

**MASTEROPPGAVE**  
**Masterstudium i fysioterapi**  
**Mai 2018**

Forekomst av kneartrose mer enn 10 år etter fremre korsbåndsskade

En systematisk oversiktsartikkel

Marthe Mehus Lie

Kandidatnummer: 116

**Fakultet for helsefag**  
**Institutt for fysioterapi**

**OsloMet – storbyuniversitetet**

## **Forord**

Først vil jeg starte med å takke min dyktige veileder Britt Elin Øiestad som har støttet og veiledet meg gjennom masterforløpet. Jeg er veldig takknemlig for at jeg fikk muligheten til å gjøre denne studien, og for at du gjennom hele forløpet har bidratt med din ekspertise, konstruktive tilbakemeldinger, oppmuntret og pushet meg til å gjøre det bedre.

En stor takk til medforfatterne til den systematiske oversiktsartikkelen, Lars Engebretsen, May Arna Risberg og Kjersti Storheim. Jeg er veldig takknemlig for at dere har bidratt med deres ekspertise.

Til familie, venner og kollegaer; tusen takk for at dere har heiet på meg, vært gode sparringspartnere og kommet med gode råd gjennom masterforløpet. Jeg vil spesielt takke Henriette for å ha lest korrektur av oppgaven.

En spesielt stor takk til min kjære samboer Oliver som alltid stiller opp, gir gode råd og oppmuntrende ord. Takk for at du alltid gir meg tro på at selv de vanskeligste oppgaver løser seg.

*Marthe Mehus Lie*

Råholt, mai 2018

# Innholdsfortegnelse

<b>Forord</b>	<b>1</b>
<b>Sammendrag</b>	<b>3</b>
<b>Abstract</b>	<b>4</b>
<b>1.0 Introduksjon</b>	<b>5</b>
<i>1.1 Forskningsspørsmål</i>	6
<b>2.0 Teori</b>	<b>7</b>
<i>2.1 Fremre korsbåndsskade</i>	7
<i>2.2 Anatomi</i>	7
<i>2.3 Diagnostisering</i>	8
<i>2.4 Behandling</i>	9
<i>2.5 Komplikasjoner ved rekonstruksjon</i>	9
<i>2.6 Knefunksjon</i>	10
<i>2.7 Knefunksjon etter fremre korsbåndsskade</i>	10
<i>2.8 Undersøkelse av knefunksjon</i>	10
<i>2.9 Artroseutvikling etter fremre korsbåndsskade</i>	11
<i>2.10 Risikofaktorer for utvikling av artrose etter fremre korsbåndsskade</i>	13
<b>3.0 Sjekklistevurderinger</b>	<b>15</b>
<b>4.0 Oppsummering av artikkel</b>	<b>16</b>
<b>5.0 Diskusjon</b>	<b>19</b>
<i>5.1 Søkestrategi</i>	19
<i>5.2 Metodisk kvalitetsvurdering</i>	20
<i>5.3 Resultater fra metodiske kvalitet – påvirkning på resultatene</i>	23
<i>5.4 Årsak til stor variasjon i rapportert artroseforekomst</i>	25
<i>5.5 Symptomatisk artrose</i>	27
<i>5.6 Rapportering av risikofaktorer</i>	28
<b>6.0 Svakheter i oppgaven</b>	<b>31</b>
<b>7.0 Oppsummering</b>	<b>31</b>
<b>8.0 Referanser</b>	<b>32</b>
<i>Artikkel kommer etter kappen</i>	

## Sammendrag

**Bakgrunn:** Denne systematiske oversiktsartikkelen undersøker forekomst og risikofaktorer for radiologisk og symptomatisk kneartrose mer enn 10 år etter fremre korsbåndsskade.

**Metode:** Systematiske søk ble gjennomført i PubMed (Medline), EMBASE, AMED, Cinahl og SPORTDiscus. Vi inkluderte studier publisert etter 01.08.2008 som undersøkte: personer med tidligere fremre korsbåndsskade, isolert eller kombinert skade med mediale kollaterale ligament og/eller meniskskade, operert eller konservativt behandlet pasienter, radiologisk undersøkelse, og studier som hadde minimum 10 års oppfølging etter skaden. Studienes metodiske kvalitet ble vurdert ved bruk av Downs and Black sjekklister som går fra 0-12 poeng, der 0 poeng er høy risiko for bias og 12 er lav risiko for bias. Studier med  $\geq 8$  poeng ble vurdert som lav risiko for bias.

**Resultater:** Totalt trettitre studier ble inkludert i denne systematiske oversiktsartikkelen, og gjennomsnittlig oppfølgingstid var 13,6 år. Atten studier var prospektive og femten retrospektive. Den metodiske kvalitetsvurderingen varierte fra 3-11 poeng, med en gjennomsnittlig score på 7,1 og indikerer økt risiko for at mange studier inneholder bias. Rapportert radiologisk artroseprevalensen varierte fra 0-100%, og kun to studier undersøkte forekomsten av symptomatisk kneartrose. Ti studier benyttet multivariat regresjonsanalyse for å undersøke risikofaktorer for utvikling av kneartrose, hvorav 4 justerte for konfunderende faktorer. Meniskskade var den eneste risikofaktoren som ble rapportert konsistent over flere studier. Det var ikke konsistens mellom artroseprevalens og studiedesign, oppfølgingstid, behandling og metodisk kvalitet.

**Konklusjon:** Den rapporterte artroseprevalensen i denne systematiske oversiktsartikkelen varierte fra 0-100%. På grunn av studienes heterogenitet, lav metodisk kvalitet og den store variasjonen i rapportert artroseprevalens er det ikke mulig å fastslå forekomst av artrose etter fremre korsbåndsskade.

**Nøkkelord:** Fremre korsbåndsskade; kneartrose; symptomatisk kneartrose; radiologisk kneartrose; risikofaktorer; langtidsoppfølging

## Abstract

**Background:** This systematic review investigates results from studies regarding the prevalence and risk factors for radiographic and symptomatic knee osteoarthritis more than 10 years after an anterior cruciate ligament tear.

**Methods:** Systematic searches were performed in PubMed (Medline), EMBASE, AMED, Cinahl, and SPORTDiscus. We included studies published after 01.08.2008 that investigated participants with anterior cruciate ligament tear, had isolated or combined injury with medial collateral ligament and/or meniscal injury, were surgically or conservatively treated, had radiographic evaluation and a minimum of 10 year follow-up. Methodological quality assessment were performed by using a modified version of the Downs and Black checklist. The checklist range from 0-12 point, where 0 indicates high risk of bias and 12 indicates low risk of bias. Studies with  $\geq 8$  were considered as low risk of bias.

**Results:** Thirty-three studies were included, with a mean follow-up time of 13,6 years. Eighteen studies were prospective and fifteen were retrospective. The methodological assessment score varied between 3-11, with a mean score of 7,1 indicating increased risk of bias in the studies. The reported radiographic OA prevalence varied from 0-100%. Only 2 studies reported results on symptomatic knee OA. Ten studies used multivariate regression analysis in the investigation of risk factors, and four of these adjusted for confounding variables. Meniscus injuries were the only risk factor reported consistency between studies. We found no consistency between type of study, follow-up time, type of treatment or methodologic quality and the reported OA prevalence.

**Conclusion:** The reported knee OA prevalence in this systematic review varied between 0-100%. The heterogeneity of the included studies makes it difficult to conclude on the prevalence of knee osteoarthritis following an ACL tear.

**Key words:** Anterior cruciate ligament tear; knee osteoarthritis; symptomatic knee osteoarthritis; radiographic knee osteoarthritis; risk factors; long-term follow-up

## 1.0 Introduksjon

Fremre korsbåndsskade er en av de hyppigst forekomne idrettsskadene hos unge aktive personer. Det rapporteres om en årlig insidens av fremre korsbåndsskade på 68.6 per 100,000 i den generelle befolkningen, med en høyere insidens hos idrettsaktive personer. (1) En konsekvens av denne type skade er tidlig utvikling av post-traumatisk kneartrose. (2-4) Ti år etter skaden rapporteres det om radiologisk diagnostisert kneartrose hos 20-50%. (5) I tillegg er det vist økt risiko for å utvikle knerelaterte symptomer som fører til nedsatt funksjon og livskvalitet innen 3-10 år etter intraartikulære kneskader. (2) Artrose fører til smerte, nedsatt funksjon, nedsatt livskvalitet, og medfører store samfunnsøkonomiske kostnader. Personer med artrose har i mange tilfeller økt behov for helsetjenester, og har større risiko for å bli sykemeldt og tidlig pensjonert. (2-4, 6, 7) Det finnes ingen kurativ behandling for sykdommen, og sluttstadiet behandles med protesekirurgi. (2)

Denne oppgaven er en oppdatering av en systematisk oversiktsartikkel av Øiestad et al. 2009.(8) Deres funn viste at forekomsten av kneartrose hos personer med isolert fremre korsbåndsskade varierte fra 0-13%, og fra 21-48% hos personer med kombinert fremre korsbåndsskade. Forskerne påpekte at få av de inkluderte studiene hadde lav risiko for bias, og det var derfor behov for ytterligere studier med høy metodisk kvalitet.

Siden 2009 er det publisert flere meta-analyser og systematiske oversiktsartikler som undersøker ulike aspekter ved fremre korsbåndsskader. En meta-analyse av Claes et al.(9) undersøkte forekomst av kneartrose hos personer med fremre korsbåndsskade med og uten meniskskade. De rapporterte en forekomst av kneartrose på 50% hos personer med meniskektomi, og 16% hos personer uten meniskskade. Ajuied et al.(10) sin systematiske oversiktsartikkel undersøkte forekomst av kneartrose hos personer med fremre korsbåndsskade som ble radiologisk vurdert med Kellgren & Lawrence klassifikasjonsmetoden. De fant at fremre korsbåndsskade økte risikoen for å utvikle kneartrose med nesten 5 ganger. Riccardo et al. (11) undersøkte artroseforekomst ved isolert fremre korsbåndsskade og rapporterte milde degenerative forandringer. Van Meer et al. (12) undersøkte i sin systematiske oversiktsartikkel risikofaktorer for tibiofemoral og patellofemoral kneartrose, og fant at medial meniskskade og meniskektomi økte risikoen for artroseutvikling. Luc et al. (13) konkluderte med at fremre korsbåndrekonstruksjon ikke er en tilstrekkelig forebyggende intervensjon for å redusere utviklingen av kneartrose, og pasienter som gjennomgikk fremre korsbåndrekonstruksjon hadde økt risiko for å utvikle kneartrose sammenlignet med konservativt behandlede pasienter. De fant også at

rekonstruksjon med samtidig meniskektomi førte til en reduksjon i utviklingen av kneartrose, sammenlignet med konservativ behandling med samtidig meniskektomi. Videre viste funn fra Smith et al. (14) sin studie at fremre korsbåndrekonstruksjon førte til bedre objektiv tibiofemoral stabilitet. Et svakt evidensgrunnlag førte til at de ikke kunne konkludere med at rekonstruksjon gir et bedre funksjonelt utfall enn konservativ behandling hos personer med fremre korsbåndsrupstur. Chalmers et al. (15) fant ingen forskjell i radiologisk kneartrose hos operativt og konservativt behandlede pasienter, men rekonstruksjon førte til færre senere meniskskader, mindre behov for flere operasjoner, og en større forbedring i aktivitetsnivå målt med Tegner Score. De påpekte at inkluderte studier er av varierende kvalitet og aktuelle funn bør vurderes med varsomhet. Harris et al. (16) sammenlignet forekomsten av tibiofemoral artrose hos opererte og konservativt behandlede med fremre korsbåndsskade, og fant at rekonstruksjon av fremre korsbånd førte til en noe høyere forekomst av tibiofemoral artrose enn hos konservativt behandlede.

Samtlige oversiktsartikler påpekte at inkluderte studier hadde lav metodisk kvalitet, og resultatene bør derfor betraktes med varsomhet. Snart 10 år etter Øiestad et al.(8) sin systematiske oversiktsartikkel er det fremdeles ingen konsensus om forekomsten av kneartrose hos personer med fremre korsbåndsskade, og det er uklart hvilke mekanismer som fører til utvikling av kneartrose. Ingen av de systematiske oversiktsartiklene undersøkte forekomsten av symptomatisk kneartrose. Studier har påpekt moderat sammenheng mellom radiologiske funn og symptomer. (17, 18) Symptomatisk kneartrose er av viktig klinisk betydning da det er disse pasientene som oppsøker helsetjenestene, og tilstedeværelse av smerte er en av kriteriene for å bli diagnostisert med kneartrose.

Opgavens formål er å gjennomføre en systematisk oversikt over studier som har undersøkt forekomst og risikofaktorer for radiologisk og symptomatisk kneartrose mer enn 10 år etter fremre korsbåndsskade. Følgende problemstilling er lagt til grunn:  
Hva er forekomsten av kneartrose mer enn 10 år etter fremre korsbåndsskade, og hvilke risikofaktorer er dokumentert?

## **1.1 Forskningsspørsmål**

- Hva er forekomsten av radiologisk kneartrose hos pasienter med fremre korsbåndsskade mer enn 10 år etter skaden?
- Hva er forekomsten av symptomatisk kneartrose hos pasienter med fremre korsbåndsskade mer enn 10 år etter skaden?

- Hvilke risikofaktorer er dokumentert å påvirke utviklingen av radiologisk kneartrose etter fremre korsbåndsskade?
- Hvilke risikofaktorer er dokumentert å påvirke utviklingen av symptomatisk kneartrose etter fremre korsbåndsskade?

## 2.0 Teori

### 2.1 Fremre korsbåndsskade

Fremre korsbåndsskade er en av de vanligste skadene innen idrett. (19) I Norge er insidensen av fremre korsbåndsskader kalkulert til å være 35 per  $10^5$  person. Aldersgruppen 16-39 år har en høyere risiko for å pådra seg fremre korsbåndsskade, med en rapportert insidensen på 85 per  $10^5$ . (20)

Aktiviteter med mye hopp, vendinger og retningsforandringer som fotball, basketball, håndball og skisport har vist høy forekomst av fremre korsbåndsskader, og forekomsten rapporteres å være høyere hos kvinner enn hos menn. (21, 22) Omtrent 70% av fremre korsbåndsskader oppstår i situasjoner uten kontakt. Typisk oppstår den når utøveren setter foten i bakken mens leggen dreies i innadrotasjon med valgusstilling, og kneet i nesten full ekstensjon. Denne kombinasjonsbevegelsen oppstår oftest i vendinger, retningsforandringer og landing fra hopp. Kontaktskader er sjeldnere, og utgjør ca. 30% av alle fremre korsbåndsskader. En kontaktskade oppstår gjerne ved et hyperekstensjonstraume eller valgustraume. (23-25) Det anslås at færre enn 10% av fremre korsbåndsskader er isolerte. Ca. 75% pådrar seg samtidig meniskskade, 80% benkontusjon, og 10% har behov for behandling av bruskskader. Tilleggsskader på mediale og laterale kollateralligament forekommer i 5-24% av tilfellene. (22, 26)

### 2.2 Anatomi

Kneleddet består av femur, tibia og patella. Ligamenter, kapsel og muskulatur er viktige bidragsyttere for å opprettholde kneleddets stabilitet. (27) Fremre korsbånd springer ut fra area interkondylaris på tibia og fester seg på medialsiden av laterale femurkondyl. (28) Det er ca. 30-40 mm langt med en bredde på ca. 7-12 mm og utgjøres av et anteromedialt (AM) og posterolateralt (PL) bånd som varierer spenningen mellom fibre i ligamentet ved bevegelse (28-30). Ved ekstensjon er PL stramt og AM moderat avslappet, motsatt strammes AM ved



fleksjon og PL er mer avslappet. (29) Den primære funksjonen til fremre korsbånd er å forhindre anterior glidning av tibia i forhold til femur, og i tillegg forhindrer det hyperekstensjon og stabiliserer kneet fra rotasjon av tibia. (31, 32) Bakre korsbånd (PCL) springer ut fra den anterolaterale delen av mediale femurepikondyl og fester seg til tibia ved bakre tibiaplatå. PCL forhindrer posterior translasjon av tibia i forhold til femur, og består av et anterolateralt (AL) og posteromedialt (PM) bånd. Ved knefleksjon strammes AL mens PM er avslappet, motsatt er PM mer spent ved ekstensjon og AL mer avslappet. (33)

På kneleddet ytterside bistår laterale kollaterale ligament (LCL) og mediale kollateral ligament (MCL) i stabilisering av kneet. LCL utspringer fra distale ende av femur og fester seg til fibula, og bidrar til å forhindre utadrotasjon av tibia, og posterior translasjon. (34) MCL utspringer fra mediale femurkondyl og fester seg på mediale flate av tibia. MCL stabiliserer kneet fra valgus. (35)

Inne i kneleddet ligger mediale og laterale menisk. Mediale menisk dekker mellom 50-54% av tibias overflate, og den laterale 59-71%. Meniskene reduserer og fordele belastningen i kneleddet, og utformingen forhindrer uønsket bevegelse og bidrar til å stabilisere kneleddet gjennom bevegelse. (36)

I korsbåndene finnes det mekanoreseptorer som sørger for bevissthet av kneleddets posisjon, bevegelse, akselerasjon og strekk/press. Mekanoreseptorer finnes også i muskulatur og leddkapsel der de sørger for å gi sensorisk informasjon til sentralnervesystemet som gir ønsket respons for å opprettholde leddstabiliteten, hvilket eksempelvis kan være aktivering av m.quadriceps og hamstring. Når fremre korsbånd skades oppstår det samtidig skade på mekanoreseptorene, og dette fører til endret nevro-muskulær funksjon, redusert proprioepsjon og somatosensorisk informasjon (kinestesi). (37, 38)

## **2.3 Diagnostisering**

For å diagnostisere fremre korsbåndsskade benyttes ofte de kliniske testene Anterior drawer, Lachman og pivot shift test. (39, 40) Særlig Anterior drawer og Lachman har vist en høy sensitivitet og spesifisitet, mens Pivot shift test har vist lavere sensitivitet. (40) KT-1000/KT-2000 artrometer er et validert diagnostisk verktøy som benyttes for å undersøker slakket ved fremre korsbåndsskade. (41, 42) MR benyttes i de fleste tilfeller for å diagnostisere fremre korsbåndsskade, og gir samtidig bilde av status på menisk, kollaterale ligamenter og benkontusjoner. Verifisering av fremre korsbåndsskade gjøres ved artroskopi under operasjon. (43)

## 2.4 Behandling

Ruptur av fremre korsbånd heler ikke av seg selv. Tradisjonelt sett har rekonstruksjon blitt anbefalt og brukt som behandlingsalternativ, og det estimeres at færre enn 50% av kneskadene behandles operativt. (44) Fremre korsbåndsrupur blir i dag rekonstruert med transplantasjon av sene eller ligament, og de aller fleste operasjoner utføres med artroskopi. (45) Ved rekonstruksjon av fremre korsbånd benyttes semitendinosus, gracilis eller patellarsenen, og det finnes tre forskjellige typer transplantasjoner; autograft som er fra pasientens egen kropp, allograft som er fra et menneskelig kadaver som er donor, eller en syntetisk ligamenterstatning. (46)

Til tross for at behandling med fremre korsbåndrekonstruksjon er vanlig er det ingen guidelines som beskriver hvilke pasienter som vil dra nytte av en operativ eller konservativ behandling. Det er omdiskutert hvorvidt rekonstruksjon er bedre enn konservativ behandling både for kort- og langtidsutfall. (47-49) Mange pasienter med fremre korsbåndsskade utvikler kneartrose uavhengig av hvilken behandling de har gjennomgått, (5, 26, 50-53) og i tillegg har studier vist at rekonstruksjon av fremre korsbånd ikke er en garanti for tilfredsstillende knefunksjon. (14, 54)

Formålet med rekonstruksjon er å gjenvinne den mekaniske stabiliteten til kneet, mens formålet med konservativ behandling er å gjenvinne den dynamiske stabiliteten og knefunksjonen med et strukturert treningsprogram. (55-57) Rehabilitering er en viktig faktor i behandling av fremre korsbåndsskader, (48, 58) og uavhengig av behandlingsalternativ er målet med rehabilitering å gjenvinne funksjonell knestabilitet og gjøre individet i stand til å returnere til ønsket aktivitetsnivå. (53)

## 2.5 Komplikasjoner ved rekonstruksjon

Smerter og symptomer fra området hvor graftet er hentet fra (autograft) ved fremre korsbåndrekonstruksjon, det såkalte «donorstedet», er rapportert hos ca. 40-60% av pasientene, og det er rapportert om en høyere andel symptomer ved bruk av patellarsenegrift. Typiske symptomer er fremre knesmerter, endret sensitivitet i kneet og smerter i knestående. (59) En systematisk oversiktsartikkel fra 2017 konkluderte med at det ved langtidsutfall ser ut til å være økt forekomst av fremre knesmerter og fremtidig kneartrose hos pasienter med patellarsenegrift sammenlignet med hamstringsenegrift. Pasienter med patellarsenegrift hadde høyere forekomst av fremre knesmerter, smerter i knestående, lavere klinisk

utfallsscore, tap av bevegelighet og høyere risiko for å utvikle kneartrose. I tillegg hadde flere behov for reoperasjon av menisk, bruslesjon og kontralateral fremre korsbåndsskade. (60) I en annen systematisk oversiktsartikkel fra 2017 fant forskere at patellarsenegraft var assosiert med større knestabilitet og redusert slakket, men at hamstringsenegraft var assosiert med mindre postoperative smerter. (61)

## **2.6 Knefunksjon**

I litteraturen finnes det ingen klar definisjon på knefunksjon. World Health Organisation (WHO) publiserte i 2001 et klassifikasjonssystem for funksjon; International Classification of Functioning, Disability and health (ICF). (62, 63) Ifølge ICF er funksjon en paraplybetegnelse som omfatter kroppsfunksjon, kroppstruktur, aktivitet og deltagelse. (62)

## **2.7 Knefunksjon etter fremre korsbåndsskade**

For å vurdere knefunksjon etter fremre korsbåndsskade benyttes det ofte et komplimentært sett av undersøkelser bestående av selvrapporterte spørreskjemaer, fysiske tester og prestasjonstester. (64)

Etter fremre korsbåndsskade rapporteres det om nedsatt knefunksjon, smerter, redusert stabilitet og muskelstyrke. (65-67) Kneleddets evne til å forbli stabilt ved fysisk aktivitet avhenger av både leddkapsel, ligamenter, muskulatur, menisk, sener og sensoriske reseptorer. (29, 68, 69) Muskulaturen rundt kneleddet bistår i støtabsorbering og riktig kraftoverføring gjennom leddet, og er en viktig komponent i opprettholdelsen av tilfredsstillende dynamisk knefunksjon. (29, 70, 71) Studier har vist at lav styrke i kneekstensorene er assosiert med økt risiko for symptomatisk og funksjonell svekkelse i kneleddet, (37, 72) og at svekket kneekstensorgruppe er assosiert med økt risiko for å utvikle kneartrose over tid. (73) En viktig del av rehabiliteringen etter fremre korsbåndsskade er derfor å gjenvinne muskelstyrke i kneekstensorgruppen for å kunne forebygge nedsatt knefunksjon. (37, 74)

## **2.8 Undersøkelse av knefunksjon**

Det finnes mange forskjellige måleredskaper som undersøke knefunksjon, (64, 75-78) men til tross for dette er det ikke konsensus om hvilke tester og kombinasjoner av tester som egner seg best for å måle endring i knefunksjon etter en fremre korsbåndsskade. Det anbefales derfor å benytte flere forskjellige tester, både funksjonelle og kliniske, samt pasientrapporterte skjemaer for å få en helhetlig vurdering av funksjonen og andre utfall. Uavhengig av hvilke

tester som benyttes er det viktig og avgjørende at de er standardiserte, reliable, valide, klinisk relevante og at de fanger opp endringer over tid. (64)

Det finnes flere forskjellige pasientrapporterte skjemaer som undersøker faktorer relatert til knefunksjon, og Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) er et av de mest benyttede. KOOS er validert for å benyttes ved fremre korsbåndsskader, og har vist å korrelere godt med måling av fysisk funksjon og kneleddshelse. (75, 79, 80) Andre spørreskjemaer som benyttes for å undersøke knefunksjon er Lysholm knee-score, Tegner activity score, International Knee Documentation Committee (IKDC), Cincinnati Knee Score og Short Form-36 (SF-36). (81)

Funksjonelle tester er viktige for å måle fremgang/utfall av nevro-muskulær trening etter fremre korsbåndsskade. (64) Testene gir en objektiv evaluering av pasientens evne til å utføre en oppgave i en strukturert og kontrollert setting. Hinketester er ofte benyttet som funksjonelle tester, og de mest benyttede testene er: single-leg hop for distance, cross-over, triple, og 6-meter timed. (64, 82) Etbens hinketest blir hyppig benyttet som funksjonell ytelsestest da den gir et bilde av styrke og trygghet, har vist høy reliabilitet og korrelerer positivt med muskelstyrke og kraft. (64, 78) I tillegg til funksjonelle tester benyttes også isokinetisk dynamometer for å måle muskelstyrke, som er en reliabel metode for å måle maks kraft (peak torque) i kneekstensorer og knefleksorer. (78)

## **2.9 Artroseutvikling etter fremre korsbåndsskade**

Hos pasienter med fremre korsbåndsskade har radiologisk diagnostisert kneartrose blitt rapportert hos mellom 20-50% av pasientene mer enn 10 år etter skaden. (5) Artrose er den leddsykdommen som forekommer hyppigst i den vestlige verden, og prevalensen øker i takt med alder. (83, 84) Global Burden of Disease rapporterte i 2010 at forekomst av kneartrose justert for alder var 3.8% på verdensbasis. (85)

Artrose er en degenerativ leddsykdom som forekommer i synoviale ledd. (83) Årsaken til artrose er uavklart, men patologiske prosesser antas å føre til nedbrytning av leddbrusk som setter i gang en rekke hendelser som innebærer inflammatoriske prosesser, tap av synovitt og subkondral sklerose. Ved artrose forekommer det også endringer i leddnære strukturer. (83, 86) De patologiske forandringene som ses ved artrose påvirker hele leddstrukturen og fører til leddsmerter, stivhet, deformasjon, redusert bevegelighet og funksjonstap. (84, 86, 87)

