riduzione del 63,2% del punteggio relativo alla funzionalità e una riduzione del 66,1% del punteggio totale. A seguito delle iniezioni di collagene non sono stati descritti eventi avversi, fatta eccezione per alcuni casi di sensazione di bruciore nel sito di iniezione, risolti spontaneamente nell'arco di alcune ore.

Tutti i risultati sono riassunti nelle figure 1, 2 e 3.

## DISCUSSIONE

L'EL è la causa più frequente di dolore al gomito negli adulti e, dal punto di vista eziologico, può essere definita come una tendinosi angiofibroblastica. Attualmente non vi è consenso in merito al trattamento dell'EL. Sono stati proposti molti approcci terapeutici conservativi, sia sistemici che locali, ma fino ad ora pochi di essi hanno dimostrato valide evidenze cliniche. Le terapie iniettive sono tra gli approcci terapeutici più studiati. Questa forma di trattamento permette al farmaco di raggiungere direttamente il tendine, aumentando l'efficacia della sostanza attiva e riducendo gli effetti collaterali sistemici. Nella letteratura recente, alcuni farmaci si sono dimostrati particolarmente efficaci nel trattamento dell'EL se somministrati per infiltrazione: HA, PRP, destrosio (proloterapia), soluzione fisiologica al 0,9% ad alto volume e tossina botulinica.

Attualmente in letteratura non si annoverano studi sulle iniezioni di collagene nel trattamento dell'EL. Di conseguenza l'obiettivo di questo studio pilota era la valutazione di una terapia a base di iniezioni di collagene in una coorte di 50 soggetti affetti dal gomito del tennista (5 iniezioni, una volta a settimana, di collagene suino di tipo I). I risultati sono stati valutati mediante la somministrazione del questionario PRTEE prima della pri-

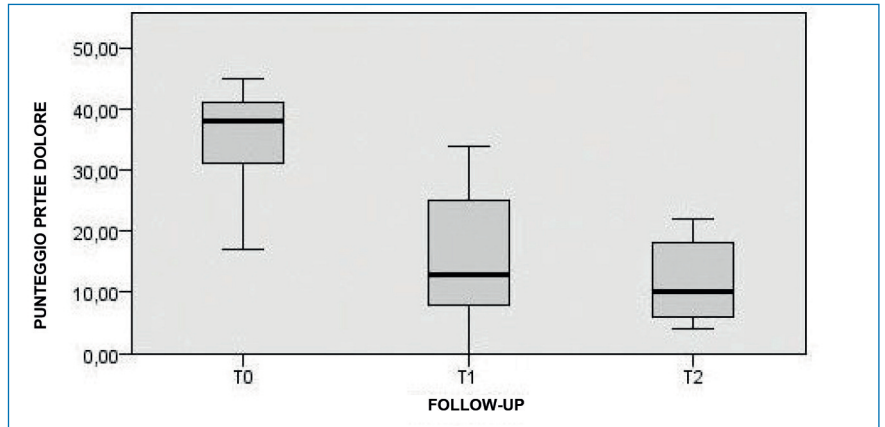


Figura 1. Punteggio della sezione relativa alla funzionalità del questionario PRTEE al basale (T0) e 1 mese (T1) e 3 mesi (T2) dopo l'ultima iniezione.

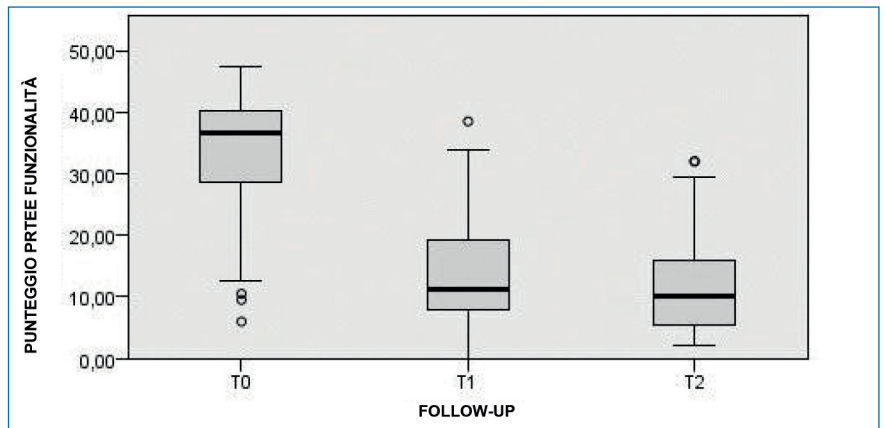


Figura 2. Punteggio della sezione relativa al dolore del questionario PRTEE al basale (T0) e 1 mese (T1) e 3 mesi (T2) dopo l'ultima iniezione.

