

Эффективность и безопасность пероральной формы стронция ранелата при лечении остеоартроза коленного сустава: обоснование и дизайн рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования

Сайрус Купер¹, Жан-Ив Регинстер², Роланд Шапурлат³, Клаус Христиансен⁴, Гарри Дженант⁵, Николас Беллами⁶, Уильям Бенсен⁷, Федерико Наварро⁸, Янош Бадурски⁹, Евгений Насонов¹⁰, Ксавье Шевалье¹¹, Филип Н. Сэмбрук¹²

¹Совет по медицинскому исследованию, Отдел эпидемиологии жизненного цикла Саутгемптонского университета и Отдел биомедицинских исследований костно-мышечной системы Оксфордского университета, Великобритания; ²Отдел эпидемиологии общественного здоровья и экономики здравоохранения Льежского университета, Льеж, Бельгия; ³Служба ревматологии и костной патологии при больнице Эдуарда Хэрриота, Лион, Франция; ⁴CCBR, Synarc, Баллеруп, Дания; ⁵Кафедра медицины, эпидемиологии и ортопедической медицины Калифорнийского университета в Сан-Франциско, штат Калифорния, США; ⁶CONROD, Квинслендский университет, Херстон, штат Квинсленд, Австралия; ⁷Университет МакМастера в Гамильтоне, провинция Онтарио, Канада; ⁸Университетская больница Девы Макарены, Севилья, Испания; ⁹Центр остеоартроза и остеоартроза, Бялысток, Польша; ¹⁰ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Российская Федерация; ¹¹Служба ревматологии при Больнице Анри Мондора в Кретей, Франция; ¹²Институт по исследованию костей и суставов, Королевская больница Святого Леонарда на Северном Берегу, Новый Южный Уэльс, Австралия

Контакты: Cyrus Cooper MA DM FRCP FMedSci, Professor of Rheumatology and Director, MRC Lifecourse Epidemiology Unit, University of Southampton, Southampton General Hospital, Southampton SO16 6YD, UK. Tel: +44 (0)23 8076 4032; Fax: +44 (0)23 8070 4021; cc@mrc.soton.ac.uk

Поступила: 7 декабря 2011 г.; опубликовано в сети: 17 января 2012 г. Цитировано в: *Curr Med Res Opin* 2012; 28:1–9

Цель. Препарат для лечения остеопороза (ОП) стронция ранелат разобщает процессы ремоделирования костной ткани. Он подавляет резорбцию субхондральной кости и стимулирует синтез хрящевого матрикса *in vitro*. В отчетах о поисковых исследованиях по ОП сообщается о том, что стронция ранелат снижает уровень биомаркеров распада хряща, а также замедляет прогрессирование и уменьшает выраженность клинических симптомов остеоартроза (ОА) позвоночника. Это свидетельствует о влиянии препарата на структуру тканей при ОА и о его симптом-модифицирующей активности. В настоящей статье приводится обоснование и описывается дизайн рандомизированного исследования, в котором оцениваются эффективность и безопасность стронция ранелата при ОА коленного сустава.

Дизайн исследования, методы и результаты. В настоящее двойное слепое плацебоконтролируемое исследование (с участием 98 центров в 18 странах) включены мужчины и женщины белой расы в возрасте 50 лет и старше, получающие амбулаторное лечение по поводу первичного ОА коленного сустава в тиббиофemorальном отделе (стадии 2 и 3 по классификации Kellgren и Lawtence) с шириной суставной щели (ШСЩ) от 2,5 до 5 мм и болями в колене в течение большинства дней за предыдущий месяц (интенсивность ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале). Пациенты будут рандомизированы на три группы (получающие стронция ранелат 1 или 2 г в сутки либо плацебо). Наблюдение в динамике будет проводиться в течение 3 лет. Основным оцениваемым показателем является изменение ШСЩ на рентгенограмме на фоне приема стронция ранелата 1 и 2 г и плацебо по сравнению с исходной шириной. Основным клиническим вторичным показателем является оценка по шкале WOMAC (Western Ontario and MacMasters Universities Osteoarthritis Index – индекс остеоартроза университетов Западного Онтарио и МакМастера) для коленного сустава. Безопасность лечения оценивается во время каждого посещения. Установлено, что для определения статистической значимости с мощностью $>90\%$ ($0,2 \text{ мм} \pm 10\%$ разницы между группами в изменении ШСЩ за 3 года) необходимо обследовать 1600 пациентов. Набор пациентов был начат в апреле 2006 г. Результаты исследования ожидаются весной 2012 г.

Регистрация клинического исследования. Исследование зарегистрировано на сайте www.controlledtrials.com (№ ISRCTN41323372).

Выводы. Настоящее рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование позволит установить возможности улучшения структуры и уменьшения симптомов на фоне применения стронция ранелата у больных с ОА коленного сустава.

Ключевые слова: базисные противовоспалительные препараты, ширина суставной щели, остеоартроз коленного сустава, рентгенограмма колена, рандомизированное клиническое исследование, стронция ранелат, структурно-модифицирующее лечение.

Для ссылки: Купер С, Регинстер Ж-И, Шапурлат Р и др. Эффективность и безопасность пероральной формы стронция ранелата при лечении остеоартроза коленного сустава: обоснование и дизайн рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(5):481–94.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1538>

Введение

Остеоартроз (ОА) приводит к появлению боли и скованности в суставах и служит важной причиной нетрудоспособности и социальной изоляции. Он поражает примерно 10% населения в странах Запада [1]. Как и все возрастные заболевания, ОА чаще развивается у лиц пожилого возраста. Примерно 40% населения старше 65 лет страдает ОА коленного или тазобедренного сустава [1, 2]. Ожидается, что в дальнейшем число больных будет расти, что приведет к увеличению доли нетрудоспособного населения. Решение этой проблемы имеет первостепенное значение для общественного здравоохранения.

В настоящее время основные методы лечения ОА направлены на уменьшение вы-

раженности симптомов заболевания [3]. Немедикаментозные вмешательства, такие как физиотерапия, снижение массы тела и физическая нагрузка, приводят к некоторому уменьшению боли. Медикаментозные методы включают применение парацетамола, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), внутрисуставное введение глюкокортикоидов или гиалуроновой кислоты, глюкозамина сульфата и хондроитинсульфата. Большинство из этих препаратов эффективно уменьшают выраженность симптомов, однако терапевтический арсенал средств, влияющих на прогрессирование заболевания, остается очень скудным. Несмотря на проведение исследований с многообещающими препаратами, в настоящее время все еще сохраняется необходимость в эффек-

тивном средстве, обладающем структурно- и симптом-модифицирующей активностью, – DMOAD (disease-modifying osteoarthritis drug – препарате, модифицирующем течение ОА) [3–9]. Это очень важно, поскольку по мере прогрессирования заболевания симптом-модифицирующих препаратов становится недостаточно, и единственным способом лечения остается протезирование сустава, которое является как дорогостоящим, так и инвазивным методом.

Очевидно, что имеется острая необходимость в появлении новых методов лечения ОА, особенно обладающих структурно-модифицирующей активностью. В настоящей статье приводится обоснование и описывается дизайн крупномасштабного многоцентрового международного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования по применению стронция ранелата у больных ОА коленного сустава.

Обоснование

ОА долгое время считался заболеванием, при котором дегенеративные изменения касаются только хрящевой ткани. Однако недавно было обнаружено, что патологический процесс затрагивает все структуры сустава, особенно субхондральную костную пластинку [10]. Тем не менее остается неизвестным, является ли триггерным фактором, лежащим в основе заболевания, повреждение хряща, субхондральной кости или обеих структур. Несомненно, повреждение субхондральной костной пластинки играет большую роль как в патогенезе ОА, так и в развитии болевого синдрома (например, при болезненных микропереломах субхондральной костной пластинки) [10, 11].

Разработка метода лечения, влияющего на ремоделирование кости, особенно на активность остеобластов, остеокластов и остеоцитов одновременно, может иметь большое значение для лечения ОА. Стронция ранелат представляет собой препарат для лечения остеопороза (ОП), механизм действия которого заключается в разобщении процессов ремоделирования кости за счет стимуляции образования костной ткани и подавления ее резорбции [12]. Результаты доклинических исследований свидетельствуют о том, что стронция ранелат усиливает репликацию преостеобластов и стимулирует дифференцировку остеобластов, что приводит к повышению активности процессов костеобразования. Влияние стронция ранелата на ремоделирование кости связывают с активацией кальций-чувствительных рецепторов [13, 14], которые экспрессируются остеокластами, остеобластами и остеоцитами, а также хондроцитами [15]. Его антирезорбтивное действие проявляется посредством влияния на систему «рецептор активатора ядерного фактора каппа В (RANK)/RANK-лиганд/остеопротегерин», которая играет основную роль в образовании остеокластов [13, 16, 17].

Испытания стронция ранелата проводились более чем у 6500 пациентов с постменопаузальным ОП в двух крупных рандомизированных клинических исследованиях III фазы: SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention – лечение ОП позвоночника) и TROPOS (лечение ОП периферического скелета). В этих исследованиях, по данным ретроспективного анализа, проведенного среди пациентов с высоким риском развития переломов, применение стронция ранелата приводило к сни-

жению относительного риска развития позвоночных и внепозвоночных переломов, включая перелом бедренной кости [18, 19].

Действие стронция ранелата на субхондральную кость у человека изучалось *in vitro* в исследовании, в котором сравнивались участки нормальной кости и кости больного ОП. Стронция ранелат подавлял резорбцию субхондральной костной пластинки путем снижения активности матриксных металлопротеиназ, остеопротегерина и RANK-лиганда, секретируемых костными клетками, в частности остеобластами [20]. Эти клетки являются основными регуляторами костной резорбции, и результаты исследования свидетельствуют о положительном влиянии стронция ранелата на патофизиологические процессы при ОА. Кроме воздействия на ремоделирование субхондральной кости, стронция ранелат (по данным доклинических исследований) может оказывать непосредственное влияние на хрящ путем восстановления баланса между процессами анаболизма и катаболизма, дисбаланс которых наблюдается при ОА [21]. Стронция ранелат стимулирует синтез хрящевого матрикса *in vitro* хондроцитами, взятыми у здоровых людей и больных ОА [21]. Согласно наблюдениям, это происходит за счет стимуляции синтеза протеогликанов (содержание которых снижено при ОА) без влияния на разрушение хряща. Все вместе эти результаты свидетельствуют о положительном эффекте стронция ранелата на патофизиологические процессы при ОА.