Typisk vil artrose presenteres med leddsmerter som progredierer gradvis over tid, øker ved vektbæring og lindres ved hvile. Dog viser populasjonsstudier en uoverensstemmelse

mellom radiologisk diagnostisert kneartrose og knesmerter, da mange strukturelle forandringer er asymptomatiske. Årsaken til at noen opplever leddsmerter mens andre ikke er plaget, er fremdeles uklar. Man vet at både biologiske, psykologiske og sosiale faktorer spiller en viktig rolle i smerteopplevelsen. (88-90) Symptomene vil for mange progrediere til konstant smerte som også er tilstede ved hvile. Smerten kan være lokalisert til leddet, men kan også være referert til andre kroppssegmenter. Morgenstivhet er vanlig og vil typisk lette innen 30 minutter, avhengig av alvorlighetsgrad. Stivhet kan også forekomme i perioder med inaktivitet. Tap av funksjon er spesifisert til den involverte siden, for eksempel begrenset gangdistanse, halting og tretthet. (89)

Kneartrose kan diagnostiseres både radiologisk og symptomatisk/klinisk. I de fleste tilfeller henvender pasienter seg til helsetjenesten på grunn av smerter i det affiserte leddet, og de kliniske symptomene vil være utgangspunktet for å gjennomføre en røntgenundersøkelse for å kunne fastslå om symptomene skyldes artrose eller annen sykdom/plage. (91)

The American College of Rheumatology (ACR) påpeker at resultater fra klinisk og radiologisk undersøkelse er den mest sensitive og spesifikke kombinasjonen for å identifisere kneartrose. De har utarbeidet retningslinjer hvor kriteriene omfatter osteofytter og knesmerter, samt en av de tre følgende kriteriene: alder >50 år, morgenstivhet <30 min varighet, krepitasjon ved aktive bevegelser. (92) Kneartrose kan også klassifiseres på bakgrunn av kliniske kriterier. ACRs klassifiseringsskjema påpeker at pasienten må ha knesmerter og i tillegg minst 3 av 6 kliniske funn: >50 år, morgenstivhet av <30 minutters varighet, krepitasjon ved aktive bevegelser, ømhet i leddet, forstørret ledd og ingen palpabel varme. (92)

For å fastslå eksakt grad av artrose benyttes røntgen. Røntgen har lave kostnader og kan diagnostisere, fastslå alvorlighetsgrad og overvåke progresjon av strukturelle forandringer. (93) Røntgenbilder kan avdekke abnormaliteter i benstrukturen som eksempelvis kan være osteofytter, subkondral sklerose, subkondrale cyster og leddspaltereduksjon. (84) Det finnes mange forskjellige klassifikasjonsmetoder som benyttes ved analysing av røntgenbilder. (83, 93, 94) Klassifikasjonsmetodene beskriver tilstedeværelse og alvorlighetsgrad av artrose, og de mest brukte er Kellgren & Lawrence (K&L), (95) Ahlbäck, (96) Osteoarthritis Research Society International (OARSI), (94) og International Knee Documentation Committee (IKDC). (97) IKDC, Ahlbäck og Jäger-Wirth definerer tilstedeværelsen av artrose basert på leddspaltereduksjon, mens K&L sine kriterier vektlegger osteofytter og leddspaltereduksjon. OARSI klassifiserer artrose både ut fra tilstedeværelse av osteofytter og leddspaltereduksjon, men analyserer tilstedeværelsen av

disse faktorene hver for seg. (98) Til tross for at scoringsmetodene har ulike skalaer som definerer artrose, er likhetene mellom de forskjellige scoringskjemaene at cut-off for å definere kneartrose inkluderer leddspaltereduksjon med ca 50% (2-4mm) sammenlignet med kontralateralt kne. (99)

Den kanskje mest benyttede klassifikasjonsmetoden ved undersøkelse av kneartrose er K&L. (95) I epidemiologiske studier er det manglende enighet i beskrivelse og tolkning av K&L, og det er rapportert om opptil 5 forskjellige versjoner/beskrivelser av kriteriene som benyttes. Selv om disse forskjellene virker å være små er det usikkert hvilken påvirkning dette har på utfallet, da forskjellige beskrivelser av kriteriene kan gi en direkte påvirkning av resultatet og scoring av artrose ut fra hvilken beskrivelse studiene har benyttet. (100, 101)

Da det eksisterer og benyttes forskjellige klassifikasjonsmetoder for å fastslå grad av artrose er det vanskelig å sammenligne resultater mellom epidemiologiske studier. Dette gjør det utfordrende å undersøke/fastslå/oppdage potensielle risikofaktorer for kneartrose og kryss-validere de forskjellige epidemiologiske studiene og benytte de i meta-analyser. (102)

Radiologiske klassifikasjonsmetoder kritiseres for å ha lav overensstemmelse med kliniske artrosekriterier og tilstedeværelse av smerter, da mange personer med strukturelle forandringer tilsvarende artrose rapporterer å ikke ha smerter. (88, 101, 102) Selve årsaken til at det ikke ses en klar sammenheng mellom grad av artrose og smerter er ikke kjent. (3, 88, 103)

Smerteopplevelsen ved artrose er et komplekst fenomen, og hver person har sin unike opplevelse av det. (104) Smerten påvirkes av blant annet biologiske, psykologiske og sosiale faktorer, samt den enkeltes oppfatning og toleranse av smerte. Artrosesmerter er spesielle i den forstand at den underliggende årsaken til smertene ikke heles, da artrose er en progressiv degenerativ sykdom. Derfor er kroniske smerter ofte en følge av sykdommen. Smertekarakteristika ved artrose varierer, og omlag en tredjedel av personer med kneartrose beskriver smertene som brennende, prikkende og stikkende. Dette kan indikere at nevrologiske smerter er en del av smertebildet ved kneartrose. (104)

Mange personer som utvikler kneartrose har hatt kneskader i ung alder, og studier har vist at intraartikulære skader i kneleddet er en risikofaktor for artroseutvikling. (3, 4)

## **2.10 Risikofaktorer for utvikling av artrose etter fremre korsbåndsskade**

Fremre korsbåndsskade har vist å ha stor betydning for utvikling av kneartrose. (9, 11, 12, 105) Det er foreløpig ingen dokumentasjon på hvilke mekanismer som med sikkerhet

fører til artroseutvikling etter en fremre korsbåndsskade. Studier indikerer at de degenerative endringene skyldes en kombinasjon av flere faktorer som spenner fra mekaniske til biokjemiske. (106) Mekanisk belastning er viktig for opprettholdelse av leddbruskens homeostase. Endret belastning i kneleddet som følge av eksempelvis overvekt, skade, feilstilling og ustabilitet kan forstyrre leddbruskens evne til regenerering. Dette kan føre til degenerative forandringer. (107) Katabolske og anabolske komponenter har vist å spille en viktig rolle i leddbruskens homeostase, og økte katabolske prosesser og/eller senket anabolske prosesser kan føre til degenerative endringer. (108)

Systematiske oversiktsartikler har vist at menisk og intra-artikulære skader ved fremre korsbåndskonstruksjon er assosiert med økt forekomst av kneartrose, (109) og at meniskreseksjon øker risikoen for å utvikle kneartrose etter fremre korsbåndsskade. (9) I tillegg har studier vist at økt alder ved operasjonstidspunktet, bruskesjon, patellarsenegraft og nedsatt muskelstyrke i kneekstensorene kan være medvirkende i utviklingen av artrose etter fremre korsbåndsskade. (105) Selv om det ses en sammenheng mellom fremre korsbåndsskade og utvikling av kneartrose er mekanismer vedrørende risikofaktorene ikke helt forstått, både ved rekonstruksjon og konservativ behandling. (106)

Menisk har mange viktige biomekaniske funksjoner i kneleddet, og bidrar i vektoverføring, støtabsorbering, stabilitet, ernæring og proprioepsjon. Skade av menisk fører til redusert støtabsorberende evne, hvilket anses som en sentral årsak til utvikling av kneartrose. (110) Studier har vist at >50% av belastningen i kneleddet blir absorbert av menisken, og ved en total meniskektomi øker belastningen i kneleddet 2-3 ganger. (111)

En systematisk oversiktsartikkel fra 2017 sammenlignet langtidsutfallet ved patellarsenegraft og hamstringsenegraft. De fant ingen forskjell i slakket eller re-ruptur, men økt forekomst av fremre knesmerter, smerter i knestående og høyere forekomst av kneartrose hos pasienter som ble operert med patellarsenegraft. (112) Årsaken til at mange opplever økt forekomst av fremre knesmerter etter rekonstruksjon med patellarsenegraft er ikke helt forstått, men funn fra studier har indikert at høsting av bensubstans fra patellarsenens ender kan være en medvirkende faktor. I tillegg kan høsting av patellarsenen gi endret biomekanisk funksjon i kneekstensorene som kan føre til ustabilitet i patella. (113)

En meta-analyse fra 2015 fant at nedsatt styrke i kneekstensormuskulaturen var assosiert med økt risiko for å utvikle kneartrose hos både kvinner og menn. (114) Dette står i kontrast til en nylig publisert meta-analyse som ikke fant sammenheng mellom nedsatt kneekstensormuskelstyrke og forekomst av tibiofemoral leddspaltereduksjon. Dog rapporterte studien om økt risiko for knerelaterte symptomer hos kvinner, samt funksjonell forverring hos

både kvinner og menn. (72) Kneekstensormuskulaturen er viktig for kneleddets stabilitet, og svekkelse av kneekstensorene fører til nedsatt nevromuskulær kontroll og dynamisk leddstabilitet. En følge av dette er økt tibial translasjon, som gir økt risiko for skade i leddstrukturene. Kneekstensorene sørger også for viktig støtabsorpsjon i leddet, og svekkelse av muskulaturen gir nedsatt evnen til å fordele belastning i kneleddet. Dette gir økt belastning på leddstrukturer som menisk, ligamenter, brusk og benstruktur. (115)

Isolerte korsbåndsskader er sjeldne, (22) men også i disse tilfellene ses det en økt forekomst av kneartrose. Årsaken til dette er fremdeles uklar, men er forsøkt forklart ved at akutt støtpåvirkning i brusken fører til en degenerativ prosess som etterfølgende kan progrediere til kneartrose. En annen forklaring er at det oppstår kronisk nedsatt stabilitet i leddet som fører til høy kompresjon på menisk og brusk som gir irreversible endringer i kneleddets homeostase. (116)

### **3.0 Sjekklistevurderinger**

Denne systematiske oversiktsartikkelen er planlagt og utført med formål om å minimere risikoen for bias. Det er lagt vekt på at artikkelen skal være etterprøvable for andre, og studien er derfor utført på en gjennomiktig, eksplisitt og systematisk måte. For å sikre at vår studie innehar god metodisk kvalitet ble det benyttet utarbeidede retningslinjer og sjekklister for oppdatering av systematiske oversiktsartikler. (117-119)

I systematiske oversikter vurderes metodisk kvalitet av inkluderte studier ved hjelp av sjekklister. (119) Formålet med sjekklisene er å identifisere og avdekke styrker, svakheter og mangler i studier som kan føre til bias. Bias er systematiske feil som kan true studiens validitet og føre til at resultatet avviker fra sannheten. (120) Ved å benytte sjekklister sikrer man også at inkluderte studier blir undersøkt og kritisk vurdert på en standardisert og strukturert måte. Dette er viktig for å kunne sammenfatte kunnskap og påpeke eventuelle mangler i forskningsfeltet. Det finnes mange tilgjengelige sjekklister for vurdering av metodisk kvalitet. I denne systematiske oversiktsartikkelen ble Downs & Black sjekkliste (121) benyttet da den er spesielt utviklet for kohortestudier. Sjekklisen er delt opp i kategorier som undersøker studienes rapportering, eksterne validitet, intern validitet (bias), konfunderende faktorer og styrke. Kategorien vedrørende rapportering undersøker om tilstrekkelig informasjon fra studien er oppgitt. Dette er viktig for å kunne vurdere studiens formål, utfallsmål og studiepopulasjon, samt kunne relatere aktuelle funn til en målgruppe. Den eksterne validiteten avgjør om resultatene fra studien kan generaliseres til den



populasjonen man ønsker å predikere utfallet for. (122) Systematiske feil (bias) kan eksempelvis oppstå som følge av mangler i studienes design eller utførelse. Dette kan true studiens validitet og føre til at resultatet avviker fra sannheten. (120, 123) Et annet aspekt knyttet til intern validitet er konfunderende faktorer. Konfunderende faktorer er variabler relatert til både eksponering og utfall, og dersom studiene ikke tar høyde for dette kan det føre til at rapporterte funn er et resultat av underliggende faktorer. (124) Sjekklisten undersøker også om studiene har tilfredsstillende styrke. Studienes styrke avhenger av antall studiedeltagere, og er avgjørende for om rapporterte funn kan tolkes som sanne eller som et resultat av en tilfeldighet. (125) Foruten å benytte Downs & Black sjekklisten fulgte vi også retningslinjer fra Center og Review and Dissemination (CRD). (119) Vi tilføyde et spørsmål til sjekklisten som undersøker om personen(e) som analyserte de radiologiske bildene har dokumenterte kvalifikasjoner og/eller vist høy reliabilitet, da dette er avgjørende for om de radiologiske analysene er pålitelige. (120)

#### **4.0 Oppsummering av artikkel**

Denne systematiske oversiktsartikkelen er en oppdatering av Øiestad et al. 2009 (8) som rapporterte artroseprevalens mellom 0-13% hos personer med isolert fremre korsbåndsskade, og 21-48% hos personer med kombinert fremre korsbåndsskade. Funnene til studien indikerte at tidligere rapportert artroseprevalens har vært for høy, men på grunn av lav metodisk kvalitet på de inkluderte studiene etterspurte forfatterne flere prospektive studier av høy metodisk kvalitet. I ettertid er det publisert flere meta-analyser og systematiske oversiktsartikler, (9-12, 14-16) men også her har forskerne påpekt lav metodisk kvalitet og aktuelle funn er derfor usikre. Ingen av de publiserte meta-analysene og systematiske oversiktsartiklene har undersøkt forekomst av symptomatisk kneartrose. Symptomatisk kneartrose er av viktig klinisk betydning da det er disse pasientene som henvender seg til helsetjenestene, og for å bli diagnostisert med kneartrose må smerter være tilstede. Snart 10 år etter Øiestad et al. sin systematiske oversiktsartikkel fra 2009 er det publisert mange nye studier på emnet, og det er derfor behov for å gjøre en ny systematisk vurdering. Formålet med denne artikkelen var å undersøke rapportert forekomst og risikofaktorer for radiologisk og symptomatisk kneartrose mer enn 10 år etter fremre korsbåndsskade.

Det ble gjort omfattende systematiske søk i fem databaser. Vi inkluderte artikler publisert etter 01.08.2008 skrevet på engelsk eller skandinavisk språk med prospektivt og retrospektivt studiedesign, personer som hadde fremre korsbåndsskade, både operativ og

konservativ behandling, isolert fremre korsbåndsskade eller fremre korsbåndsskade kombinert med menisk og/eller medial kollateral ligament skade, radiologisk undersøkelse som ett av utfallsmålene, oppfølgingstid på minimum 10 år. De systematiske søkene identifiserte totalt 1347 artikler, hvorav 33 ble inkludert. Atten studier hadde et prospektiv kohort design og 15 studier var retrospektive kohortstudier og case series. Søkene ble utført av masterstudenten og en annen forsker hver for seg. Masterstudenten ekstraherte data fra alle studiene, som ble benyttet i narrativ syntese for å sammenfatte og presentere funn. Alle inkluderte artikler ble vurdert for metodisk kvalitet. Vi benyttet guidelines fra Centre of Review and Dissemination (CRD) og spørsmål fra Downs & Black sjekkliste for å utviklet et metodisk scoringsskjema som undersøkte studienes rapportering, interne validitet, styrke og reliabilitet. (119, 121) Sjekklisten bestod av totalt 12 spørsmål som ble vurdert som enten godkjent (1), ikke godkjent (0) eller uklart (0). Sjekklisten resulterte i poengscore fra 0-12, der 0 poeng indikerte høy risiko for bias, og 12 poeng lav risiko for bias. Studier som oppnådde totalscore på  $\geq 8$  poeng ble vurdert som lav risiko for bias. Den metodiske scoringen ble gjort av fire personer individuelt (MML, KS, LE, MAR) før to og to møttes for å sammenligne scoringer (MML & KS, MML & LE, MML & MAR). Ved uenigheter avgjorde en 5 person (BEØ) korrekt score.<sup>1</sup> Vi rapporterte kun risikofaktorer fra studier som benyttet multivariat regresjonanalyse da denne analysen undersøker artroseprevalens samtidig som det justeres for en eller flere konfunderende faktorer. På grunn av stor heterogeniteten mellom de inkluderte studiene ble det ikke gjennomført en meta-analyse. Det ble derfor benyttet narrativ syntese for å sammenligne resultatene fra de inkluderte studiene.

Resultatene viste stor variasjon i rapportert artroseprevalens, fra 0-100%. Fem forskjellige radiologiske klassifikasjonsmetoder ble benyttet i de inkluderte studiene; Kellgren & Lawrence, IKDC, OARSI, Ahlbäck og Jäger-Wirth. Vi fant ikke noe mønster i rapportert artroseprevalens mellom retrospektive og prospektive studiedesign, metodisk kvalitet og behandlingsalternativer. En viktig forskjell fra Øiestad et al. sin systematiske oversikten fra 2009 er at ingen av de inkluderte studiene i denne systematiske oversikten undersøkte personer med isolert fremre korsbåndsskade. Kun to studier undersøkte forekomsten av symptomatisk kneartrose, hvilket dannet for lite datagrunnlag til at vi kunne trekke paralleller og konklusjoner. Kun 10 av de 33 inkluderte studiene benyttet multivariat regresjonsanalyse ved undersøkelse av risikofaktorer, og kun fire rapporterte å ha tatt hensyn til konfunderende faktorer. Av de fire studiene som justerte for konfunderende faktorer rapporterte tre

---

<sup>1</sup> Disse personene vil bli medforfattere i den vitenskapelige artikkelen

risikofaktorer for tibiofemoral kneartrose, en risikofaktorer for symptomatisk kneartrose, og en risikofaktorer for patellofemoral kneartrose. Da kun fire studier benyttet tilfredsstillende analyser utgjorde dette for lite datagrunnlag til at vi kunne konkludere på bakgrunn av rapporterte funn. Dog har tidligere studier vist at meniskskade er en risikofaktor for utvikling av kneartrose, hvilket de inkluderte studiene i vår systematiske oversikt også fant. Studienes metodiske kvalitet varierte i stor grad, med total score fra 3-11 poeng. Tretten studier ble vurdert å ha lav risiko for bias. Felles for den metodiske scoringen av artiklene var mangelfull rapportering av kriterier som undersøkte validitet, styrke, rapportering og reliabilitet. Dette gjør at funn fra vår studie skal betraktes med et kritisk blikk, da det er fare for at de inkluderte studiene innehar bias som kan ha påvirket utfallet.

Våre funn indikerer at artroseprevalensen etter fremre korsbåndsskade er vanskelig å predikere. Bakenforliggende årsaker til den store variasjonen er mange, eksempelvis forskjeller i studiedeltagernes alder, kjønn, BMI og aktivitetsnivå. I tillegg kan mulige forklaringer være forskjellige studiedesign, studieformål, analysemetoder, radiologiske klassifiseringsmetoder, behandlingsmetoder og metodisk kvalitet.

Av de inkluderte studiene i denne systematiske oversikten skiller Tiefenboeck et al. (126) sin studie seg ut da hovedformålet var å undersøke deltagere som ble rekonstruert med syntetisk graft (LARS™) og krevde hurtig retur til idrettsaktiviteter. De har som eneste studie undersøkt og benyttet et type graft med formål om å gjøre personer i stand til å returnere hurtig til idrettsaktiviteter, og i gjennomsnitt returnerte deltagerne til idrett etter 4 måneder. Dette står i kontrast til flere av de inkluderte studiene som tillatte retur til idrett etter 6-9 måneder når rehabilitering var gjennomført. (17, 127-133) Vår metodiske kvalitetsvurdering viste at få studier rapporterte tilstrekkelig informasjon om inkluderte studiedeltagere, hvilket gjør det vanskelig å generalisere våre funn. Eksempelvis har Murray et al. (134) og Widuchowski et al. (135) kun har oppgitt alder for de inkluderte deltagerne, men ikke noen informasjon vedrørende kjønn, BMI og aktivitetsnivå. Dog har Murray et al. rapportert om tilleggsskader som gir viktig informasjon om faktorer som kan påvirke artroseforekomsten. De inkluderte studienes hovedformål varierte og omfattet blant annet behandlingsalternativer, operasjonsmetoder, kliniske utfallsmål og risikofaktorer. Webster et al. (136) sammenlignet deltagere rekonstruert med patellarsenegraft og hamstringsenegraft, mens Meuffels et al. (52) sammenlignet konservativt og operativt behandlede pasienter. Utfall fra spesifikke operasjonsmetoder ble blant annet rapportert av Ahn et al. (137) som undersøkte deltagere rekonstruert med patellarsenegraft, og Johnson et al. (132) som undersøkte deltagere rekonstruert med hamstringsenegraft. Evaluering av kliniske utfallsmål gjenspeiles i studien

av Tengman et al. (138) som undersøkte fysisk aktivitet og knefunksjon, samt Shelbourne et al.(139) som undersøkte passiv bevegelse i kneleddet. Øiestad et al. (17) undersøkte risikofaktorer for utvikling av kneartrose der både radiologisk og symptomatiske risikofaktorer ble undersøkt. Studienes ulike hovedformål gjorde det derfor utfordrende å sammenligne resultatene. De forskjellige radiologiske klassifikasjonsmetodene som ble benyttet gjør at man skal være varsom med å sammenligne artroseprevalensen mellom studiene, da hver klassifikasjonsmetode har egne kriterier og beskrivelser for å diagnostisere artrose.

Resultatene fra vår systematiske oversiktsartikkel viste stor variasjon i rapportert artroseforekomst, fra 0-100%. Våre funn samsvarer derfor ikke med den rapporterte artroseprevalensen fra Øiestad et al. 2009 hvor isolert fremre korsbåndsskade viste en artroseprevalens fra 0-13% og kombinert fremre korsbåndsskade fra 21-48%. For å bedre kunne fastslå og predikere forekomst av kneartrose etter fremre korsbåndsskade er det viktig at fremtidige studier benytter *ett* standardisert og validert radiologisk klassifiseringsskjema. Studier som undersøker risikofaktorer bør være nøye planlagt og benytte multivariate regresjonsanalyser, samt ha tatt høyde for konfunderende faktorer. Kun to studier undersøkte forekomsten av symptomatisk kneartrose. Da det er disse pasientene som oppsøker helsetjenester har dette viktig klinisk betydning, og det er derfor et stort behov for videre undersøkelse av symptomatisk kneartrose. En felles definisjon for symptomatisk kneartrose bør utvikles og baseres på valide og reliable metoder for å kunne sammenligne fremtidige studiers resultater med hverandre.

## **5.0 Diskusjon**

Diskusjonskapitlet er delt opp og fremstilles kronologisk i forhold til artikkelens oppbygning. Den starter med metodediskusjon for deretter å gå videre til resultatdiskusjon.

### **5.1 Søkestrategi**

Formålet med søkestrategien var å oppspore alle publiserte artikler med tema fremre korsbåndsskade og utvikling av kneartrose publisert etter utgivelsen av den systematiske oversiktsartikkelen av Øiestad et al. 2009. (5) Ved utformingen av søkene ble det tatt utgangspunktet i søketermer brukt i artikkelen fra 2009, da dette er i tråd med anbefalinger ved oppdatering av artikler. (118) Søkene ble utarbeidet ved bruk av PICO modellen, (140) og test-søk ble gjort på de aktuelle termene for å få et inntrykk av hvor mange treff de ga i de

forskjellige databasene. En bibliotekar på Oslo Metropolitan University ga innspill og veiledning i utarbeidelsen av søketermer. For å ta høyde for studier som ble publisert etter avsluttet litteratursøk i artikkelen fra 2009, ble alle artikler publisert fra 01.08.2008 vurdert for inklusjon i denne artikkelen. De systematiske søkene ble utformet ved bruk av tekstord da hovedformålet var å oppspore alle relevante artikler. Dette på bakgrunn av at det kan ta tid før nyere artikler får tildelt emneord, samt at ikke alle emneord eksisterer i de forskjellige databasene. (141) For å spisse søkene og tilpasse de til mitt formål ble det brukte begrensninger vedrørende hvilken populasjon som skulle undersøkes, språk og tidsrom. Utarbeidelsen av søkene er en subjektiv vurdering, og det er derfor en risiko for at relevante artikler er utelatt. Søkene ble gjort av to personer individuelt (MML & BEØ) for å minimere risikoen for å overse aktuelle artikler. Den totale mengden identifiserte artikler, duplikater på tvers av de forskjellige databasene og gjennomgang av litteraturlister som ikke førte til identifisering av ytterlige artikler, indikerer at risikoen for å ha oversett relevante artikler er lav.

## **5.2 Metodisk kvalitetsvurdering**

Vi utviklet det metodiske scoringsskjemaet ved bruk av guidelines fra CRD og spørsmål fra Downs & Black sjekkliste. (119, 121) Downs & Black sjekkliste er spesielt utviklet for kohortestudier, og er vist å være i samsvar med andre anbefalte metodiske vurderingsverktøy. (121, 142) Sjekklisten ble modifisert og tilpasset til vårt formål. Vurdering av metodisk kvalitet krever subjektive vurderinger, og derfor møttes medforfatterne for å gå gjennom og komme til enighet om hvilke kriterier som måtte oppfylles for hvert spørsmål.

