Эффективность и безопасность стронция ранелата в лечении остеоартроза коленного сустава: результаты двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования

Жан-Ив Регинстер[1], Янош Бадурски[2], Николас Беллами[3], Уильям Бенсен[4], Роланд Шапурлат[5], Ксавье Шевалье[6], Клаус Христиансен[7], Гарри Дженант[8], Федерико Наварро[9], Евгений Насонов[10], Филип Н. Сэмбрук[11], Тимоти Д. Спектор[12], Сайрус Купер[13]

[1]Отдел эпидемиологии общественного здоровья и экономики здравоохранения Льежского университета, Льеж, Бельгия; [2]Центр остеопороза и остеоартроза, Белосток, Польша; [3]Центр национальных исследований по проблемам инвелидности и восстановительной медицины (CONROD), Квинслендский университет, Херстон, штат Квинсленд, Австралия; [4]Университет Макмастера, Гамильтон, провинция Онтарио, Канада: [5]Отделение ревматологии и костной патологии при больнице Эдуарда Хэрриота, Лион, Франция; [6]Отделение ревматологии Больницы Анри Мондора, Кретей, Франция; [7]Центр клинических и фундаментальных исследований (CCBR), Synark, Баллеруп, Дания; [8]Кафедра радиологии, медицины, эпидемиологии и ортопедической хирургии Калифорнийского университета, Сан-Франциско, штат Калифорния, США; [9]Отделение ревматологии Университетской больницы Девы Макарены, Севилья, Испания; [10]ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия; [11]Институт по исследованию костей и суставов, Королевская больница Святого Леонарда на Северном Берегу, Новый Южный Уэльс, Австралия; [12]Отделение исследований близнецов и генетической эпидемиологии Лондонского королевского колледжа, Больница Святого Фомы, Лондон, Великобритания; [13]Отдел эпидемиологии жизненного цикла Саутгемптонского университета и Отдел биомедицинских исследований костно-мышечной системы Оксфордского университета, Оксфорд, Великобритания

Контакты: Professor Jean-Yves Reginster, Department of Public Health and Health Economics, University of Liege, 4020 Liege, Belgium; **jyreginster@ulg.ac.be**

Поступила 13.09.12

Цель. В настоящее время стронция ранелат применяется для лечения остеопороза. В данном двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании SEKOIA (**S**trontium ranelate **E**fficacy in **K**nee **O**steoarthr**I**tis tri**A**l) оценивалось влияние стронция ранелата на рентгенологическое прогрессирование остеоартроза (ОА) коленного сустава.

Материал и методы. Пациенты с ОА коленного сустава (стадия 2 или 3 по классификации Kellgren и Lawrence; ширина суставной щели – ШСЩ – 2,5–5 мм) были рандомизированы на группы стронция ранелата 1 г/сут (n=558) и 2 г/сут (n=566) и группу плацебо (ПЛ; n=559). Основным оцениваемым показателем было изменение ШСЩ в медиальном тибиофеморальном отделе по данным рентгенографии за 3 года по сравнению с ПЛ. Дополнительно оценивали рентгенологические признаки прогрессирования ОА, индекс ОА Университетов Западного Онтарио и Макмастера (WOMAC) и боль в колене. Исследование зарегистрировано на сайте www.controlledtrials.com (№ ISRCTN41323372).

Результаты. Лечение получал 1371 пациент. При лечении стронция ранелатом отмечено меньшее сужение суставной щели по сравнению с ПЛ (1 г/сут: -0,23±0,56 мм; 2 г/сут: -0,27±0,63 мм; ПЛ: -0,37±0,59 мм); разница с ПЛ составила 0,14 (стандартная ошибка, SE, – 0,04) мм, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,05–0,23, p<0,001 для дозы 1 г/сут и 0,10 (SE 0,04), 95% ДИ 0,02–0,19 (p=0,018) для дозы 2 г/сут. В группах стронция ранелата рентгенологическое прогрессирование наблюдалось у меньшего числа пациентов, чем в группе ПЛ (p<0,001 и p=0,012 для доз 1 и 2 г/сут). В группе стронция ранелата 2 г/сут также отмечено большее снижение общей оценки по шкале WOMAC (p=0,045), по подшкалам боли (p=0,028) и функционального статуса (p=0,099), а также уменьшение боли в колене (p=0,065). Стронция ранелат хорошо переносился пациентами.

Выводы. У больных ОА коленного сустава лечение стронция ранелатом в дозах 1 и 2 г/сут обеспечивает значимый структурный эффект, а в дозе 2 г/сут препарат также уменьшает выраженность симптомов заболевания.

Дополнительные материалы см. в онлайн-приложении на сайте журнала: http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012–202231.

Для ссылки: Регинстер Ж-И, Бадурски Я, Беллами Н и др. Эффективность и безопасность стронция ранелата в лечении остеоартроза коленного сустава: результаты двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):623–38.
DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-623-38

Введение

Остеоартроз (ОА) характеризуется разрушением хряща и других структур сустава, в том числе субхондральной кости [1]. Это самое распространенное заболевание суставов, им страдает до 40% лиц старше 65 лет [2]. Принятая сегодня тактика лечения направлена на устранение симптоматики и улучшение функции медикаментозными и немедикаментозными методами, включая хирургические вмешательства, такие как остеотомия, стимуляция субхондральной кости и, возможно, вытяжение сустава, а также протезирование сустава в качестве последнего средства [1, 3]. Медикаментозные методы включают применение анальгетиков, противовоспалительных средств, внутрисуставное введение глюкокортикоидов (ГК) и гиалуроновой кислоты, назначение глюкозаминсульфата, хондроитинсульфата, а также ряд экспериментальных средств, ни одно из которых не имеет подтвержденного структурного действия.

Сегодня стронция ранелат применяется для лечения постменопаузального остеопороза (ОП). Есть основания считать, что препарат действует и на хрящевую ткань, и на субхондральную кость. Доклинические исследования *in vitro* на хондроцитах здоровых людей и больных ОА показали, что препарат подавляет резорбцию субхондральной кости [4] и стимулирует формирование хрящевого матрикса [5, 6]. По данным предварительного анализа, за 3 года лечения стронция ранелатом уменьшаются рентгенологические признаки прогрессирования ОА позвоночника и ослабевает боль в спине [7]. Целью описываемого нами 3-летнего международного двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования SEKOIA (**S**trontium ranelate **E**fficacy in **K**nee **O**steoarthr**I**tis tri**A**l) было оценить влияние стронция ранелата на клинические и рентгенологические признаки прогрессирования ОА коленного сустава.