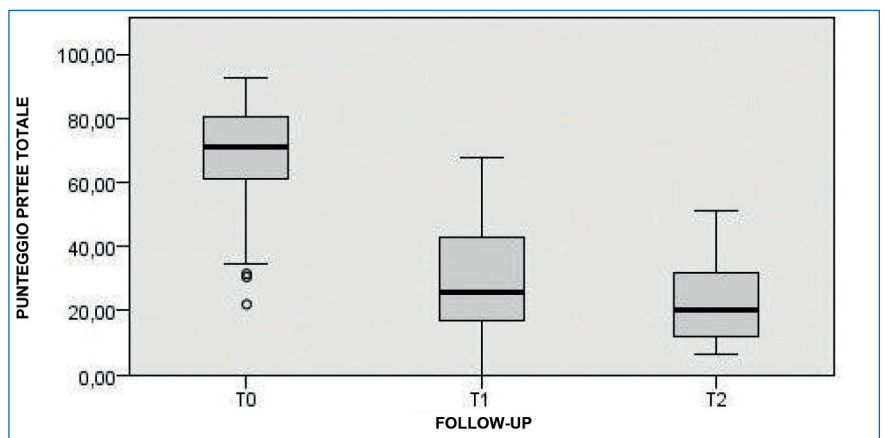


Figura 3. Punteggio totale del questionario PRTEE al basale (T0) e 1 mese (T1) e 3 mesi (T2) dopo l'ultima iniezione.

ma iniezione e un mese e tre mesi dopo l'ultima iniezione. Al follow-up T1 è stata osservata una riduzione del 57% del punteggio totale PRTEE (rispettivamente del 55% del punteggio PRTEE relativo al dolore e del 58% del punteggio PRTEE relativo alla funzionalità).

Infine, tre mesi dopo l'ultima iniezione, il punteggio totale PRTEE ha mostrato una ri-

duzione del 66,1% (68,9% in relazione al dolore e 63,2% in relazione alla funzionalità).

A causa dell'assenza di studi su questo argomento in letteratura non è possibile effettuare confronti diretti.

Tuttavia, gli autori hanno ritenuto appropriato confrontare i risultati ottenuti con quelli di altri studi in cui è stata valutata l'efficacia di terapie iniettive rigenerative, come l'iniezione di destrosio ipertonico e morruato di sodio (proloterapia), l'iniezione di HA e condroitinsolfato (CS) e infine l'iniezione di PRP associata a uno scaffold di collagene umano. In tutti gli studi considerati la valutazione dei risultati si è basata sul questionario PRTEE. Di conseguenza, è possibile effettuare dei confronti.

Rabago et al. nel 2013 hanno eseguito uno studio controllato randomizzato per testare l'efficacia di iniezioni di destrosio ipertonico e morruato di sodio (proloterapia) nel trattamento del gomito del tennista (23). Nove pazienti sono stati trattati con proloterapia e i risultati sono stati confrontati con quelli ottenuti in un gruppo di controllo omogeneo trattato con approccio di vigile attesa. Il punteggio totale medio del questionario PRTEE del gruppo trattato è risultato diminuito del 5,2% dopo 4 settimane, del 23,8% dopo 6 settimane, del 53,5% dopo 16 settimane e del 74,9% dopo 32 settimane. Le differenze con i risultati ottenuti nel gruppo di controllo erano statisticamente significative a 6 e a 12 settimane, mentre non sono state rilevate differenze statisticamente significative a 4 settimane. Il gruppo di controllo non è stato sottoposto alla valutazione di follow-up a 32 settimane.

Nel loro studio controllato randomizzato prospettico del 2015, Tosun et al. hanno valutato gli effetti di una singola iniezione di HA + CS in 25 pazienti con EL e hanno confrontato i risultati con quelli relativi a una singola iniezione di cortisone + anestetico (gruppo di controllo) (24).

Nel gruppo trattato, gli autori hanno riportato una riduzione del punteggio totale medio del 51,35% dopo 3 mesi e del 61,72% dopo 6 mesi. La differenza tra i due gruppi era statisticamente significativa solo alla valutazione di follow-up del terzo mese.