Det metodiske scoringsskjemaet består av 12 spørsmål, og hvert spørsmål ble vurdert som enten godkjent (1), ikke godkjent (0) eller uklart (0). Vi valgte å gi poengscore for å kunne summere opp og numerisk rangere studiene. Dette kan ses på som en svakhet da det ikke er mulig for leserne å få et inntrykk av om artikler ikke har oppfylt kravene, eller om rapporteringen er utilfredsstillende. Uklar rapportering kan være et tegn på at studien er dårlig gjennomført, men det kan også være at det er en forglemmelse at rapporteringen ikke er gjort tilfredsstillende. Uansett kan dette ses på som en svakhet ved de inkluderte studiene, hvilket er årsaken til at vi valgte å gi poengscore 0 i disse tilfellene. Ved å benytte utarbeidede sjekklister for epidemiologiske studier vil risikoen for uklar rapportering minimeres. (119) Derfor har vi benyttet sjekkliste fra Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) i vår utarbeidelse av artikkelen. (117)

Alle spørsmålene i sjekklisten ble vektet likt i vår metodiske kvalitetsvurdering. Dette kan ses på som en svakhet, ettersom noen spørsmål undersøker mer alvorlige former for bias. Å vekte alle spørsmålene likt kan derfor resultere i at to studier oppnår samme metodiske score, men i realiteten inneholder den ene studien alvorligere former for bias som truer studiens validitet og reliabilitet. I vårt metodiske scoringsskjema er spørsmål 5,7,9 og 12 særlig avgjørende. Spørsmål 5 undersøker om studiene har redegjort for konfunderende faktorer. Dersom studier ikke har gjort rede for konfunderende faktorer kan dette føre til rapportering av en sammenheng som egentlig ikke eksisterer, men det kan også føre til at en sammenheng som eksisterer ikke blir oppdaget. Det kan også føre til overestimering eller underestimering av funn. Tyve av de inkluderte studiene har gitt uklar informasjon og/eller ikke rapportert om de har tatt hensyn til konfunderende faktorer. (126-129, 134-136, 138, 143-154) Utviklingen av kneartrose har en multifaktoriell etiologi, hvilket må tas høyde for når man gjennomfører studier. Konfunderende faktorer er variabler som er relatert til både eksponering og utfall, og kan eksempelvis være alder, kjønn, BMI, aktivitetsnivå og tidligere skader. Da disse faktorene er relaterte til artroseutvikling er det viktig at variablene justeres for slik at resultatene ikke inneholder bias. Eksempelvis er alder en konfunderende faktor da mange personer utvikler kneartrose uten å ha hatt fremre korsbåndsskade. (155) Dersom det ikke kontrolleres for alder er det risiko for at tilstedeværelsen av artrose tolkes som en konsekvens av fremre korsbåndsskade. Dog kan artrosen likeså godt være et resultat av degenerative endringer i forbindelse med aldring.

Spørsmål 7 undersøker antall deltagere ved oppstart, samt frafall i studieperioden. Dette er avgjørende for tilstedeværelsen av seleksjonsbias i studier. Den statistiske styrken i form av antall studiedeltagere er avgjørende for om rapporterte funn kan tolkes som sanne eller som et resultat av en tilfeldighet. Frafall ved langtidsoppfølging er et kjent problem. Årsaker til dette kan blant annet være at studiedeltagere har flyttet, motivasjonen for å delta i studien har endret seg og kostnader i forbindelse med oppfølging. Frafall på >20% øker risikoen for seleksjonsbias og fører til at studiens interne validitet svekkes. (125) Lavt antall deltagere øker risikoen for falsk-negative funn, og minsker sjansen for å oppdage en effekt som er sann. Tjuefem av de inkluderte studiene hadde lavt antall deltagere og/eller frafall på mer enn 20%. (126, 128-130, 132-136, 138, 139, 143, 145, 146, 148-154, 156-159). Ved høyt frafall er det risiko for at deltagerne som faller fra er ulike de gjenværende deltagerne. Dette kan føre til at studienes resultater reflekterer feilaktig artroseforekomst, og den rapporterte forekomsten overestimeres eller underestimeres. Eksempelvis vil falsk-positive funn kunne

forekomme dersom gjenværende deltagere har større forekomst av meniskskader, som er vist å øke risikoen for utvikling av kneartrose.

Spørsmål 9 undersøker om de radiologiske klassifikasjonsmetodene som studiene har benyttet er valide og reliable. Vår studie avhenger av de radiologiske resultatene, og derfor er det viktig at de benyttede scoringsmetodene har vist å kunne gi gyldige og pålitelige resultater. Dersom scoringsmetodene ikke er testet for validitet og/eller reliabilitet kan den rapporterte artroseprevalensen være et resultat av tilfeldigheter og ikke gjøre seg gjeldende på tvers av studier. Alle de inkluderte studiene har oppgitt hvilken radiologisk klassifikasjonsmetode de radiologiske bildene er analysert ut fra, men 15 av artiklene (81, 133-135, 137, 138, 143, 144, 147-149, 153, 157, 159, 160) har ikke referert til originalartikkel og/eller validitet og reliabilitetsstudier av klassifikasjonskriteriene de har benyttet. Dette fører til at vi ikke kan fastslå om studiene har benyttet eksakte kriterier fra klassifikasjonsmetodene, eller om andre fortolkninger av kriteriene har blitt benyttet. Elleve av studiene (132-135, 137, 143, 147, 153, 157, 159, 160) som ikke har referert til originalstudier og/eller validitet og reliabilitetsstudier har benyttet IKDC klassifikasjonsmetoden. Ved gjennomgang av studienes beskrivelse av klassifikasjonsmetoden viser det at forskjellige tolkninger og gjengivelser av metoden er benyttet. Studiene har blant annet forenklet de radiologiske gradene til normal, nesten normal, unormal og svært unormal, samt tilføyd og/eller tatt bort forklaringer tilhørende de ulike radiologiske gradene. Dette kan relateres til problematikken vedrørende K&L klassifikasjonsmetoden, der det er rapportert om opptil 5 forskjellige beskrivelser av kriteriene i epidemiologiske studier. Selv om forskjellene i beskrivelsene virker å være små, er det allikevel usikkert hvilken betydning det får for utfallet. I tillegg benyttet en av de inkluderte studiene (148) Jäger-Wirth som radiologisk klassifikasjonsmetode. En studie av MARS gruppen (161) påpekte at det ikke foreligger reliabilitetsstudier på Jäger-Wirth klassifikasjonsmetoden som man er klar over, og det har heller ikke lyktes meg å finne studier vedrørende dette. Derfor er det usikkert hvorvidt personer som er klassifisert ved bruk av denne metoden gjenspeiler resultater som faktisk gjør seg gjeldende.

Spørsmål 12 undersøker kvalifikasjonen til personen/personene som har analysert de radiologiske bildene. Tolkning av radiologiske bilder innebærer en vesentlig subjektiv vurdering til fastsatte kriterier fra de radiologiske klassifikasjonsmetodene. En forutsetning for å kunne lese radiologiske bilder er tilstrekkelige kvalifikasjoner. Personen(e) som analyserer de radiologiske bildene må ha høy intra-rater reliabilitet for å kunne tolke en sekvens med bilder likt. Dette minimerer risikoen for at personer med tilsvarende artrosegrad

blir diagnostisert forskjellig. Dersom studiene har brukt to personer til å tolke de radiologiske bildene bør det være oppgitt inter-rater reliabilitet for å sikre at personene vurderer bildene likt, og ut fra samme forståelse og grunnlag. (120, 162, 163) Nitten av de inkluderte studiene har ikke oppgitt inter-rater eller intra-rater reliabilitet og/eller kvalifikasjoner til personen(e) som utførte analyseringen av de radiologiske bildene. (126, 132, 135-139, 143, 144, 146-150, 154, 157-160) Det er derfor risiko for at den radiologiske artroseforekomsten inneholder bias, og at den rapporterte forekomsten fra disse studiene reflekterer feilaktig tilstedeværelse av artrose og/eller grad av artrose.

For at vår systematiske oversiktsartikkel skal ha overførbarhet og verdi for andre studier må våre funn kunne generaliseres. Tjue av studiene har ikke rapportert tilstrekkelig informasjon om hvilke pasienter de har undersøkt, (52, 126, 129, 130, 134-136, 139, 144, 146, 148-153, 159, 160, 164, 165) og 23 studier har ikke rapportert hvordan eller fra hvor de har inkluderte studiedeltagerne. (52, 126, 130, 132, 135, 138, 139, 143-145, 147-154, 157, 159, 160, 164, 165) Dette påvirker vår studies eksterne validitet, og fører til at vi ikke har tilstrekkelig informasjon til å kunne generalisere våre funn.

Studienes svakheter på ovennevnte punkter gjør at vi ikke kan trekke endelige konklusjoner om artroseforekomst og risikofaktorer. For å tydeliggjøre dette har vi forsøkt å gjøre studien så transparent som mulig slik at leserne har mulighet til å danne seg et inntrykk av de forskjellige styrkene og svakhetene i de rapporterte funnene.

### **5.3 Resultater fra metodiske kvalitet – påvirkning på resultatene**

Resultater fra vår metodiske kvalitetsvurdering avslørte stor variasjon mellom studiene. Metodisk score varierte fra 3-11 poeng av totalt 12 mulige. Vi identifiserte 18 prospektive og 15 retrospektive studier. Styrken til prospektive studier er nøyaktigheten på de innsamlede dataene i forbindelse med eksponering, testing og konfunderende faktorer, og er rangert høyere på evidenshierarkiet enn retrospektive studier. Vi vurderte derimot ikke studiene på bakgrunn studiedesign. CRDs guidelines påpeker at det er viktig å ikke automatisk anta at studiedesign som er rangert høyere på evidenshierarkiet er ensbetydende med god kvalitet. (119) Uavhengig av studiedesign er det alltid risiko for at bias har spilt en viktig rolle i utfallet. Derfor er det viktig å vurdere alle de individuelle aspektene av en studie som kan resultere i bias. Dette motstrider det tradisjonelle evidenshierarkiet i epidemiologisk forskning, som rangerer kvalitet ut fra studiedesign. GRADE-systemet (166) er en av de mest benyttede metodene for å undersøke styrken på evidens. Dette systemet tar utgangspunkt i



studiedesign ved kvalitetsvurdering. De rangerer randomiserte kontrollerte studier (RCT) som høy evidens og kohortestudier som lav evidens. Utover dette vurderes studiene på bakgrunn av andre metodiske aspekter, og studiene vil kunne bli oppgradert eller nedgradert på evidensnivået. (167) Forskjellen på vår metodiske kvalitetsvurdering og GRADE systemet er derfor at vi ikke har tatt hensyn til studiedesign, hvilket kan ses som en svakhet.

Janssen et al. 2013 (164) er en av de prospektive studiene som har oppnådd høyest score på den metodiske kvalitetsvurderingen. De har redegjort for konfunderende faktorer, oppgitt fagpersoners kvalifikasjoner, benyttede analysemetoder, og synliggjort hele forløpet til studien. De har ikke svart tilfredsstillende på spørsmål 4 og 8, som undersøker beskrivelse/karakteristika av de inkluderte studiedeltagerne og hvilken populasjon de representerer. Dette vanskeliggjør generaliseringen av resultatene. Det samme gjør seg gjeldende for Øiestad et al. 2013 (165) som har identisk score på alle punkter. Disse to studiene er de eneste som har oppnådd totalscore 10 og ikke har scoret 0 på spørsmål 5,7,9 og 12 som anses som viktige faktorer for validitet og reliabilitet i vår studie. I tillegg hadde disse studiene samme formål som vår studie, hvilket gjør at de har bedre forutsetning for å oppfylle våre metodiske krav. I kontrast står studien til Felmet et al. 2010 (143) som har oppnådd lavest totalscore av de prospektive studiene. En forklaring kan være at studien hadde som formål å undersøke utfall fra en spesifikk operasjonsteknikk, og er derfor designet for å besvare en problemstilling som ikke samsvarer med vårt hovedformål og/eller kravene i vår metodiske kvalitetsvurdering.

Retrospektive studier benytter allerede innsamlede data for å besvare en problemstilling. Ofte er disse dataene innsamlet for et annet formål, hvilket kan føre til mangler og svakheter. (168) Dog viser Inderhaug et al. 2012 (127) at et retrospektivt studiedesign også kan føre til høy metodisk kvalitetsvurdering, og har som eneste artikkel oppnådd totalscore 11. Derimot har de ikke redegjort for konfunderende faktorer og scorer 0 på spørsmål 5. Derfor er det økt risiko for at funnene er et resultat av bakenforliggende faktorer. Dette gjenspeiler tidligere nevnt svakhet ved vår metodiske kvalitetsvurdering; at det ikke er tatt hensyn til spørsmålenes alvorlighetsgrad ved scoring. Inderhaug et al. er tilsynelatende den studien som har lavest risiko for bias basert på totalscore, men eksempelvis har Janssen et al. og Øiestad et al. med totalscore 10 lavere risiko for bias da disse har tatt høyde for konfunderende faktorer. Widuchowski et al. 2012 (135) er en av de retrospektive studiene med lav totalscore. Denne studien har ikke oppfylt kravene til noen av spørsmålene som er avgjørende for høy validitet og reliabilitet, hvilket fører til at resultatene fra denne studien skal betraktes med varsomhet. I likhet med Felmet et al. 2010 har de også hatt som

formål å undersøke resultater fra en spesifikk operasjonsteknikk, hvilket kan være en av årsakene til at de ikke har oppfylt våre metodiske kriterier tilfredsstillende.

Et viktig aspekt ved den metodiske kvalitetsvurderingen er at vi har utviklet scoringsskjemaet basert på vår studies hovedformål. Det er derfor viktig å påpeke at studienes totalscore reflekterer hvor godt de besvarer vår problemstilling, men resultatene skal ikke anses som gjeldende på tvers av studier.

#### **5.4 Årsak til stor variasjon i rapportert artroseforekomst**

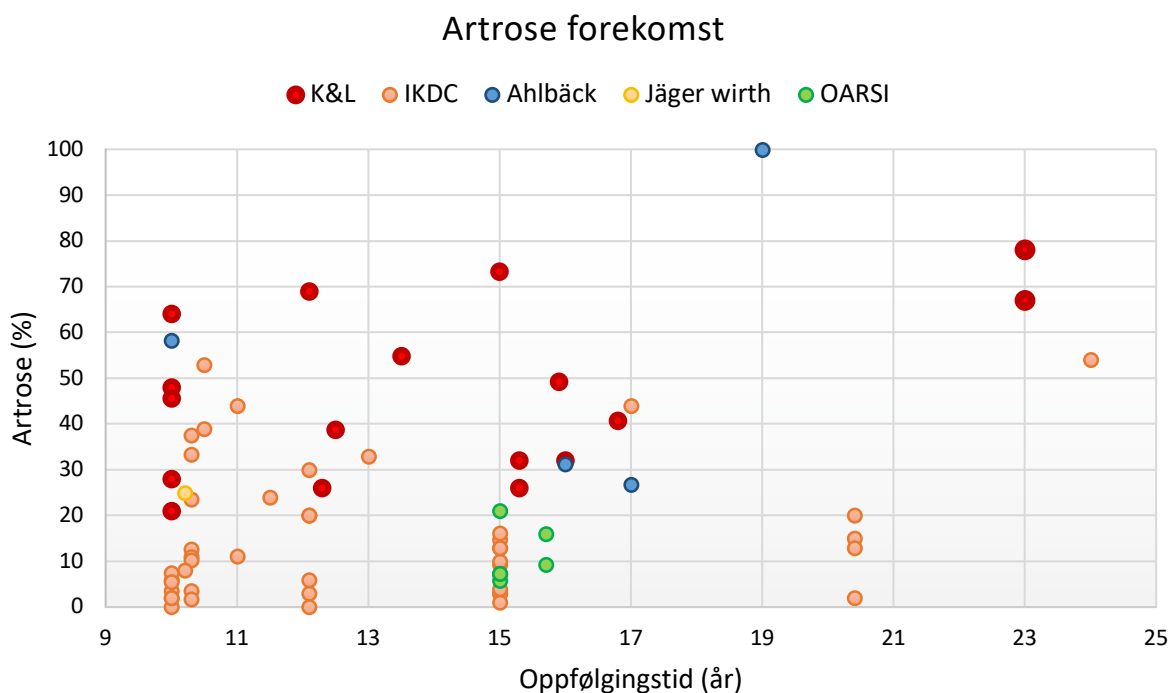
Vi fant stor variasjon i rapportert radiologisk artroseforekomst i de inkluderte studiene. En årsak kan være de ulike radiologiske klassifikasjonsmetodene som er benyttet. Det eksisterer mange forskjellige radiologiske klassifikasjonsmetoder for å fastslå grad av artrose, og dette gjøre det vanskelig å sammenligne resultater fra epidemiologiske studier. I tillegg vil det være utfordrende å undersøke potensielle risikofaktorer for kneartrose, kryss-validere de forskjellige epidemiologiske studiene og benytte de i meta-analyser. (102)

En av de mest benyttede radiologiske klassifikasjonsmetodene er K&L der opptil fem forskjellige tolkninger er rapportert. (100, 101) Ti av de tretten studiene som har benyttet K&L klassifikasjonsmetoden har referert til originalartikkelen, (52, 126, 128, 130, 136, 145, 150, 156, 164, 165) og vi må derfor anta at den originale beskrivelsen av klassifikasjonsmetoden er benyttet uten innblanding av andre fortolkninger. Derimot er det tre studier (138, 144, 148) som ikke har refererte til originalartikkelen til K&L, og andre fortolkninger kan være benyttet ved den radiologiske diagnostiseringen. Derfor er det en risiko for at vår studie også representerer problematikken vedrørende de forskjellige tolkninger av K&L kriteriene.

I 1995 satte Hart et al. fokus på problematikken vedrørende forskjellige tolkninger av K&L. Som et resultat av de forskjellige tolkningene ble det utviklet nye radiologiske klassifikasjonsmetoder, og pr dags dato har dette resultert i at det eksisterer og benyttes mange forskjellige klassifikasjonsmetoder i epidemiologiske studier. (169) I en studie utført av MARS gruppen ble de forskjellige radiologiske klassifikasjonsmetodenes reliabilitet undersøkt, og resultatene viste moderat til god reliabilitet. (93) Funnene fra denne studien indikerer derfor at ingen av de eksisterende radiologiske klassifikasjonsmetodene er overlegne i arbeidet med å klassifisere kneartrose. Det er derfor rimelig å anta at en av årsakene til den store variasjonen i rapportert artroseprevalens kan skyldes at ingen av de radiologiske klassifikasjonsmetodene har vist høy reliabilitet i diagnostiseringen av kneartrose.

Totalt fem forskjellige radiologiske klassifikasjonsmetoder ble benyttet i de inkluderte studiene. Bruk av forskjellige radiologiske klassifikasjonsmetoder er problematisk, og det kan føre til både falsk positive og falsk negative diagnostiseringer. Eksempelvis vil røntgenbilder som er analysert med K&L kriterier bli vurdert som radiologisk kneartrose dersom osteofytter og mulig leddspaltereduksjon er tilstede. Dersom Ahlbäck eller IKDC kriteriene benyttes må tydelig leddspaltereduksjon være tilstede for at diagnosen radiologisk kneartrose skal stilles. Derfor kan samme pasient bli diagnostisert med og uten kneartrose avhengig av hvilken klassifikasjonsmetode som benyttes for å tolke de radiologiske bildene.

Kun en studie rapporterte artroseprevalens på 100%. (154) Denne studien undersøke rekonstruksjon med syntetisk graft, og oppnådde totalscore 4 på den metodiske kvalitetsvurderingen. Det er derfor stor risiko for at resultatene inneholder bias, og den rapporterte artroseprevalensen bør derfor vurderes med forsiktighet. Dersom vi ser bort fra den ene studien som rapporterte 100% artroseforekomst, viser våre resultater at studier som benyttet K&L klassifikasjonsmetoden rapporterte høyere artroseprevalens med en variasjon fra 21-78%. (Figur 1) (52, 126, 128, 130, 136, 138, 144, 145, 148, 150, 156, 164, 165)



Figur 1. De røde markørene illustrere rapportert artroseforekomst fra studier som har benyttet K&L klassifikasjonskriteriene.

K&L kritiseres for å fokusere på tilstedeværelse av osteofytter ved diagnostisering, da forskning har vist at osteofytter kan oppstå uten andre tegn til degenerasjon. (98) Studier har også vist at en følge av fremre korsbåndsskade er utvikling av osteofytter anteriort og posterior i kneet som fungerer som begrensninger for fremoverglidning av femur i forhold til tibia, (170) hvilket indikerer at osteofytter kan vokse frem som et resultat av skade før artrose oppstår. I en studie av Risberg et al. (171) delte forfatterne K&L score 2 i to grupperinger; K&L2/ost som kun undersøker tilstedeværelse av osteofytter, og K&L2 med tilstedeværelse av osteofytter og mulig leddspaltereduksjon. Resultatene viste at osteofytter var tilstede hos mange personer med tidligere fremre korsbåndsskade som ikke hadde leddspaltereduksjon. Resultatene kan derfor indikere at K&L sitt fokus på osteofytter fører til overestimering av antall personer som blir diagnostisert med radiologisk kneartrose, og at tilstedeværelsen av leddspaltereduksjon gir et bedre bilde av kneartrose.

## 5.5 Symptomatisk artrose

Til tross for at symptomatisk kneartrose er av viktig klinisk betydning er det få studier som har forsket på dette feltet. Personer med kneartrose henvender seg først til helsetjenestene når de har smerter og symptomer fra kneet, og er derfor den pasientgruppen vi som helsepersonell møter i vår hverdag. Mange personer opplever knerelaterte symptomer, men for å bli diagnostisert med kneartrose må radiologiske funn være tilstede. En av årsakene til at symptomatisk kneartrose har fått lite fokus i epidemiologiske studier kan være at det ikke eksisterer en standardisert definisjon. En konsekvens av å forske på symptomatisk kneartrose uten enighet i definisjon/kliniske kriterier vil kunne resultere i samme problematikk som er rapportert vedrørende radiologisk diagnostisert kneartrose.

Totalt rapporterte fire studier resultater for symptomatisk kneartrose. (148, 149, 156, 165) To studier definerte symptomatisk kneartrose ut fra tilstedeværelse av radiologisk kneartrose og selv-rapportert smerte, (156, 165) mens to studier definert symptomatisk kneartrose på bakgrunn av mest alvorlig grad av radiologisk kneartrose. (148, 149) Studier har vist dårlig korrelasjon mellom radiologiske forandringer og smerte, og det kan derfor være problematiske å definere symptomatisk kneartrose ut fra radiologisk alvorlighetsgrad. (18, 88, 103, 172) På bakgrunn av dette valgte vi derfor å ikke rapportere symptomatisk forekomst fra disse to studiene. (148, 149)

ACR har påpekt at kombinasjon av radiologiske og kliniske kriterier er den mest sensitive og spesifikke kombinasjonen for å påvise kneartrose. De har utviklet kliniske

kriterier for artrose som omfatter osteofytter og knesmerte, samt en av de tre følgende kriteriene: alder >50 år, morgenstivhet <30 min varighet, krepitasjon ved aktive bevegelser. (92). For at en studie skal benytte seg av ACRs kriterier må de ha undersøkt forekomst av radiologisk kneartrose med K&L klassifikasjonsmetoden, som er den eneste som tar hensyn til tilstedeværelse av osteofytter ved radiologisk undersøkelse. Tretten av de 33 inkluderte studiene brukte K&L klassifikasjonsmetoden ved radiologisk undersøkelse, (52, 126, 128, 130, 136, 138, 144, 145, 148, 150, 156, 164, 165) men ingen har rapportert å benytte seg av ACRs kriterier. Av de inkluderte studiene er det Øiestad et al. 2010 og 2013 (156, 165) som er tettest på å oppfylle ACRs kriterier, da de har definert symptomatisk kneartrose som K&L  $\geq 2$  og tilstedeværelse av smerte. Alderskriteriet til ACR er problematisk når det benyttes i forbindelse med fremre korsbåndsskadede personer, da mange utvikler symptomer og radiologiske forandringer <50 år. Dette indikerer at alderskriteriet bør tilpasses nyere forskningsresultater for å kunne benyttes for å klassifisere symptomatisk kneartrose hos personer med tidligere fremre korsbåndsskade.

Ved å utvikle standardiserte kriterier for symptomatisk kneartrose vil man kunne sammenligne resultater på tvers av studier og gjøre meta-analyser, hvilket vil være av stor betydning for videre forskning. Et annet viktig aspekt ved symptomatisk kneartrose er at diagnosen er avhengig av radiologiske resultater. Derfor vil det også være av stor betydning å utvikle *ett* standardisert radiologisk klassifikasjonsskjema for å unngå falsk-positive og falsk negative resultater.

## **5.6 Rapportering av risikofaktorer**

En fremre korsbåndsskade er mest sannsynlig et resultat av en kompleks interaksjon av flere risikofaktorer og hendelser. Det samme gjør seg gjeldende for utviklingen av kneartrose etter fremre korsbåndsskade. Vi valgte å rapportere risikofaktorer fra studier som har benyttet multivariat regresjonsanalyse, da denne analysen tar høyde for hvordan den avhengige variabelen (artroseprevalens) påvirkes av en rekke forskjellige faktorer og samtidig justerer for en eller flere konfunderende faktorer som er relatert til både eksponering og utfall. (124) Alder, kjønn og BMI er eksempler på konfunderende faktorer som det bør justeres for i studier som undersøker risikofaktorer for artroseutvikling. En univariat tilnærming vil være for enkel og uhensiktsmessig, da dette kun undersøker effekt av risikofaktorer hver for seg. (173)

Vi identifiserte og inkluderte 33 artikler i vår systematiske oversiktsartikkel. Av disse benyttet 10 studier seg av multivariat regresjonanalyse for å undersøke risikofaktorer for utvikling av kneartrose. (129, 133, 137, 139, 152, 156-158, 164, 165) Kun 4 av disse 10 studiene har rapportert at de har tatt høyde for konfunderende variabler/faktorer. (139, 156, 158, 165) Dette kan føre til feilaktig rapportering av svak eller sterk sammenheng, at sammenhenger som er funnet ikke er reelle, eller at sammenheng mellom artroseutvikling og risikofaktorer ikke klarer å påvises i studiene med kun univariate analyser. (124) Studiene som oppga å ha tatt hensyn til konfunderende faktorer justerte for alder, kjønn, tilleggsskade, benyttet graft ved rekonstruksjon, BMI, tibial og femoral tunnel for graftet og meniskens status. Følgende risikofaktorer for tibiofemoral kneartrose ble rapportert; økt alder ved skadetidspunktet, tilleggsskade, positiv pivot shift test ved oppfølgingstidspunktet, høyere BMI, nedsatt bevegelse i kneleddet ved oppfølgingstidspunktet, partiell medial meniskoperasjon, bruskskade og lengre oppfølgingstid. En studie (156) rapporterte at nedsatt selvrappert knefunksjon 2 år etter skaden og nedsatt kneekstensorstyrke var risikofaktorer for symptomatisk kneartrose, og en studie (165) rapporterte at økt alder, tibiofemoral artrose, nedsatt knefunksjon, rapportering av flere knerelaterte symptomer, smerte ved aktivitet og knestående var assosiert med patellofemoral kneartrose. To studier (156, 165) rapporterte at kneekstensor muskelstyrke ikke var en signifikant risikofaktor for kneartrose.

Til tross for at mange studier har undersøkt risikofaktorer for utvikling av kneartrose etter fremre korsbåndsskade hersker det fremdeles usikkerhet vedrørende hvilke faktorer som faktisk er viktige. Dette kan det være flere årsaker til. Bahr et al. (173) påpekte at statistiske analyser av risikofaktorer vanligvis er blitt gjort på en forenklet måte uten særlig bruk av statistiske modeller, og ofte kun ved bruk av univariate analyser. Dersom risikofaktorer som undersøkes er et resultat av tilfeldigheter, er det fare for at de rapporterte risikofaktorene er et resultat av dårlig metodisk kvalitet og gir et feilaktig inntrykk av deres påvirkning.