Возможная эффективность стронция ранелата у больных ОА изучалась в ретроспективном анализе исследований III фазы, посвященных ОП. Так, анализ в исследовании TROPOS, в который были включены 2617 пациентов, был выполнен для оценки влияния препарата на состояние хряща по результатам анализов мочи, бравшихся во время каждого посещения в течение 3 лет. Все участники страдали остеопорозом, а у 22% (565 больных) в начале исследования имелись симптомы ОА. Применение стронция ранелата сопровождалось снижением уровня биомаркеров разрушения хрящевой ткани в моче у 15–20% пациентов (неоэпитопа С-телопептида коллагена II типа [СТХ-II]); $p < 0,0001$ по сравнению с плацебо (ПЛ) [22]. Этот эффект был зарегистрирован через 3 мес и сохранялся более 3 лет [23]. Он также не зависел от наличия ОА в начале исследования.

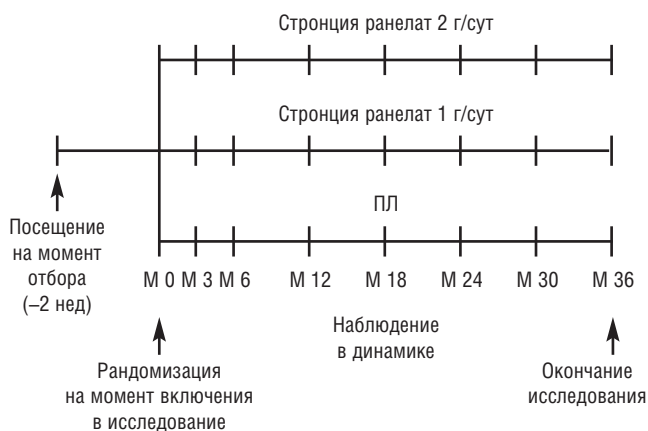
Целью другого ретроспективного анализа была оценка клинического эффекта стронция ранелата на прогрессирование ОА позвоночника. В этом анализе были объединены 1105 больных из исследований SOTI и TROPOS, страдавших ОП и сопутствующим ОА позвоночника, подтвержденным рентгенологически, у которых имелись результаты рентгенографии поясничного отдела позвоночника в начале исследования и через 3 года лечения [24]. Оценка остеоартроза по шкале Лейна [25] проводилась для каждого межпозвоночного пространства. При этом учитывали наличие остеофитов, сужений пространств между дисками и склероз межпозвоночных пространств. Лечение стронция ранелатом в течение 3 лет приводило к снижению общей оценки по шкале Лейна на 42% ($p = 0,0005$ по сравнению с ПЛ) и снижению оценки сужения пространства между дисками на 33% ($p = 0,03$, по сравнению с ПЛ). Отмечено также увеличение количества больных без боли в спине на 34% ($p = 0,03$ по сравнению с ПЛ) [24].

Однако эти многообещающие результаты были получены у больных с ОП и не могут быть применены непосредственно к пациентам с ОА, не страдающим ОП.

Тем не менее они позволяют предположить, что стронция ранелат может замедлить прогрессирование ОА за счет структурно-модифицирующего действия на процесс разрушения хряща и субхондральной кости, а также уменьшить выраженность болевого синдрома. Таким образом, целью рандомизированного клинического исследования, которое описывается в настоящей статье, является оценка преимуществ стронция ранелата (1 и 2 г в сутки), по сравнению с ПЛ, для замедления деградации хряща в течение 3 лет у мужчин и женщин с ОА коленного сустава.

Дизайн исследования

В международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование III фазы были включены три параллельные группы (стронция ранелат 1 г/сут, 2 г/сут и ПЛ). В исследовании принимают участие 98 медицинских центров из 18 стран (Австралия, Австрия, Бельгия, Канада, Чешская Республика, Дания, Эстония, Франция, Германия, Италия, Нидерланды, Литва, Польша, Португалия, Румыния, Россия, Испания и Великобритания). Дизайн исследования представлен на рисунке, а основные критерии отбора и включения в исследование описаны в табл. 1. Вкратце: для участия в исследовании отбираются ходячие мужчины и женщины белой расы в возрасте 50 лет и старше, страдающие первичным ОА коленного сустава согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR). Эти критерии включают боль в течение большинства дней за предыдущий месяц (минимум половину месяца) с оценкой интенсивности ≥ 40 мм по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Критериями включения являются наличие на момент начала исследования рентгенографических стадий 2 и 3 по классификации Kellgren и Lawrence, ширина суставной щели (ШСЩ) от 2,5 до 5 мм и преимущественное поражение медиального отдела коленного сустава. Коленный сустав, по которому будет проводиться оценка, определяется исследователем в момент отбора. Если оба коленных сустава соответствуют критериям включения, то оценка будет проводиться по суставу с более выраженным болевым синдромом (т. е. с наиболее высокой оценкой по ВАШ). Если интенсив-



Дизайн исследования. М – месяц

Таблица 1 Основные критерии отбора, включения и исключения

Критерии отбора

- Мужчины и женщины белой расы
- Возраст ≥ 50 лет
- Возможность передвигаться без посторонней помощи
- Первичный ОА коленного сустава согласно критериям ACR (боль в коленном суставе в течение большинства дней за предыдущий месяц с интенсивностью ≥ 40 мм по 100-миллиметровой ВАШ), а также наличие хотя бы одного из шести критериев: возраст 50 лет или старше; длительность скованности >30 мин; крепитация; болезненность в костях; наличие костных разрастаний; отсутствие местного повышения температуры
- Письменное информированное согласие

Не соответствовали критериям отбора больные с:

- установленным протезом коленного сустава или его планируемой установкой в течение последующего года;
- недавно (<1 года) выполненным протезированием тазобедренного сустава, плохой приживаемостью протеза тазобедренного сустава или планируемым протезированием тазобедренного сустава в течение последующего года;
- перенесенной остеотомией нижней конечности;
- перенесенной операцией на оцениваемом коленном суставе (включая артроскопию) в течение года до отбора;
- ОА тазобедренного сустава с клиническими проявлениями;
- любыми внутрисуставными инъекциями в коленный сустав в течение предыдущих 3 мес (6 мес для гиалуроновой кислоты);
- вторичным ОА коленного сустава: посттравматическим (развившимся после тяжелой травмы, сопровождающимся клиническими проявлениями и зарегистрированным документально), внутрисуставным переломом, клинически значимыми деформациями нижних конечностей (варусной или вальгусной), инфекционным артритом, воспалительным заболеванием сустава, подагрой, выраженным хондрокальцинозом (псевдоподагрой), болезнью Педжета, охронозом, акромегалией, гемохроматозом, болезнью Вильсона, первичным остеохондроматозом, остеонекрозом, гемофилией;
- наличием в анамнезе венозной тромбоземболии (включая тромбоземболию ветвей легочной артерии) или высоким риском венозной тромбоземболии;
- прогрессирующим серьезным заболеванием (угрожающим жизни заболеванием сердечно-сосудистой системы, онкологическими заболеваниями крови, включая миелому, рак с риском метастазирования в кости, другими онкологическими заболеваниями в течение предыдущих 5 лет, за исключением базалиомы и полностью удаленной плоскоклеточной карциномы);
- злоупотреблением алкоголем в анамнезе (≥ 160 г в сутки);
- тяжелой почечной недостаточностью (клиренсом креатинина <30 мл/мин по формуле Кокрофта);
- носительством ВИЧ, вирусов гепатитов В или С;
- необъяснимой выраженной потерей массы тела ($>10\%$ в течение предыдущего года);
- возможным эффектом предыдущего лечения на метаболизм хряща или кости: перорального или внутривенного применения бисфосфонатов <1 года до отбора, терипаратида или ралоксифена <7 дней до отбора, диацереина, глюкозамин (сульфата или других форм ≥ 1500 мг в сутки), хондроитинсульфата, неомыляемых соединений авокадо и сои <3 мес до отбора, внутрисуставным введением гиалуроновой кислоты <6 мес до отбора, а также применением препаратов, подавляющих активность матриксных металлопротеиназ (например, тетрациклина и его структурных аналогов) <3 мес до отбора;
- приемом глюкокортикоидов (пероральных, ингаляционных >1500 мг в сутки или внутрисуставных <3 мес до отбора)

Критерии включения

- ОА с рентгенографическими стадиями 2 и 3 по классификации Kellgren и Lawrence;
- ШСЩ от 2,5 до 5 мм

Критерии исключения

- Преимущественное поражение латерального отдела коленного сустава

ность боли на момент отбора одинакова в обоих суставах, то выбирается сустав с более высокой стадией по классификации Kellgren и Lawtence и/или более узкой суставной щелью. Если оба коленных сустава одинаково болезненны и имеют одинаковую стадию по классификации Kellgren и Lawtence, тогда коленный сустав выбирается по усмотрению исследователя.

Протокол исследования и другие документы, имеющие отношение к информированному согласию и информации об исследователях, были рассмотрены независимыми этическими комитетами в странах-участницах, а также исследователями, координаторами и спонсорами в соответствии с требованиями местного законодательства. Письменное информированное согласие берется у всех участников. Исследование проводится в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации (1964 г. и последующих пересмотров). Исследование зарегистрировано в базе данных текущих контролируемых исследований (www.controlled-trials.com; № ISRCTN41323372).