In un articolo recente (2019) Farkash et al. hanno dimostrato buoni risultati nel trattamento dell'EL con una singola iniezione di PRP associato a uno scaffold di collagene umano (25). La sperimentazione ha coinvolto 40 pazienti e i risultati hanno dimostrato una riduzione del 34% del punteggio medio a 1 mese e del 59% a 6 mesi rispetto ai valori al basale. È possibile confrontare il risultato ottenuto dopo 1 mese di follow-up nello studio pilota in oggetto con i dati raccolti negli studi di Rabago e Farkash. In tali studi, è stata evidenziata una riduzione media del punteggio totale rispettivamente del 5,2% e del 34%, mentre nel presente studio di coorte è stata ottenuta una riduzione del 57%. Nel suo studio, Tosun ha descritto una riduzione del 51,35% dopo 3 mesi di follow-up. Questo risultato è inferiore a quello ottenuto nel campione oggetto di studio di questo articolo dopo il medesimo periodo di follow-up (66,1%). Si sottolinea che le 5 iniezioni di collagene proposte nell'approccio terapeutico oggetto della presente trattazione hanno ottenuto migliori risultati a 1 mese rispetto a una singola iniezione di destrosio + morruato e PRP + scaffold di collagene (differenza maggiore nel primo caso e minore nel secondo caso) e al tempo stesso il protocollo ha dimostrato una maggiore efficacia rispetto a una singola iniezione di HA + CS dopo 3 mesi di follow-up.

Il presente studio si associa ad alcuni limiti: (a) campione di dimensioni relativamente ridotte, (b) assenza di un gruppo di controllo, (c) diagnosi di EL basata unicamente su anamnesi, esame obiettivo e radiografico, (d) uso di uno strumento di valutazione soggettivo. Tuttavia occorre sottolineare che si tratta di uno studio pilota e che l'obiettivo era valutare la fattibilità di uno studio clinico controllato e randomizzato successivo. In effetti a oggi si tratta del primo studio riportato in letteratura sull'efficacia di una terapia iniettiva a base di collagene nel trattamento del gomito del tennista.

In conclusione, il presente studio pilota ha dimostrato che una serie di 5 iniezioni di collagene a intervalli settimanali è stata in grado di ridurre significativamente i sintomi correlati al dolore e di migliorare la funzionalità in un lasso di tempo molto breve (1 mese) in un gruppo di 50 pazienti affetti da EL. Inoltre, gli autori hanno riscontrato un ulteriore

miglioramento dei risultati dopo due mesi. Di conseguenza, è possibile concludere che sussistono le condizioni di base per l'esecuzione di un RCT volto a confermare i dati preliminari emersi dalla presente sperimentazione.

## CONFLITTI DI INTERESSE

Gli autori dichiarano di non essere soggetti ad alcun conflitto di interesse.