Våre funn gir ikke ny innsikt eller økt forståelse av risikofaktorer sin rolle i utvikling av kneartrose etter fremre korsbåndsskade. Dette kan skyldes dårlig metodisk kvalitet, uegnede analysemetoder, og at ikke alle studiene hadde hovedformål om å undersøke risikofaktorer. Antallet av studier som har undersøkt menisk som risikofaktor, og resultatene fra disse studiene, indikerer at man med sikkerhet kan fastslå at meniskskade er en risikofaktor for utvikling av kneartrose etter fremre korsbåndsskade. (12) Når menisken skades øker den biomekanisk belastning i kneleddet som kan føre til artroseutvikling. (174) Nedsatt muskelstyrke i kneekstensorene er en risikofaktor som det har blitt rettet økt fokus mot i epidemiologiske studier. Studier har vist at muskelstyrken hos personer med

tilstedeværende kneartrose generelt er lavere enn hos personer uten kneartrose, (175) og økt mekanisk belastning på leddbrusken som følge av nedsatt muskelstyrke i kneekstensorene har blitt foreslått å føre til degenerative prosesser. (176) To av de inkluderte studiene (156, 165) rapporterte at kneekstensorenes muskelstyrke ikke var en signifikant risikofaktor for kneartrose. Dette står i kontrast til en meta-analyse fra 2015 der forskerne fant at svekket kneekstensormuskulatur var assosiert med økt risiko for å utvikle kneartrose. (114) Dog har en meta-analyse fra 2017 (72) rapportert at nedsatt muskelstyrke i kneekstensorene ikke er assosiert med leddspaltereduksjon, men derimot økt risiko for symptomatisk og funksjonell forverring. Derfor hersker det fremdeles usikkerhet vedrørende hvilken rolle muskelstyrken i kneekstensorene har i utviklingen av kneartrose, og det er ikke vist at styrketrening kan redusere utviklingen av kneartrose. (177, 178)

At få av våre inkluderte studier redegjorde for konfunderende faktorer gjenspeiles også i en nylig systematisk oversiktsartikkel av Van Meer et al. (12) De undersøkte hvilke faktorer som påvirker utvikling av kneartrose  $\geq 2$  år etter fremre korsbåndsskade. Av 64 inkluderte studier oppga kun 14 å ha tatt hensyn til konfunderende faktorer. Ved gjennomgang av de inkluderte studiene i denne og Van Meer et al. sin systematiske oversiktsartikkel ses det få studier som har nevnt risikofaktorer i tittelen, og flertallet av studiene har eksempelvis hatt som hovedformål å undersøke forekomst av artrose ut fra de forskjellige behandlingsalternativene og operasjonsmetodene. Dette kan indikere at få studier hadde som hovedformål å undersøke risikofaktorer for utvikling av kneartrose. Dersom studier ikke har planlagt å undersøke risikofaktorer ved oppstart, men inkluderte dette underveis i studien kan det være risiko for at faktorene som blir undersøkt er et resultat av tilfeldigheter, at analysene som utføres ikke er godt nok gjennomtenkt og at konfunderende faktorer ikke tas høyde for. Van Meer et al. konkluderte med at det er behov for flere studier av høy kvalitet som undersøker risikofaktorer for utvikling av kneartrose. Medial meniskskade påvirker utvikling av kneartrose etter fremre korsbåndsskade, men mange faktorer viste begrensede og motstridende resultater.

For å få større forståelse for risikofaktorer og utvikling av kneartrose etter fremre korsbåndsskade er det behov for nøye planlagte studier som har som hovedformål å undersøke risikofaktorer. Fremtidige studier som undersøker risikofaktorer bør benytte multivariate analyser og ta høyde for konfunderende faktorer.

## 6.0 Svakheter i oppgaven

På grunn av heterogenitet i de inkluderte studiene var det ikke mulig å gjennomføre en meta-analyse. Narrativ syntese innebærer subjektive vurderinger, og dette kan øke risikoen for feilrapportering. Den narrative syntesen er kun utført av masterstudenten, og det er derfor risiko for at relevant informasjon er oversett eller feiltolket. Det ble utarbeidet maler for informasjon som skulle ekstraheres i et forsøkt på å minimere risikoen for feilaktig rapportering. Flere av medforfatterne på den systematiske oversiktsartikkelen har vært involvert i artikler som er inkludert i nåværende systematiske oversiktsartikkel. I den metodiske kvalitetsvurderingen ble derfor artiklene fordelt slik at ingen av medforfatterne skulle vurdere artikler de var delaktige i. Det er ikke utarbeidet forest-plot for illustrasjon av den rapporterte artroseprevalensen. Dette kunne ha gitt en bedre illustrativ oversikt over studienes resultater.

## 7.0 Oppsummering

Formålet med denne systematiske oversiktsartikkelen var å oppsummere forskning vedrørende forekomst og risikofaktorer for radiologisk og symptomatisk kneartrose hos pasienter med fremre korsbåndsskade mer enn 10 år etter skaden. Våre funn viste stor variasjon i rapportert radiologisk kneartrose, fra 0-100%. Kun to studier undersøkte forekomst av symptomatisk kneartrose der rapportert prevalens for tibiofemoralledet var 35% og patellofemoralledet var 15%. Få studier benyttet velegnede analyser for å undersøke risikofaktorer, men på bakgrunn av våre funn og tidligere forskningsresultater kan vi fastslå at meniskskade er en risikofaktor for utvikling av kneartrose etter fremre korsbåndsskade. Resultatene viste ingen konsistens mellom faktorer som ikke viste sammenheng med artroseutvikling. Den metodiske kvalitetsvurderingen av studiene avslørte høy risiko for bias i mange av de inkluderte studiene.

Som med andre studiedesign er det også risiko for at denne studien innehar bias. Vi mener allikevel at denne systematiske oversikten gir et helhetlig bilde og oversikt over relevante studiers resultater og kvalitet, og kan derfor benyttes for å få et inntrykk av resultater fra forskning på emnet siden 2008. Til tross for at feltet er vel utforsket hersker det fremdeles tvil om forekomst av artrose som følge av en fremre korsbåndsskade.



## 8.0 Referanser

1. Sanders TL, Maradit Kremers H, Bryan AJ, Larson DR, Dahm DL, Levy BA, et al. Incidence of Anterior Cruciate Ligament Tears and Reconstruction: A 21-Year Population-Based Study. *Am J Sports Med.* 2016;44(6):1502-7.
2. Whittaker JL, Woodhouse LJ, Nettel-Aguirre A, Emery CA. Outcomes associated with early post-traumatic osteoarthritis and other negative health consequences 3–10 years following knee joint injury in youth sport. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2015;23(7):1122-9.
3. Aadae OA, George Guntur AP. Osteoarthritis in Young, Active, and Athletic Individuals. *Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders.* 2014;2014(7).
4. Richmond SA, Fukuchi RK, Ezzat A, Schneider K, Schneider G, Emery CA. Are joint injury, sport activity, physical activity, obesity, or occupational activities predictors for osteoarthritis? A systematic review. *The Journal of orthopaedic and sports physical therapy.* 2013;43(8):515.
5. Oiestad BE, Engebretsen L, Storheim K, Risberg MA. Knee osteoarthritis after anterior cruciate ligament injury: a systematic review. *Am J Sports Med.* 2009;37(7):1434-43.
6. Tveit M, Rosengren BE, Nilsson J-Å, Karlsson MK. Former Male Elite Athletes Have a Higher Prevalence of Osteoarthritis and Arthroplasty in the Hip and Knee Than Expected. *The American Journal of Sports Medicine.* 2012;40(3):527-33.
7. Ingram M, Symmons DPM. The burden of musculoskeletal conditions. *Medicine.* 2018;46(3):152-5.
8. Øiestad BE, Engebretsen L, Storheim K, Risberg MA. Knee osteoarthritis after anterior cruciate ligament injury: a systematic review. *The American journal of sports medicine.* 2009;37(7):1434.
9. Claes S, Hermie L, Verdonk R, Bellemans J, Verdonk P. Is osteoarthritis an inevitable consequence of anterior cruciate ligament reconstruction? A meta-analysis. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy.* 2013;21(9):1967-76.
10. Ajuied A, Wong F, Smith C, Norris M, Earnshaw P, Back D, et al. Anterior Cruciate Ligament Injury and Radiologic Progression of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. Baltimore: Sage Publications Ltd.; 2014. p. 2242.
11. Riccardo C, Fabio C, Pietro R. Knee Osteoarthritis after Reconstruction of Isolated Anterior Cruciate Ligament Injuries: A Systematic Literature Review. *Joints.* 2017;5(1):39-43.
12. van Meer BL, Meuffels DE, van Eijsden WA, Verhaar JAN, Bierma-Zeinstra SMA, Reijman M. Which determinants predict tibiofemoral and patellofemoral osteoarthritis after anterior cruciate ligament injury? A systematic review. *British Journal of Sports Medicine.* 2015;49(15):975-83.
13. Luc B, Gribble PA, Pietrosimone BG. Osteoarthritis prevalence following anterior cruciate ligament reconstruction: a systematic review and numbers-needed-to-treat analysis.(Report). 2014;49(6):806.
14. Smith TO, Postle K, Penny F, McNamara I, Mann CJV. Is reconstruction the best management strategy for anterior cruciate ligament rupture? A systematic review and meta-analysis comparing anterior cruciate ligament reconstruction versus non-operative treatment. *The Knee.* 2014;21(2):462-70.
15. Chalmers PN, Mall NA, Moric M, Sherman SL, Paletta GP, Cole BJ, et al. Does ACL reconstruction alter natural history?: A systematic literature review of long-term outcomes. *The Journal of bone and joint surgery American volume.* 2014;96(4):292-300.

16. Harris KP, Driban JB, Sitler MR, Cattano NM, Balasubramanian E. Tibiofemoral Osteoarthritis After Surgical or Nonsurgical Treatment of Anterior Cruciate Ligament Rupture: A Systematic Review. *Journal of Athletic Training*. 2014;52(6):6050-49.3.89.
17. Øiestad BE, Holm I, Aune AK, Gunderson R, Myklebust G, Engebretsen L, et al. Knee Function and Prevalence of Knee Osteoarthritis After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *The American Journal of Sports Medicine*. 2010;38(11):2201-10.
18. Jones L, Bottomley N, Harris K, Jackson W, Price A, Beard D. The clinical symptom profile of early radiographic knee arthritis: a pain and function comparison with advanced disease. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2016;24(1):161-8.
19. Moses B, Orchard J, Orchard J. Systematic Review: Annual Incidence of ACL Injury and Surgery in Various Populations. *Research in Sports Medicine*. 2012;20(3-4):157-79.
20. Ytterstad K, Granan L-P, Ytterstad B, Steindal K, Fjeldsgaard KA, Furnes O, et al. Registration rate in the Norwegian Cruciate Ligament Register. *Acta Orthopaedica*, 2012, Vol83(2), p174-178. 2012;83(2):174-8.
21. Johnsen MB, Guddal MH, Småstuen MC, Moksnes H, Engebretsen L, Storheim K, et al. Sport Participation and the Risk of Anterior Cruciate Ligament Reconstruction in Adolescents. *The American Journal of Sports Medicine*. 2016;44(11):2917-24.
22. Bahr R, McCrory P, Bolic T, Prøis L-A. *Idrettsskader : diagnostikk og behandling*. Bergen: Fagbokforl.; 2014.
23. Hewett TE. Anterior Cruciate Ligament Injuries in Female Athletes: Part 1, Mechanisms and Risk Factors. *American Journal of Sports Medicine*. 2006;34(2):299-311.
24. Nakamura N, Zaffagnini S, Marx RG, Musahl V, SpringerLink. *Controversies in the Technical Aspects of ACL Reconstruction : An Evidence-Based Medicine Approach*: Springer Berlin Heidelberg : Imprint: Springer; 2017.
25. Olsen O-E, Myklebust G, Engebretsen L, Bahr R. Injury mechanisms for anterior cruciate ligament injuries in team handball: A systematic video analysis. *The American Journal of Sports Medicine*. 2004;32(4):1002-12.
26. Spindler KP, Wright RW. Clinical practice. Anterior cruciate ligament tear. *The New England journal of medicine*. 2008;359(20):2135-42.
27. Goldblatt JP, Richmond JC. Anatomy and biomechanics of the knee. *Operative Techniques in Sports Medicine*. 2003;11(3):172-86.
28. Duthon V, Barea C, Abrassart S, Fasel J, Fritschy D, Ménétrey J. Anatomy of the anterior cruciate ligament. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2006;14(3):204-13.
29. Zantop T, Petersen W, Sekiya J, Musahl V, Fu F. Anterior cruciate ligament anatomy and function relating to anatomical reconstruction. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2006;14(10):982-92.
30. Amis AA, Dawkins GP. Functional anatomy of the anterior cruciate ligament. Fibre bundle actions related to ligament replacements and injuries. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1991;73(2):260-7.
31. Takeda Y, Xerogeanes JW, Livesay GA, Fu FH, Woo SLY. Biomechanical function of the human anterior cruciate ligament. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic and Related Surgery*. 1994;10(2):140-7.
32. Burstein A. *Basic Biomechanics of the Musculoskeletal System*. 3rd ed. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 2001;83(9):1455.
33. Voos JE, Mauro CS, Wentz T, Warren RF, Wickiewicz TL. Posterior Cruciate Ligament. *The American Journal of Sports Medicine*. 2012;40(1):222-31.

34. Espregueira M, Vieira da Silva M. Anatomy of the lateral collateral ligament: a cadaver and histological study. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2006;14(3):221-8.
35. Markatos K, Tzagkarakis G, Kasetta M, Efstathopoulos N, Mystidis P, Korres D. The anatomy of the medial collateral ligament of the knee and its significance in joint stability. *Italian Journal of Anatomy and Embryology*. 2016;121(2):198-204.
36. LaPrade RF, Arendt EA, Getgood A, Faucett SC. *The Menisci : A Comprehensive Review of their Anatomy, Biomechanical Function and Surgical Treatment*: Springer Berlin Heidelberg : Imprint: Springer; 2017.
37. Ageberg E. Consequences of a ligament injury on neuromuscular function and relevance to rehabilitation — using the anterior cruciate ligament-injured knee as model. *Journal of Electromyography and Kinesiology*. 2002;12(3):205-12.
38. Noyes FR. *Noyes' Knee Disorders: Surgery, Rehabilitation, Clinical Outcomes*. 2nd Edition ed. Philadelphia: Elsevier; 2016 4th April.
39. Jain D, Amaravati R, Sharma G. Evaluation of the clinical signs of anterior cruciate ligament and meniscal injuries. *Indian Journal of Orthopaedics*. 2009;43(4):375-8.
40. Huang W, Zhang Y, Yao Z, Ma L. Clinical examination of anterior cruciate ligament rupture: a systematic review and meta-analysis. *Acta orthopaedica et traumatologica turcica*. 2016;50(1):22.
41. Rohman EM, Macalena JA. Anterior cruciate ligament assessment using arthrometry and stress imaging. *Current reviews in musculoskeletal medicine*. 2016;9(2):130-8.
42. Arneja S, Leith J. Review article: Validity of the KT-1000 knee ligament arthrometer. *Journal of orthopaedic surgery (Hong Kong)*. 2009;17(1):77-9.
43. Cimino F, Volk BA, Setter D. Anterior cruciate ligament injury: diagnosis, management, and prevention.(Disease/Disorder overview). *American Family Physician*. 2010;82(8):917.
44. Granan L-P, Engebretsen L, Bahr R. Surgery for anterior cruciate ligament injuries in Norway. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke*. 2004;124(7):928.
45. Collins JE, Katz JN, Donnell-Fink LA, Martin SD, Losina E. Cumulative incidence of ACL reconstruction after ACL injury in adults: role of age, sex, and race. *The American journal of sports medicine*. 2013;41(3):544.
46. Monk AP, Davies LJ, Hopewell S, Harris K, Beard DJ, Price AJ. Surgical versus conservative interventions for treating anterior cruciate ligament injuries. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(4).
47. Herrington L, Fowler E. A systematic literature review to investigate if we identify those patients who can cope with anterior cruciate ligament deficiency. *The Knee*. 2006;13(4):260-5.
48. Frobell RB, Roos EM, Roos HP, Ranstam J, Lohmander LS. A randomized trial of treatment for acute anterior cruciate ligament tears. *The New England journal of medicine*. 2010;363(4):331-42.
49. Frobell RB, Roos HP, Roos EM, Roemer FW, Ranstam J, Lohmander LS. Treatment for acute anterior cruciate ligament tear: five year outcome of randomised trial. *BMJ (Clinical research ed)*. 2013;346:f232.
50. Wright RW, Spindler KP, Warren TA, Callison JC, Jr., Secic M, Fleisch SB, et al. Clinical outcome at a minimum of five years after reconstruction of the anterior cruciate ligament. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 2005;87(8):1673.

51. Lohmander LS, Englund PM, Dahl LL, Roos EM. The Long-term Consequence of Anterior Cruciate Ligament and Meniscus Injuries. 2007. p. 1756-69.
52. Meuffels DE, Favejee MM, Vissers MM, Heijboer MP, Reijman M, Verhaar JA. Ten year follow-up study comparing conservative versus operative treatment of anterior cruciate ligament ruptures. A matched-pair analysis of high level athletes. *Br J Sports Med.* 2009;43(5):347-51.
53. Moksnes H, Risberg MA. Performance-based functional evaluation of non-operative and operative treatment after anterior cruciate ligament injury. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports.* 2009;19(3):345-55.
54. Ardern CL, Webster KE, Taylor NF, Feller JA. Return to sport following anterior cruciate ligament reconstruction surgery: a systematic review and meta-analysis of the state of play. *Br J Sports Med.* 2011;45(7):596-606.
55. Beynonn BD, Uh BS, Johnson RJ, Abate JA, Nichols CE, Fleming BC, et al. Rehabilitation After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Prospective, Randomized, Double-Blind Comparison of Programs Administered Over 2 Different Time Intervals. *American Journal Of Sports Medicine.* 2005;33(3):347-59.
56. Risberg MA, Lewek M, Snyder-Mackler L. A systematic review of evidence for anterior cruciate ligament rehabilitation: how much and what type? *Physical Therapy in Sport.* 2004;5(3):125-45.
57. Grinsven S, Cingel R, Holla C, Loon C. Evidence-based rehabilitation following anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy.* 2010;18(8):1128-44.
58. Kvist J. Rehabilitation Following Anterior Cruciate Ligament Injury. *Sports Medicine.* 2004;34(4):269-80.
59. Kartus J, Movin T, Karlsson J. Donor-site morbidity and anterior knee problems after anterior cruciate ligament reconstruction using autografts. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association.* 2001;17(9):971-80.
60. Poehling-Monaghan KL, Salem H, Ross KE, Secrist E, Ciccotti MC, Tjoumakaris F, et al. Long-Term Outcomes in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Systematic Review of Patellar Tendon Versus Hamstring Autografts. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine.* 2017;5(6).
61. Pujji O, Keswani N, Collier N, Black M, Doos L. Evaluating the Functional Results and Complications of Autograft Allograft Use for Reconstruction of the Anterior Cruciate Ligament: A Systematic Review. *Orthopedic reviews.* 2017;9(1):6833.
62. WHO, editor. How to use the ICF: a practical manual for using the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). <http://www.who.int/classifications/drafticfpracticalmanual2.pdf?ua=1>: WHO; 2013.
63. Pran F. ICF - et felles språk for funksjon. *Fysioterapeuten.* 2007;7.
64. Almangoush A, Herrington L. Functional Performance Testing and Patient Reported Outcomes following ACL Reconstruction: A Systematic Scoping Review. *International Scholarly Research Notices.* 2014;2014.
65. Monk APD, L. J; Hopwell, S; Harris, K; Beard, D.J; Price, A.J. Surgical versus conservative interventions for treating anterior cruciate ligament injuries. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016(4).

66. Lohmander LS, Englund PM, Dahl LL, Roos EM. The long-term consequence of anterior cruciate ligament and meniscus injuries: osteoarthritis. *The American journal of sports medicine*. 2007;35(10):1756.
67. Krishnan C, Williams GN. Factors Explaining Chronic Knee Extensor Strength Deficits after ACL Reconstruction. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*. 2011;29(5):633-40.
68. Solomonow M, Krogsgaard M. Sensorimotor control of knee stability. A review. *Copenhagen*2001. p. 64-80.
69. Williams GN, Chmielewski T, Rudolph K, Buchanan TS, Snyder-Mackler L. Dynamic knee stability: current theory and implications for clinicians and scientists. *The Journal of orthopaedic and sports physical therapy*. 2001;31(10):546.
70. Farrokhi S, Voycheck CA, Tashman S, Fitzgerald GK. A biomechanical perspective on physical therapy management of knee osteoarthritis. *The Journal of orthopaedic and sports physical therapy*. 2013;43(9):600.
71. Bennell KL, Wrigley TV, Hunt MA, Lim BW, Hinman RS. Update on the role of muscle in the genesis and management of knee osteoarthritis. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2013;39(1):145-76.
72. Culvenor AG, Ruhdorfer A, Juhl C, Eckstein F, Øiestad BE. Knee Extensor Strength and Risk of Structural, Symptomatic, and Functional Decline in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis care & research*. 2017;69(5):649-58.
73. Øiestad BE, Juhl CB, Eitzen I, Thorlund JB. Knee extensor muscle weakness is a risk factor for development of knee osteoarthritis. A systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2015;23(2):171-7.
74. Hart JM, Pietrosimone B, Hertel J, Ingersoll CD. Quadriceps activation following knee injuries: a systematic review.(systematic review)(Report). *Journal of Athletic Training*. 2010;45(1):87.
75. Collins NJ, Misra D, Felson DT, Crossley KM, Roos EM. Measures of Knee Function: International Knee Documentation Committee (IKDC) Subjective Knee Evaluation Form, Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS), Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score Physical Function Short Form (KOOS-PS), Knee Outcome Survey Activities of Daily Living Scale (KOS-ADL), Lysholm Knee Scoring Scale, Oxford Knee Score (OKS), Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), Activity Rating Scale (ARS), and Tegner Activity Score (TAS). *Arthritis care & research*. 2011;63(0 11):S208-28.
76. Lysholm J, Tegner Y. Knee injury rating scales. *Acta orthopaedica*. 2007;78(4):445-53.
77. Rodriguez-Merchan EC. Knee instruments and rating scales designed to measure outcomes. *Journal of orthopaedics and traumatology : official journal of the Italian Society of Orthopaedics and Traumatology*. 2012;13(1):1-6.
78. Engelen-van Melick N, Cingel R, Tijssen M, Nijhuis-van der Sanden M. Assessment of functional performance after anterior cruciate ligament reconstruction: a systematic review of measurement procedures. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2013;21(4):869-79.
79. Kuenze C, Hertel J, Saliba S, Diduch DR, Weltman A, Hart JM. Clinical thresholds for quadriceps assessment after anterior cruciate ligament reconstruction .(Report). 2015;24(1):36-46.
80. Salavati M, Akhbari B, Mohammadi F, Mazaheri M, Khorrami M. Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS); reliability and validity in competitive athletes after anterior cruciate ligament reconstruction. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2011;19(4):406-10.

81. Johnson DS, Smith RB. Outcome measurement in the ACL deficient knee — what's the score? *The Knee*. 2001;8(1):51-7.
82. Abrams GD, Harris JD, Gupta AK, McCormick FM, Bush-Joseph CA, Verma NN, et al. Functional Performance Testing After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*. 2014;2(1).
83. Barbara S-C, Margreth G. Artrose i Norge. *Norsk Epidemiologi*. 2008;18(1):99-106.
84. Kapoor M, Mahomed NN, SpringerLink. *Osteoarthritis : Pathogenesis, Diagnosis, Available Treatments, Drug Safety, Regenerative and Precision Medicine*: Springer International Publishing : Imprint: Adis; 2015.
85. Cross M, Smith E, Hoy D, Nolte S, Ackerman I, Fransen M, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(7):1323-30.
86. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. *Osteoarthritis: A disease of the joint as an organ*. Hoboken2012. p. 1697-707.
87. Grotle M, Hagen KB, Natvig B, Dahl FA, Kvien TK. Prevalence and burden of osteoarthritis: results from a population survey in Norway. *The Journal of rheumatology*. 2008;35(4):677-84.
88. Hunter DJ, McDougall JJ, Keefe FJ. The symptoms of OA and the genesis of pain. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2008;34(3):623-43.
89. Arden N, Cooper C. *Osteoarthritis Handbook*: Taylor & Francis; 2005.
90. Kidd B. Mechanisms of Pain in Osteoarthritis. *The Musculoskeletal Journal of Hospital for Special Surgery*. 2012;8(1):26-8.
91. Hunter DJ, Felson DT. Osteoarthritis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2006;332(7542):639-42.
92. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis and rheumatism*. 1986;29(8):1039-49.
93. Wright RW, Ross JR, Haas AK, Huston LJ, Garofoli EA, Harris D, et al. Osteoarthritis Classification Scales: Interobserver Reliability and Arthroscopic Correlation. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2014;96(14):1145-51.
94. Altman RD, Gold GE. Atlas of individual radiographic features in osteoarthritis, revised. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15 Suppl A:A1-56.
95. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1957;16(4):494-502.
96. Ahlback S. Osteoarthrosis of the knee. A radiographic investigation. *Acta radiologica: diagnosis*. 1968:Suppl 277:7-72.
97. Hefti E, Müller W, Jakob R, Stäubli H. Evaluation of knee ligament injuries with the IKDC form. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 1993;1(3):226-34.
98. Roemer FW, Crema MD, Trattinig S, Guermazi A. Advances in imaging of osteoarthritis and cartilage. *Radiology*. 2011;260(2):332-54.
99. Wright RW. Osteoarthritis Classification Scales: Interobserver Reliability and Arthroscopic Correlation. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2014;96(14):1145-51.
100. Schiphof D, Boers M, Bierma-Zeinstra SMA. Differences in descriptions of Kellgren and Lawrence grades of knee osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(7):1034.