Лечение, наблюдение в динамике и обследование

На момент включения в исследование пациентам даются инструкции о том, что в течение всего исследования они должны принимать одно саше (стронция ранелата 2 г/сут, 1 г/сут или ПЛ) один раз в сутки перед сном (порошок предварительно развести в 0,5 мл воды), предпочтительно через 2 ч после еды. Распределение по группам производится равномерно с помощью интерактивной системы с голосовым ответом, со стратификацией по медицинскому центру и по полу. Пациентам и исследователям не изве-

стен характер распределения по группам. Исследуемые препараты выглядят одинаково (имеют одинаковую упаковку, маркировку и внешний вид гранул). В течение всего периода исследования запрещается прием препаратов, оказывающих действие на метаболизм хряща или кости (см. табл. 1), а также глюкокортикоидов. Допускается применение физиотерапии, реабилитационной терапии и альтернативных методов, так же как и использование анальгетиков и НПВП для облегчения боли при необходимости. Тем не менее прием любого обезболивающего препарата прекращается минимум за пять периодов полувыведения перед следующим посещением в целях адекватной оценки симптомов.

Критерии отбора и включения, данные анамнеза, сопутствующее лечение или процедуры, основные показатели жизнедеятельности оцениваются на момент отбора и/или включения (M0). Участники приходят для обследования в динамике через 3 и 6 мес (M3 и M6) и далее через каждые 6 мес вплоть до 3 лет (см. рисунок). Схема проведения обследований представлена в табл. 2.

Рентгенография коленных суставов

Рентгенологическое исследование коленных суставов производится по стандартной методике [28] на момент включения в исследование для обоих коленных суставов, и через 1, 2 и 3 года (M12, M24 и M36) для коленного сустава, по которому производится оценка эффективности лечения. Снимок выполняется в прямой задней проекции с пассивным сгибанием, при этом оба коленных сустава контактируют с кассетой и находятся в одной плоскости с тазобедренными суставами, надколенником и кончиками больших пальцев.

Таблица 2 Схема проведения обследования

	Отбор	M0	M3	M6	M12	M18	M24	M30	M36
Информированное согласие	X								
Критерии отбора и включения	X	X							
Данные анамнеза	X								
Данные обследования	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Комплаенс			X	X	X	X	X	X	X
Сопутствующее лечение и процедуры	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Показатели эффективности									
<i>Основной оцениваемый показатель</i>									
• Рентгенография коленного сустава	X				X		X		X
<i>Основные вторичные показатели</i>									
• Алгофункциональный индекс WOMAC		X		X	X	X	X	X	X
• Интенсивность болей в коленном суставе (ВАШ)	X	X		X	X	X	X	X	X
• Частота обострений (дневник пациента)			X	X	X	X	X	X	X
• Применение обезболивающих препаратов и НПВП (дневник пациента)			X	X	X	X	X	X	X
Объективная оценка состояния коленного сустава	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Биохимические костные и хрящевые маркеры		X	X	X	X	X	X	X	X
• МРТ		X			X		X		X
• Качество жизни (SF-36)		X		X	X	X	X	X	X
Оценка безопасности									
• Побочные эффекты	X	X	X	X	X	X	X	X	X
• Лабораторные исследования (биологическая переносимость)	X	X	X	X	X	X	X	X	X
• Забор крови для исследования фармакокинетики		X	X	X	X	X	X	X	X

Примечание. WOMAC – Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (индекс остеоартроза университетов Западного Онтарио и МакМастера).

Чтобы добиться единообразия укладок, используют рамку для рентгенографических укладок SynaFlexer Plexiglass (Synarc Inc., США), которая была разработана для проведения серийной рентгенографии у одного пациента и у нескольких пациентов. Рентгеновский пучок наклоняют под углом 10° для выравнивания с плато большеберцовой кости.

Для контроля качества рентгенограмм коленных суставов, выполненных на момент включения в исследование и в ходе наблюдения в динамике, был установлен ряд критериев (четкость изображения, правильность укладки, наличие маркера и 10-миллиметровой рентгеноконтрастной линейки для увеличения, указание угла рентгеновского пучка и выполнение в прямой задней проекции). В случае неудовлетворительного качества рентгенограммы исследователь должен сделать повторный снимок. Перед началом исследования рентгенолаборанты проходят 2-дневное обучение у опытных специалистов (Synarc, Гамбург, Германия). Им также выдают техническое руководство и краткий справочник. За период исследования они проходят обучение ежегодно в течение 3 лет. От специалистов на местах требуется добиться, чтобы расположение медиального плато большеберцовой кости было одинаковым на первоначальной и последующих рентгенограммах. А специально разработанная процедура контроля качества помогает удостовериться в правильности расположения межсуставной щели и медиального плато большеберцовой кости и направлении рентгеновского пучка, поскольку это основные факторы, которые влияют на измерение ШСЩ. На всех рентгенограммах, сделанных на момент включения в исследование, определяют стадию заболевания по классификации Kellgren и Lawtence, измеряют ШСЩ и устанавливают преимущественное поражение медиального или латерального отдела.

Все рентгенограммы централизованно собирают, оцифровывают с помощью сканера Agfa Dicom, сохраняют в несжатом формате DICOM 3 с помощью системы Synarc (Гамбург, Германия) и отправляют в основной центр расшифровки рентгенограмм (Association Prevention des Maladies Osseuses, Лион, Франция) для расшифровки (D. Gensburger). Повторная расшифровка рентгенограмм проводится во втором центре (Льеж, Бельгия) специалистом, использующим такую же методику (R. Deroisy). Минимальная ШСЩ (мм) в медиальном тибеофemorальном отделе определяется с помощью стандартизированной полуавтоматической компьютерной методики, подробно описанной в других источниках. Коэффициент увеличения определяется с помощью 10-миллиметровой рентгеноконтрастной линейки. Затем специалист, расшифровывающий рентгенограмму, обрезает изображение, выбрав представляющий особый интерес прямоугольный участок (который заключается между горизонтальной линией, проходящей по нижним краям мышелков бедренной кости, и двумя перпендикулярными ей линиями, соприкасающимися с выпуклостями краев мышелков). Программа автоматически создает две параллельные линии на расстоянии 15 мм друг от друга, одна из которых отстоит на 10 мм от межмышечковой линии. В области, ограниченной этими двумя линиями, исследователь определяет края большеберцовой и бедренной костей, чтобы вычертить прямоугольник. Рентгенограммы расшифровываются попарно в хронологическом порядке. Специалисту, расшифровыва-

ющему рентгенограммы, неизвестен характер распределения по группам конкретных больных. Временная последовательность не является замаскированной, и каждая последующая рентгенограмма оценивается в сравнении с первоначальной. Как известно, это повышает чувствительность и воспроизводимость оценок [30–32].

До начала исследования и далее с интервалами 1 год в ходе исследования в каждом центре, выполняющем расшифровку рентгенограмм, проводилась оценка воспроизводимости результатов чтения 70 пар рентгенограмм коленного сустава, не имеющих отношения к исследованию, у одного и того же исследователя.

Другие рентгенологические показатели включают рентгенологическое прогрессирование (сужение суставной щели $\geq 0,5$ мм за 3 года) и клинико-рентгенологическое прогрессирование (сужение суставной щели $\geq 0,5$ мм без клинически значимого улучшения за 3 года, т. е. улучшение на 20% и менее по разделу шкалы WOMAC, оценивающему выраженность болевого синдрома).

Другие виды обследования

Оценка по шкале WOMAC проводится на момент включения в исследование и далее с интервалом 6 мес. WOMAC – это самостоятельно заполняемая анкета, разработанная для оценки состояния здоровья и исходов у больных с ОА с помощью 24 вопросов, касающихся выраженности болевого синдрома, скованности и функционального состояния сустава [34]. Анкета составлена в виде ВАШ на всех языках, необходимых для стран, принимающих участие в исследовании.

Интенсивность боли в коленном суставе оценивают с помощью ВАШ на момент отбора, включения в исследование и далее с интервалом 6 мес. Для того чтобы оценка болевого синдрома проводилась каждый раз при одинаковых клинических условиях, больные должны прекратить прием любого обезболивающего препарата как минимум за пять периодов полувыведения до очередного визита, что достаточно для вымывания препарата (т. е. 48 ч для большинства анальгетиков и НПВП, 72 ч для целекоксиба). Объективный осмотр коленного сустава проводят во время каждого посещения. При осмотре оценивают местную температуру, наличие отека и выпота. Больных также просят один раз в неделю сообщать по телефону данные относительно выраженности боли (которые отмечаются в электронных дневниках пациентов). Эти сведения затем регистрируются в электронной базе данных и включают частоту болевых приступов, интенсивность боли (которую классифицируют как 1 = боль низкой интенсивности, 2 = боль средней интенсивности и 3 = интенсивная боль) и употребление обезболивающих средств и НПВП (число дней и количество таблеток в день).

Образцы крови и мочи (по 10 мл каждый) собирают утром натощак на момент включения в исследование и во все последующие посещения. В образцах оценивается наличие биомаркеров разрушения хряща (пропептида С проколлагена II типа в крови, гиалуроновой кислоты в крови, СТХ-II в моче) и кости (специфической костной щелочной фосфатазы и перекрестно-связанных С-телопептидов коллагена II типа) [35, 36]. Изучаются также показатели биологической переносимости (клинический анализ крови, биохимический анализ крови и мочи, свертываемость крови) и фармакокинетика препарата (содержание стронция в крови).

У части больных проводится магнитно-резонансная томография (МРТ) оцениваемого колена на момент включения в исследование и далее с интервалом 1 год вплоть до его окончания в специально выбранных медицинских центрах. Снимки МРТ расшифровываются централизованно (в двух центрах: Arthrolab, Монреаль, Канада, и Synarc, Сан-Франциско, США). Основными оцениваемыми показателями являются объем суставного хряща [37], наличие образований в костном мозге и поврежденный менисков, а также характеристики других нехрящевых компонентов коленного сустава. Эти показатели оцениваются с помощью шкалы WORMS (Whole ORgan Magnetic resonance Score — шкала МРТ всего органа) [38].