Материал и методы

Дизайн и участники исследования. SEKOIA – международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование III фазы, в котором участвовали амбулаторные больные с ОА коленного сустава, получавшие преимущественно специализированную помощь. Это 3-летнее исследование проводилось в 98 клиниках 18 стран. В исследование включали ходячих белых мужчин и женщин в возрасте 50 лет и старше с ОА коленного сустава согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) [8], у которых за предыдущий месяц боль в суставе отмечалась не менее чем в половине дней (интенсивность ⩾40 мм по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале – ВАШ). Рентгенологическими критериями включения были 2-я степень по Kellgren и Lawrence [9] (т. е. четкие остеофиты и возможное сужение суставной щели) или 3-я степень (т. е. умеренные множественные остеофиты, заметное сужение суставной щели и некоторая степень остеосклероза с возможной деформацией суставного конца кости), а также ширина суставной щели (ШСЩ) от 2,5 до 5 мм в медиальном тибиофеморальном отделе коленного сустава с наиболее выраженным ОА. Коленный сустав для дальнейшей оценки (целевой) определялся исследователем при отборе пациентов. Если оба сустава отвечали критериям отбора, целевым считали наиболее болезненный. Если болезненность суставов была одинаковой, выбирали сустав с наибольшей степенью поражения по Kellgren и Lawrence и/или более узкой суставной щелью. Если рентгенологическая степень поражения была одинаковой, целевой сустав определялся по усмотрению исследователя. Критериями исключения были наличие протеза коленного сустава, недавние внутрисуставные инъекции (особенно инъекции ГК в последние 3 мес или гиалуроновой кислоты в последние 6 мес), клинически выраженные деформации, вторичный ОА коленного сустава, предшествующее лечение препаратами, действующими на метаболизм хрящевой или костной ткани (например, бисфосфонаты внутрь или внутривенно в течение последнего года, терипаратид или ралоксифен в течение 7 дней до отбора участников, глюкозамин внутрь в дозе ⩾1500 мг/сут и хондроитинсульфат в течение последних 3 мес), а также венозная тромбоэмболия в анамнезе или высокий риск ее развития (противопоказание к лечению стронция ранелатом). Дальнейшие подробности о критериях включения и исключения, а также дизайне исследования можно найти в предыдущей публикации [10].

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и одобрено этическими и ревизионными комитетами всех участвующих в нем центров. Перед рандомизацией все пациенты дали письменное информированное согласие. Исследование зарегистрировано под номером ISRCTN41323372.

Рандомизация и маскировка. При включении пациентов проводилась их рандомизация на три группы (стронция ранелат 1 или 2 г/сут и плацебо – ПЛ) с помощью централизованной интерактивной системы голосового ответа со сбалансированной стратификацией по исследовательскому центру и полу (размер блока 3). Пациенты были проинструктированы принимать по одному саше исследуемого препарата в день, на ночь, через 2 ч после еды, запивая его водой. Пациентам и исследователям не известен характер распределения по группам, активный препарат и ПЛ выглядели одинаково. В течение исследования пациентам разрешалось проходить физиотерапию, реабилитацию и получать при необходимости другое медикаментозное лечение и обезболивание. Перед визитом для оценки симптоматики пациенты должны были прекратить прием всех обезболивающих средств (не считая исследуемого препарата) на срок не менее 5 периодов их полувыведения. Этот срок определялся исследователями в соответствии с используемыми в их стране препаратами и сообщался пациенту. Не допускалось применение препаратов, действующих на метаболизм хрящевой ткани (хондроитинсульфат, глюкозаминсульфат ⩾1500 мг) или костной ткани (бисфосфонаты), а также ГК (внутрь, ингаляционно >1500 мкг/сут, инъекции в сустав, за исключением индивидуальных показаний) [10]. Первый визит первого пациента состоялся 28 апреля 2006 г., набор участников закончен 10 марта 2008 г. Последний визит состоялся 17 февраля 2011 г.

Вмешательства и исходы. При отборе пациентов выполняли рентгенографию обоих коленных суставов, затем ежегодно (или при исключении пациента из исследования) проводили рентгенографию исследуемого коленного сустава (пациенты получали лечение >6 мес); рентгенография выполнялась по стандартной методике, описанной ранее [10]. Вкратце ее можно описать как снимок в прямой задней проекции при фиксированном сгибании (фиксированный угол 10°) с использованием устройства для рентгенографических укладок SynaFlexer (Synarc Inc, США) [11]. Качество рентгенограмм обеспечивалось рядом процедур (Synarc Inc, Гамбург, Германия), включая соблюдение критериев получения и сбора изображений (четкость изображения, правильность укладки, указание угла рентгеновского пучка и др.), регулярные тренинги рентгенлаборантов, определение рентгенографических критериев включения в исследование, а также перевод в цифровую форму и контроль качества рентгенограмм в исследовательских центрах и централизованно [10]. Все рентгенограммы оценивались централизованно (INSERM UMR 1033, Лион, Франция) одним специалистом, не имевшим идентификационных данных пациентов и сведений о принимаемых ими препаратах. Для повышения воспроизводимости и чувствительности оценок каждая рентгенограмма, полученная после начала лечения, слепым методом сравнивалась с рентгенограммой, сделанной при включении в исследование [12–14].

Минимальную ШСЩ (мм) в медиальном тибиофеморальном отделе измеряли с помощью стандартизованной полуавтоматической компьютерной методики, описанной в других публикациях [10–15]. При этой методике коэффициент увеличения определяется с помощью 10-миллиметровой рентгеноконтрастной линейки; интересующий участок изображения ограничивается горизонтальной линией, проходящей по нижним краям мыщелков бедренной кости, и двумя перпендикулярными ей линиями, соприкасающимися с краями мыщелков. Программа автоматически создает две параллельные линии на расстоянии 15 мм друг от друга, одна из которых отстоит на 10 мм от межмыщелковой линии. В области, ограниченной этими двумя линиями, исследователь определяет края большеберцовой и бедренной костей, чтобы вычертить многоугольник. Радиус наименьшей вписанной в него окружности (подсчитывается автоматически) соответствует ШСЩ. Воспроизводимость оценок одного и того же исследовате-

ля оценивалась ежегодно с помощью 70 рентгенограмм коленного сустава, не связанных с данным исследованием; воспроизводимость признана удовлетворительной (коэффициент корреляции >0,90) [12]. Второе измерение выполнялось одним специалистом в другом центре (Льеж, Бельгия) независимо от первого центра, с помощью той же методики. Воспроизводимость результатов у разных специалистов была хорошей (коэффициент корреляции >0,90).

Также определяли индекс ОА Университетов Западного Онтарио и Макмастера (WOMAC) и выраженность боли в колене (по ВАШ) при включении в исследование и затем каждые 6 мес. С помощью индекса WOMAC оценивают связанное с ОА состояние здоровья и исходы по 24 вопросам [16], при этом подсчитываются общий показатель и показатели по подшкалам боли, скованности и функциональному статусу. Каждая подшкала преобразована в нормализованную 10-миллиметровую шкалу, общая оценка WOMAC складывается из показателей трех нормализованных подшкал, таким образом максимальная оценка составляет 300 мм, при этом чем меньше показатель, тем лучше состояние пациента. Перед началом исследования и через 3, 6 и 12 мес брали образцы мочи для оценки уровня С-телопептида проколлагена II типа (CTX-II), биомаркера распада хряща (исследование проводилось в Supreme SA, Льеж, Бельгия, методом ИФА, Urine CartiLaps, ImmunDiagnostic System Nordic, Дания). Приверженность лечению оценивали путем подсчета оставшихся саше. Оценка безопасности включала регистрацию нежелательных реакций (НР), а также клинических и лабораторных показателей.