101. Schiphof D, de Klerk BM, Kerkhof H, Hofman A, Koes B, Boers M, et al. Impact of different descriptions of the Kellgren and Lawrence classification criteria on the diagnosis of knee osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(8):1422.
102. Schiphof D, de Klerk BM, Koes BW, Bierma-Zeinstra S. Good reliability, questionable validity of 25 different classification criteria of knee osteoarthritis: a systematic appraisal. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2008;61(12):1205-15.e2.
103. Bedson J, Croft PR. The discordance between clinical and radiographic knee osteoarthritis: A systematic search and summary of the literature. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2008;9:116-.
104. Neogi T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(9):1145-53.
105. Keays SL, Newcombe PA, Bullock-Saxton JE, Bullock MI, Keays AC. Factors Involved in the Development of Osteoarthritis After Anterior Cruciate Ligament Surgery. *The American Journal of Sports Medicine*. 2010;38(3):455-63.
106. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abramson SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease: Potential implication for the selection of new therapeutic targets. *New York*2001. p. 1237-47.
107. Guilak F. Biomechanical factors in osteoarthritis. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2011;25(6):815-23.
108. Lee A, Ellman MB, Yan D, Kroin JS, Cole BJ, van Wijnen AJ, et al. A Current Review of Molecular Mechanisms Regarding Osteoarthritis and Pain. *Gene*. 2013;527(2):440-7.
109. Magnussen AR, Spindler PK. The effect of patient and injury factors on long-term outcome after anterior cruciate ligament reconstruction. *Current Orthopaedic Practice*. 2011;22(1):90-103.
110. Fox AJS, Bedi A, Rodeo SA. The Basic Science of Human Knee Menisci: Structure, Composition, and Function. *Sports Health*. 2012;4(4):340-51.
111. Makris EA, Hadidi P, Athanasiou KA. The knee meniscus: structure-function, pathophysiology, current repair techniques, and prospects for regeneration. *Biomaterials*. 2011;32(30):7411-31.
112. Poehling-Monaghan KL, Salem H, Ross KE, Secrist E, Ciccotti MC, Tjoumakaris F, et al. Long-Term Outcomes in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Systematic Review of Patellar Tendon Versus Hamstring Autografts. *Orthop J Sports Med*. 2017;5(6):2325967117709735.
113. Cerulli G, Placella G, Sebastiani E, Tei MM, Speziali A, Manfreda F. ACL Reconstruction: Choosing the Graft. *Joints*. 2013;1(1):18-24.
114. Oiestad BE, Juhl CB, Eitzen I, Thorlund JB. Knee extensor muscle weakness is a risk factor for development of knee osteoarthritis. A systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2015;23(2):171-7.
115. Segal NA, Glass NA. Is Quadriceps Muscle Weakness a Risk Factor for Incident or Progressive Knee Osteoarthritis? *The Physician and Sportsmedicine*. 2011;39(4):44-50.
116. Paschos NK. Anterior cruciate ligament reconstruction and knee osteoarthritis. *World Journal of Orthopedics*. 2017;8(3):212-7.
117. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals of internal medicine*. 2009;151(4):264.

118. Garner P, Hopewell S, Chandler J, MacLehose H, Schunemann HJ, Akl EA, et al. When and how to update systematic reviews: consensus and checklist. *BMJ (Clinical research ed)*. 2016;354:i3507.
119. Center for Review and Dissemination. Systematic Reviews. <https://www.york.ac.uk/crd/guidance/2009>. Available from: [https://www.york.ac.uk/media/crd/Systematic\\_Reviews.pdf](https://www.york.ac.uk/media/crd/Systematic_Reviews.pdf).
120. Laake P. Epidemiologiske og kliniske forskningsmetoder. Oslo: Gyldendal akademisk; 2007.
121. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 1998;52(6):377.
122. Drageset S, Ellingsen S. Forståelse av kvantitativ helseforskning – en introduksjon og oversikt. 2009.
123. Staff A. Bias etikk.no: De nasjonale forskningsetiske komiteene; 2015 [Available from: <https://www.etikk.no/FBIB/Temaer/Spesielle-problemomrader/Bias/>].
124. Aalen OO, Frigessi A. Statistiske metoder i medisin og helsefag. Oslo: Gyldendal akademisk; 2006.
125. Dettori JR. Loss to follow-up. *Evidence-Based Spine-Care Journal*. 2011;2(1):7-10.
126. Tiefenboeck TM, Thurmaier E, Tiefenboeck MM, Ostermann RC, Joestl J, Winnisch M, et al. Clinical and functional outcome after anterior cruciate ligament reconstruction using the LARS system at a minimum follow-up of 10 years. *Knee*. 2015;22(6):565-8.
127. Inderhaug E, Strand T, Fischer-Bredenbeck C, Solheim E. Long-term results after reconstruction of the ACL with hamstrings autograft and transtibial femoral drilling. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*. 2013;21(9):2004-10.
128. Bjornsson H, Samuelsson K, Sundemo D, Desai N, Sernert N, Rostgard-Christensen L, et al. A Randomized Controlled Trial With Mean 16-Year Follow-up Comparing Hamstring and Patellar Tendon Autografts in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Am J Sports Med*. 2016;44(9):2304-13.
129. Bourke HE, Gordon DJ, Salmon LJ, Waller A, Linklater J, Pinczewski LA. The outcome at 15 years of endoscopic anterior cruciate ligament reconstruction using hamstring tendon autograft for 'isolated' anterior cruciate ligament rupture. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 2012;94(5):630-7.
130. Holm I, Oiestad BE, Risberg MA, Aune AK. No difference in knee function or prevalence of osteoarthritis after reconstruction of the anterior cruciate ligament with 4-strand hamstring autograft versus patellar tendon-bone autograft: a randomized study with 10-year follow-up. *Am J Sports Med*. 2010;38(3):448-54.
131. Hui C, Salmon LJ, Kok A, Maeno S, Linklater J, Pinczewski LA. Fifteen-year outcome of endoscopic anterior cruciate ligament reconstruction with patellar tendon autograft for "isolated" anterior cruciate ligament tear. *Am J Sports Med*. 2011;39(1):89-98.
132. Johnson VL, Roe JP, Salmon LJ, Pinczewski LA, Hunter DJ. Does Age Influence the Risk of Incident Knee Osteoarthritis After a Traumatic Anterior Cruciate Ligament Injury? *Am J Sports Med*. 2016;44(9):2399-405.
133. Leys T, Salmon L, Waller A, Linklater J, Pinczewski L. Clinical results and risk factors for reinjury 15 years after anterior cruciate ligament reconstruction: a prospective study of hamstring and patellar tendon grafts. *Am J Sports Med*. 2012;40(3):595-605.



134. Murray JRD, Lindh AM, Hogan NA, Trezies AJ, Hutchinson JW, Parish E, et al. Does Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Lead to Degenerative Disease?:Thirteen-Year Results After Bone–Patellar Tendon–Bone Autograft. *The American Journal of Sports Medicine*. 2012;40(2):404-13.
135. Widuchowski W, Widuchowska M, Koczy B, Dragan S, Czamara A, Tomaszewski W, et al. Femoral press-fit fixation in ACL reconstruction using bone-patellar tendon-bone autograft: results at 15 years follow-up. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:115.
136. Webster KE, Feller JA, Hartnett N, Leigh WB, Richmond AK. Comparison of Patellar Tendon and Hamstring Tendon Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A 15-Year Follow-up of a Randomized Controlled Trial. *Am J Sports Med*. 2016;44(1):83-90.
137. Ahn JH, Kim JG, Wang JH, Jung CH, Lim HC. Long-term results of anterior cruciate ligament reconstruction using bone-patellar tendon-bone: an analysis of the factors affecting the development of osteoarthritis. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*. 2012;28(8):1114-23.
138. Tengman E, Brax Olofsson L, Nilsson KG, Tegner Y, Lundgren L, Hager CK. Anterior cruciate ligament injury after more than 20 years: I. Physical activity level and knee function. *Scand J Med Sci Sports*. 2014;24(6):e491-500.
139. Shelbourne KD, Urch SE, Gray T, Freeman H. Loss of normal knee motion after anterior cruciate ligament reconstruction is associated with radiographic arthritic changes after surgery. *Am J Sports Med*. 2012;40(1):108-13.
140. Helsebiblioteket. PICO [www.helsebiblioteket.no](http://www.helsebiblioteket.no); 2016 [Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/249198.cms>].
141. Helsebiblioteket. Søkeord <http://www.helsebiblioteket.no/249229.cms>; 2016 [Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/249229.cms>].
142. West S, King V, Carey TS, Lohr KN, McKoy N, Sutton SF, et al. Systems to rate the strength of scientific evidence. Evidence report/technology assessment. 2002;47:1-11.
143. Felmet G. Implant-free press-fit fixation for bone-patellar tendon-bone ACL reconstruction: 10-year results. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2010;130(8):985-92.
144. Gerhard P, Bolt R, Duck K, Mayer R, Friederich NF, Hirschmann MT. Long-term results of arthroscopically assisted anatomical single-bundle anterior cruciate ligament reconstruction using patellar tendon autograft: are there any predictors for the development of osteoarthritis? *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*. 2013;21(4):957-64.
145. Hoffelner T, Resch H, Moroder P, Atzwanger J, Wiplinger M, Hitzl W, et al. No increased occurrence of osteoarthritis after anterior cruciate ligament reconstruction after isolated anterior cruciate ligament injury in athletes. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*. 2012;28(4):517-25.
146. Neuman P, Kostogiannis I, Fridén T, Roos H, Dahlberg LE, Englund M. Patellofemoral osteoarthritis 15 years after anterior cruciate ligament injury – a prospective cohort study. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2009;17(3):284-90.
147. Ruffilli A, Buda R, Pagliuzzi G, Baldassarri M, Cavallo M, Luciani D, et al. Over-the-Top Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Using Single- or Double-Strand Hamstrings Autograft. *Orthopedics*. 2015;38(7):e635-43.
148. Struwer J, Frangen TM, Ishaque B, Bliemel C, Efe T, Ruchholtz S, et al. Knee function and prevalence of osteoarthritis after isolated anterior cruciate ligament reconstruction

- using bone-patellar tendon-bone graft: long-term follow-up. *International orthopaedics*. 2012;36(1):171-7.
149. Struewer J, Ziring E, Frangen TM, Efe T, Meissner S, Buecking B, et al. Clinical outcome and prevalence of osteoarthritis after isolated anterior cruciate ligament reconstruction using hamstring graft: follow-up after two and ten years. *International orthopaedics*. 2013;37(2):271-7.
150. Sutherland AG, Cooper K, Alexander LA, Nicol M, Smith FW, Scotland TR. The long-term functional and radiological outcome after open reconstruction of the anterior cruciate ligament. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 2010;92(8):1096-9.
151. Sward P, Friden T, Boegard T, Kostogiannis I, Neuman P, Roos H. Association between varus alignment and post-traumatic osteoarthritis after anterior cruciate ligament injury. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*. 2013;21(9):2040-7.
152. Thompson SM, Salmon LJ, Waller A, Linklater J, Roe JP, Pinczewski LA. Twenty-Year Outcome of a Longitudinal Prospective Evaluation of Isolated Endoscopic Anterior Cruciate Ligament Reconstruction With Patellar Tendon or Hamstring Autograft. *Am J Sports Med*. 2016;44(12):3083-94.
153. Tsoukas D, Fotopoulos V, Basdekis G, Makridis KG. No difference in osteoarthritis after surgical and non-surgical treatment of ACL-injured knees after 10 years. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*. 2016;24(9):2953-9.
154. Ventura A, Terzaghi C, Legnani C, Borgo E, Albisetti W. Synthetic grafts for anterior cruciate ligament rupture: 19-year outcome study. *Knee*. 2010;17(2):108-13.
155. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of Osteoarthritis. *Clinics in geriatric medicine*. 2010;26(3):355-69.
156. Oiestad BE, Holm I, Gunderson R, Myklebust G, Risberg MA. Quadriceps muscle weakness after anterior cruciate ligament reconstruction: a risk factor for knee osteoarthritis? *Arthritis care & research*. 2010;62(12):1706-14.
157. Pernin J, Verdonk P, Si Selmi TA, Massin P, Neyret P. Long-term follow-up of 24.5 years after intra-articular anterior cruciate ligament reconstruction with lateral extra-articular augmentation. *Am J Sports Med*. 2010;38(6):1094-102.
158. Streich NA, Reichenbacher S, Barié A, Buchner M, Schmitt H. Long-term outcome of anterior cruciate ligament reconstruction with an autologous four-strand semitendinosus tendon autograft. *International orthopaedics*. 2013;37(2):279-84.
159. Widuchowski W, Widuchowski J, Koczy B, Szyluk K. Untreated asymptomatic deep cartilage lesions associated with anterior cruciate ligament injury: results at 10- and 15-year follow-up. *Am J Sports Med*. 2009;37(4):688-92.
160. Sajovic M, Strahovnik A, Dernovsek MZ, Skaza K. Quality of life and clinical outcome comparison of semitendinosus and gracilis tendon versus patellar tendon autografts for anterior cruciate ligament reconstruction: an 11-year follow-up of a randomized controlled trial. *Am J Sports Med*. 2011;39(10):2161-9.
161. Group TM, The MG, Wright RW, Ross JR, Haas AK, Huston LJ, et al. Osteoarthritis Classification Scales: Interobserver Reliability and Arthroscopic Correlation. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2014;96(14):1145-51.
162. Katherine SB, John PAI, Claire M, Brian AN, Jonathan F, Emma SJR, et al. Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*. 2013;14(5):365.

163. Bjørndal A, Hofoss D. Statistikk for helse- og sosialfagene. 2. utg. ed. Oslo: Gyldendal akademisk; 2004.
164. Janssen RP, du Mee AW, van Valkenburg J, Sala HA, Tseng CM. Anterior cruciate ligament reconstruction with 4-strand hamstring autograft and accelerated rehabilitation: a 10-year prospective study on clinical results, knee osteoarthritis and its predictors. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*. 2013;21(9):1977-88.
165. Oiestad BE, Holm I, Engebretsen L, Aune AK, Gunderson R, Risberg MA. The prevalence of patellofemoral osteoarthritis 12 years after anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*. 2013;21(4):942-9.
166. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. 2008;336(7650).
167. Murad MH, Asi N, Alsawas M, Alahdab F. New evidence pyramid. *Evidence Based Medicine*. 2016;21(4):125-7.
168. Euser AM, Zoccali C, Jager KJ, Dekker FW. Cohort studies: prospective versus retrospective. *Nephron Clinical practice*. 2009;113(3):c214-7.
169. Hart DJ, Spector TD. The classification and assessment of osteoarthritis. *Bailliere's Clinical Rheumatology*. 1995;9(2):407-32.
170. van Der Kraan PM, van Den Berg WB. Osteophytes: relevance and biology. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2007;15(3):237-44.
171. Risberg MA, Oiestad BE, Gunderson R, Aune AK, Engebretsen L, Culvenor A, et al. Changes in Knee Osteoarthritis, Symptoms, and Function After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *The American Journal of Sports Medicine*. 2016;44(5):1215-24.
172. Gwilym SE, Pollard TC, Carr AJ. Understanding pain in osteoarthritis. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 2008;90(3):280-7.
173. Bahr R, Holme I. Risk factors for sports injuries — a methodological approach. *British Journal of Sports Medicine*. 2003;37(5):384.
174. Martin E, Frank WR, Daichi H, Michel DC, Ali G. Meniscus pathology, osteoarthritis and the treatment controversy. *Nature Reviews Rheumatology*. 2012;8(7):412.
175. Slemenda C, Brandt KD, Heilman DK, Mazzuca S, Braunstein EM, Katz BP, et al. Quadriceps weakness and osteoarthritis of the knee. *Annals of internal medicine*. 1997;127(2):97-104.
176. Palmieri-Smith RM, Thomas AC. A neuromuscular mechanism of posttraumatic osteoarthritis associated with ACL injury. *Exercise and sport sciences reviews*. 2009;37(3):147-53.
177. Mikesky AE, Mazzuca SA, Brandt KD, Perkins SM, Damush T, Lane KA. Effects of strength training on the incidence and progression of knee osteoarthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2006;55(5):690-9.
178. Lange AK, Vanwanseele B, Fiatarone Singh MA. Strength training for treatment of osteoarthritis of the knee: a systematic review. *Arthritis and rheumatism*. 2008;59(10):1488-94.

**MASTER'S THESIS**  
**Master in Physiotherapy**  
**May 2018**

Prevalence of knee osteoarthritis more than 10 years after anterior  
cruciate ligament injury

A Systematic Review

Marthe Mehus Lie  
Candidate number: 116

**Faculty of Health Sciences**  
**Department of Physiotherapy**

**OsloMet – Oslo Metropolitan University**

## Preface

On request from British Journal of Sports Medicine (BJSM) we have done an update of the systematic review by Øiestad et al. 2009.<sup>1</sup> Therefore, the article is formatted in line with the editorials from BJSM.<sup>2</sup> The present article is part of a master thesis conducted by Marthe Mehus Lie and the research team consisted of Britt Elin Øiestad, Lars Engebretsen, May Arna Risberg and Kjersti Storheim.

## **Abstract**

**Background:** This systematic review investigates results from studies regarding the prevalence and risk factors for radiographic and symptomatic knee osteoarthritis more than 10 years after an anterior cruciate ligament tear.

**Methods:** Systematic searches were performed in PubMed (Medline), EMBASE, AMED, Cinahl, and SPORTDiscus. We included studies published after 01.08.2008 that investigated participants with anterior cruciate ligament tear, had isolated or combined injury with medial collateral ligament and/or meniscal injury, were surgically or conservatively treated, and had radiographic evaluation and a minimum of 10 year follow-up. Methodological quality assessment were performed by using a modified version of the Downs and Black checklist. The checklist range from 0-12 point, where 0 indicates high risk of bias and 12 indicates low risk of bias. Studies with  $\geq 8$  were considered as low risk of bias.

**Results:** Thirty-three studies were included, with a mean follow-up time of 13,6 years. Eighteen studies were prospective and fifteen were retrospective. The methodological assessment score varied between 3-11, with a mean score of 7,1 indicating increased risk of bias in the studies. The reported radiographic OA prevalence varied from 0-100%. Only 2 studies reported results on symptomatic knee OA. Ten studies used multivariate regression analysis in the investigation of risk factors, and four of these adjusted for confounding variables. Meniscus injuries were the only risk factor reported consistency between studies. We found no consistency between type of study, follow-up time, type of treatment or methodologic quality and the reported OA prevalence.

**Conclusion:** The reported knee OA prevalence in this systematic review varied between 0-100%. The heterogeneity of the included studies makes it difficult to conclude on the prevalence of knee osteoarthritis following an ACL tear.

**Key words:** Anterior cruciate ligament tear; knee osteoarthritis; symptomatic knee osteoarthritis; radiographic knee osteoarthritis; risk factors; long-term follow-up

## **INTRODUCTION**

Anterior cruciate ligament (ACL) tear is one of the most common sports-related injuries.<sup>3</sup> The annual incidence of ACL tear in the general population is 68.6 per 100,000 person-year,<sup>4</sup> and the incidence rate for various sporting groups are considered to be even higher.<sup>3</sup>

Primarily the ACL tears occur in young individuals.<sup>5</sup> A long-term consequence of sustaining an ACL tear is the development of post-traumatic osteoarthritis (OA) at a relatively young age. As such, post-traumatic OA results in longer periods of joint-related morbidity compared to primary OA.<sup>6</sup> In 2009, we published a systematic review on the prevalence of and risk factors for post-traumatic OA after ACL tear.<sup>7</sup> The study included 7 prospective and 24 retrospective cohort studies. In that review, isolated ACL tears showed OA prevalence between 0-13%, and ACL tears with combined injuries varied between 21-48%. Few of the studies had low risk of bias.

Since then numerous reviews have investigated different aspects of ACL tear and its consequences. Ajuied et al.<sup>8</sup> published a systematic review including studies using the Kellgren & Lawrence (K&L) classification system for defining OA only, and found that ACL tear increased the risk of knee OA with nearly 5 times. Riccardo et al.<sup>9</sup> investigated isolated ACL tear and reported mild signs of joint degeneration. Other studies have investigated predictors for tibiofemoral and patellofemoral OA,<sup>10</sup> or compared operative and nonsurgical management.<sup>11-13</sup> The studies highlight the lack of high quality studies and the results should be viewed with caution. None of the systematic reviews have reported on the prevalence of symptomatic knee OA. Pain is one of the criteria for being diagnosed with OA in the health care.<sup>14</sup> We argue that radiographic diagnosed OA alone has low clinical interest.

The aim of this study was to conduct an update of the systematic review from 2009 on the prevalence and risk factors for symptomatic and radiographic knee OA more than 10 years after ACL tear.

## **METHODS**

The reporting of this systematic review is conducted according to the PRISMA statement,<sup>15</sup> and the study protocol is registered in PROSPERO (#CRD42016042693).

### **Study selection**

The inclusion criteria for this study were:

- Prospective or retrospective cohort study designs

- Subjects with ACL tear treated surgically or nonsurgically
- Isolated ACL tear or ACL tear combined with meniscal and/or medial collateral ligament tear
- Radiologic assessment as one of the outcomes
- Follow-up time of a minimum 10 years after ACL tear
- Studies published after 01.08.2008
- Studies reported in English and Scandinavian languages

The exclusion criteria were:

- Studies on immature skeletally subjects
- Studies on animals

### Data sources and searches

Systematic searches were performed in May 2017 in five different databases by two of the authors (MML and BEØ): PubMed (Medline), EMBASE, Cinahl, AMED and SPORTDiscus. A librarian at the Oslo Metropolitan University helped building up the systematic searches. The search strategy for the databases is shown in Table 1. The reference lists of recent systematic reviews and other relevant studies were reviewed to ensure that all relevant studies were included.

Table 1 - Specific search terms and hits for the five databases

<b>PubMed</b> <b>N= 507</b>	Anterior cruciate ligament <b>AND</b> Osteoarthritis OR osteoarthritis, knee <b>AND</b> Epidemiologic methods OR epidemiologic factors  Limits: human, English, Aug 2008 – current
<b>Eligible = 111</b> <b>Excluded = 396</b>	
<b>EMBASE</b> <b>N = 56</b>	Anterior cruciate ligament <b>AND</b> Osteoarthritis OR knee osteoarthritis  Limits: human, English, date; Aug 2008 - current
<b>Eligible = 1</b> <b>Excluded = 55</b>	
<b>CINAHL</b> <b>N =261</b>	Anterior cruciate ligament <b>AND</b> Osteoarthritis  Limits: human, English, Aug 2008 - current
<b>Eligible = 51</b> <b>Excluded = 210</b>	



<b>AMED</b> <b>N = 81</b>	Anterior cruciate ligament <b>AND</b> Osteoarthritis
<b>Eligible = 14</b> <b>Excluded = 67</b>	Limits: human, English, Aug 2008 – current
<b>SPORTDiscus</b> <b>N = 442</b>	Anterior cruciate ligament <b>AND</b> Osteoarthritis
<b>Eligible = 94</b> <b>Excluded = 348</b>	Limits: human, English, Aug 2008 – current

N= number of studies identified

### Data extraction

One author (ML) extracted the study characteristics, including: type of study, number of participants at start and follow-up, age, sex, type of treatment, concomitant injuries, re-injuries, knee compartment investigated, radiographic OA prevalence, symptomatic OA prevalence, radiological classification system and radiological method. In cases where studies reported raw data on the radiographic outcome, the extracted data were based on the specified radiological classifications systems' cut-off values. Reported risk factors were extracted from all studies that used regression analysis.

### Study Quality Assessment

Four of the authors (MML, LE, KS, MAR) independently assessed the study quality according to guidelines from the Centre of Reviews and Dissemination,<sup>16</sup> and questions from the Downs and Black checklist.<sup>17</sup> The checklist was modified and operationalized for the purpose of this systematic review. Each component of study quality was rated with YES (1 point), NO (0 points) or UNCLEAR (0 points). Studies with a score  $\geq 8$  (>60% of the maximal attainable score) were classified as low risk of bias.<sup>18</sup> Two authors scored the studies independently, and then the scores were compared (MML & LE, MML & KS, MML & MAR). In cases of disagreement, the authors tried to achieve consensus. If consensus was not reached, a third author (BEØ) was asked to give a final judgment.

### **Statistical analysis**

Because of the heterogeneity and differences in the reporting of outcomes in the included studies, a meta-analysis was not possible to perform. We used narrative synthesis to investigate and report similarities, differences and results between the included studies.<sup>19 20</sup>

## **RESULTS**

### **Identification and selection of the literature**

The systematic searches identified 1347 new studies from August 1<sup>st</sup> 2008. Of these 271 were considered as eligible and all abstracts were reviewed. After screening the abstracts 105 were considered as relevant. Fifty of these were duplicates and removed. This resulted in 55 studies that were reviewed in full text, and finally 33 studies were included in this systematic review (Figure 1). Of these 18 were prospective studies,<sup>21-38</sup> and 15 were retrospective.<sup>39-53</sup>

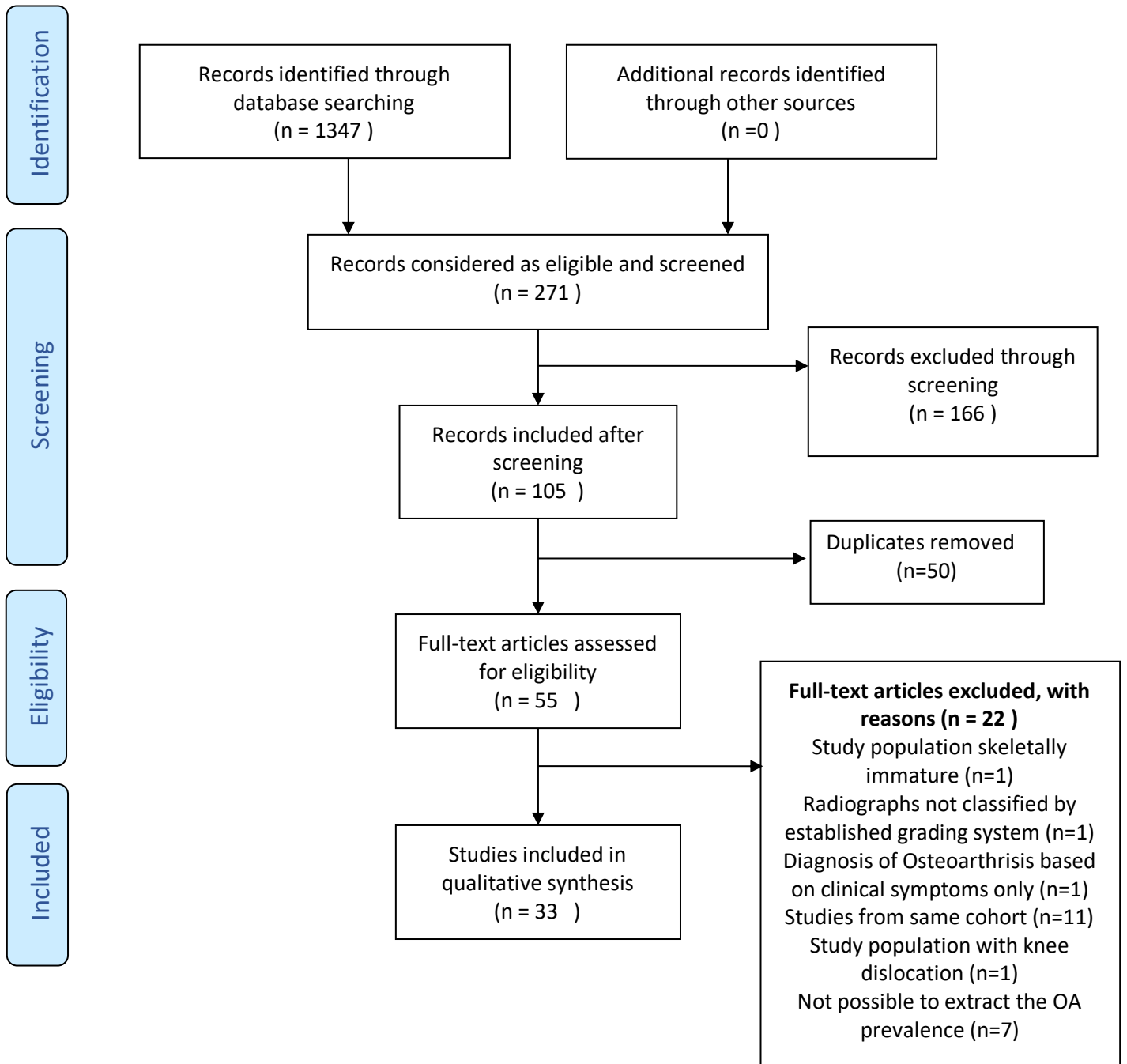
### **Excluded studies**

We were not able to extract the OA prevalence from seven studies.<sup>54-60</sup> The respective authors were contacted by mail in an attempt to receive the data, but none responded. When studies reported results based on the same cohort, we included the studies whose aim were most relatable to ours.