Вопросник SF-36 заполняется на момент включения в исследование и далее через каждые 6 мес во время очередного посещения для оценки качества жизни. Приверженность лечению оценивают во время каждого посещения с 3-го месяца (М3) и далее путем подсчета количества саше, которые пациент возвращает исследователю. Безопасность оценивают во время каждого визита, включая записи относительно побочных эффектов, массы тела, роста, артериального давления и частоты сердечных сокращений.

Оцениваемые показатели

Основным оцениваемым показателем является изменение ШСЩ (мм) в тибеофemorальном отделе по данным рентгенологического исследования на фоне лечения стронция ранелатом, по сравнению с ПЛ. Основные вторичные показатели представлены в табл. 3.

Статистические методы

Размер выборки устанавливался в соответствии с разницей в изменении ШСЩ между больными, получавшими исследуемый препарат и ПЛ, через 3 года, по сравнению с исходной шириной, с помощью двустороннего критерия Даннетта с ошибкой I типа 5%. Нами было установлено, что для достижения статистической значимости с мощностью >90% для разницы между группами в изменении ШСЩ через 3 года 0,2 мм (диапазон 0,18–0,22 мм) требуется включение в исследование 1600 пациентов с учетом частоты выбывания 40% и стандартного отклонения 0,5 мм. Эта оценка согласуется с наблюдавшейся в других исследованиях скоростью сужения суставной щели, равной 0,10 мм в год [39–41].

При оценке основного показателя группы, получающие стронция ранелат, будут сравниваться с группой, получающей ПЛ, с использованием общей линейной модели (метод множественных сравнений Даннетта), с исходным состоянием, медицинским центром и полом в качестве независимых переменных. В результате будут получены скорректированные средние показатели разницы, 95% интервалы и р. Для оценки вторичных конечных точек будут использоваться методы описательной статистики. При этом для сравнительной характеристики рентгенологической и клиничко-рентгенологической прогрессии будет применяться критерий χ^2 , для сравнительной оценки по шкалам WOMAC и SF-36 — общая линейная модель, а для сравнения данных, полученных из дневников пациентов, — описательная статистика. Анализ безопасности будет включать описание побочных эффектов и лабораторных показателей.

Частота двусторонней ошибки I типа устанавливается равной 5%. Анализ результатов исследования будет проводиться специалистами отделения биостатистики Institute de Recherche Internationales Servier.

Организация исследования

Для проведения исследования было создано три наблюдательных комитета. Исполнительный комитет гарантирует качество научных данных, осуществляет наблюдение за проведением исследования, а также проверяет и подтверждает достоверность результатов. В его функции входят разработка протокола исследования и внесение в него поправок совместно с организационным комитетом, в который входят представители национальных учреждений, участвующих в координации проекта, и представители центров, занимающихся расшифровкой рентгенограмм. Комитет по безопасности состоит из трех представителей. Члены этих комитетов перечислены в приложении к настоящей статье. Спонсором исследования является компания Servier (Франция).

Заключение

Настоящее крупное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование позволит установить возможности улучшения структуры и уменьшения симптомов на фоне применения стронция ранелата у больных с ОА коленного сустава. Первый пациент был включен в исследование 28 апреля 2006 г. На сегодняшний день в исследование включено 1683 пациента. Средний возраст на момент включения в исследование был равен $62,9 \pm 7,5$ года; 29,6% составляют мужчины, а 70,4% — женщины. Индекс массы тела равен в среднем $29,9 \pm 5,0$ кг/м². Что касается оценки ОА, то в среднем ШСЩ была равна $3,50 \pm 0,84$ мм, и у 61,7% отмечалась стадия 2 заболевания по классификации Kellgren и Lawtence. Средняя оценка интенсивности болевого синдрома по ВАШ составляла $54,0 \pm 22,3$ мм, а по шкале WOMAC $132,1 \pm 62,4$. Результаты исследования ожидаются весной 2012 г.

Таблица 3 Основной и дополнительные оцениваемые показатели

Основной показатель	Рентгенологическое изменение ШСЩ (мм) в тибеофemorальном отделе на фоне приема стронция ранелата и ПЛ, по сравнению с исходным
Дополнительные показатели	<ul style="list-style-type: none"> • Рентгенографическое прогрессирование (сужение суставной щели $\geq 0,5$ мм за 3 года) • Клиничко-рентгенологическое прогрессирование (сужение суставной щели $\geq 0,5$ мм без клинически выраженного улучшения, т. е. улучшение на 20% или менее по разделу шкалы WOMAC, касающемуся оценки болевого синдрома, через 3 года, по сравнению с исходной оценкой) • Алгофункциональная оценка состояния коленного сустава (шкала WOMAC) • Оценка интенсивности болевого синдрома (ВАШ) • Объективная оценка воспаления, местного повышения температуры и наличия выпота • Частота развития болевых приступов и употребления анальгетиков и НПВП (дневник пациента) • Биохимические маркеры разрушения хряща и кости • Показатели МРТ • Шкала SF-36

Прозрачность исследования

Спонсоры

Спонсором исследования является компания Servier (Франция). Спонсор обеспечивает работу Исполнительного комитета, но не принимает никакого участия в научных исследованиях и не принимает решения независимо от Комитета, который несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларации о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

C. Co. получил гонорар за консультации от компаний Amgen, ABBV, Novartis, Pfizer, Merck Sharp and Dohme, Eli Lilly и Servier. J.-Y.R. получил гонорар за консультации от компаний Servier, Novartis, Negma, Lilly, Wyeth, Amgen, GlaxoSmithKline, Roche, Merckle, Nycomed, NPS, Theramex и UCB, гонорар за лекции от компаний Merck Sharp and Dohme, Lilly, Rottapharm, IBSA, Genevrier, Novartis, Servier, Roche, GlaxoSmithKline, Teijin, Teva, Ebewee Pharma, Zodiac, Analis, Theramex, Nycomed и Novo-Nordisk, поддержку от компаний Bristol Myers Squibb, Merck Sharp and Dohme, Rottapharm, Teva, Lilly, Novartis, Roche, GlaxoSmithKline, Amgen и Servier. R.C. получил грант на исследование и гонорар от компаний Merck, Amgen, Servier, Lilly, Roche и Novartis. C.Ch. является председателем Nordic Bioscience A/S и CCBR/Synarc. Он получил гонорар за консультации от Roche, Eli Lilly, Novartis, Novo Nordisk, Proctor and Gamble, Groupe Fournier, Besins Escovesco, Merck Sharp and Dohme, Chiesi, Boehringer Mannheim, Pfizer, GlaxoSmithKline и Amgen. H.G. получил гонорар за консультации от Servier, Novartis, Pfizer, GSK, Roche, Genentech, Lilly, Amgen, Merck, ONO и Bristol Myers Squibb и является держателем акций компании Synarc. N.B. получил гонорар за консультации от Servier и является официальным владельцем авторских прав и товарного знака WOMAC Index. W.B. получил грант и гонорар за консультации от Abbott, Amgen, Bristol Myers Squibb, Janssen, Merck-Schering, Lilly, Novartis, Pfizer, Wyeth, Proctor and Gamble, Roche, Sanofi, Servier, Aventis, UCB и Warner Chilcott. F.N. получил оплату от Servier как национальный координатор. J.B. получил гонорар за лекции от Servier и Amgen. E.N. получил гонорар за консультации и лекции от Merck Sharp and Dohme и Rocher. X.C. получил гонорар за консультации и лекции от Expanscience, Negma, Genevriers, Merck Sharp and Dohme, Rottapharm, Fidia, Servier, Pierre Fabre и Smith Nephews, за лекции от Merck Sharp and Dohme, Servier, Expanscience, Ibsa и Genzyme и поддержку от компании Roche за осуществление связи

между подразделениями. P.N.S. получил гонорар от Servier за участие в качестве национального координатора.

Эксперты-рецензенты получили гонорар за соответствующую работу. Эксперты-рецензенты заявляют об отсутствии финансовых взаимоотношений.

Благодарности

Настоящее исследование было представлено в виде стендового доклада на Региональном конгрессе в Дубае (Regional IOF congress in Dubai, 19–22 октября 2011 г.): Reginster J.Y., Chapurlat R., Christiansen C. et al. Эффективность и безопасность стронция ранелата при лечении остеоартроза коленного сустава: рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое международное исследование. *Osteoporos Int* 2011;22(Suppl 5):S742. P189 (реферат).

Приложение

Исполнительный комитет

J.-Y. Reginster (председатель), С. Коопер (международный координатор), С. Christiansen, P. Delmas (выбыл в июле 2008 г.), R. Chapurlat (участвует с 2008 г.), H. Genant, J. Zacher, N. Bellamy.

Организационный комитет

С. Коопер (международный координатор, председатель), национальные координаторы (см. ниже) и представители центров расшифровки рентгенограмм: центра расшифровки рентгенограмм коленного сустава (M. Arlot), центра расшифровки рентгенограмм и МРТ коленного сустава (H. Genant, Synarc), МРТ коленного сустава (J.-P. Pelletier, J. Martel-Pelletier) и из центра биохимических маркеров и центральной лаборатории (J. Collette).

Комитет безопасности

C. Speirs, G. Breart, O. Meyer.

Основной центр расшифровки (Лион)

D. Gensburger, M. Arlot, J.-P. Roux, R. Chapurlat.

Основной центр расшифровки (Льеж)

R. Deroisy, O. Bruyere, J.-Y. Reginster.

Основной центр расшифровки МРТ (Монреаль)

J.-P. Pelletier, J. Martel-Pelletier.