Основным оцениваемым показателем, который сравнивался в группах стронция ранелата и ПЛ, было рентгенографическое изменение ШСЩ при последнем обследовании за 3 года по сравнению с исходным показателем. Дополнительно оценивали рентгенологическое прогрессирование ОА: сужение суставной щели (ССЩ) ⩾0,5 мм за 3 года; клинико-рентгенологическое прогрессирование: ССЩ ⩾0,5 мм, отсутствие улучшения болевого показателя WOMAC (⩽20%) за 3 года; показатели WOMAC, боль в колене, уровень CTX-II в моче.

Статистические методы. Во время разработки дизайна исследования данные литературы о прогрессировании ССЩ были неясными, поэтому на случай, если уровень рентгенологического прогрессирования окажется меньше ожидаемого, было предусмотрено продление наблюдения за участниками до 3 лет. Чтобы выявить статистически значимую разницу между группами по частоте ССЩ 0,3 мм за 2 года (двусторонний критерий Даннета, ошибка I типа 5%) со статистической мощностью более 90% при стандартном отклонении (SD) 0,7 и частоте выбытий 40%, требовалось набрать 960 пациентов. В связи с тем что ССЩ в группе ПЛ протекало медленнее, чем ранее было описано в литературе [17], в мае 2007 г. целевой показатель ССЩ был заменен на 0,2 мм ±10%, т. е. от 0,18 до 0,22 мм, а расчетный размер выборки составил 2127 пациентов. В марте 2008 г. исполнительный комитет решил продлить исследование до 3 лет, учитывая результаты повторной слепой оценки рентгенологического прогрессирования (212 пациентов), согласно которым за 1 год ССЩ составило 0,06±0,42 мм. Окончательный расчетный размер выборки, достаточный для выявления различий между группами лечения и ПЛ в частоте ССЩ на 0,2 мм ±10% (SD 0,5 мм) через 3 года составил 1600 пациентов.

Анализ эффективности проведен с включением всех рандомизированных пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата, у которых имелись необходимые для оценки данные исходного и хотя бы одного последующего исследования ШСЩ (анализ популяции назначенного лечения, или intention-to-treat – ITT).

Исходные характеристики представлены в виде абсолютных значений (%) или среднего ± SD. Различия между группами лечения и ПЛ по основному оцениваемому показателю (изменение от исходного до последнего измерения) проанализированы с помощью общей линейной модели, в которой исследовательский центр и пол пациентов были ковариатами; получены скорректированные показатели и стандартная ошибка (SE), 95% доверительные интервалы (ДИ), тип Даннета, и величины p (скорректированы по Даннету–Ксу [18]). Для оценки влияния недостающих данных на эффект лечения проведены анализы чувствительности (см. онлайн-приложение, доп. табл. S1). По дополнительным показателям различия между стронция ранелатом и ПЛ по рентгенологическому и клинико-рентгенологическому прогрессированию за время исследования оценивались по межгрупповой разнице и SE с 95% ДИ и значению p, определенному с помощью критерия χ^2. Различия между группами по оценкам WOMAC и боли в колене анализировались с помощью смешанной модели повторных измерений и скорректированной общей линейной модели. Эффект лечения оценивали с помощью критерия Манна–Уитни–Вилкоксона для CTX-II (негауссовское распределение). Данные по безопасности представлены в виде абсолютных и относительных (%) значений.

Двусторонняя ошибка I типа установлена на уровне 5%. Результаты проанализированы специалистами отделения биостатистики Института международных исследований Servier с помощью программы SAS (V.9.1). Основной анализ подтвержден в отделении эпидемиологии и экономики общественного здравоохранения Льежского университета (Бельгия).

Роль спонсора. За разработку дизайна, интерпретацию результатов и подготовку рукописи отвечал исполнительный комитет, который имел доступ ко всем данным. Спонсор отвечал за обработку данных и статистический анализ. Спонсор поддерживал работу исполнительного комитета, но не принимал никаких научных и исследовательских решений независимо от комитета.

Результаты

Отобрано 3438 пациентов, рандомизацию прошли 1683 пациента (558 распределены в группу стронция ранелата 1 г/сут; 566 – стронция ранелата 2 г/сут, 559 – ПЛ); завершили исследование 974 (58%) пациента (рис. 1). ITT-популяция включала 1371 пациента (82% рандомизированных), наблюдавшихся в течение 29,8±10,5 мес.

Существенных исходных различий между группами не было (табл. 1). Средний возраст рандомизированных пациентов составил 62,9±7,5 года, большинство участников – женщины (70%). Индекс массы тела 29,9±5,0 кг/м^2. Исходная ШСЩ исследуемого сустава – 3,50±0,84 мм, доля пациентов со 2-й стадией по Kellgren и Lawrence – 62%, с 3-й стадией – 38%, средний общий показатель по шкале WOMAC — 132,4±62,4 мм. Средняя давность ОА коленного сустава 76,7±77,7 мес (примерно 6,4 года). У 1304 (76%) пациентов в анамнезе имелись указания на заболевания опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани,