Figure 1. Prisma Flow Diagram



PRISMA 2009 Flow Diagram



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

## **Description of the included studies**

The characteristics of the included studies are presented in Table 2. A total of 3470 subjects were included, with sample sizes ranging from 18 - 780 participants. A total of 3285 participants (95%) were treated surgically, and 185 (5%) were treated nonsurgically. Twenty-eight studies evaluated surgically treated participants only,<sup>21-32 34 36 37 39-42 44-49 51-53</sup> and five studies evaluated both surgically and nonsurgically participants<sup>33 35 38 43 50</sup>, which counts for 295 of the participants. Nine studies<sup>21 24 28 29 41-44 49</sup> reported OA results for the contralateral knee, involving 624 knees. Fifteen studies used BPTB graft,<sup>23 29 30 32 34 38-40 43 44 47 49 50 52 53</sup> eight used HT graft,<sup>22 25 26 35 42 45 46 48</sup> seven used both BPTB and HT graft,<sup>21 24 27 28 31 37 41</sup> two studies used synthetic graft,<sup>36 51</sup> and one study did not report the type of graft.<sup>33</sup> The follow-up time ranged from 10 to 24 years, with a mean follow-up time of 13,7 years.

Table 2. Characteristics of included studies listed chronologically <sup>a</sup>

Study	Number of subjects start/follow-up	Follow-up years	Descriptions of Subjects	Treatment	Concomitant injuries	Reinjuries
Ahn et al. 2012 <sup>39</sup>	146/117	10.3±1.0 years	Age at start: 29.1 ±8.8 Age at follow-up: N/A Male: 88 Female: 29	BPTB autograft	110 meniscal lesions, medial meniscal lesion alone in 67 cases, lateral meniscal lesions in 16 cases, both medial and lateral meniscal lesions in 27 cases	6 graft rupture, 14 meniscal re-tear
Björnsson et al. 2016 <sup>21</sup>	193/147	191.1 ±15.1 months 202.6 ±10.4 months	Age at start: 28.2± 9.1 Age at follow-up: 44.7 ±9.1 Male: 95 Female: 52	PT autograft or HT autograft	4 meniscal injuries	11 ACL graft rupture, 5 chondral lesions, 35 meniscal problems, 1 PCL injury, 4 screw problems, 2 septic knee
Bourke et al. 2012 <sup>22</sup>	200/152	15 years (14.2 – 16.9)	Age at start: 25.8 (14-62) Age at follow-up: N/A Male: N/A Female: N/A	anatomical endoscopic four strand ipsilateral HT autograft	None	33 graft rupture, 18 contralateral ACL rupture, 11 meniscal tear, 1 high tibial Osteotomy
Felmet et al. 2010 <sup>23</sup>	189/148	10.3 years	Age at start: 38 (15-58)	implant-free all press-fit patellar tendon bone technique	Medial meniscal lesions in 39%, lateral meniscal lesions in 24%, medial	2 loosening of bone plugs, 8 cyclops, 11

			Age at follow-up: N/A Male: 91 Female: 57		and lateral meniscal lesions in 16%. Grade II-III lesions of the articular cartilage of the patella in 17%, of the medial compartment in 20% and of the lateral compartment in 16%.	meniscus re-tear, 3 infections, 3 thrombosis
Gerhard et al. 2011 <sup>40</sup>	63	16.1 ± 1 years	Age at start: 27.7 ± 7 years Age at follow-up: N/A Male: 54 Female: 9	Arthroscopically assisted anatomical single-bundle with ipsilateral BTB in “bruderholz” Technique	Not reported	17 arthroscopic debridement, 7 partial medial meniscectomy, 5 partial lateral meniscectomy, 1 meniscus suture, 9 arthrolysis, 3 notch plasty, 4 screw removal, 1 ACL reconstruction with BPTB, 4 other subsequent surgeries
Hoffelner et al. 2012 <sup>41</sup>	32/28	10 years	Age at start: 29.1 ± 8.7 Age at follow-up: 31.5 ± 3.5 Male: 21 Female: 7	Bone-patellar-tendon-bone and double loop single bundle hamstring and gracilis graft	None	55% had altered meniscus, 2 synovial cysts in the contralateral knee, 1 baker cyst in the injured knee, 2 partially torn ACLs in the contralateral knee
Holm et al. 2010 <sup>24</sup>	72/57	10 years	Age at start: 26 (15-50)	Hamstring tendon autograft and patellar tendon bone	Not reported	3 ACL revision, 4 torn contralateral ACL, 12 meniscal resections

			Age at follow-up: 37.9 (9.1) Male: 33 Female: 24			
Inderhaug et al. 2012 <sup>42</sup>	90/80	10.2 years	Age at start: 29 (14-66) Age at follow-up: N/A Male: 46 Female: 34	arthroscopically transtibial technique hamstring autograft and tunnel placement Ad modum Howell	29 former partial meniscectomies on the medial side, 18 on the lateral side. 4 suture repairs of Longitudinal meniscal Tears, and 1 laterally	12 additional surgery to the same knee. 3 ACL revision, 2 hardware remove, 4 meniscal resection
Janssen et al. 2013 <sup>25</sup>	100/86	10 years	Age at start: 31.2 (±8.0) Age at follow-up: N/A Male: 57 Female: 29	Arthroscopically transtibial technique with Bone Mulch Screw fixation on the femur and Washer Lock fixation on the tibia. 4-strand semitendinosus/gracilis	45 medial meniscectomies, 30 lateral meniscectomies, both lateral and medial meniscectomies in 7, 18 chondral lesion at the time of ACL reconstruction, 28 had chondral lesion ICRS III	Not reported
Johnson et al. 2016 <sup>26</sup>	215	15 years	Age at start: 30.0 ± 13.8 Age at follow-up: N/A Male: 106 Female: 109	4-strand gracilis and semitendinosus graft	100 suffered a concomitant injury to their meniscus at the time of the ACL rupture	25 graft rupture

Leys et al. 2012 <sup>27</sup>	180/94	15 years	Age at start: 25 (13-52) Age at follow-up: N/A Male: 95 (start) Female: 85 (start)	Ipsilateral middle- third bone-patellar tendon-bone. 4-strand gracilis and semitendinosus	38 medial meniscus injuries, 77 lateral meniscal injuries	10 meniscectomy, 8 revision ACL reconstructions, 1 excision of tibial ganglion, 2 excision of cyclops lesions, 1 Open reduction and internal fixation of tibial fracture, 5 meniscectomies, 4 revision ACL reconstructions, 2 excisions of tibial screw, 1 excision of patellar Tendon cyst, 1 excision Cyclops lesion, 2 arthroscopies
Meuffels et al. 2009 <sup>43</sup>	50	10 years	Age at start: N/A Age at follow-up: 37.6 (6.2) Male: 38 Female: 12	single incision bone-patella tendon-bone	68% of the operative group had meniscectomies, 80% of the conservative group had meniscectomies	13 meniscectomies



Murray et al. 2012 <sup>44</sup>	116/114	13 years	Age at start: 30 ± 10 Age at follow-up: 43 ± 9 Male: N/A Female: N/A	standard arthroscopic technique with BPTB	18 chondral injuries, 28 lateral meniscal injuries, 26 medial meniscal injuries, 9 mediolateral meniscal injuries, 28 partial medial meniscectomies, 22 partial lateral meniscectomies, 10 partial medial and lateral meniscectomies, 1 medial meniscectomy	5 graft rupture, 7 contralateral ACL rupture, 1 PCL rupture
Neuman et al. 2008 <sup>61</sup>	100/75	15.7 (1.4) years	Age at start: 26(8) (15-43) Age at follow-up: 41(7) (30-58) Male: 47 Female: 28	mini-arthrotomy technique with a medial parapatellar incision and a isometrically placed ipsilateral bone patellar-tendon bone-graft	60 had coexisting meniscal tear at baseline. 35 had minor meniscal tear that was left in situ, or a meniscectomy at baseline	1 graft rupture
Oiestad et al. 2010 <sup>28</sup>	212/164	12.1 ± 1.4 years	Age at start: 27.4 ± 8.5 Age at follow-up: N/A Male: 93 Female: 71	four-strand hamstring tendon autograft compared with patellar tendon-bone autograft	36 medial meniscus injuries, 24 lateral meniscus injuries 2 MCL injuries. 27 chondral lesions at the time of the ACL reconstruction	70 isolated injuries, 28 medial meniscus injuries, 17 lateral meniscus injury, 18 menisci, 4 menisci and MCL, 21 meniscus and chondral lesions, 6 chondral lesions.

Oiestad et al. 2013 <sup>29</sup>	211/181	12.3 ± 1.2 years	Age at start: N/A Age at follow-up: 39.1 ± 8.7 Male: 105 Female: 76	BPTB reconstruction	65 had isolated injury, 108 had combined injuries reported at the time of ACL reconstruction	37 medial meniscus injury, 16 lateral meniscus injury, 20 menisci injuries, 3 meniscus and MCL injuries, 16 medial meniscus and cartilage injury, 5 lateral meniscus and cartilage Injury, 4 meniscus MCL and cartilage injury, 6 meniscus and cartilage injury, 2 MCL injuries, 7 cartilage injuries, 15 graft ruptures
Pernin et al. 2010 <sup>30</sup>	148/100	24 years	Age at start: 25.1 (14.2 – 43.3) Age at follow-up: N/A Male: N/A Female: N/A	the modified technique of Clancy et al. Medial patellar arthrotomy, free bone-tendon-bone graft and extra-articular tenodesis. The graft consisted of the central third of the patellar tendon	22 had previously undergone a total medial meniscectomy, 8 had a repaired medial meniscus, 27 had a total medial meniscectomy at the conclusion of the initial operation	18 surgical failure, 7 meniscectomies, 9 valgus tibial osteotomies
Ruffili et al. 2010 <sup>45</sup>	51/51	12.1 ± 1.6 years	Age at start: 29.2 ± 3.8 Age at follow-up: N/A Male: 47 Female: 4	arthroscopically. semitendinosus and gracilis tendon. Over the top femoral route and compare single-strand and double-strand hamstring autograft	3 medial bucket handle lesion, 15 medial longitudinal lesions of the posterior horn, 3 radial lesions at the passage between body and the posterior horn. 5	2 meniscectomies, 4 staple removal, 2 chondral debridement

					lateral longitudinal lesions of the posterior horn. 2 lateral bucket handle lesions, 2 lateral longitudinal lesions of the posterior horn. 2 buckethandle lesions of medial meniscus with longitudinal lesions of posterior horn of lateral meniscus, 1 radial lesion of both medial and lateral meniscus	
Sajovic et al. 2011 <sup>31</sup>	64/52	11 years	Age at start: 36 (25-54) Age at follow-up: N/A Male: 30 Female: 22	arthroscopic single incision technique with double-looped semitendinosus and gracilis tendon. Central third of ipsilateral bone patellar tendon-bone used as a free autograft with matching drill tunnels made in the femur and tibia	33 meniscal surgeries, 3 meniscal repair, 18 partial meniscectomy, 12 subtotal meniscectomy	6 graft rupture, 5 rupture of contralateral ACL
Shelbourne et al. 2012 <sup>32</sup>	780	10.5 ± 4.2 years	Age at start: 25.4 ± 9.2 Age at follow-up: N/A Male: N/A Female: N/A	arthroscopy. autogenous patellar tendon graft	94 medial meniscectomies, 115 lateral meniscectomies, 80 medial and lateral meniscectomies	not reported

Streich et al. 2013 <sup>46</sup>	51/40	10 (9-11) years	Age at start: 29 (18-52) Age at follow-up: N/A Male: 28 Female: 12	four stranded single bundle reconstruction with an ST graft	not reported	3 meniscectomies, 2 removal of the suture disc, 8 re-ruptures
Struewer et al. 2011 <sup>47</sup>	166/73	13.5 years	Age at start: N/A Age at follow-up: 43 (24-63) Male: 46 Female: 27	autogenous bone patellar tendon-bone graft from the middle third of the patellar tendon	None	11 graft rupture, 36 meniscectomies, 5 infected revisions, 14 contralateral ACL ruptures
Struewer et al. 2012 <sup>48</sup>	112/52	10.2 years	Age at start: N/A Age at follow-up: 40.4 (24-62) Male: 30 Female: 22	anatomical single bundle technique with the patient under general anesthesia. Fourstrand semitendinosus graft	not reported	not reported
Sutherland et al. 2010 <sup>49</sup>	128/79	10 (8-15) years	Age at start: N/A Age at follow-up: 41 (22-77) Male: 63 Female: 16	standard technique compromising the insertion of a bone patellar ligament-bone autograft through an arthrotomy and was fixed by interference screws	not reported	not reported

Swärd et al. 2013 <sup>33</sup>	100 /68	15 years	Age at start: N/A Age at follow-up: 41 ±7 (30-59) Male: 42 Female: 26	patellar tendon autograft	32 meniscal tear in association with the ACL injury. 6 medial tear, 13 lateral tear, 13 both medial and lateral tear	14 meniscal tear, 1 medial collateral ligament injury, 2 transient femoropatellar pain, 3 clinically suspected meniscal lesions, 1 minor stable, meniscal tear
Tengman et al. 2014 <sup>50</sup>	113/70	23 (17-28) years	Age at start: N/A Age at follow-up: 48.1 Male: 44 Female: 26	patellar tendon quadriceps autograft augmented with a synthetic polypropylene braid placed over the top. LAD graft placed through a femoral tunnel using aiming device. Bone-patellar tendon bone autograft	not reported	not reported
Thompson et al. 2015 <sup>34</sup>	90/80	245 (231-259) months	Age at start: 25 (15-42) Age at follow-up: N/A Male: 38 Female: 42	endoscopic middle third patellar tendon autografts	3 grade 2 laxity of the medial collateral ligament, 7 required meniscal sutures, 6 required excision of less than one third of the meniscus	32 subsequent ACL injuries, 8 graft rupture, 27 contralateral ACL rupture, 6 revision ACL reconstruction, 9 meniscectomies, 1 arthroscopic arthrolysis, 1 excision of patellar Tendon cyst, 1 arthroscopic arthrolysis, 1 excision of patellar tendon cyst, 1 arthroscopic chondroplasty, 1 removal of tibial screw, 25

						contralateral ACL reconstructions, 4 contralateral partial meniscectomies
Tiefenboeck et al. 2015 <sup>51</sup>	26/18	151.1 months	Age at start: 29 (18-44) Age at follow-up: N/A Male: 7 Female: 11	LARS™ ligament, a synthetic material consisting of non-absorbing polyethylene terephthalate fibres	2 partial meniscectomy	1 superficial surgical infection, 2 deep surgical side infection, 1 LARS ligament removal, 5 graft breakages
Tsoukas et al. 2015 <sup>35</sup>	32	10.3 (10-11) years	Age at start: 31 (20-36) Age at follow-up: N/A Male: 32 Female: 0	arthroscopic technique by use of four-strand semitendinosus-gracilis tendong autografts	bone bruises in all the injured knees	None
Ventura et al. 2009 <sup>36</sup>	90/51	19 years	Age at start: 24.85 Age at follow-up: 43.49 Male: 42 Female: 9	Synthetic graft (PET) by mini-arthrotomy using an “over the top” technique with staples fixation. Synthetic graft as a prosthesis or augmented together with BPTB graft	Four medial meniscectomies	8 medial and 2 lateral meniscectomies,
Webster et al. 2015 <sup>37</sup>	65/47	15.3 (14.17) years	Age at start: 26.1 ± 5.9	Arthroscopically assisted single-incision either central-third PT-bone autograft or a	None	4 ACL graft ruptures, 6 contralateral ACL injuries

			Age at follow-up: 41.4 ± 6.0 Male: 36 Female: 11	double semitendinosus and gracilis tendon autograft		
Widuchowski et al. 2009 <sup>52</sup>	51/36	10 years 15 years	Age at start: 28 (16-43) Age at follow-up: 40-50 Male: N/A Female: N/A	bone-tendon-bone autograft. Mini arthroscopy technique using femoral press-fit fixation and tibial fixation with interference screw was performed	31 chondral lesions of the medial femoral condyle, 11 chondral lesions of the lateral femoral condyle, 3 chondral lesions of the trochlea, 3 chondral lesions of the lateral tibial plateau, 2 chondral lesions of the patella, 1 chondral lesion of the medial tibial plateau	5 loose body removal, 8 meniscal surgery, 9 revision ACL reconstruction, 5 debridement, 3 high tibial osteotomy
Widuchowski et al. 2012 <sup>53</sup>	71/52	15 (13.8-16.2) years	Age at start: 28 (16-43) Age at follow-up: N/A Male: N/A Female: N/A	mini-arthrotomy transtibial technique using femoral press-fit fixation With interference Screw	Not reported	5 ACL injury to the contralateral knee, 4 graft rupture, 3 re-ACL reconstruction, 4 debridement, 3 loose body removal, 5 meniscectomies, 3 contralateral meniscectomies, 6 removal of screws, 2 stiffness requiring manipulation under anesthesia, 3 cartilage repair

<sup>a</sup> N/A, not applicable; BPTB, bone-patellar tendon-bone; ST, semitendinosus; ACL, anterior cruciate ligament; TKA, total knee arthroplasty; PT, patellartendon; HT, hamstringtendon; PCL, posterior cruciate ligament; BTB, bone-tendon-bone; ICRS, Clinical cartilage injury evaluation system; MCL, medial collateral ligament; LAD, kennedy ligament augmentation device; LARS<sup>TM</sup>, ligament advanced reinforcement system;



## Risk of bias

The results of the risk of bias assessment are presented in Table 3. The lowest score achieved was 3, and the highest was 11. Thirteen studies achieved a score  $\geq 8$  and was considered to have low risk of bias. The prospective studies achieved a mean score of 7,5 with a highest score of 10 and a lowest score of 3. The retrospective studies achieved a mean score of 6,5 with a highest score of 11 and a lowest score of 3.

Twenty studies<sup>21-23 33-38 40-42 44 45 47-51 53</sup> did not fulfill the criteria for question number five, twenty-five studies<sup>21-24 26-28 30 32-38 41 44 46-53</sup> did not fulfill the criteria for question number seven, and nineteen studies<sup>23 26 30-32 36-40 45-53</sup> did not fulfill the criteria for question number twelve. In total, ten studies<sup>23 36-38 45 47-51 53</sup> failed to report both question number five, seven and twelve.

Table 3. Risk of bias assessment

Study	Question number												Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Ahn et al. 2012	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	10
Björnsson et al. 2016	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	10
Bourke et al. 2012	1	1	1	0	0	1	0	1	1	1	1	1	9
Felmet et al. 2010	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	3
Gerhard et al. 2011	1	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	5
Hoeffelner et al. 2012	1	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	1	8
Holm et al. 2010	1	1	1	0	1	1	0	0	1	1	1	1	9
Inderhaug et al. 2012	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	11
Janssen et al. 2013	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	10
Johnsen et al. 2016	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	7
Leys et al. 2012	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	10
Meuffels et al. 2009	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	10
Murray et al. 2012	1	1	0	0	0	1	0	1	0	1	1	1	7
Neuman et al. 2008	1	1	1	0	0	1	0	1	1	1	1	0	8
Oiestad et al. 2010	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	10
Oiestad et al. 2013	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	10
Pernin et al. 2010	1	1	0	1	1	1	0	0	0	1	1	0	7
Ruffili et al. 2015	1	1	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	7
Sajovic et al. 2011	1	1	1	0	1	1	1	0	0	1	0	0	7
Shelbourne et al. 2012	1	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	5
Streich et al. 2013	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	8
Struewer et al. 2011	1	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	5
Struewer et al. 2012	1	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	5

<b>Sutherland et al. 2010</b>	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	4
<b>Swärd et al. 2013</b>	0	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	1	7
<b>Tengman et al. 2014</b>	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	3
<b>Thompson et al. 2015</b>	0	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	1	7
<b>Tiefenboeck et al. 2015</b>	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	4
<b>Tsoukas et al. 2015</b>	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	6
<b>Ventura et al. 2009</b>	1	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	4
<b>Webster et al. 2015</b>	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0	6
<b>Widuchowski et al. 2009</b>	0	1	1	0	1	1	0	0	0	1	1	0	6
<b>Widuchowski et al. 2012</b>	1	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	5

YES = 1; NO = 0; UNCLEAR=0

1. Is the primary hypothesis/aim/objective of the study to evaluate the prevalence of radiographic and/or symptomatic knee OA in people with ACL injury? 2. Are the main outcomes to be measured clearly described in the introduction or methods section? 3. Are the characteristics of the patients included in the study clearly described? 4. Is the sample of interest clearly described? 5. Are the distributions of principal confounders in each group of subjects to be compared clearly described? 6. Are the main findings of the study clearly described? 7. Was the sample size included in the analysis adequate, and was the dropout rate ok? 8. Were the subjects asked to participate in the study representative of the entire population from which they were recruited? 9. Were the main outcome measures used accurate (valid and reliable)? 10. Was an acceptable case definition used in the study? 11. Was the same data collection used for all subjects? 12. Was the person(s) scoring the RTG scans described and suitably qualified?

## Prevalence of radiologic osteoarthritis

The prevalence of radiologic OA in the tibiofemoral joint (TFJ) ranged from 0-100%. Nine studies<sup>21 24 28 29 41-44 49</sup> reported OA prevalence in the contralateral knee, ranging from 2-28%. Two of the studies<sup>21 24</sup> reported additional injuries to the contralateral knee, and two studies<sup>42 43</sup> did not provide any information regarding additional injuries to the contralateral knee. Two studies<sup>29 38</sup> reported prevalence of radiographic OA in the patellofemoral joint (PFJ) only, and six studies<sup>22 23 33 34 39 45</sup> reported prevalence ranging from 0-26% for both TFJ and PFJ. The retrospective and prospective studies reported a prevalence of knee OA between 0-79% and 0-100% respectively. The high- and low risk of bias studies reported a prevalence of knee OA between 1-73% and 0-100% respectively. Five studies reported difference between the OA prevalence for the surgically and nonsurgically groups, which varied from 23-78% and 8-67% respectively. Twenty-two studies reported OA prevalence for the BPTB graft with prevalence varying between 2-78%. Fifteen studies reported OA prevalence for HT graft with

prevalence between 0-73%. Two studies investigated the use of synthetic grafts and reported an OA prevalence of 39% and 100%. (Table 4) Figure 2 illustrates the OA prevalence.