Основной центр расшифровки МРТ (Сан-Франциско)

H. Genant.

Национальные координаторы

P. Sambrook (Австралия), В. Leeb (Австрия), A. Verbruggen (Бельгия), W. Bensen (Канада), T. Hala (Чешская Республика), M. Holm-Bentzen (Дания), I. Valter (Эстония), X. Chevalier (Франция), В. Swoboda (Германия), S. Adami (Италия), F. Breedveld и M. Kloppenburg (Нидерланды), E. Grazuleviciute (Литва), J. Badurski (Польша), J. Branco (Португалия), F. Radulescu (Румыния), E. Nasonov (Россия), F. Navarro (Испания), T. Spector (Великобритания).

ЛИТЕРАТУРА

1. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthr Rheum* 2008;58:26–35.
2. Dawson J, Linsell L, Zondervan K et al. Epidemiology of hip and knee pain and its impact on overall health status in older adults. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:497–504.
3. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthr Cartilage* 2010;18:476–99.
4. Matthews GL, Hunter DJ Emerging drugs for osteoarthritis. *Expert Opin Emerg Drugs* 2011;16:479–91.
5. Bingham CO III, Buckland-Wright JC, Garnero P et al. Risedronate decreases biochemical markers of cartilage degradation but does not decrease symptoms or slow radiographic progression in patients with medial compartment osteoarthritis of the knee: results of the two-year multinational knee osteoarthritis structural arthritis study. *Arthr Rheum* 2006;54:3494–507.
6. Spector TD, Conaghan PG, Buckland-Wright JC et al. Effect of risedronate on joint structure and symptoms of knee osteoarthritis: results of the BRISK randomized, controlled trial

- [ISRCTN01928173]. *Arthr Res Ther* 2005;7:R625–33.
7. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006;354:795–808.
 8. Heliö Le Graverand-Gastineau MP. OA clinical trials: current targets and trials for OA. Choosing molecular targets: what have we learned and where we are headed? *Osteoarthr Cartilage* 2009;17:1393–401.
 9. Brandt KD, Mazzuca SA, Katz BP et al. Effects of doxycycline on progression of osteoarthritis: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Arthr Rheum* 2005;52:2015–25.
 10. Kwan TS, Lajeunesse D, Pelletier JP et al. Targeting subchondral bone for treating osteoarthritis: what is the evidence? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:51–70.
 11. Karsdal MA, Leeming DJ, Dam EB et al. Should subchondral bone turnover be targeted when treating osteoarthritis? *Osteoarthr Cartilage* 2008;16:638–46.
 12. Marie PJ. Strontium ranelate: new insights into its dual mode of action. *Bone* 2007;40:S5–8.
 13. Brennan TC, Rybchyn MS, Green W et al. Osteoblasts play key roles in the mechanisms of action of strontium ranelate. *Br J Pharmacol* 2009;157:1291–300.
 14. Chattopadhyay N, Quinn SJ, Kifor O et al. The calcium-sensing receptor (CaR) is involved in strontium ranelate-induced osteoblast proliferation. *Biochem Pharmacol* 2007;74:438–47.
 15. Chang W, Tu C, Chen TH et al. Expression and signal transduction of calcium-sensing receptors in cartilage and bone. *Endocrinology* 1999;140:5883–93.
 16. Atkins GJ, Welldon KJ, Halbout P et al. Strontium ranelate treatment of human primary osteoblasts promotes an osteocyte-like phenotype while eliciting an osteoprotegerin response. *Osteoporos Int* 2009;20:653–64.
 17. Caverzasio J. Strontium ranelate promotes osteoblastic cell replication through at least two different mechanisms. *Bone* 2008;42:1131–6.
 18. Meunier PJ, Roux C, Seeman E et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459–68.
 19. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripherical Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2816–22.
 20. Tat SK, Pelletier JP, Mineau F et al. Strontium ranelate inhibits key factors affecting bone remodelling in human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts. *Bone* 2011;49:559–67.
 21. Henrotin Y, Labasse A, Zheng SX et al. Strontium ranelate increases cartilage matrix formation. *J Bone Miner Res* 2001;16:299–308.
 22. Alexandersen P, Karsdal MA, Qvist P et al. Strontium ranelate reduces the urinary level of cartilage degradation biomarker CTX-II in postmenopausal women. *Bone* 2007;40:218–22.
 23. Alexandersen P, Karsdal MA, Byrjalsen I et al. Strontium ranelate effect in postmenopausal women with different clinical levels of osteoarthritis. *Climacteric* 2010;14:236–43.
 24. Bruyere O, Delferriere D, Roux C et al. Effects of strontium ranelate on spinal osteoarthritis progression. *Ann Rheum Dis* 2008;67:335–9.
 25. Lane NE, Nevitt MC, Genant HK et al. Reliability of new indices of radiographic osteoarthritis of the hand and hip and lumbar disc degeneration. *J Rheumatol* 1993;20:1911–8.
 26. 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. *Arthr Rheum* 1986;29:1039–49.
 27. Kellgren MJ. *The Epidemiology of Chronic Rheumatism: Atlas of Standard Radiographs*, 2nd ed. Oxford, UK: Ingersleben Blackwell Scientific, 1963.
 28. Kothari M, Guermazi A, Von Ingersleben G et al. Fixed-flexion radiography of the knee provides reproducible joint space width measurements in osteoarthritis. *Eur Radiol* 2004;14:1568–73.
 29. Gensburger D, Arlot M, Sornay-Rendu E et al. Radiologic assessment of age-related knee joint space changes in women: a 4-year longitudinal study. *Arthr Rheum* 2009;61:336–43.
 30. Gensburger D, Roux JP, Arlot M et al. Influence of blinding sequence of radiographs on the reproducibility and sensitivity to change of joint space width measurement in knee osteoarthritis. *Arthr Care Res (Hoboken)* 2010;62:1699–705.
 31. Felson DT, Nevitt MC. Blinding images to sequence in osteoarthritis: evidence from other diseases. *Osteoarthr Cartilage* 2009;17:281–3.
 32. Botha-Scheepers S, Watt I, Breedveld FC, Kloppenburg M. Reading radiographs in pairs or in chronological order influences radiological progression in osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1452–5.
 33. Altman RD, Abadie E, Avouac B et al. Total joint replacement of hip or knee as an outcome measure for structure modifying trials in osteoarthritis. *Osteoarthr Cartilage* 2005;13:13–9.
 34. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH et al. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 1988;15:1833–40.
 35. Sowers MF, Karvonen-Gutierrez CA, Yosef M et al. Longitudinal changes of serum COMP and urinary CTX-II predict X-ray defined knee osteoarthritis severity and stiffness in women. *Osteoarthr Cartilage* 2009;17:1609–14.
 36. Garnero P, Piperno M, Gineys E et al. Cross sectional evaluation of biochemical markers of bone, cartilage, and synovial tissue metabolism in patients with knee osteoarthritis: relations with disease activity and joint damage. *Ann Rheum Dis* 2001;60:619–26.
 37. Raynaud JP, Kauffmann C, Beaudoin G et al. Reliability of a quantification imaging system using magnetic resonance images to measure cartilage thickness and volume in human normal and osteoarthritic knees. *Osteoarthr Cartilage* 2003;11:351–60.
 38. Peterfy CG, Guermazi A, Zaim S et al. Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) of the knee in osteoarthritis. *Osteoarthr Cartilage* 2004;12:177–90.
 39. Emrani PS, Katz JN, Kessler CL et al. Joint space narrowing and Kellgren–Lawrence progression in knee osteoarthritis: an analytic literature synthesis. *Osteoarthr Cartilage* 2008;16:873–82.
 40. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF et al. The effect of glucosamine and/or chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a report from the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial. *Arthr Rheum* 2008;58:3183–91.
 41. Kahan A, Uebelhart D, De VF et al. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthr Rheum* 2009;60:524–33.

Efficacy and safety of oral strontium ranelate for the treatment of knee osteoarthritis: rationale and design of randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Cyrus Cooper¹, Jean-Yves Reginster², Roland Chapurlat³, Claus Christiansen⁴, Harry Genant⁵, Nicholas Bellamy⁶, William Bensen⁷, Federico Navarro⁸, Janusz Badurski⁹, Evgeny Nasonov¹⁰, Xavier Chevalier¹¹, Philip N. Sambrook¹²

¹MRC Lifecourse Epidemiology Unit, University of Southampton and NIHR Musculoskeletal Biomedical Research Unit, University of Oxford, UK; ²Department of Public Health Epidemiology and Health Economics, University of Liege, Liege, Belgium; ³Service de Rhumatologie et Pathologie Osseuse, Hopital Edouard Herriot, Lyon, France; ⁴CCBR, Synarc, Ballerup, Denmark; ⁵Medicine, Epidemiology and Orthopaedic Surgery, University of California, San Francisco; and Synarc, San Francisco, CA, USA; ⁶CONROD, University of Queensland, Herston, Queensland, Australia; ⁷McMaster University Hamilton, Ontario, Canada; ⁸Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, Spain; ⁹Centre of Osteoporosis and Osteoarticular Diseases, Bialystok, Poland; ¹⁰State Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation; ¹¹Service de Rhumatologie, Hopital Henri Mondor, Creteil, France; ¹²Institute of Bone and Joint Research, Royal North Shore Hospital, St Leonards NSW, Australia

Contact: Cyrus Cooper MA DM FRCP FMedSci, Professor of Rheumatology and Director, MRC Lifecourse Epidemiology Unit, University of Southampton, Southampton General Hospital, Southampton SO16 6YD, UK. Tel: +44 (0)23 8076 4032; Fax: +44 (0)23 8070 4021; cc@mrc.soton.ac.uk

Accepted: 7 December 2011; published online: 17 January 2012 Citation: *Curr Med Res Opin* 2012; 28:1–9

Objective: The osteoporosis drug strontium ranelate dissociates bone remodelling processes. It also inhibits subchondral bone resorption and stimulates cartilage matrix formation in vitro. Exploratory studies in the osteoporosis trials report that strontium ranelate reduces biomarkers of cartilage degradation, and attenuates the progression and clinical symptoms of spinal osteoarthritis, suggesting symptom- and structure-modifying activity in osteoarthritis. We describe the rationale and design of a randomised trial evaluating the efficacy and safety of strontium ranelate in knee osteoarthritis.