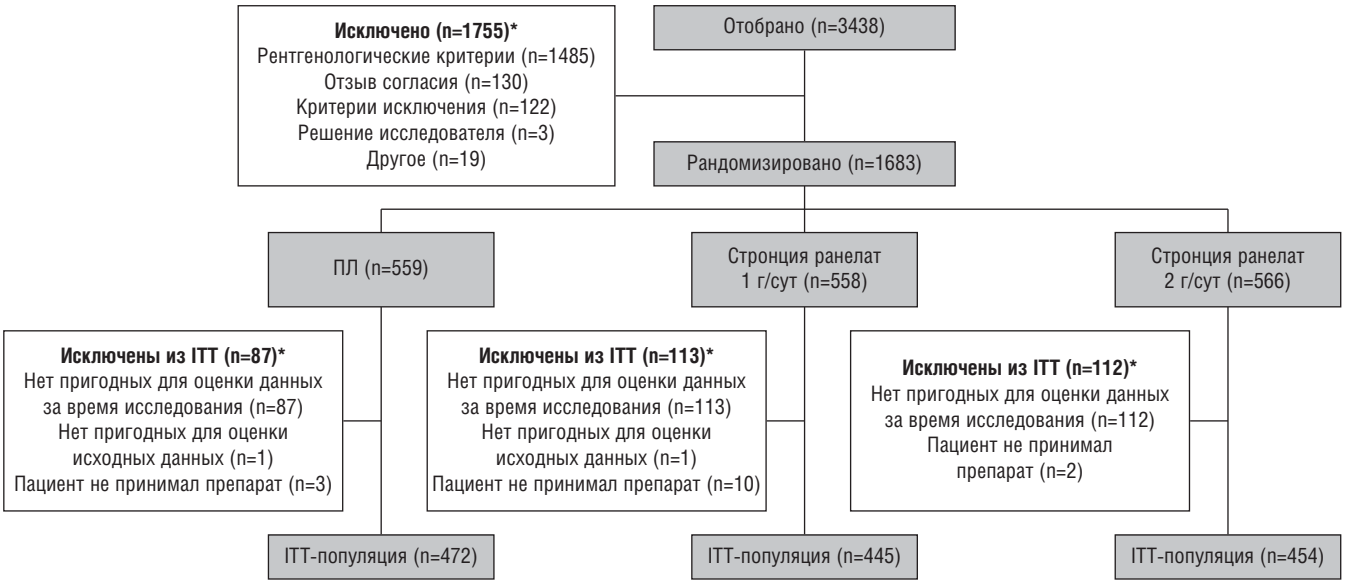

Рис. 1. Ход исследования. ITT – популяция назначенного лечения. * – у одного и того же пациента могло быть несколько причин исключения

в основном боль в спине (9%), артралгия (8%), остеопения (5%) и ОА (5%). При включении в исследование 1148 (68%) пациентов получали лечение ОА, в основном производные пропионовой кислоты (18%), уксусной кислоты (12%) и анилиды (32%). Только 7 пациентов получали глюкозаминсульфат и 1 пациент – хондроитинсульфат. В общей сложности 39% пациентов получали анальгетики, 3 пациента – системные ГК по поводу ОА. Значимых различий характеристик пациентов, завершивших исследование и выбывших из него, не было, так же как и между рандомизированными и ITT-популяциями и между исходными ITT-группами (см. табл. 1).

Средняя приверженность лечению составила 93,3±9,3% (ITT-популяция). За время исследования 1278 пациентов (76% рандомизированных) получили хотя бы один сопутствующий препарат для лечения ОА, в боль-

Таблица 1 Исходные демографические и клинические характеристики рандомизированных пациентов и ITT-популяции

Показатель	Рандомизированные пациенты (n=1683)			ITT-популяция (n=1371)		
	стронция ранелат			стронция ранелат		
	1 г/сут (n=558)	2 г/сут (n=566)	ПЛ (n=559)	1 г/сут * (n=445)	2 г/сут * (n=454)	ПЛ (n=472)
Демографические показатели						
Возраст, годы	62,4±7,4	63,5±7,5	62,8±7,5	62,3±7,0	63,1±7,3	62,8±7,3
Пол (доля женщин), n (%)	394 (71)	399 (71)	392 (70)	309 (69)	311 (69)	326 (69)
Индекс массы тела, кг/м^2	30,1±5,1	29,8±4,8	29,8±5,1	30,1±5,1	29,7±4,8	29,6±5,1
Характеристики заболевания (исследуемое колено)						
ШСЩ, мм	3,45±0,87	3,54±0,80	3,51±0,83	3,45±0,86	3,53±0,80	3,51±0,82
Давность ОА коленного сустава, мес	78,8±78,1	76,6±78,9	74,8±76,3	80,0±77,9	75,6±76,6	76,6±76,8
Стадия по Kellgren и Lawrence, n (%):						
1	2 (<1)	1 (<1)	–	2 (<1)	1 (<1)	–
2	341 (61)	347 (61)	350 (63)	268 (60)	274 (60)	299 (63)
3	214 (38)	218 (39)	209 (37)	174 (40)	179 (40)	173 (37)
Физикальное исследование						
Отек, n (%)	92 (17)	91 (16)	104 (19)	69 (16)	70 (16)	88 (19)
Гиперемия, n (%)	26 (5)	17 (3)	22 (4)	20 (5)	12 (3)	14 (3)
Выпот, n (%)	70 (13)	60 (11)	72 (13)	52 (12)	46 (10)	66 (14)
Боль, оценка по ВАШ, мм	52,6±22,5	55,6±21,9	53,7±22,4	51,6±22,4	55,7±22,1	53,7±22,5
Оценка по шкале WOMAC†						
Общая	132,0±62,0	136,4±62,5	129,0±62,5	130,2±60,9	136,1±62,6	128,3±62,0
Болевая подшкала	42,7±21,3	44,5±21,8	42,2±21,6	42,1±21,0	44,7±22,1	41,8±21,5
Подшкала скованности	46,8±24,9	48,3±25,0	45,5±25,2	46,0±24,7	48,3±24,6	45,2±25,0
Функциональная подшкала	42,5±21,9	43,7±22,5	41,0±22,4	41,8±21,4	43,5±22,7	40,9±22,3

Примечание. Приведено число пациентов (%) или среднее ± SD. * – не было статистически значимой разницы групп ни по одной переменной между рандомизированными и ITT-пациентами. † – Показатель WOMAC определяли по 300-миллиметровой шкале, показатели по подшкалам WOMAC — по 100-миллиметровой шкале.

Таблица 2 Исходы в ITT-популяции (n=1371)

Показатель	Стронция ранелат						ПЛ (n=472) величина
	1 г/сут (n=445) величина	1 г/сут (n=445) разница с ПЛ±SE, (95% ДИ)	1 г/сут (n=445) p	2 г/сут (n=454) величина	2 г/сут (n=454) разница с ПЛ±SE, (95% ДИ)	2 г/сут (n=454) p	
Основной оцениваемый показатель, среднее ± SD							
ШСЩ, мм	-0,23±0,56	0,14±0,04 (0,05–0,23)	<0,001	-0,27±0,63	0,10±0,04 (0,02–0,19)	0,018	-0,37±0,59
Прогрессирование, n (%)							
Рентгенологическое*	99 (22)	-10,80±2,9 (-16,54...-5,06)	<0,001	116 (26)	-7,50±3,0 (-13,34 ... -1,66)	0,012	156 (33)
Клинико-рентгенологическое†	32 (8)	-3,94±1,98 (-7,83 ...-0,05)	0,049	28 (7)	-5,12±1,91 (-8,86 ...-1,37)	0,008	53 (12)
*Выраженность симптоматики, среднее ± SD*Δ							
Шкала WOMAC, мм:							
общий показатель	-41,8±62,3	-1,3±4,0 (-9,0 ... 6,5)	0,749	-51,9±66,1	8,0±4,0 (-15,7 ... -0,2)	0,045	-40,7±69,1
болевая подшкала	-14,6±22,6	0,1±1,3 (-2,6 ... 2,7)	0,969	-19,1±23,7	-3,0±1,3 (-5,6 ... -0,3)	0,028	-14,7±23,5
подшкала скованности	-15,6±26,9	-1,0±1,6 (-4,1 ... 2,1)	0,523	-18,3±28,0	-2,5±1,6 (-5,6 ... 0,6)	0,120	-14,0±29,4
функциональная подшкала	-12,2±21,1	-0,4±1,3 (-3,0 ... 2,2)	0,772	-15,0±22,2	-2,2±1,3 (-4,7 ... 0,4)	0,099	-11,7±23,2
Боль в колене, мм ВАШ	-22,9±29,0	-0,24±1,64 (-3,45 ... 2,97)	0,884	-28,5±28,3	-3,01±1,60 (-6,20 ... 0,19)	0,065	-24,2±29,2