## BIBLIOGRAFIA

1. Longo UG, Franceschetti E, Rizzello G, Pettillo S, Denaro V. Elbow tendinopathy. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2012;2:115-120.
2. Shiri R, Viikari-Juntura E, Varonen H, Heliövaara M. Prevalence and determinants of lateral and medial epicondylitis: a population study. *Am J Epidemiol.* 2006;164:1065-1074.
3. Lee SH, Gong HS, Kim S, Kim J, Baek GH. Is there a relation between lateral epicondylitis and total cholesterol levels? *Arthroscopy.* 2019;35:1379-1384. doi: 10.1016/j.arthro.2019.01.048.
4. Cohen M, da Rocha Motta Filho G. Lateral epicondylitis of the elbow. *Rev Bras Ortop.* 2012;47:414-420. doi: 10.1016/S22554971(15)30121-X.
5. Vaquero-Picado A, Barco R, Antuña SA. Lateral epicondylitis of the elbow. *EFORT Open Rev.* 2016;1:391-397. doi: 10.1302/2058-5241.1.000049.
6. De Smedt T, de Jong A, Leemput WV, et al. Lateral epicondylitis in tennis: update on aetiology, biomechanics, and treatment. *Br J Sports Med.* 2007;41:816-819. doi: 10.1136/bjsm.2007.07.001.
7. Richer N, Marchand AA, Descarreaux M. Management of chronic lateral epicondylitis with manual therapy and local cryostimulation: A Pilot Study. *J Chiropr Med.* 2017;16:279-288. doi: 10.1016/j.jcm.2017.07.001.
8. Xu Y, Murrell GAC. The basic science of tendinopathy. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466:1528-1538. doi: 10.1007/s11999008-0286-4.
9. Riley GP, Harrell RL, Constant CR, Chard MD, Cawston TE, Hazleman BL. Tendon degeneration and chronic shoulder pain: changes in the collagen composition of the human rotator cuff tendons in rotator cuff tendinitis. *Ann Rheum Dis.* 1994;53:359-366. doi: 10.1136/ard.53.6.359.
10. Cha YK, Kim SJ, Park NH, Kim JY, Kim JH, Park JY. Magnetic resonance imaging of patients with lateral epicondylitis: Relationship between pain and severity of imaging features in elbow joints. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2019;S1017995X:30499-30501. doi: 10.1016/j.aort.2019.04.006. [Pubblicazione elettronica prima della stampa].
11. Frizziero A, Causero A, Bernasconi S, et al. Efficacy of betamethasone valerate medicated plaster on painful chronic elbow tendinopathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2016;6(1):131-139. doi: 10.11138/mltj/2016.6.1.131.
12. Lai WC, Erickson BJ, Mlynarek RA, Wang D. Chronic lateral epicondylitis: challenges and solutions. *Open Access J Sports Med.* 2018;9:243-251. doi: 10.2147/OAJS.M160974.
13. Furuzawa-Carballada J, Lima G, Llorente L, et al. Polymerized-type I collagen downregulates inflammation and improves clinical outcomes in patients with symptomatic knee osteoarthritis following arthroscopic lavage: a randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical trial. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:342854. doi: 10.1100/2012/342854.
14. Martin Martin LS, Massafra U, Bizzzi E, Migliore A. A double blind randomized active-controlled clinical trial on the intra-articular use of Md-Knee versus sodium hyaluronate in patients with knee osteoarthritis ("Joint"). *BMC Musculoskeletal Disord.* 2016;17:94. doi: 10.1186/s12891-016-0948-4.
15. Nitecka-Buchta A, Walczynska-Dragon K, Batko-Kapustecka J, Wieckiewicz M. Comparison between collagen and lidocaine intramuscular injections in terms of their efficiency in decreasing myofascial pain within masseter muscles: a randomized, single-blind controlled trial. *Pain Res Manag.* 2018;2018:8261090. doi: 10.1155/2018/8261090.
16. Randelli F, Menon A, Giari Via A, et al. Effect of a collagen-based compound on morpho-functional properties of cultured human tenocytes. *Cells.* 2018;7(12). pii: E246. doi: 10.3390/cells7120246.
17. Padulo J, Oliva F, Frizziero A, Maffulli N. Muscles, Ligaments and Tendons Journal - Basic principles and recommendations in clinical and field Science Research: 2018 update. *MLTJ* 2018;8:305-307. doi: 10.32098/mltj.03.2018.01.
18. Koski JM, Hermunen HS, Kilponen VM, Saarakkala SJ, Hakulinen UK, Heikkinen JO. Verification of palpation-guided intra-articular injections using glucocorticoid-air-saline mixture and ultrasound imaging (GAS-graphy). *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24:247-252.
19. Malahias MA, Kaseta MK, Kazas ST, Megalokonomos PD, Mavrogenis AF, Babis GC. Image-guided versus palpation-guided injections for the treatment of chronic lateral epicondylitis: a randomized controlled clinical trial. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 2018;50:348-352. doi: 10.1055/a-0732-5556.
20. Macdermid J. Update: the Patient-rated Forearm Evaluation Questionnaire is now the Patient-rated Tennis Elbow Evaluation. *J Hand Ther.* 2005;18:407-410.
21. Rompe JD, Overend TJ, MacDermid JC. Validation of the Patient-rated Tennis Elbow Evaluation Questionnaire. *J Hand Ther.* 2007;20:3-10. doi: 10.1197/j.jht.2006.10.003.
22. Cacchio A, Necozione S, MacDermid JC, et al. Cross-cultural adaptation and measurement properties of the Italian version of the Patient-Rated Tennis Elbow Evaluation (PRTEE) questionnaire. *Phys Ther.* 2012;92:1036-1045. doi: 10.2522/ptj.20110398.
23. Rabago D, Lee KS, Ryan M, et al. Hypertonic dextrose and morrhuate sodium injections (proloterapia) for lateral epicondylitis (tennis elbow): results of a single-blind, pilot-level, randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2013;92:587-596. doi: 10.1097/PHM.0b013e31827d695f.
24. Tosun HB, Gumustas S, Agir I, et al. Comparison of the effects of sodium hyaluronate-chondroitin sulphate and corticosteroid in the treatment of lateral epicondylitis: a prospective randomized trial. *J Orthop Sci.* 2015;20:837-843. doi: 10.1007/s00776-015-0747-z.
25. Farkash U, Avsar E, Volk I, et al. First clinical experience with a new injectable recombinant human collagen scaffold combined with autologous platelet-rich plasma for the treatment of lateral epicondylar tendinopathy (tennis elbow). *J Shoulder Elbow Surg.* 2019;28:503-509. doi: 10.1016/j.jse.2018.09.007.