Research design, methods, and results: This double-blind, placebo-controlled trial (98 centres, 18 countries) includes ambulatory Caucasian men and women aged ≥ 50 years with primary knee osteoarthritis of the medial tibiofemoral compartment (Kellgren and Lawrence grade 2 or 3), joint space width (JSW) 2.5 to 5 mm, and knee pain on most days in the previous month (intensity ≥ 40 mm on a visual analogue scale). Patients are randomly allocated to three groups (strontium ranelate 1 or 2g/day, or placebo). Follow-up is expected to last 3 years. The primary endpoint is radiographic change in JSW from baseline in each group versus placebo. The main clinical secondary endpoint is WOMAC score at the knee. Safety is assessed at every visit. It is estimated that 1600 patients are required to establish statistical significance with power $>90\%$ (0.2 mm $\pm 10\%$ between-group difference in change in JSW over 3 years). Recruitment started in April 2006. The results are expected in spring 2012.

Clinical trial registration: The trial is registered on www.controlled-trials.com (number ISRCTN41323372).

Conclusions: This randomised, double blind, placebo-controlled study will establish the potential of strontium ranelate in improving structure and symptoms in patients with knee osteoarthritis.

Keywords: DMOAD, Joint space width, Knee osteoarthritis, Knee radiograph, Randomized clinical trial, Strontium ranelate, Structure-modifying treatment

For reference: Cooper C, Reginster J-Y, Chapurlat R et al. Efficacy and safety of oral strontium ranelate for the treatment of knee osteoarthritis: rationale and design of randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):481–94.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1538>

Introduction

Osteoarthritis leads to pain and joint stiffness, and is a major contributor to disability and social isolation. It affects roughly 10% of the population in the Western world¹. Like all age-related diseases, osteoarthritis is more frequent in the elderly, and as many as 40% of the population aged over 65 years has knee or hip osteoarthritis^{1,2}. The absolute number of sufferers can be expected to rise in the future and the associated increasing burden of disease and disability is a priority for public health.

Current management options centre on reducing symptoms³. Non-pharmacological interventions such as physiotherapy, weight reduction, and exercise confer some pain relief. Pharmacological options include paracetamol, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), intra-articular corticosteroids or hyaluronic acid, glucosamine sulphate, and chondroitin sulphate. Most are effective at modifying symptoms, but the therapeutic arsenal remains poor in treatments with an effect on disease progression. While there has been much research activity with promising agents, there is still a clear need for an effective disease- or structure-modifying drug (DMOAD)^{3–9}. This is an important point, since the symptom-modifying

drugs frequently prove to be insufficient as the disease progresses, and the only remaining option is surgical joint replacement, which is both costly and highly invasive.

There is clearly an urgent need for new therapies in osteoarthritis, particularly those with a structure-modifying activity. In this article, we describe the rationale and design of a large-scale, prospective, multicentre, international, double-blind placebo-controlled trial of strontium ranelate in patients with knee osteoarthritis.

Rationale

Osteoarthritis was long considered to be a disease involving the degeneration of cartilage. More recently, it has been recognised that it affects all of the structures in the joint, notably the subchondral bone¹⁰. However, it remains unknown whether the underlying trigger for the disease is an alteration in cartilage or subchondral bone metabolism, or both. Indeed, the subchondral bone plays a major role in osteoarthritis, both in the pathogenesis of the disease and in the expression of pain (e.g., painful microfractures of subchondral bone)^{10,11}.

A treatment with an efficacy on bone remodelling, particularly one with an action on

the coupling of osteoblastic and osteoclastic activity and on the osteocyte, may therefore prove to be of value in the treatment of osteoarthritis. Strontium ranelate is an osteoporosis treatment with a mode of action that dissociates the bone remodelling process via both a bone-forming action and an antiresorptive effect¹². Non-clinical studies indicate that strontium ranelate enhances preosteoblast replication and promotes osteoblastic differentiation, leading to a bone-forming activity. Strontium ranelate effects on bone remodelling have been linked to activation of calcium-sensing receptors^{13, 14}, which are expressed by osteoclasts, osteoblasts, and osteocytes, as well as by chondrocytes¹⁵. Its antiresorptive action appears to occur via modulation of the receptor activator of nuclear factor kappa B (RANK)/RANK ligand/osteoprotegerin system, which is essential for osteoclastogenesis^{13, 16, 17}.

Strontium ranelate has been tested in more than 6500 patients with postmenopausal osteoporosis in two major randomised phase 3 clinical trials, SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) and TROPOS (Treatment of Peripheral Osteoporosis), in which treatment reduced the relative risk for vertebral and non-vertebral fracture, including hip fracture in a post-hoc analysis of high-risk patients^{18, 19}.

The impact of strontium ranelate on human subchondral bone has been explored in an in vitro study comparing normal and osteoarthritic bone specimens. Strontium ranelate inhibited subchondral bone resorption by modulating the activity of matrix metalloproteinases, osteoprotegerin, and RANK ligand secreted by bone cells, notably osteoblasts²⁰. These cells are key regulators of bone resorption, and the results support a positive impact of strontium ranelate on the pathophysiology of osteoarthritis. In addition to its action on subchondral bone remodelling, non-clinical studies suggest that strontium ranelate could act directly on cartilage by restoring the imbalance between anabolism and catabolism observed in osteoarthritis²¹. Strontium ranelate stimulates cartilage matrix formation in vitro in normal and osteoarthritic human chondrocytes²¹. This process was observed to occur via promotion of the synthesis of proteoglycans, which are decreased in osteoarthritis, without an effect on cartilage degradation. Together, these results support a positive impact of strontium ranelate on the pathophysiology of osteoarthritis.

The potential for an effect of strontium ranelate in patients with osteoarthritis has been explored in post hoc analyses of the phase 3 studies in osteoporosis. Thus, an analysis of 2617 participants in TROPOS was performed to assess its effect on cartilage^{22, 23}, selected on the basis of urinary sampling at every visit during the 3-year study. All of them had osteoporosis, and 22% (565 patients) had symptoms of osteoarthritis at baseline. Treatment with strontium ranelate was associated with 15% to 20% lower levels of a urinary biomarker of cartilage degradation (type II collagen C-telopeptide neoepitope [CTX-II]) ($P < 0.0001$ versus placebo)²². This effect was apparent after 3 months, and was sustained over 3 years²³; it was also independent of osteoarthritis status at baseline.

Another post hoc study aimed to determine the clinical effect of strontium ranelate in the progression of spinal osteoarthritis. This study pooled 1105 patients from SOTI or TROPOS with osteoporosis and concomitant radiological spinal osteoarthritis, and for whom lumbar X-rays were available at baseline and over the 3 years of treatment²⁴. An overall

osteoarthritis score, the Lane score²⁵, was calculated for each intervertebral space, encompassing scoring for the presence of osteophytes, disc space narrowing, and sclerosis in the lumbar intervertebral spaces. Treatment with strontium ranelate for 3 years was associated with a 42% lower overall osteoarthritis score ($P = 0.0005$ versus placebo) and a 33% reduction in disc space narrowing score ($P = 0.03$ versus placebo). There was also a 34% increase in the number of patients free of back pain ($P = 0.03$ versus placebo)²⁴.

These promising clinical results were found in patients with postmenopausal osteoporosis, and cannot be applied directly to patients with osteoarthritis without osteoporosis.

However, they do suggest that strontium ranelate could improve the progression of osteoarthritis via a structure-modifying activity on cartilage degradation and subchondral bone, and provide symptom relief in painful joints. The aim of the randomised clinical trial described in this article is therefore to evaluate the superiority of strontium ranelate (1 g/day and 2 g/day) versus placebo in reducing the radiographic progression of articular cartilage damage over 3 years in men and women with knee osteoarthritis.

Study design

This international, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial was set up with three parallel groups (strontium ranelate 1 g/day and 2 g/day, and placebo). The study is being performed in 98 centres in 18 countries (Australia, Austria, Belgium, Canada, Czech Republic, Denmark, Estonia, France, Germany, Italy, The Netherlands, Lithuania, Poland, Portugal, Romania, Russia, Spain, and UK). The study design is presented in Figure 1 and the main selection/non-selection criteria and inclusion/exclusion criteria in Table 1. In brief, male and female Caucasian ambulatory patients aged ≥ 50 years are eligible for selection if they have primary knee osteoarthritis according to American College of Rheumatology criteria, including pain on most of the days of the previous month (at least half) with intensity assessed as ≥ 40 mm on a visual analogue scale (VAS) ranging from 0 to 100 mm. They are eligible for inclusion at M0 provided radiography indicates the presence of Kellgren and Lawrence grade 2 or 3, and a joint space width (JSW) of between 2.5 and 5 mm with predominant osteoarthritis of the medial compartment of the knee. The target knee is determined by the investigator at selection. If both knees fulfil the selection criteria, then the target knee is defined as the most clinically painful (i.e. the one with the

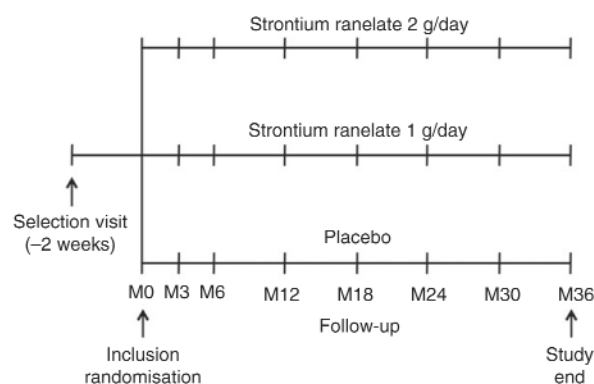


Figure 1. Study design.

highest score for knee pain on the VAS). If both knees are equally painful at selection, then the target knee is defined at inclusion as the one with the highest Kellgren and Lawrence grade and/or the lowest JSW. If both knees are equally painful at selection and have the same radiological score at inclusion, then the target knee is defined according to the investigators judgement.