Примечание. Указано число (%) для пациентов с прогрессированием, среднее изменение ± SD за время исследования для симптоматики.* – ССЩ ⩾0,5 мм за 3 года. † – ССЩ ⩾0,5 мм и отсутствие улучшения по болевой подшкале WOMAC (⩽20%) за 3 года. Δ – Общий показатель WOMAC определяли по 300-миллиметровой шкале, показатели по подшкалам WOMAC — по 100-миллиметровой шкале.

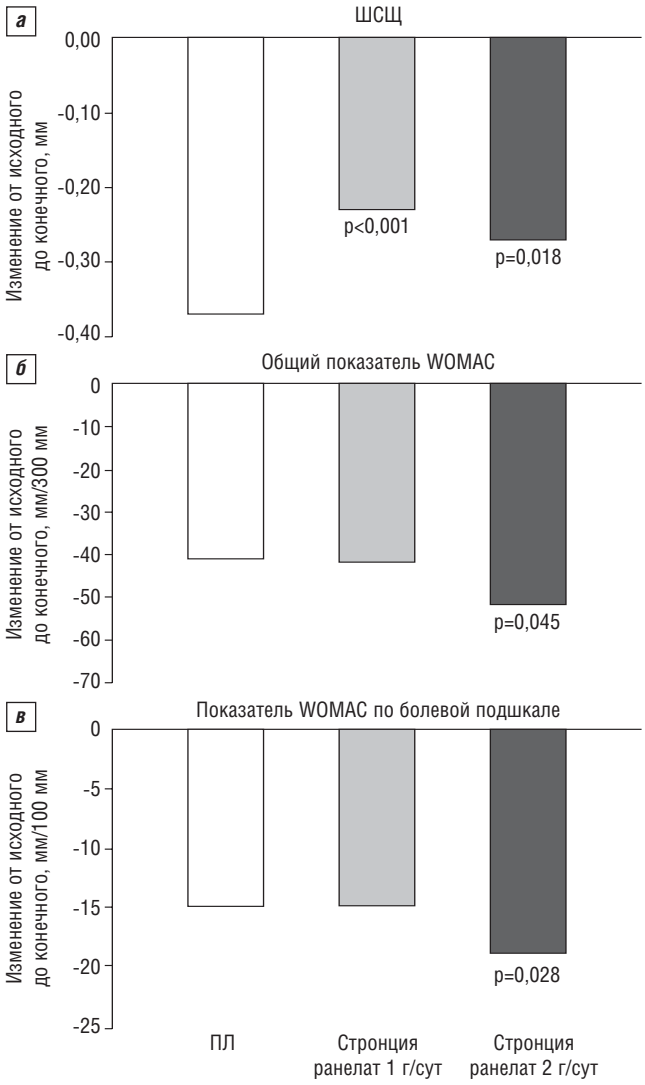

Рис. 2. Влияние стронция ранелата на исходы ОА коленного сустава за время исследования. *а* – изменение ШСЩ, мм; *б* – изменения общей оценки по шкале WOMAC; *в* – изменения оценки по болевой подшкале WOMAC. Величина p указана для сравнения с ПЛ.

шинстве случаев производные пропионовой кислоты (25%), уксусной кислоты (18%) или анилиды (39%). 46% пациентов получали анальгетики в связи с ОА, 13 пациентов получали глюкозаминсульфат, 3 – хондроитинсульфат, 2 – комбинацию из двух препаратов, 5% пациентов получали системные ГК по поводу ОА. Существенной разницы между группами не было (см. онлайн-приложение, доп. табл. S2).

За время исследования ССЩ в группе ПЛ составило -0,37±0,59 мм. При лечении стронция ранелатом ССЩ было значительно меньше: -0,23 ±0,56 мм в группе с дозой 1 г/сут и -0,27±0,63 мм в группе с дозой 2 г/сут (табл. 2).

Разница между стронция ранелатом и ПЛ была статистически значимой при обеих дозах (p<0,001 для дозы 1 г/сут и p=0,018 для дозы 2 г/сут; рис. 2).

Сходные результаты получены и при повторной оценке данных и анализах чувствительности, проведенных для изучения влияния недостающих данных (см. онлайн-приложение, доп. табл. S1).

В группах стронция ранелата 1 и 2 г/сут было статистически значимо меньше случаев рентгенологического и клинико-рентгенологического прогрессирования болезни (см. табл. 2). В группе стронция ранелата 2 г/сут отмечен существенно меньший общий балл по шкале WOMAC (p=0,045) и по болевой подшкале (p=0,028), а также наблюдалась тенденция к меньшему показателю по функциональной подшкале (p=0,099) и к меньшей боли в колене (p=0,065) (см. табл. 2 и рис. 2). В группе с дозой 1 г/сут снижение этих показателей не было статистически значимым. Уровень CTX-II в моче снизился во всех группах, межгрупповая разница относительного изменения этого показателя была статистически значимой для обеих доз по сравнению с ПЛ (p=0,003 для дозы 1 г/сут и p=0,021 для дозы 2 г/сут).

Изменение ШСЩ по сравнению с исходной статистически значимо отличалось от группы ПЛ в обеих группах стронция ранелата через 12, 24 и 36 мес, но различия между группами 1 и 2 г/сут не были статистически значимыми ни в один момент времени (p=0,601 через 12 мес, p=0,149 через 12 мес и p=0,311 через 36 мес). Снижение общей оценки по шкале WOMAC и оценки по болевой под-

шкале в группах стронция ранелата было численно больше, чем в группе ПЛ, при каждом визите, межгрупповая разница была статистически значимой через 36 мес (p=0,029 для дозы 2 г/сут). Разница между группами стронция ранелата и ПЛ по частоте рентгенологического и клинико-рентгенологического прогрессирования была значимой при каждом визите (рис. 3).

Переносимость стронция ранелата была хорошей (см. табл. 3) [19]. Частота венозной тромбоэмболии составила <1% во всех группах, случаев эозинофилии и системных реакций на препарат не было. Значимых различий в клинических и лабораторных показателях не отмечено, за исключением уровня креатинфосфокиназы (КФК), который повысился за время лечения в группах стронция ранелата (11,7±85,6 и 20,7±104,4 МЕ/л в группах 1 и 2 г/сут соответственно), но не в группе ПЛ (-0,4±68,1 МЕ/л); у 8 пациентов (3 из группы 1 г/сут, 1 из группы 2 г/сут и 4 из группы ПЛ) уровень КФК превысил верхнюю границу нормы более чем в 5 раз.