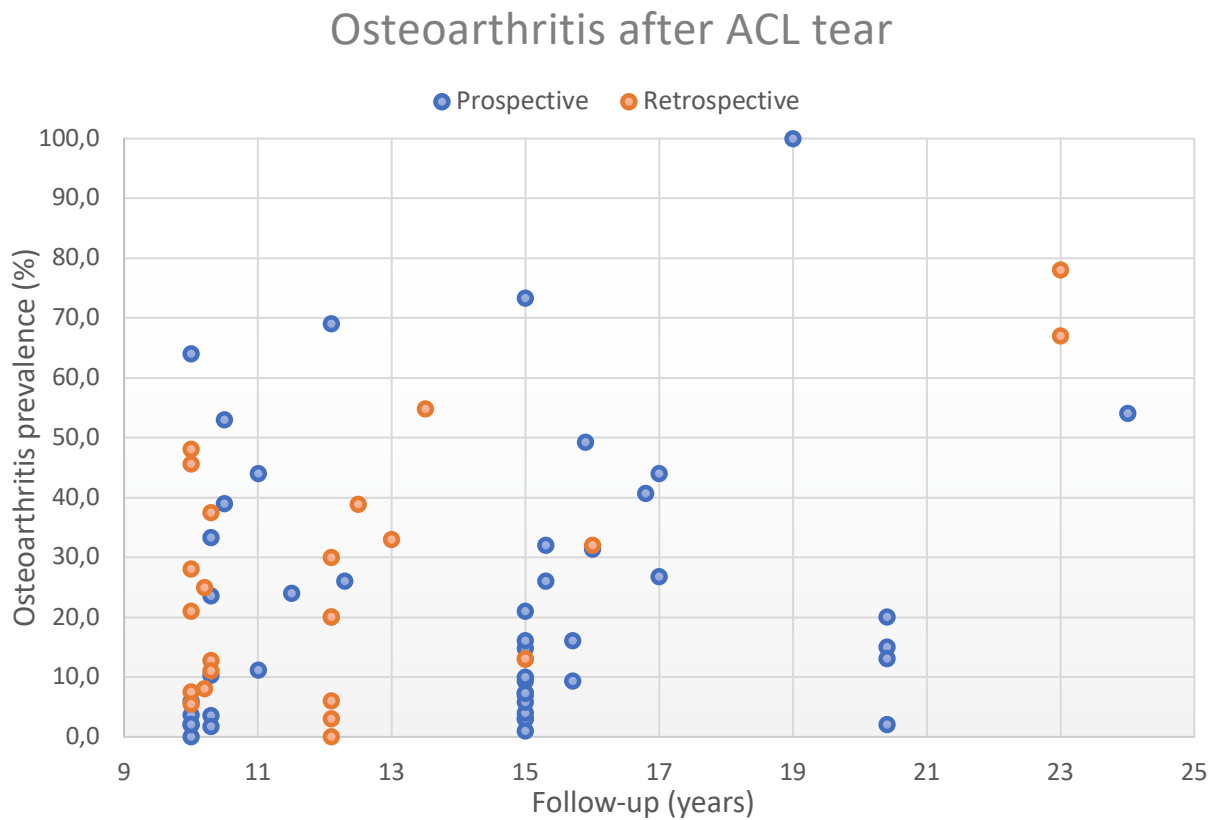


Figure 2. Illustration of OA prevalence

### Prevalence of symptomatic osteoarthritis

Only two studies evaluated the prevalence of symptomatic knee OA.<sup>28 29</sup> These showed a prevalence of 35% for the TFJ and 15% for the PFJ. (Figure 3)

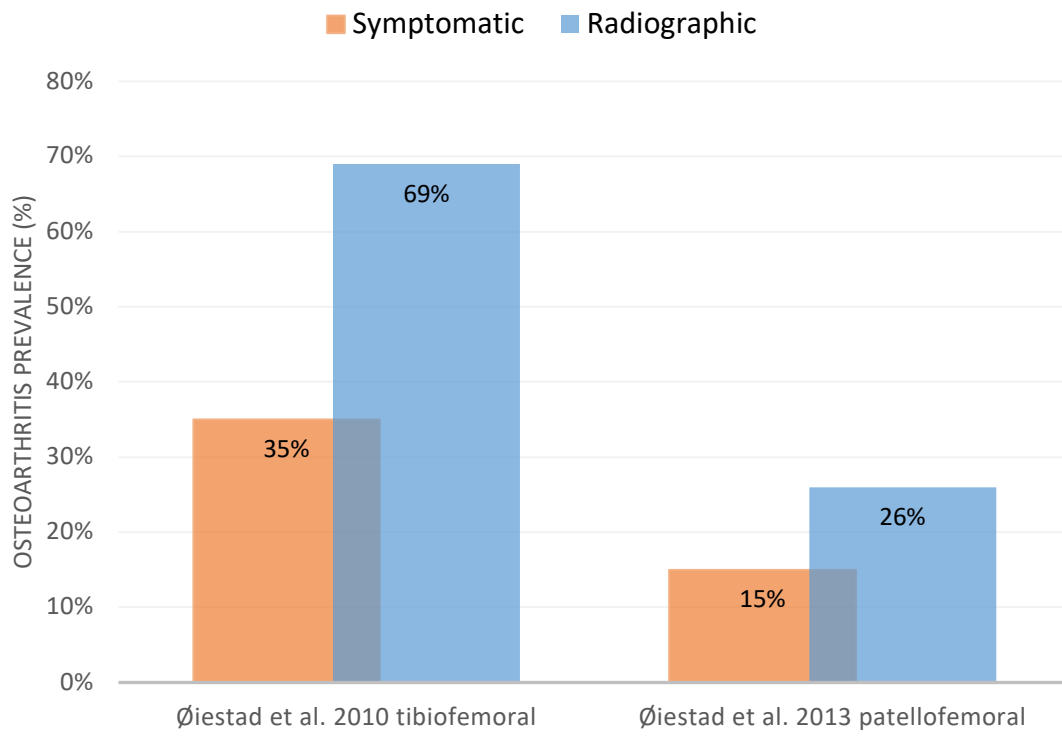


Figure 3. Comparison of radiographic and symptomatic knee OA.

Table 4. Description of OA prevalence listed chronologically<sup>a</sup>

<b>Study</b>	<b>Compartment</b>	<b>Prevalence of radiographic OA</b>	<b>Radiological classification</b>	<b>Radiological method</b>
Ahn et al. 2012	Medial Lateral Patellofemoral	37.50% 12.70% 11.0%	IKDC IKDC IKDC	Standing anteroposterior, lateral and merchant views
Bjørnsson et al. 2016	Pt group Ht group Pt group contralateral Ht group contralateral Pt group medial Pt group lateral Ht group medial Ht group lateral Pt contralateral medial Ht contralateral medial Pt group contralateral lateral Ht group contralateral latera	49.20% 40.70% 11.50% 3.50% 31.30% 31.30% 26.80% 23.30% 4.90% 2.40% 4.90% 3.50%	K&L K&L K&L K&L Ahlbäck Ahlbäck Ahlbäck Ahlbäck Ahlbäck Ahlbäck Ahlbäck Ahlbäck	Standing weightbearing radiographic assessment
Bourke et al. 2012	Medial Lateral Patellofemoral Overall	3.00% 3.00% 1.00% 7.00%	IKDC IKDC IKDC IKDC	Weightbearing anteroposterior, 30° flexion posteroanterior, lateral and patellofemoral view
Felmet et al. 2010	Patellofemoral Medial Lateral	10.30% 3.50% 1.70%	IKDC IKDC IKDC	Weightbearing AP radiographs

Gerhard et al. 2011		32.00%	K&L	Weightbearing radiographs. Anteroposterior and lateral views. Skyline view of the patella and Rosenberg view
Hoffelner et al. 2012	Injured knee Uninjured knee	21% 4%	K&L K&L	2 orthograde planes with weightbearing anteroposterior radiograph and a comparative schuss view
Holm et al. 2010	HT group HT uninvolved	64% 27.60%	K&L K&L	Weightbearing posteroanterior fixed flexion
Inderhaug et al. 2012	Injured knee Reference knee	8% 5%	IKDC IKDC	Weight-bearing AP radiographs of both knees in 30° flexion. Lateral radiographs were taken with the knee in full extension
Janssen et al. 2013		73.30% 58.20%	K&L Ahlbäck	Weightbearing AP, 45° PA flexion weightbearing (Rosenberg), lateral and skyviews
Johnson et al. 2016	Adults 10 years Adolescents 10 years 26-34 years 10 years Adults 15 years Adolescents 15 years 26-34 years 15 years	5.90% 0% 3.60% 14.80% 9.30% 16.10%	IKDC IKDC IKDC IKDC IKDC IKDC	Weightbearing anteroposterior, 30° of flexion posteroanterior, lateral and patellofemoral views
Leys et al. 2012	HT group 10 years PT group 10 years HT group 15 years	2% 2% 4%	IKDC IKDC IKDC	Weightbearing anteroposterior, 30° flexion posteroanterior, lateral, and 45° Merchant views

	PT group 15 years	10%	IKDC	
Meuffels et al. 2009	Operative treatment Conservative treatment Contralateral knee	48% 28% 4%	K&L K&L K&L	Weightbearing posterior-anterior and Rosenberg view
Murray et al. 2012	Injured knee Contralateral knee	33% 24%	IKDC IKDC	Anteroposterior, lateral, Rosenberg and skyline, bipedal weightbearing views
Neuman et al. 2008	PF OA TF	16% 9.3%	OARSI/JSN	Skyline view of the PF joint was obtained with a vertical beam with the subjects standing with the knee in approximately 50° of knee flexion using a general electric prestige 2 on a tilt board
Oiestad et al. 2010	Injured knee Uninjured knee Symptomatic	69% 12% 35%	K&L K&L K&L and reported pain	Standardized fixed flexion position (20° knee flexion and internal foot rotation). The pictures were taken bilaterally from a posteroanterior view
Oiestad et al. 2013	PF OA PF OA uninvolved Symptomatic	26% 6% 15%	K&L K&L K&L and reported pain	Standardized standing radiographs with the knee flexed approximately 40° in a specially designed frame were performed with a skyline projections. Lateral images were taken from the mediolateral side with knees flexed 30-40°. For the tibiofemoral joint, posteroanterior

				radiographs using the synarflexer frame ensuring 20° of knee flexion and 5° of external foot rotation
Pernin et al. 2010	11.5 years 17 years 24.5 years	24% 44% 54%	IKDC IKDC IKDC	Bilateral 45° anteroposterior weightbearing, lateral and patellar skyline views
Ruffili et al. 2010	1 SHG medial 2 SHG medial 1 SHG lateral 2 SHG lateral 1 SHG patellofemoral 2 SHG patellofemoral	30% 3% 20% 6% 20% 0%	IKDC IKDC IKDC IKDC IKDC IKDC	Posteroanterior weight-bearing radiograph at 35° to 45° flexion. Merchant view at 45° used to document patellofemoral narrowing
Sajovic et al. 2011	STG group PT group	11.10% 44%	IKDC IKDC	30° AP flexion weightbearing and lateral radiographs
Shelbourne et al. 2011	Normal ext-flex Abnormal ext-flex	39% 53%	IKDC IKDC	Bilateral knee views with a 45° posteroanterior weightbearing view. Merchant view, and lateral view
Streich et al. 2013		7.50%	IKDC	Standard unilateral weight-bearing anteroposterior view with the knee in 30° flexion and lateral view
Struwer et al. 2011		54.80%	K&L	Conventional radiographs in three planes



Struewer et al. 2012		24.90%	Jäger-Wirth	Conventional radiographs in three planes
Sutherland et al. 2010	Injured knee Uninjured knee	45.60% 7.50%	K&L K&L	Standard weight-bearing anteroposterior and lateral radiographs
Swärd et al. 2013	TF PF TF + PF TF and/or PF	5.80% 7.30% 7.30% 21%	OARSI OARSI OARSI OARSI	Weight-bearing standardized anteroposterior radiographs of the tibiofemoral joint with 20° knee flexion. The patellofemoral joint was examined with skyline view using a vertical beam at 50° knee flexion
Tengman et al. 2014	ACL reconstruction ACL conservative	78,80% 67,50%	K&L K&L	Not described
Thompson et al. 2015	Medial Lateral Patellofemoral Overall	15% 2% 13% 20%	IKDC IKDC IKDC IKDC	Bilateral weightbearing 35° to 45° posteroanterior, anteroposterior, lateral and patellar skyline view
Tiefenboeck et al. 2015		38.80%	K&L	Extension weight-bearing anteroposterior and lateral radiography
Tsoukas et al. 2015	ACL reconstruction ACL conservative	23.50% 33.30%	IKDC IKDC	Double-leg posterior-anterior weightbearing at 35° to 45° knee flexion

Ventura et al. 2009		100%	Ahlbäck	Standard AP and lateral radiographs
Webster et al. 2015	HS group PT group	32% 26%	K&L K&L	Posteroanterior and lateral plain radiographs. The posteroanterior radiographs was taken with the knee in full extension with the foot supported on a bolster
Widuchowski et al. 2009	10 years 15 years	5.50% 12.90%	IKDC IKDC	Standing weightbearing posteroanterior view, lateral view and merchant view
Widuchowski et al. 2012		13%	IKDC	Standard weightbearing anteroposterior 45° knee flexion, and lateral view

<sup>a</sup> OA, osteoarthritis; IKDC, International Knee Documentation Committee; PT, patellartendon; HT, hamstringtendon; AP, anteroposterior; K&L, Kellgren & Lawrence; PA, posteroanterior; PF, patellofemoral; TF, tibiofemoral; OARSI, Osteoarthritis Research Society International; JSN, joint space narrowing; 1 SHG, single strand hamstring graft; 2 SHG, double strand hamstring graft; STG, semitendinosus and gracilis tendon autograft; ext, extension; flex, flexion; HS, hamstring tendon;

## **Risk factors for the development of knee osteoarthritis**

A total of 26 studies reported risk factors, and all but one study<sup>23</sup> used statistical analysis for identification of risk factor. Ten studies investigated risk factors by regression analysis,<sup>22 25 27-30 32 34 39 46</sup> and four reported adjustment for confounding variables.<sup>28 29 32 46</sup> One study investigated risk factors for symptomatic knee OA,<sup>28</sup> and one study investigated risk factors for patellofemoral OA.<sup>29</sup> The reported risk factors for tibiofemoral OA were increased age at surgery, additional injury, positive pivot shift test at follow-up, higher BMI, ROM loss at final follow-up, partial medial meniscectomy, articular cartilage damage and longer follow-up time. The reported risk factors for symptomatic knee OA were impaired self-reported knee function 2 years postoperatively and loss of quadriceps strength between 2 and 10-15 years. For patellofemoral OA the reported risk factors were increased age, tibiofemoral OA, impaired knee function, more symptoms, pain during activity and kneeling pain. The variables reported as non-significant risk factors were quadriceps muscle weakness measured in absolute values (joules) or absolute values normalized to bodyweight (%BW), functional tests, knee laxity, self-reported knee function, quadriceps strength, hop test up to two years post-operatively, removal of lateral meniscus, age, gender, time from injury to surgery, primary or subsequent meniscal surgery and functional outcome. Extended table for the reported risk factors are listed in Table 5.

Table 5. Reported risk factors listed chronological <sup>a</sup>

Study	Purpose/ aim	Analysis	Variables	Adjusted for	Significant risk factors	Non-significant risk factors
Ahn et al. 2012	Determine the incidence of knee OA in the 3 compartments of the knee joint separately, determine the factors associated with the onset of OA in the 3 compartments separately, evaluate clinical outcomes over a long-term follow-up period after ACL reconstruction with BPTB autograft.	Multiple logistic regression analysis	<b>Dependent:</b> knee OA <b>Independent:</b> time from injury to reconstruction, age, BMI, MPTA, anatomical axis angle, femoral tunnel position high and low, shallow and deep, sagittal tibial tunnel position, coronal tibial tunnel position, medial partial meniscectomy, subtotal meniscectomy, KT-2000 arthrometer at follow-up ( $\geq 3$ mm), Lachman test grade at follow-up	N/A	For the medial compartment: medial partial meniscectomy and sagittal tibial tunnel position  For the lateral compartment: BMI at the time of surgery	There were no significant predictors of OA in the PF compartment
Bourke et al. 2012	Report the outcome of 'isolated' ACL ruptures treated with anatomical endoscopic reconstruction using hamstring tendon autograft	Logistic regression	<b>Dependent:</b> radiological outcomes <b>Independent:</b> further surgery and tunnel placement	N/A	Any further knee surgery	Non-ideal tunnel placement
Janssen et al. 2013	Analysis of long-term clinical and	Univariate logistic	<b>Dependent:</b> knee OA	N/A	Age > 30 years, ICRS grade 3 in any	Gender, Time to ACL

	radiological outcomes after ACL reconstruction with special attention to knee osteoarthritis and its predictors.	regression analysis, multivariate logistic regression model	<b>Independent:</b> age, status of the medial meniscus, status of the cartilage and one-leg hop test.		knee compartment at the time of ACL reconstruction, history of medial meniscectomy, patients who scored grade D on one-leg hop test	reconstruction, BMI, Complications, Preoperative lysholm score, preoperative IKDC subjective grade, ROM, One-leg hop test A-B, IKDC grade A-D, ICRS grade 0-1, lateral meniscectomy prior to or during ACL reconstruction
Leys et al. 2012	Compared the results of isolated endoscopic ACL reconstruction utilizing a 4-strand hamstring tendon (HT) or patellar tendon (PT) autograft over a 15-year period with respect to reinjury, clinical outcomes, and the development of osteoarthritis	Logistic regression analysis	<b>Dependent:</b> osteoarthritic radiological change  <b>Independent:</b> PT or HT graft	N/A	PT graft	

Oiestad et al. 2010	Identify risk factors for knee OA 10–15 years after ACL reconstruction	Binary logistic regression models	<p><b>Dependent:</b> radiographic and symptomatic radiographic knee OA</p> <p><b>Independent:</b> age, sex, additional injury, graft type, time from injury to surgery, BMI, KT-1000 manual maximum tests (difference), and knee function variables at 6 months, 1 year, and 2 years postoperatively (the Cincinnati knee score, the triple jump test, the stair hop test, and the muscle strength tests)</p>	Age, sex, additional injury, and graft type	<p>Increased age at surgery, additional injury had significantly higher odds for radiographic knee OA.</p> <p>Impaired self-reported knee function 2 years postoperatively had significantly higher odds for symptomatic radiographic knee OA.</p> <p>Loss of quadriceps strength between 2 and 10-15 years showed a significantly higher odds for symptomatic radiographic knee OA.</p>	Quadriceps muscle weakness measured in absolute values (joules) or absolute values normalized to BW (%BW), no functional tests
Oiestad et al. 2013	Investigate the prevalence of patellofemoral OA and to explore the	Binary logistic regression analysis	<b>Dependent:</b> patellofemoral OA with those without patellofemoral OA	gender, age, and BMI at the 12-year follow-up	Patellofemoral OA was significantly associated with increased age,	Knee laxity, self-reported knee function, quadriceps

	association between radiographic patellofemoral OA and symptoms and function 12 years after ACL reconstruction		<b>Independent:</b> age, gender, BMI, time from injury to surgery, KT-1000 results, VAS, the Cincinnati score, the KOOS scores, quadriceps strength, the triple jump test, and the stair hop test		tibiofemoral OA, impaired knee function and more symptoms, pain during activity and kneeling pain.	strength, hop test up to two years post-operatively
Pernin et al. 2010	Determine how the status of the medial meniscus and the medial compartment articular cartilage observed at the time of ACL reconstruction affects results more than 24 years after surgery	Univariate analysis, Multivariate analysis, Binary logistic regression	<b>Dependent:</b> medial compartment degenerative changes  <b>Independent:</b> articular damage, age at surgery, medial meniscectomy, time from injury to surgery	N/A	Medial meniscectomy and medial compartment articular damage at the time of initial surgery. Mean time between injury and ACL reconstruction, mean age at time of injury, mean age at time of surgery, medial chondral lesion at the time of surgery, Removal of medial meniscus	Residual laxities,
Shelbourne et al. 2012	Determine how knee ROM deficits would correlate with the prevalence	Multivariate logistic regression, Univariate	<b>Dependent:</b> OA on radiographs at final follow-up	Subanalysis was performed based on the status	ROM loss at final follow-up, partial medial meniscectomy,	Lateral meniscus removed

	of arthritic changes observed on radiographs after ACL reconstruction	logistic regression	<b>Independent:</b> early extension, abnormal; early flexion, abnormal; final follow-up extension, abnormal; final follow-up flexion, abnormal; medial meniscus removed, lateral meniscus removed, articular cartilage, abnormal.	of the medial and lateral meniscus at the time of surgery or at the time of a subsequent arthroscopic procedure after ACL reconstruction	articular cartilage damage, older age at time of surgery, longer follow-up time	
Streich et al. 2013	Evaluation of ACL reconstruction using a four-stranded single-bundle reconstruction with a semitendinosus tendon graft with extracortical fixation	Linear regression analysis, Multiple regression analysis	<b>Dependent:</b> radiological OA Grade <b>Independent:</b> age, BMI, gender, functional outcome, time from injury to index operation, initial or secondary meniscal surgery, KT-1000 and pivot shift	The tibial and femoral tunnel were adjusted for magnification	Positive pivot shift test at follow-up. Higher BMI	Age, gender, time from injury to initial surgery, primary and subsequent meniscal surgery, functional outcome or the KT-1000 arthrometer
Thompson et al. 2015	Report the 20-year outcomes of isolated ACL ruptures treated with endoscopic reconstruction using middle-third patellar tendon autografts.	Logistic regression analysis, Multivariate Cox regression	<b>Dependent:</b> radiological outcomes <b>Independent:</b> further surgery and tunnel placement	N/A	BPTB graft rupture. Graft angle of >17 degree	Not described



<sup>a</sup> OA, osteoarthritis; ACL, anterior cruciate ligament; BPTB, bone-patella tendon-bone; BMI, bodymass index; MPTA, medial proximal tibial angle; N/A, not applicable; PF, patellofemoral; ICRS, Clinical cartilage injury evaluation system; IKDC, International Knee Documentation Committee; ROM, range of motion; HT, hamstringtendon; PT, patellartendon; BW, bodyweight; VAS, visual analogue scale; KOOS, knee injury and osteoarthritis outcome score

## DISCUSSION

In this update of a systematic review from 2009 we identified 33 new studies investigating 3470 individuals with ACL tear with a mean follow-up time of 13.6 years. Eighteen studies were prospective and 15 retrospective. The risk of bias assessment revealed high risk of bias among the included studies.

### Prevalence of radiographic knee OA

The reported prevalence of TFJ OA varied between 0-100%, which is in line with the reported prevalence from the previous systematic review from 2009. Three of the 33 studies reported isolated injury at start, but at follow-up all studies reported additional injuries. Therefore, none of the included studies reported OA prevalence for isolated ACL tears. In the study from 2009, eight studies reported OA prevalence for knees with isolated ACL tear with a prevalence varying between 0-13%. These results indicate that the additional injuries occurring in ACL tear is an important contributor to OA development,<sup>62</sup> as is also reported in a recent systematic review by Riccardo et al.<sup>9</sup>

Nine studies investigated TFJ OA prevalence in the contralateral knee with the prevalence varying between 2 – 28%. Our findings indicate a higher OA prevalence in the contralateral knee compared to the global age-standardized prevalence, which is reported to be 3.8%.<sup>63</sup> Theories suggest that ACL tear causes bilateral kinetic responses which leads to deficit adaptations in the healthy knee from the ACL injured knee.<sup>64-66</sup> This may cause increased loading and predispose the contralateral knee to further injuries, and as a consequence OA development occurs more rapidly than in the general population. Although not fully understood, studies have suggested influence of genetics in OA.<sup>67</sup> Studies have also highlighted heavy physical work, kneeling, crawling and repetitive movements to increase the occurrence of OA.<sup>68</sup> It is clear that knee OA is a complex interaction where multiple factors affect the outcome, which may explain the higher occurrence of OA in the contralateral knee as seen in this systematic review.

The studies investigating PFJ OA reported a prevalence ranging between 0-26%. Hart et al.<sup>69</sup> reported structural damage on MRI finding of the PFJ, with a prevalence of 29% in ACL injured or reconstructed participants. Although commonly used to quantify the severity of PFJ OA, neither the radiological classification systems or MRI has validated definitions of the PFJ.<sup>69 70</sup> This may lead to different interpretations, reported prevalence, low validity and

reliability among the studies. More studies are needed to evaluate the different radiological classification systems ability to detect degenerative changes in the PFJ to get a better understanding of PFJ OA.

Five studies investigated both surgically and nonsurgically treated participants, with reported prevalence between 24-78% and 8-67% respectively. This indicates little difference in OA development between treatment options. The findings is in line with an RCT study by Frobell et al.<sup>71</sup> who reported no difference between surgically and nonsurgically treated participants at five year follow-up. This is confirmed by recent systematic reviews and meta analyses. Importantly, no RCT studies were included in these reviews.<sup>11-13</sup> Studies have shown that ACL reconstruction is not a prophylactic treatment in the development of OA,<sup>72 73</sup> which may explain the small differences between treatment options. Similarly, no new knowledge about the influence of graft type can be extracted from this review, also in line with findings from other studies.<sup>74-76</sup>

### **Prevalence of symptomatic knee OA**

Only two of the included studies reported symptomatic knee OA. The results showed that approximately half of those who were diagnosed with radiographic knee OA had symptomatic knee OA. A number of authors have highlighted the poor correlation between radiologically determined OA and pain.<sup>77 78-81</sup> Suter et al.<sup>82</sup> estimated that the lifetime risk of symptomatic knee OA after ACL and meniscal tear was 34%. Lohmander et al.<sup>83</sup> investigated female soccer players 12 years after ACL tear, and 42% were considered to have symptomatic radiographic knee OA. Jones et al.<sup>84</sup> compared participants with early and advanced structural changes in the TFJ. Their results showed that the severity of the reported pain were similar between the groups, suggesting that the degree of radiologic changes does not correspond with the severity of pain. There is no consensus of how to define symptomatic knee OA in the literature. The two studies in this review defined symptomatic OA as K&L  $\geq 2$  and reported pain. The reason for the weak correlation between radiographic findings and pain is not fully understood.<sup>80 81 85</sup> The pain in OA is thought to be a complex interaction involving tissue damage, inflammation, the peripheral and central nervous system. As the articular cartilage is avascular and aneural it cannot generate pain, but the structures within and outside the knee joint are innervated with nociceptors that can be a source of pain. In addition, psychological, social and biological factors are considered to play an important role in the source of OA pain.<sup>86</sup>

## **Risk factors for development of radiologic and symptomatic knee OA**

Only ten of the included studies had done a thorough analysis to investigate the impact of risk factors. Six of these had not taken confounding variables into consideration, which makes the results questionable. In total, four of the included studies did a multivariate regression analysis and adjusted for confounding variables. The reported risk factors are in line with other findings,<sup>10 87</sup> but does not add new insight or increase the understanding of the mechanism. Two of the included studies reported that quadriceps muscle weakness was a non-significant risk factor for knee OA development,<sup>28 29</sup> but systematic reviews have shown conflicting evidence regarding this aspect.<sup>18 88</sup> As no risk factors were found to be non-significant in more than two studies, no consistency was found among these variables.

One of the most investigated and documented risk factor is the menisci. The menisci provides stability in the femorotibial joint, distributes load, absorbs shock and lubricates the knee joint.<sup>89</sup> When damaged, the biomechanical loading increases. Medial meniscus tear can lead to reduced stability and increase OA development,<sup>9</sup> and studies have shown a strong correlation between meniscal lesions, cartilage loss and subchondral bone marrow lesions which are important factors in OA development.<sup>90</sup>

Despite the amount of studies reporting results on risk factors, our knowledge and understanding of their impact on knee OA development has not improved. As highlighted by Van Meer et al.,<sup>10</sup> few studies have done suitable analyses or taken confounding variables into consideration when investigating risk factors. A consequence of insufficiently planned studies are that the risk factors investigated are due to chance. Not adjusting for confounding variables can lead to false-positive results, as the reported findings may be a result of other underlying factors. We suggest that multivariate regression analysis should be used in future prospective cohort studies with frequent follow-ups to investigate risk factors.<sup>91</sup> Future studies should also be well-planned with a main purpose to investigate the impact of risk factors on OA development, and confounding variables should be adjusted for.

## **Risk of bias**

Overall, the mean risk of bias assessment score in the present study was 7,1 out of 12. The present study revealed small differences in the reported OA prevalence between the high- and low risk of bias studies. This does not correspond with the findings from the 2009 study,<sup>7</sup> where the low risk of bias studies reported lower OA prevalence. It should be noted that we used different checklists and therefore the results cannot be directly compared to one another. Unlike the 2009 study, we did not distinguish between study design in the risk of bias

assessment, and this may explain the small difference between the prospective and retrospective studies.