The study protocol and other documents related to informed consent and investigator information have been

reviewed by independent ethics committees in the countries concerned, and by the investigators, the coordinators, or the sponsor in accordance with local regulatory requirements. Written informed consent is obtained from all participants. The study is being performed in accordance with the ethical principles laid out in the Declaration of Helsinki (1964 and its text revisions) and is registered in the Current Controlled Trials database (www.controlled-trials.com; number ISRCTN41323372).

Table 1. Main criteria for selection, non-selection, inclusion, and non-inclusion, VAS, visual analogue scale.

<p>Selection criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Caucasian males or females • Aged ≥ 50 years • Ambulatory (able to walk unassisted) • Primary knee osteoarthritis according to American College of Rheumatology criteria (knee pain on more than half of the days in the previous month with intensity ≥ 40 on a 0–100 VAS), and at least three of the following six criteria: age >50 years; stiffness <30 min; crepitus; bony tenderness; bony enlargement; no palpable warmth • Written informed consent <p>Non-selection criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Knee prosthesis or one planned within a year • Recent hip prosthesis (<1 year), or poorly tolerated hip prosthesis, or one planned within the next year • Previous osteotomy on a lower limb • Previous surgical operation on target knee (involving arthroscopy) <1 year prior to selection • Clinically significant hip osteoarthritis • Any knee intra-articular injection during the previous 3 months (6 months for hyaluronic acid) • Secondary osteoarthritis of the knee: post-traumatic (severe traumatism, clinically significant and documented), articular fracture, clinically significant deformities of the lower limbs (varus or valgus), septic arthritis, inflammatory joint disease, gout, major chondrocalcinosis (pseudogout), Paget's disease of the bone, ochronosis, acromegaly, haemochromatosis, Wilson's disease, primary osteochondromatosis, osteonecrosis, haemophilia • Medical history of venous thromboembolism (including pulmonary embolism) or at high risk for venous thromboembolism • Progressive major illnesses (life-threatening cardiovascular disease, haematopoietic cancers including myeloma, cancers with a risk of bone metastases, other cancers within the previous 5 years except for basalioma and completely excised squamous cell carcinoma) • History of severe alcohol abuse (≥ 160 g/day) • Severe renal insufficiency (creatinine clearance <30 mL/min with the Cockcroft formula) • Known carriers of human immunodeficiency virus or hepatitis B or C • Unexplained significant weight loss ($>10\%$ of body weight within the previous year) • Previous treatment likely to have an action on cartilage or bone metabolism: oral or intravenous bisphosphonates <1 year prior to selection; teriparatide or raloxifene <7 days prior to selection; diacerein, glucosamine (sulphate or other forms, ≥ 1500 mg/day), chondroitin sulphate, or avocado/soybean unsaponifiables <3 months prior to selection; intra-articular hyaluronic acid injections <6 months prior to selection; medications with matrix metalloprotease inhibitory properties (e.g., tetracycline or structurally related compounds) <3 months prior to selection • Glucocorticoids (oral, inhaled >1500 μg/day, or intra-articular <3 months prior to selection) <p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presence of Kellgren and Lawrence grade 2 or 3 osteoarthritis on knee X-ray • Joint space width between 2.5 and 5 mm <p>Non-inclusion criterion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presence of predominant osteoarthritis of the lateral compartment of the knee

Treatment, follow-up, and investigations

At inclusion, patients are instructed to take one sachet daily at bedtime of the study treatment (strontium ranelate 1 g/day or 2 g/day or placebo) in about 50 mL of water, preferably at least 2 hours after eating, and for the duration of the study. Treatment allocation is performed through a centralised interaction voice response system, with balanced randomisation between the three groups and stratification by centre and gender. Patients and investigators are blinded to treatment allocation and the study treatments have identical appearance (packaging, labelling, and appearance of granules). Treatments likely to have an action on cartilage or bone metabolism (Table 1) and glucocorticoids are prohibited throughout the study. Physiotherapy, rehabilitation, and alternative medicines are permitted, as is pain relief with analgesics or NSAIDs, as necessary. However, any pain medication is stopped within at least five half-lives before the visit to allow proper symptom assessment.

Selection and inclusion criteria, medical history, informed consent, concomitant treatments or procedures, and vital signs are evaluated at selection and/or inclusion (M0). The participants return for visits at 3 and 6 months (M3 and M6), and then every 6 months up to 3 years (Figure 1). The study investigation schedule is shown in Table 2.

Knee radiographs

Radiography of the knee is performed by a standardised technique²⁸ at inclusion (both knees) and at the yearly visits (M12, M24, and M36) for the target knee, or upon withdrawal from the study. A fixed flexion posteroanterior view is recorded, in which both knees are in contact with the cassette and coplanar with the hips, patellae, and tips of the great toe.

A reproducible position of the knee is achieved using a SynaFlexer™ Plexiglass positioning frame (Synarc Inc., San Francisco, CA, USA), which is designed for serial examinations within and across subjects²⁸. The X-ray beam is tilted at a fixed angle of 10° to optimise alignment of the medial tibial plateau.

A number of procedures have been set up for quality control of knee radiographs at inclusion and on follow-up (depiction, positioning, presence of side marker and 10-mm radio-opaque ruler for magnification, beam angle, and posteroanterior projection). In the case of poor quality, the investigator is requested to repeat the examination. All radiology technicians receive 2 days training at the start of the study by experienced radiologists (Synarc, Hamburg, Germany); they are also provided with a technical reference manual and a quick reference guide. Over the course of the study, they receive further training on a yearly basis for 3 years. The sites are instructed to check that the flatness of the medial tibial plateau is similar between screening and follow-up, and a dedicated quality control procedure is implemented to verify consistency of joint space identification, the medial tibial plateau, and X-ray beam

Table 2. Study investigation schedule for the main endpoints.

	Selection	M0	M3	M6	M12	M18	M24	M30	M36
Informed consent	X								
Selection/inclusion criteria	X	X							
Medical history	X								
Vital signs	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Compliance		X	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant treatments and procedures	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Efficacy measurements									
<i>Primary endpoint</i>									
• Radiography of the knee (X-ray)	X				X		X		X
<i>Main secondary endpoints</i>									
• Algofunctional evaluation of the knee (WOMAC)		X		X	X	X	X	X	X
• Pain intensity in the knee (VAS)	X	X		X	X	X	X	X	X
• Knee flare-up frequency (patient diary)			X	X	X	X	X	X	X
• Pain medication and NSAID consumption (patient diary)			X	X	X	X	X	X	X
• Physical assessment of knee	X	X	X	X	X	X	X	X	X
• Biochemical bone and cartilage markers		X	X	X	X	X	X	X	X
• MRI		X			X		X		X
• Quality of Life (SF-36)		X		X	X	X	X	X	X
Safety measurements									
• Adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X
• Laboratory examinations (biological acceptability)	X		X	X	X	X	X	X	X
• Blood sample for pharmacokinetics		X	X	X	X	X	X	X	X

NSAID, non-steroid anti-inflammatory drug; VAS, visual analogue scale; WOMAC, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

orientation, insofar as these parameters are the primary determinants of JSW measurements. All inclusion radiographs are evaluated for eligibility according to Kellgren and Lawrence score, JSW, and predominance of osteoarthritis in the medial compartment.

All radiographs are centralised and digitised using an Array Dicom Scanner, stored in uncompressed DICOM 3 format by Synarc (Hamburg, Germany), and sent to the Central Reading Centre team (Association Prevention des Maladies Osseuses, Lyon, France) for reading (D. Gensburger). A second independent reading was performed in a second Central Reading Centre (Liege, Belgium) by a reader trained using the same method (R. Deroisy). The minimal JSW (mm) at the medial tibiofemoral compartment is measured using a standardised semi-automated computerised method, described in detail elsewhere²⁹. The magnification factor is determined using a 10-mm radio-opaque ruler. The reader then crops the image by selecting a centred rectangular region of interest that includes a horizontal tangent to the inferior edges of femoral condyles and places two perpendiculars in contact with the convexity of the condyle margins. The software automatically generates two parallel lines, 15 mm apart, with one at 10 mm from the condyle line. In the area defined by these two lines, the observer delineates the tibial and femoral bone margins, to depict a polygon. The JSW corresponds to the diameter of the smallest circle included in this polygon. The X-rays are read in pairs, in chronological order. The reader is blinded to treatment allocation and patient identity. Time sequence is unblinded and each follow-up image is measured in comparison with the image at inclusion; this is known to improve the sensitivity and reproducibility of the reading^{30–32}.

Prior to the study, and at yearly intervals during the study, intra-reader reproducibility was evaluated for each reading centre on 70 pairs of knee radiographs unlinked to the study itself, indicating good reproducibility³⁰.

Other knee X-ray parameters include radiological progression (joint space narrowing [JSN] ≥ 0.5 mm over 3 years)

and radioclinical progression (JSN ≥ 0.5 mm without a clinically relevant improvement, i.e. 20% or less improvement on the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index [WOMAC] pain sub-scale versus baseline over 3 years)³³.

Other main investigations

WOMAC is assessed at inclusion and at 6-month intervals thereafter. WOMAC is a self-administered questionnaire designed to assess health status and health outcomes in osteoarthritis via 24 questions targeting areas of pain, stiffness, and physical function³⁴, expressed on a VAS. WOMAC is available in all the languages necessary for the countries in the study.

Knee pain is assessed at selection, inclusion, and at 6-month intervals thereafter using a VAS. To ensure that pain is evaluated under identical clinical conditions at every time-point throughout the study, patients are instructed to stop any pain medication within an appropriate washout period of at least five half-lives (i.e. 48 h for most analgesics and NSAIDs, 72 h for celecoxib) before the visits. A physical assessment of the knee is performed at all visits for swelling and warmth, as well as the presence of effusion. Participants are also asked to telephone an electronic patient diary once weekly to record parameters associated with pain in an electronic database. These include the frequency of knee flares and their intensity (graded as 1 = low pain, 2 = moderate pain, or 3 = intense pain), and the consumption of pain medication and NSAIDs (number of days and number of tablets per day).