Обсуждение

Исследование показало, что у пациентов с ОА коленного сустава стронция ранелат оказывает структурно-модифицирующее действие, благодаря которому наблюдалось значительно меньшее ССЩ по сравнению с ПЛ (p<0,001 для дозы 1 г/сут и p=0,018 для дозы 2 г/сут по сравнению с ПЛ). В группах стронция ранелата рентгенологическое и клинико-рентгенологическое прогрессирование ОА наблюдалось у меньшего числа больных, чем в группе ПЛ. Помимо структурного эффекта наблюдалось также симптоматическое улучшение, выражавшееся в статистически значимом улучшении показателей по общей шкале WOMAC и ее болевой подшкале (p=0,045 и p=0,028 соответственно), отмечена тенденция к ослаблению боли в колене (p=0,065) в группе с дозой 2 г/сут (но не 1 г/сут). Профиль безопасности стронция ранелата был удовлетворительным, что соответствует ранее накопленным данным по этому препарату [20, 21]. В группах стронция ранелата отмечено небольшое повышение среднего уровня КФК; этот эффект был описан ранее [20]. Объединенный анализ пациентов с ОП, получавших стронция ранелат, показал, что повышение активности этого фермента было в целом легким, кратковременным и обратимым [22] и не сопровождалось какими-либо клиническими симптомами со стороны мышц.

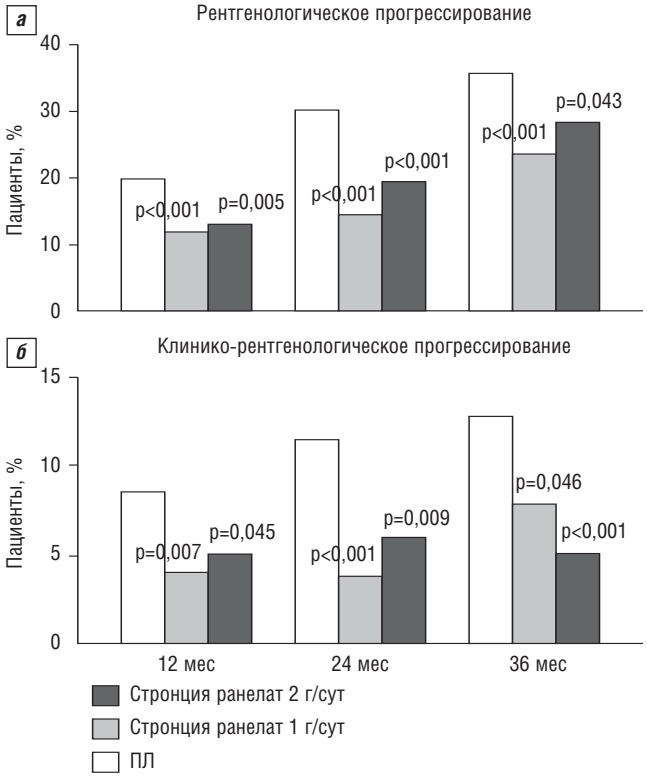

Рис. 3. Влияние стронция ранелата на прогрессирование болезни: *а* – доля пациентов с рентгенологическим прогрессированием (ССЩ ⩾0,5 мм по сравнению с исходной шириной; *б* – клинико-рентгенологическое прогрессирование: ССЩ ⩾0,5 мм и отсутствие улучшения по болевой шкале WOMAC (⩽20%) по сравнению с исходным состоянием через 12, 24 и 36 мес. Величина p указана для сравнения с ПЛ

Таблица 3 НР, возникшие за время исследования (в соответствии с характеристикой препарата [19]) и повлекшие за собой отмену лечения

	Пациенты с НР, n (%)			Пациенты с отменой лечения из-за НР, n (%)		
	стронция ранелат		плацебо	стронция ранелат		плацебо
	1 г/сут (n=548)	2 г/сут (n=564)	(n=556)	1 г/сут (n=548)	2 г/сут (n=564)	(n=556)
			Желудочно-кишечные нарушения			
Диарея	32 (6)	44 (8)	24 (4)	6 (1)	9 (2)	8 (1)
Тошнота	19 (4)	21 (4)	21 (4)	5 (0,9)	7 (1)	3 (0,5)
рвота	11 (2)	9 (2)	7 (1)	1 (0,2)	2 (0,4)	3 (0,5)
			Венозная тромбоэмболия			
Тромбоз глубоких вен	4 (0,7)	1 (0,2)	1 (0,2)	2 (0,4)	1 (0,2)	–
ТЭЛА	2 (0,4)	2 (0,4)	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)
			Поражение кожи и подкожной клетчатки			
Дерматит	1 (0,2)	5 (0,9)	1 (0,2)	–	1 (0,2)	–
Аллергический дерматит	8 (2)	6 (1)	3 (0,5)	2 (0,4)	4 (0,7)	2 (0,4)
Экзема	5 (0,9)	11 (2)	6 (1)	–	1 (0,2)	1 (0,2)
Сыпь	4 (0,7)	4 (0,7)	10 (2)	1 (0,2)	1 (0,2)	2 (0,4)

Примечание. Представлено число НР или число пациентов с указанием доли (%) от числа пациентов, включенных в исследование и получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата. ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

Настоящее исследование включало большую выборку пациентов. Достоверность полученных данных о структуромодифицирующем действии стронция ранелата подтверждена несколькими анализами чувствительности и надежной методикой получения и расшифровки рентгенограмм [10]. Исследование выполнено в соответствии с текущими рекомендациями регуляторных органов Европы и США относительно дизайна клинических исследований и оценки эффективности [23, 24].

ОА может иметь различные проявления, обусловленные разными изменениями кости, хряща и синовиальной оболочки; связь между этими проявлениями не ясна [1]. Структуромодифицирующее действие стронция ранелата может быть обусловлено влиянием на функцию хондроцитов и клеток костной ткани. Действие препарата на хрящ за счет влияния на хондроциты подтверждается следующими данными: различия уровня CTX-II в моче между группами стронция ранелата и ПЛ в нашем исследовании указывают на замедленный метаболизм хряща и, возможно, сниженное образование остеофитов; данные исследований *in vitro* свидетельствуют, что стронция ранелат стимулирует формирование хрящевого матрикса [5], что означает восстановление баланса между образованием и гибелью хондроцитов; установлено прямое действие стронция ранелата на синтез протеогликана [5] и косвенное влияние на инсулиновый фактор роста 1 (ИФР1) [6, 25].