In the literature there is no consensus regarding high or low risk of bias, and evaluating studies from this perspective can be problematic.<sup>16</sup> We chose to distinguish between high and low risk of bias in line with other similar articles, with a cut-off score of  $\geq 60\%$ , which in this case was a score of  $\geq 8$ .<sup>18</sup> The risk of bias assessment was performed in order to evaluate the methodological quality of the included studies. The results are only valid for this study, and should not be directly transferred to other contexts, or interpreted as the truth.

A weakness of our risk of bias assessment is that we did not distinguish between the questions impact on the risk of bias. Lack of fulfilling the criteria for question number five, seven, nine and twelve is of greater concern for the risk of bias as these questions investigate the reporting of confounding variables, the power of the study, validity and reliability of the outcome measures, and the reliability of the radiographic readers. Our results revealed that many studies did not fulfill these criteria. As a consequence, the reported results from these studies are likely to be affected by bias, and should therefore be considered with great caution.

### **Possible explanations for reported differences in OA prevalence**

The reported prevalence of OA does still vary considerably across published studies. Possible explanations might be the different study designs, different study aim, weak methodological quality, different treatment and surgical techniques, the amount of different radiological classification systems used to diagnose OA and different study populations. The wide variety makes it difficult to compare outcomes between studies, and is an possible explanation for some of the variation reported.

### **Limitations**

This systematic review has some limitations. Only one author extracted the data from the studies. Because the studies were heterogeneous a meta-analysis was not possible. We only included studies written in English or Scandinavian languages. Not all studies had a main purpose to evaluate the OA prevalence. The methodological quality assessment has no gold standard, and should therefore be carefully interpreted. Although mail were sent to seven authors in attempt to retrieve the missing OA data, we did not establish contact with neither of them. Two of the included studies used the highest cut-off from the radiographic scoring

system to define symptomatic knee OA. We chose not to report these findings, as one cannot assume that those with the worse radiological grading automatically corresponds with pain and symptoms.

## **CONCLUSION**

At a minimum of 10 year following an ACL tear the reported radiologic prevalence of knee OA varied between 0-100%. The reported prevalence of symptomatic knee OA was 35% for the TFJ and 15% for the PFJ. Meniscal injuries is a significant risk factor for OA development. No conclusion can be drawn from non-significant risk factors based on our results. The overall methodological quality of the studies were low.

There is a need for a common, reliable and valid radiological classification system to define radiologic knee OA, as is needed for symptomatic knee OA. As symptomatic knee OA has high clinical relevance, future studies should continue to investigate this area. We suggest that future studies should be well-planned and use multivariate regression analyses when investigating risk factors.

## Reference list

1. Oiestad BE, Engebretsen L, Storheim K, et al. Knee osteoarthritis after anterior cruciate ligament injury: a systematic review. *Am J Sports Med* 2009;37(7):1434-43. doi: 10.1177/0363546509338827 [published Online First: 2009/07/02]
2. Medicine BPGLBAoSSE. Authors <http://bjsm.bmj.com/pages/authors/>: BJSM; 2018 [Available from: <http://bjsm.bmj.com/pages/authors/2018>.
3. Moses B, Orchard J, Orchard J. Systematic Review: Annual Incidence of ACL Injury and Surgery in Various Populations. *Research in Sports Medicine* 2012;20(3-4):157-79. doi: 10.1080/15438627.2012.680633
4. Sanders TL, Maradit Kremers H, Bryan AJ, et al. Incidence of Anterior Cruciate Ligament Tears and Reconstruction. *The American Journal of Sports Medicine* 2016;44(6):1502-07. doi: 10.1177/0363546516629944
5. Ytterstad K, Granan L-P, Ytterstad B, et al. Registration rate in the Norwegian Cruciate Ligament Register. *Acta Orthopaedica*, 2012, Vol83(2), p174-178 2012;83(2):174-78. doi: 10.3109/17453674.2012.678800
6. Stiebel M, Miller LE, Block JE. Post-traumatic knee osteoarthritis in the young patient: therapeutic dilemmas and emerging technologies. *Open Access Journal of Sports Medicine* 2014;5:73-9. doi: 10.2147/oajsm.S61865
7. Øiestad BE, Engebretsen L, Storheim K, et al. Knee osteoarthritis after anterior cruciate ligament injury: a systematic review. *The American journal of sports medicine* 2009;37(7):1434. doi: 10.1177/0363546509338827
8. Ajuied A, Wong F, Smith C, et al. Anterior Cruciate Ligament Injury and Radiologic Progression of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. Baltimore: Sage Publications Ltd., 2014:2242.
9. Riccardo C, Fabio C, Pietro R. Knee Osteoarthritis after Reconstruction of Isolated Anterior Cruciate Ligament Injuries: A Systematic Literature Review. *Joints* 2017;5(1):39-43. doi: 10.1055/s-0037-1601409 [published Online First: 2017/11/09]
10. van Meer BL, Meuffels DE, van Eijsden WA, et al. Which determinants predict tibiofemoral and patellofemoral osteoarthritis after anterior cruciate ligament injury? A systematic review. *British Journal of Sports Medicine* 2015;49(15):975-83. doi: 10.1136/bjsports-2013-093258
11. Chalmers PN, Mall NA, Moric M, et al. Does ACL reconstruction alter natural history?: A systematic literature review of long-term outcomes. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2014;96(4):292-300. doi: 10.2106/jbjs.1.01713 [published Online First: 2014/02/21]
12. Smith TO, Postle K, Penny F, et al. Is reconstruction the best management strategy for anterior cruciate ligament rupture? A systematic review and meta-analysis comparing anterior cruciate ligament reconstruction versus non-operative treatment. *The Knee* 2014;21(2):462-70. doi: 10.1016/j.knee.2013.10.009
13. Harris KP, Driban JB, Sitler MR, et al. Tibiofemoral Osteoarthritis After Surgical or Nonsurgical Treatment of Anterior Cruciate Ligament Rupture: A Systematic Review. *Journal of Athletic Training* 2014;52(6):6050-49.3.89. doi: 10.4085/1062-6050-49.3.89
14. Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis and rheumatism* 1986;29(8):1039-49. [published Online First: 1986/08/01]
15. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals of internal medicine* 2009;151(4):264.

16. Center of Review and Dissemination. Systematic Reviews. CRD's guidance for undertaking reviews in health care. <https://www.york.ac.uk/crd/guidance/>, 2009.
17. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *Journal of Epidemiology and Community Health* 1998;52(6):377. doi: 10.1136/jech.52.6.377
18. Culvenor AG, Ruhdorfer A, Juhl C, et al. Knee Extensor Strength and Risk of Structural, Symptomatic, and Functional Decline in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis care & research* 2017;69(5):649-58. doi: 10.1002/acr.23005
19. Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E. Data Extraction and Synthesis. *The American Journal of Nursing* 2014;114(7):49. doi: 10.1097/01.NAJ.0000451683.66447.89
20. Snilstveit B, Oliver S, Vojtkova M. Narrative approaches to systematic review and synthesis of evidence for international development policy and practice. *Journal of Development Effectiveness* 2012;4(3):409-29. doi: 10.1080/19439342.2012.710641
21. Bjornsson H, Samuelsson K, Sundemo D, et al. A Randomized Controlled Trial With Mean 16-Year Follow-up Comparing Hamstring and Patellar Tendon Autografts in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Am J Sports Med* 2016;44(9):2304-13. doi: 10.1177/0363546516646378 [published Online First: 2016/05/28]
22. Bourke HE, Gordon DJ, Salmon LJ, et al. The outcome at 15 years of endoscopic anterior cruciate ligament reconstruction using hamstring tendon autograft for 'isolated' anterior cruciate ligament rupture. *The Journal of bone and joint surgery British volume* 2012;94(5):630-7. doi: 10.1302/0301-620x.94b5.28675 [published Online First: 2012/04/25]
23. Felmet G. Implant-free press-fit fixation for bone-patellar tendon-bone ACL reconstruction: 10-year results. *Arch Orthop Trauma Surg* 2010;130(8):985-92. doi: 10.1007/s00402-010-1050-2 [published Online First: 2010/01/23]
24. Holm I, Oiestad BE, Risberg MA, et al. No difference in knee function or prevalence of osteoarthritis after reconstruction of the anterior cruciate ligament with 4-strand hamstring autograft versus patellar tendon-bone autograft: a randomized study with 10-year follow-up. *Am J Sports Med* 2010;38(3):448-54. doi: 10.1177/0363546509350301 [published Online First: 2010/01/26]
25. Janssen RP, du Mee AW, van Valkenburg J, et al. Anterior cruciate ligament reconstruction with 4-strand hamstring autograft and accelerated rehabilitation: a 10-year prospective study on clinical results, knee osteoarthritis and its predictors. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 2013;21(9):1977-88. doi: 10.1007/s00167-012-2234-9 [published Online First: 2012/10/20]
26. Johnson VL, Roe JP, Salmon LJ, et al. Does Age Influence the Risk of Incident Knee Osteoarthritis After a Traumatic Anterior Cruciate Ligament Injury? *Am J Sports Med* 2016;44(9):2399-405. doi: 10.1177/0363546516648318 [published Online First: 2016/06/09]
27. Leys T, Salmon L, Waller A, et al. Clinical results and risk factors for reinjury 15 years after anterior cruciate ligament reconstruction: a prospective study of hamstring and patellar tendon grafts. *Am J Sports Med* 2012;40(3):595-605. doi: 10.1177/0363546511430375 [published Online First: 2011/12/21]
28. Oiestad BE, Holm I, Gunderson R, et al. Quadriceps muscle weakness after anterior cruciate ligament reconstruction: a risk factor for knee osteoarthritis? *Arthritis care & research* 2010;62(12):1706-14. doi: 10.1002/acr.20299 [published Online First: 2010/07/28]



29. Oiestad BE, Holm I, Engebretsen L, et al. The prevalence of patellofemoral osteoarthritis 12 years after anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 2013;21(4):942-9. doi: 10.1007/s00167-012-2161-9 [published Online First: 2012/08/18]
30. Pernin J, Verdonk P, Si Selmi TA, et al. Long-term follow-up of 24.5 years after intra-articular anterior cruciate ligament reconstruction with lateral extra-articular augmentation. *Am J Sports Med* 2010;38(6):1094-102. doi: 10.1177/0363546509361018 [published Online First: 2010/03/23]
31. Sajovic M, Strahovnik A, Dernovsek MZ, et al. Quality of life and clinical outcome comparison of semitendinosus and gracilis tendon versus patellar tendon autografts for anterior cruciate ligament reconstruction: an 11-year follow-up of a randomized controlled trial. *Am J Sports Med* 2011;39(10):2161-9. doi: 10.1177/0363546511411702 [published Online First: 2011/06/30]
32. Shelbourne KD, Urch SE, Gray T, et al. Loss of normal knee motion after anterior cruciate ligament reconstruction is associated with radiographic arthritic changes after surgery. *Am J Sports Med* 2012;40(1):108-13. doi: 10.1177/0363546511423639 [published Online First: 2011/10/13]
33. Sward P, Friden T, Boegard T, et al. Association between varus alignment and post-traumatic osteoarthritis after anterior cruciate ligament injury. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 2013;21(9):2040-7. doi: 10.1007/s00167-013-2550-8 [published Online First: 2013/06/08]
34. Thompson SM, Salmon LJ, Waller A, et al. Twenty-Year Outcome of a Longitudinal Prospective Evaluation of Isolated Endoscopic Anterior Cruciate Ligament Reconstruction With Patellar Tendon or Hamstring Autograft. *Am J Sports Med* 2016;44(12):3083-94. doi: 10.1177/0363546516658041 [published Online First: 2016/08/06]
35. Tsoukas D, Fotopoulos V, Basdekis G, et al. No difference in osteoarthritis after surgical and non-surgical treatment of ACL-injured knees after 10 years. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 2016;24(9):2953-9. doi: 10.1007/s00167-015-3593-9 [published Online First: 2015/04/10]
36. Ventura A, Terzaghi C, Legnani C, et al. Synthetic grafts for anterior cruciate ligament rupture: 19-year outcome study. *Knee* 2010;17(2):108-13. doi: 10.1016/j.knee.2009.07.013 [published Online First: 2009/09/02]
37. Webster KE, Feller JA, Hartnett N, et al. Comparison of Patellar Tendon and Hamstring Tendon Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A 15-Year Follow-up of a Randomized Controlled Trial. *Am J Sports Med* 2016;44(1):83-90. doi: 10.1177/0363546515611886 [published Online First: 2015/11/19]
38. Neuman P, Kostogiannis I, Fridén T, et al. Patellofemoral osteoarthritis 15 years after anterior cruciate ligament injury – a prospective cohort study. *Osteoarthritis and Cartilage* 2009;17(3):284-90. doi: 10.1016/j.joca.2008.07.005
39. Ahn JH, Kim JG, Wang JH, et al. Long-term results of anterior cruciate ligament reconstruction using bone-patellar tendon-bone: an analysis of the factors affecting the development of osteoarthritis. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association* 2012;28(8):1114-23. doi: 10.1016/j.arthro.2011.12.019 [published Online First: 2012/03/17]
40. Gerhard P, Bolt R, Duck K, et al. Long-term results of arthroscopically assisted anatomical single-bundle anterior cruciate ligament reconstruction using patellar tendon autograft: are there any predictors for the development of osteoarthritis? *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*

- 2013;21(4):957-64. doi: 10.1007/s00167-012-2001-y [published Online First: 2012/04/11]
41. Hoffelner T, Resch H, Moroder P, et al. No increased occurrence of osteoarthritis after anterior cruciate ligament reconstruction after isolated anterior cruciate ligament injury in athletes. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association* 2012;28(4):517-25. doi: 10.1016/j.arthro.2011.09.014 [published Online First: 2012/01/24]
  42. Inderhaug E, Strand T, Fischer-Bredenbeck C, et al. Long-term results after reconstruction of the ACL with hamstrings autograft and transtibial femoral drilling. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 2013;21(9):2004-10. doi: 10.1007/s00167-012-2330-x [published Online First: 2012/12/12]
  43. Meuffels DE, Favejee MM, Vissers MM, et al. Ten year follow-up study comparing conservative versus operative treatment of anterior cruciate ligament ruptures. A matched-pair analysis of high level athletes. *Br J Sports Med* 2009;43(5):347-51. doi: 10.1136/bjism.2008.049403 [published Online First: 2008/07/08]
  44. Murray JRD, Lindh AM, Hogan NA, et al. Does Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Lead to Degenerative Disease?: Thirteen-Year Results After Bone-Patellar Tendon-Bone Autograft. *The American Journal of Sports Medicine* 2012;40(2):404-13. doi: 10.1177/0363546511428580
  45. Ruffilli A, Buda R, Pagliuzzi G, et al. Over-the-Top Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Using Single- or Double-Strand Hamstrings Autograft. *Orthopedics* 2015;38(7):e635-43. doi: 10.3928/01477447-20150701-64 [published Online First: 2015/07/18]
  46. Streich NA, Reichenbacher S, Barié A, et al. Long-term outcome of anterior cruciate ligament reconstruction with an autologous four-strand semitendinosus tendon autograft. *International orthopaedics* 2013;37(2):279-84. doi: 10.1007/s00264-012-1757-5
  47. Struewer J, Frangen TM, Ishaque B, et al. Knee function and prevalence of osteoarthritis after isolated anterior cruciate ligament reconstruction using bone-patellar tendon-bone graft: long-term follow-up. *International orthopaedics* 2012;36(1):171-7. doi: 10.1007/s00264-011-1345-0 [published Online First: 2011/09/08]
  48. Struewer J, Ziring E, Frangen TM, et al. Clinical outcome and prevalence of osteoarthritis after isolated anterior cruciate ligament reconstruction using hamstring graft: follow-up after two and ten years. *International orthopaedics* 2013;37(2):271-7. doi: 10.1007/s00264-012-1653-z [published Online First: 2012/09/04]
  49. Sutherland AG, Cooper K, Alexander LA, et al. The long-term functional and radiological outcome after open reconstruction of the anterior cruciate ligament. *The Journal of bone and joint surgery British volume* 2010;92(8):1096-9. doi: 10.1302/0301-620x.92b8.24315 [published Online First: 2010/08/03]
  50. Tengman E, Brax Olofsson L, Nilsson KG, et al. Anterior cruciate ligament injury after more than 20 years: I. Physical activity level and knee function. *Scand J Med Sci Sports* 2014;24(6):e491-500. doi: 10.1111/sms.12212 [published Online First: 2014/03/29]
  51. Tiefenboeck TM, Thurmaier E, Tiefenboeck MM, et al. Clinical and functional outcome after anterior cruciate ligament reconstruction using the LARS system at a minimum follow-up of 10 years. *Knee* 2015;22(6):565-8. doi: 10.1016/j.knee.2015.06.003 [published Online First: 2015/07/01]
  52. Widuchowski W, Widuchowski J, Koczy B, et al. Untreated asymptomatic deep cartilage lesions associated with anterior cruciate ligament injury: results at 10- and 15-year

- follow-up. *Am J Sports Med* 2009;37(4):688-92. doi: 10.1177/0363546508328104 [published Online First: 2009/02/06]
53. Widuchowski W, Widuchowska M, Koczy B, et al. Femoral press-fit fixation in ACL reconstruction using bone-patellar tendon-bone autograft: results at 15 years follow-up. *BMC Musculoskelet Disord* 2012;13:115. doi: 10.1186/1471-2474-13-115 [published Online First: 2012/06/29]
  54. Marcacci M, Zaffagnini S, Giordano G, et al. Anterior cruciate ligament reconstruction associated with extra-articular tenodesis: A prospective clinical and radiographic evaluation with 10- to 13-year follow-up. *Am J Sports Med* 2009;37(4):707-14. doi: 10.1177/0363546508328114 [published Online First: 2009/02/06]
  55. Streich NA, Zimmermann D, Bode G, et al. Reconstructive versus non-reconstructive treatment of anterior cruciate ligament insufficiency. A retrospective matched-pair long-term follow-up. *International orthopaedics* 2011;35(4):607-13. doi: 10.1007/s00264-010-1174-6 [published Online First: 2010/12/04]
  56. Mihelic R, Jurdana H, Jotanovic Z, et al. Long-term results of anterior cruciate ligament reconstruction: a comparison with non-operative treatment with a follow-up of 17-20 years. *International orthopaedics* 2011;35(7):1093-7. doi: 10.1007/s00264-011-1206-x [published Online First: 2011/02/03]
  57. Barenius B, Ponzer S, Shalabi A, et al. Increased risk of osteoarthritis after anterior cruciate ligament reconstruction: a 14-year follow-up study of a randomized controlled trial. *Am J Sports Med* 2014;42(5):1049-57. doi: 10.1177/0363546514526139 [published Online First: 2014/03/20]
  58. Leiter JR, Gourlay R, McRae S, et al. Long-term follow-up of ACL reconstruction with hamstring autograft. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 2014;22(5):1061-9. doi: 10.1007/s00167-013-2466-3 [published Online First: 2013/04/19]
  59. Huetink K, Nelissen RG, Watt I, et al. Localized development of knee osteoarthritis can be predicted from MR imaging findings a decade earlier. *Radiology* 2010;256(2):536-46. doi: 10.1148/radiol.10090683 [published Online First: 2010/07/01]
  60. Huetink K, Stoel BC, Watt I, et al. Identification of factors associated with the development of knee osteoarthritis in a young to middle-aged cohort of patients with knee complaints. *Clinical rheumatology* 2015;34(10):1769-79. doi: 10.1007/s10067-014-2774-0 [published Online First: 2014/09/13]
  61. Neuman P, Englund M, Kostogiannis I, et al. Prevalence of Tibiofemoral Osteoarthritis 15 Years After Nonoperative Treatment of Anterior Cruciate Ligament Injury; A Prospective Cohort Study.(Clinical report). *The American Journal of Sports Medicine* 2008;36(9):1717.
  62. Lohmander LS, Englund PM, Dahl LL, et al. The Long-term Consequence of Anterior Cruciate Ligament and Meniscus Injuries, 2007:1756-69.
  63. Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Annals of the rheumatic diseases* 2014;73(7):1323-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204763 [published Online First: 2014/02/21]
  64. Arockiaraj J, Korula RJ, Oommen AT, et al. Proprioceptive changes in the contralateral knee joint following anterior cruciate injury. *The bone & joint journal* 2013;95-B(2):188. doi: 10.1302/0301-620X.95B2.30566
  65. Hofbauer M, Thorhauer ED, Abebe E, et al. Altered Tibiofemoral Kinematics in the Affected Knee and Compensatory Changes in the Contralateral Knee After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *The American Journal of Sports Medicine* 2014;42(11):2715-21. doi: 10.1177/0363546514549444

66. Hart JM, Ko J-WK, Konold T, et al. Sagittal plane knee joint moments following anterior cruciate ligament injury and reconstruction: A systematic review. *Clinical Biomechanics* 2010;25(4):277-83. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2009.12.004
67. Fernández-Moreno M, Rego I, Carreira-García V, et al. Genetics in Osteoarthritis. *Current Genomics* 2008;9(8):542-7. doi: 10.2174/138920208786847953
68. Yucesoy B, Charles LE, Baker B, et al. Occupational and genetic risk factors for osteoarthritis: A review. *Work (Reading, Mass)* 2015;50(2):261-73. doi: 10.3233/wor-131739
69. Hart HF, Stefanik JJ, Wyndow N, et al. The prevalence of radiographic and MRI-defined patellofemoral osteoarthritis and structural pathology: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2017;51(16):1195-208. doi: 10.1136/bjsports-2017-097515 [published Online First: 2017/05/01]
70. Culvenor AG, Cook JL, Collins NJ, et al. Is patellofemoral joint osteoarthritis an under-recognised outcome of anterior cruciate ligament reconstruction? A narrative literature review. *Br J Sports Med* 2013;47(2):66-70. doi: 10.1136/bjsports-2012-091490 [published Online First: 2012/10/06]
71. Frobell RB, Roos HP, Roos EM, et al. Treatment for acute anterior cruciate ligament tear: five year outcome of randomised trial. *British Journal of Sports Medicine* 2015;49(10):700. doi: 10.1136/bjsports-2014-f232rep
72. Luc B, Gribble PA, Pietrosimone BG. Osteoarthritis prevalence following anterior cruciate ligament reconstruction: a systematic review and numbers-needed-to-treat analysis.(Report). 2014;49(6):806. doi: 10.4085/1062-6050-49.3.35
73. Paschos NK. Anterior cruciate ligament reconstruction and knee osteoarthritis. *World Journal of Orthopedics* 2017;8(3):212-7. doi: 10.5312/wjo.v8.i3.212
74. Xie X, Xiao Z, Li Q, et al. Increased incidence of osteoarthritis of knee joint after ACL reconstruction with bone–patellar tendon–bone autografts than hamstring autografts: a meta-analysis of 1,443 patients at a minimum of 5 years. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology* 2015;25(1):149-59. doi: 10.1007/s00590-014-1459-3
75. Poehling-Monaghan KL, Salem H, Ross KE, et al. Long-Term Outcomes in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Systematic Review of Patellar Tendon Versus Hamstring Autografts. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine* 2017;5(6) doi: 10.1177/2325967117709735
76. Magnussen RA, Carey JL, Spindler KP. Does autograft choice determine intermediate-term outcome of ACL reconstruction? *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 2011;19(3):462-72. doi: 10.1007/s00167-010-1277-z [published Online First: 2010/10/19]
77. Gwilym SE, Pollard TC, Carr AJ. Understanding pain in osteoarthritis. *The Journal of bone and joint surgery British volume* 2008;90(3):280-7. doi: 10.1302/0301-620x.90b3.20167 [published Online First: 2008/03/04]
78. Schiphof D, de Klerk BM, Kerkhof H, et al. Impact of different descriptions of the Kellgren and Lawrence classification criteria on the diagnosis of knee osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2011;70(8):1422. doi: 10.1136/ard.2010.147520
79. Schiphof D, de Klerk BM, Koes BW, et al. Good reliability, questionable validity of 25 different classification criteria of knee osteoarthritis: a systematic appraisal. *Journal of Clinical Epidemiology* 2008;61(12):1205-15.e2. doi: 10.1016/j.jclinepi.2008.04.003
80. Hunter DJ, McDougall JJ, Keefe FJ. The symptoms of OA and the genesis of pain. *Rheumatic diseases clinics of North America* 2008;34(3):623-43. doi: 10.1016/j.rdc.2008.05.004

81. Bedson J, Croft PR. The discordance between clinical and radiographic knee osteoarthritis: A systematic search and summary of the literature. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2008;9:116-16. doi: 10.1186/1471-2474-9-116
82. Suter LG, Smith SR, Katz JN, et al. Projecting Lifetime Risk of Symptomatic Knee Osteoarthritis and Total Knee Replacement in Individuals Sustaining a Complete Anterior Cruciate Ligament Tear in Early Adulthood. *Arthritis care & research* 2017;69(2):201-08. doi: 10.1002/acr.22940 [published Online First: 2016/05/24]
83. Lohmander LS, Ostenberg A, Englund M, et al. High prevalence of knee osteoarthritis, pain, and functional limitations in female soccer players twelve years after anterior cruciate ligament injury. *Arthritis and rheumatism* 2004;50(10):3145-52. doi: 10.1002/art.20589 [published Online First: 2004/10/12]
84. Jones L, Bottomley N, Harris K, et al. The clinical symptom profile of early radiographic knee arthritis: a pain and function comparison with advanced disease. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy* 2016;24(1):161-68. doi: 10.1007/s00167-014-3356-z
85. Adae OA, George Guntur AP. Osteoarthritis in Young, Active, and Athletic Individuals. *Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders* 2014;2014(7) doi: 10.4137/CMAMD.S14386
86. Salaffi F, Ciapetti A, Carotti M. The sources of pain in osteoarthritis: a pathophysiological review. *Reumatismo* 2014;66(1):57-71. doi: 10.4081/reumatismo.2014.766 [published Online First: 2014/06/19]
87. Heidari B. Knee osteoarthritis prevalence, risk factors, pathogenesis and features: Part I. *Caspian Journal of Internal Medicine* 2011;2(2):205-12.
88. Oiestad BE, Juhl CB, Eitzen I, et al. Knee extensor muscle weakness is a risk factor for development of knee osteoarthritis. A systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage* 2015;23(2):171-77. doi: 10.1016/j.joca.2014.10.008
89. Fox AJS, Bedi A, Rodeo SA. The Basic Science of Human Knee Menisci: Structure, Composition, and Function. *Sports Health* 2012;4(4):340-51. doi: 10.1177/1941738111429419
90. Englund M. The Role Of The Meniscus In Osteoarthritis Pathogenesis, 2010:3-4.
91. Bahr R, Holme I. Risk factors for sports injuries — a methodological approach. *British Journal of Sports Medicine* 2003;37(5):384. doi: 10.1136/bjsm.37.5.384