Blood and urine samples (10 mL each) are collected after an overnight fast, at inclusion and all visits thereafter. The samples are assessed for biomarkers for cartilage (serum C propeptide of type II procollagen, serum hyaluronic acid, and urinary CTX-II) and bone (serum bone specific alkaline phosphatase and type I collagen C-telepeptide cross-links)^{35, 36}, as well as biological acceptability (haematology, blood and urine biochemistry, and haemostasis) and pharmacokinetics (serum strontium).

Magnetic resonance imaging (MRI) of the target knee is performed at inclusion, and yearly thereafter in selected and validated centres in a subset of patients. The MRI scans are read centrally (two Central Reading Centres, Arthrolab, Montreal, Canada, and Synarc, San Francisco, USA) and endpoints include joint cartilage volume³⁷, assessment of bone marrow lesions and meniscal alterations, characteristics of other non-cartilagenous components of the knee joint, using the whole organ magnetic resonance imaging score (WORMS)³⁸.

The SF-36 questionnaire is used at inclusion and every 6-monthly visit for assessment of global quality of life. Compliance is measured at every visit from M3 onwards by counting the number of sachets the patient returns to the investigator. Safety is assessed at every visit, including recording of adverse events, bodyweight, height, blood pressure, and heart rate.

Endpoints

The primary endpoint is radiographic change in JSW (mm) of the medial tibiofemoral compartment from baseline versus placebo. The main secondary endpoints are listed in Table 3.

Statistical methods

The sample size was estimated according to a treatment-placebo difference in change in JSW between baseline and last value for over 3 years, using the two-sided Dunnett test with a 5% type I error. We estimated that 1600 patients would have to be included to establish statistical significance with a power of >90% for a between-group difference in change in JSW over 3 years of 0.2 mm (range, 0.18 to 0.22 mm), assuming a 40% drop-out rate and an SD of 0.5 mm. This estimation is in line with the mean rate of JSN of 0.10 mm/year reported elsewhere³⁹⁻⁴¹.

For the primary endpoint, the strontium ranelate treatment groups will be compared with placebo using a general linear model (with Dunnett’s multiple comparison procedure) with baseline, centre and gender as covariates, producing adjusted mean differences, their 95% confidence intervals and the associated P value. Descriptive statistics will be provided

for secondary endpoints, with comparisons using a χ^2 test for radiological and radioclinical progression; a general linear model for WOMAC and SF-36 scores; and descriptive statistics for the data retrieved from patient diaries. The safety analysis will involve a description of adverse events and laboratory parameters.

The two-sided type I error rate will be set at 5%. The results of the study will be analysed by the Biostatistics Division of the Institute de Recherche Internationales Servier.

Study organisation

Three supervisory committees were set up for study. The Executive Committee guarantees the overall scientific quality of the study, oversees its conduct, and will review and validate the results. It is also responsible for the development of the study protocol and its amendments, in collaboration with the Steering Committee, which includes the National Coordinators and representatives of the Central Reading Centres. The Safety Committee comprises three members. The members of these committees are listed in the Appendix to this paper. The study is funded by Servier, France.

Conclusion

This large randomised double-blind, placebo-controlled study will establish the potential of strontium ranelate in improving joint structure and symptoms in patients with knee osteoarthritis. The first patient was randomised in the study on 28 April 2006. A total of 1683 patients have been included. The mean age of the randomised population at baseline was 62.9±7.5 years, with 29.6% males and 70.4% females; their body mass index was 29.9±5.0 kg/m². As regards evaluation of osteoarthritis, the mean JSW was 3.50±0.84 mm and 61.7% of randomised patients were Kellgren and Lawrence grade 2. Mean knee pain score on the VAS was 54.0±22.3 mm, and mean WOMAC global score was 132.1±62.4. The results are expected in the spring of 2012.

Transparency

Declaration of funding

The study is funded by Servier, France. The sponsor supports the work of the Executive Committee, but does not make any scientific or research decisions independent of this Committee, which was responsible for the decision to submit the final version of the manuscript for publication.

Declaration of financial/other relationships

All authors were involved in the conception and design of the study and the preparation of the manuscript. The final version was approved by all authors.

C.Co. has received consulting fees from Amgen, ABBH, Novartis, Pfizer, Merck Sharp and Dohme, Eli Lilly and Servier. J.-Y.R. has received consulting fees or paid advisory boards from Servier, Novartis, Negma, Lilly, Wyeth, Amgen, GlaxoSmithKline, Roche, Merckle, Nycomed, NPS, Theramex and UCB, lecture fees from Merck Sharp and Dohme, Lilly, Rottapharm, IBSA, Genevrier, Novartis, Servier, Roche, GlaxoSmithKline, Teijin, Teva, Ebewee Pharma, Zodiac, Analis, Theramex, Nycomed and Novo-Nordisk, and grant support from Bristol Myers Squibb, Merck Sharp and Dohme, Rottapharm, Teva, Lilly, Novartis, Roche, GlaxoSmithKline, Amgen and Servier. R.C. has received research funding and/or honoraria from Merck, Amgen, Servier, Lilly, Roche and Novartis. C.Ch. is Chairman of Nordic Bioscience A/S and Chairman of CCBR/Synarc. He has received consulting fees

Table 3. Primary and main secondary endpoints.

Primary endpoint	Radiographic change in JSW (mm) of the medial tibiofemoral compartment from baseline versus placebo
Main secondary endpoints	<ul style="list-style-type: none"> • Radiological progression (JSN \geq 0.5 mm over 3 years) • Radioclinical progression (JSN \geq 0.5 mm without a clinically relevant improvement, i.e. 20% or less improvement on the WOMAC pain subscale versus baseline over 3 years) • Algofunctional assessment (WOMAC score) at the knee • Global knee pain (VAS) • Physical assessment of knee for inflammation, warmth, or presence of effusion • Frequency of knee pain flare-ups and consumption of analgesics or NSAIDs (patient diary) • Biochemical cartilage and bone markers • MRI parameters • SF-36 score

JSN, joint space narrowing; JSW, joint space width; NSAID, non-steroid anti-inflammatory drug; VAS, visual analogue scale; WOMAC, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

from Roche, Eli Lilly, Novartis, Novo Nordisk, Proctor and Gamble, Groupe Fournier, Besins Escovesco, Merck Sharp and Dohme, Chiesi, Boehringer Mannheim, Pfizer, GlaxoSmithKline and Amgen. H.G. has received consulting fees from Servier, Novartis, Pfizer, GSK, Roche, Genentech, Lilly, Amgen, Merck, ONO and Bristol Myers Squibb, and has stock ownership in Synarc. N.B. has received consulting fees from Servier and is registered copyright and trademark holder of the WOMAC Index. W.B. has received research funding, consulting fees and/or honoraria from Abbott, Amgen, Bristol Myers Squibb, Janssen, Merck-Schering, Lilly, Novartis, Pfizer, Wyeth, Proctor and Gamble, Roche, Sanofi, Servier, Aventis, UCB and Warner Chilcott. F.N. has received National coordinator fees from Servier. J.B. has received lecture fees from Servier and Amgen. E.N. has received consulting fees, and has been paid for advisory boards participation or lecture fees from Merck Sharp and Dohme, and Roche. X.C. has received consulting fees or has been paid for advisory board participation by Expanscience, Negma, Genevriers, Merck Sharp and Dohme, Rottapharm, Fidia, Servier, Pierre Fabre and Smith Nephews, lecture fees from Merck Sharp and Dohme, Servier, Expanscience, Ibsa and Genzyme, and grant support from Roche for the department association. P.N.S. has received national coordinator fees from Servier.

CMRO peer reviewers may have received honoraria for their review work. The peer reviewers on this manuscript have disclosed that they have no relevant financial relationships.

Acknowledgements

Presented as a poster at the Regional IOF congress in Dubai (19a22 October, 2011): Reginster JY, Chapurlat R, Christiansen C et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled international trial. *Osteoporos Int* 2011;22(Suppl 5):S742. P189 (abstract).

Appendix

Executive Committee

J.-Y. Reginster (Chairman), C. Cooper (International Coordinator), C. Christiansen, P. Delmas (deceased July 2008), R. Chapurlat (from 2008 onward), H. Genant, J. Zacher, N. Bellamy.

Steering Committee

C. Cooper (International Coordination, Chair), National Coordinators (see below), and representatives from the Central Reading Centres for knee X-rays centre (M. Arlot), knee X-rays and MRI scans (H. Genant, Synarc), MRI scans (J.-P. Pelletier, J. Martel-Pelletier), and the biochemical marker central laboratory (J. Collette).

Safety Committee

C. Speirs, G. Breart, O. Meyer.

Central Reading Centre (Lyon)

D. Gensburger, M. Arlot, J.-P. Roux, R. Chapurlat.

Central Reading Centre (Liege)

R. Deroisy, O. Bruyere, J.-Y. Reginster.

Central Reading Centre for Magnetic Resonance Imaging (Montreal)

J.-P. Pelletier, J. Martel-Pelletier.

Central Reading Centre for Magnetic Resonance Imaging (San Francisco)

H. Genant.

National Coordinators

P. Sambrook (Australia), B. Leeb (Austria), A. Verbruggen (Belgium), W. Bensen (Canada), T. Hala (Czech Republic), M. Holm-Bentzen (Denmark), I. Valter (Estonia), X. Chevalier (France), B. Swoboda (Germany), S. Adami (Italy), F. Breedveld and M. Kloppenburg (The Netherlands), E. Grazuleviciute (Lithuania), J. Badurski (Poland), J. Branco (Portugal), F. Radulescu (Romania), E. Nasonov (Russia), F. Navarro (Spain), T. Spector (UK).