Известно, что стронция ранелат действует на кость, поэтому не исключено, что его воздействие на хрящ носит не прямой характер, а обусловлено влиянием на субхондральную кость. Нарушение метаболизма субхондральной кости при ОА может сказываться на хондроцитах посредством высвобождения веществ, образующихся при ремоделировании субхондральной кости [26]. Стронция ранелат может снижать резорбцию субхондральной кости *in vitro*, воздействуя на сигнальный путь остеопротегерин/RANK-лиганд в субхондральных остеобластах и за счет снижения активности металлопротеиназ 2 и 9 [4]. Сходные данные получены при изучении действия стронция ранелата на кость в условиях ОП [27, 28]. Такое влияние на субхондральную кость может напрямую сдерживать прогрессирование ОА или модифицировать ответ хрящевой ткани на механическую нагрузку.

Мы наблюдали различный эффект двух доз стронция ранелата: структурный эффект наблюдался при применении препарата в дозах и 1, и 2 г/сут, а существенное симптоматическое действие — только в дозе 2 г/сут. Это согласуется с опубликованными данными о разных этиологических механизмах структурных и симптоматических проявлений ОА [29]. Боль при ОА может быть вызвана разными причинами (синовит, остеофиты, отек костного мозга), и все они связаны с воспалением или повреждением кости, но не хряща, так как последний не содержит нервных окончаний. Можно предположить, что обе дозы влияют на этиологические механизмы, участвующие в изменении структуры, но только доза 2 г/сут воздействует на механизмы, участвующие в патогенезе боли. Эта гипотеза требует изучения в доклинических и клинических исследованиях. Ранее было отмечено, что стронция ранелат оказывает выраженное дозозависимое влияние на минеральную плотность кости при ОП, достигающее клинического эффекта при дозе 2 г/сут [30]. О различном влиянии на структуру и симптоматику свидетельствуют также данные о несоответствии между рентгенологической степенью и болью в колене или функциональным статусом [31, 32]. С другой стороны, полученные результаты могут объясняться ограниченностью оценок по болевой шкале, а также естественным колебанием симптоматики при ОА [33]. В связи с этим возникает интересный вопрос: можно ли при ОА добиться структурного и симптоматического улучшения с помощью одного препарата либо необходимо применение нескольких лекарственных средств?

Учитывая вышесказанное, 2 г/сут – оптимальная доза стронция ранелата для клинического применения, так как она обеспечивает снижение на 27% рентгенологически определяемого ССЩ (суррогатный маркер разрушения хряща) по сравнению с ПЛ. Это означает, что за 3 года лечения рентгенологическое прогрессирование ОА было замедлено в среднем на 1 год. Кроме того, полученные результаты означают, что для предупреждения одного случая рентгенологического прогрессирования $\geqslant$0,5 мм (пороговый уровень для прогнозирования необходимости операции) нужно лечить 14 пациентов (95% ДИ 9–57) стронция ранелатом в дозе 2 г/сут на протяжении 3 лет (длительность исследования) [34]. Также показано, что структурный эффект, наблюдавшийся при лечении стронция ранелатом в нашем исследовании, клинически значим, поскольку сопровождается уменьшением симптоматики.

У нашего исследования есть ряд недостатков. Один из них — трудность оценки изменения выраженности боли, так как оно было относительно высоким и в группе ПЛ (такой эффект часто наблюдается в исследованиях ОА) [35]; кроме того, эти изменения трудно оценивать как изменения в среднем, в отличие от индивидуального улучшения. Высокую частоту выбытий из исследований (14% в год; в большинстве случаев по немедицинским причинам — отзыв согласия) можно рассматривать как недостаток, однако сходная частота (11–16%) отмечалась и в других исследованиях ОА [17, 33, 36–40]. На частоту выбытий помимо основного заболевания могли повлиять длительность исследования и большое число обследований у относительно молодых пациентов. Выбытия были предусмотрены при расчете размеров выборки, а анализы чувствительности показали минимальное влияние недостающих данных. Кроме того, исходные характеристики выбывших пациентов были сопоставимы с характеристиками завершивших исследование и ITT-популяции; это означает, что преждевременное прекращение исследования не привело к отбору особой субпопуляции больных. Другой недостаток – возможность включения различных фенотипов ОА [1], поэтому стронция ранелат может быть более эффективным у некоторых больных, например у пациентов с преобладающим изменением субхондральной кости. И наконец, как и во всех исследованиях такого типа, нельзя исключить влияния других причин рентгенологически определяемого ССЩ помимо истончения хрящевой ткани, например смещения мениска.

Подводя итог, отметим, что стронция ранелат в дозах 1 и 2 г/сут оказывал существенный структурный эффект у пациентов с ОА коленного сустава. Помимо структурного эффекта у пациентов, получавших препарат в дозе 2 г/сут, отмечено благоприятное влияние на симптоматику.

Вклад авторов. Все авторы участвовали в разработке дизайна исследования, интерпретации данных и подготовке статьи. Статистический анализ выполнен спонсором, основной анализ подтвержден в отделении эпидемиологии и экономики общественного здравоохранения Льежского университета (Бельгия). Все авторы прочли и одобрили окончательный вариант статьи. Исследователи, координаторы и члены исследовательских комитетов перечислены в онлайн-приложении.

Спонсор. Servier, Франция.

Конфликты интересов. JYR, JB, NB, WB, RC, XC, CC, HG, FN, EN, PNS, TDS и CC получали гонорары и исследовательские гранты от Servier. JYR также получал гонорары за консультации, лекции, а также гранты от Novartis, Negma, Lilly, Wyeth, Amgen, GlaxoSmithKline, Roche, Merckle, Nycomed, NPS, Theramex, UCB, Merck Sharp and Dohme, Rottapharm, IBSA, Genevrier, Teijin, Teva, Ebewee Pharma, Zodiac, Analis, Novo-Nordisk и Bristol Myers Squibb. NB является обладателем авторских прав и торговой марки WOMAC Index, а также AUSCAN index. HG также получал гонорары за консультации от Amgen, Novartis, Lilly, Roche, GSK, BMS, Pfizer и Merck. TDS получал гонорары за консультации от Ono Pharma, Expanscience, MSD и Amgen. CC получал гонорары за консультации от Alliance for Better Bone Health, Glaxo Smith Kline, Roche, Merck Sharp and Dohme, Lilly, Amgen, Wyeth, Novartis и Nycomed.

Этические вопросы. Исследование одобрено этическими или ревизионными комитетами каждого участвующего центра.

Рецензирование. Проведено внешними рецензентами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. Lancet. 2011;377(9783):2115–26. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60243-2.
2. Cooper C, Arden NK. Excess mortality in osteoarthritis. BMJ. 2011;342:d1407. DOI: 10.1136/bmj.d1407.
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. Osteoarthritis Cartilage. 2010;18(4):476–99. DOI: 10.1016/j.joca.2010.01.013. Epub 2010 Feb 11.
4. 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(3):559–67. DOI: 10.1016/j.bone.2011.06.005. Epub 2011 Jun 12.
5. Henrotin Y, Labasse A, Zheng SX, et al. Strontium ranelate increases cartilage matrix formation. J Bone Miner Res. 2001;16(2):299–308. DOI: http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2001.16.2.299.
6. Gulhan I, Bilgili S, Gunaydin R, et al. The effect of strontium ranelate on serum insulin like growth factor-1 and leptin levels in osteoporotic post-menopausal women: a prospective study. Arch Gynecol Obstet. 2008;278(5):437–41. DOI: 10.1007/s00404-008-0611-x. Epub 2008 Mar 6.
7. Bruyere O, Delferriere D, Roux C, et al. Effects of strontium ranelate on spinal osteoarthritis progression. Ann Rheum Dis. 2008;67(3):335-9. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.075572. Epub 2007 Oct 26.
8. 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 Rheum. 1986;29(8):1039–49. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.1780290816.
9. Kellgren MJ. The epidemiology of chronic rheumatism: atlas of standard radiographs. 2nd ed. Oxford, UK: Blackwell Scientific; 1963.
10. 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 a randomised double-blind, placebo-controlled trial. Curr Med Res Opin. 2012;28(2):231–9. DOI: 10.1185/03007995.2011.648758. Epub 2012 Jan 17.
11. 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(9):1568–73. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s00330-004-2312-6. Epub 2004 May 19.
12. 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. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010;62(12):1699–705. DOI: 10.1002/acr.20311. Epub 2010 Jul 27.
13. Botha-Scheepers S, Watt I, Breedveld FC, et al. Reading radiographs in pairs or in chronological order influences radiological progression in osteoarthritis. Rheumatology (Oxford). 2005;44(11):1452–5. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kei044. Epub 2005 Aug 9.
14. Felson DT, Nevitt MC. Blinding images to sequence in osteoarthritis: evidence from other diseases. Osteoarthritis Cartilage. 2009;17(3):281–3. DOI: 10.1016/j.joca.2008.09.008. Epub 2008 Nov 1.
15. 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. Arthritis Rheum. 2009;61(3):336–43. DOI: 10.1002/art.24342.
16. 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(12):1833–40.
17. 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. Arthritis Rheum. 2006;54(11):3494–507. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.22160.
18. Dunnett CW. A multiple comparison procedure for comparing several treatments with a control. J Am Stat Assoc. 1955;50:1096–121. DOI: http://dx.doi.org/10.1080/01621459.1955.10501294.
19. European Medicines Agency. Strontium ranelate. Summary of product characteristics. 2009. http://www.ema.europa.eu (accessed 12 Jun 2012).
20. 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(5):459–68. DOI: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa022436.
21. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(5):2816–22. DOI: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-1774. Epub 2005 Feb 22.
22. Deeks ED, Dhillon S. Strontium ranelate: a review of its use in the treatment of postmenopausal osteoporosis. Drugs. 2010;70(6):733–59. DOI: 10.2165/10481900-000000000-00000.
23. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products used in the treatment of osteoarthritis. 2010. http://www.ema.europa.eu (accessed 12 Jun 2012).

24. Food and Drug Administration. Guidance for industry. Clinical development programs for drugs, devices, and biological products intended for the treatment of osteoarthritis. 2011. http://www.fda.gov (accessed 12 Jun 2012).
25. Montaseri A, Busch F, Mobasheri A, et al. IGF-1 and PDGF-bb suppress IL-1beta-induced cartilage degradation through down-regulation of NF-kappaB signaling: involvement of Src/PI-3K/AKT pathway. PLoS One. 2011;6(12):e28663. DOI: 10.1371/journal.pone.0028663. Epub 2011 Dec 14.
26. Tat SK, Lajeunesse D, Pelletier JP, et al. Targeting subchondral bone for treating osteoarthritis: what is the evidence? Best Pract Res Clin Rheumatol. 2010;24(1):51–70. DOI: 10.1016/j.berh.2009.08.004.
27. 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(4):653–64. DOI: 10.1007/s00198-008-0728-6. Epub 2008 Sep 2.
28. Caverzasio J. Strontium ranelate promotes osteoblastic cell replication through at least two different mechanisms. Bone. 2008;42(6):1131–6. DOI: 10.1016/j.bone.2008.02.010. Epub 2008 Feb 29.
29. Valdes AM, Spector TD. Genetic epidemiology of hip and knee osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol. 2011;7(1):23–32. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.191. Epub 2010 Nov 16.
30. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, et al. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis: A 2-year randomized placebo controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(5):2060–6.
31. Hannan MT, Felson DT, Pincus T. Analysis of the discordance between radiographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee. J Rheumatol. 2000;27(6):1513–7.
32. Claessens AA, Schouten JS, van den Ouweland FA, et al. Do clinical findings associate with radiographic osteoarthritis of the knee? Ann Rheum Dis. 1990;49(10):771–4. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.49.10.771.
33. Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, 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. Arthritis Rheum. 2009;60(2):524–33. DOI: 10.1002/art.24255.
34. Bruyere O, Richy F, Reginster JY. Three year joint space narrowing predicts long term incidence of knee surgery in patients with osteoarthritis: an eight year prospective follow up study. Ann Rheum Dis. 2005;64(12):1727–30. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.037309. Epub 2005 Apr 20.
35. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, et al. Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT. Ann Rheum Dis. 2010;69(8):1459–64. DOI: 10.1136/ard.2009.120469. Epub 2010 Jun 4.
36. Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. Arch Intern Med. 2002;162(18):2113–23. DOI: http://dx.doi.org/10.1001/archinte.162.18.2113.
37. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet. 2001;357:251–6. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03610-2.
38. 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. Arthritis Rheum. 2008;58(10):3183–91. DOI: 10.1002/art.23973.
39. Brandt KD, Mazzuca SA, Katz BP, et al. Effects of doxycycline on progression of osteoarthritis: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. Arthritis Rheum. 2005;52(7):2015–25. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.21122.
40. Michel BA, Stucki G, Frey D, et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. Arthritis Rheum. 2005;52(3):779–86. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.20867.

Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomised placebo-controlled trial

Jean-Yves Reginster[1], Janusz Badurski[2], Nicholas Bellamy[3], William Bensen[4], Roland Chapurlat[5], Xavier Chevalier[6], Claus Christiansen[7], Harry Genant[8], Federico Navarro[9], Evgeny Nasonov[10], Philip N Sambrook[11], Timothy D Spector[12], Cyrus Cooper[13]

[1]Department of Public Health Epidemiology and Health Economics, University of Liege, Liege, Belgium; [2]Centre of Osteoporosis and Osteoarticular Diseases, Bialystok, Poland; [3]Centre of National Research on Disability (CONROD), University of Queensland, Herston, Queensland, Australia; [4]DeGroot School of Medicine, McMaster University Hamilton, Hamilton, Ontario, Canada; [5]INSERM UMR 1033, Service de Rhumatologie et Pathologie Osseuse, HЩpital Edouard Herriot, UniversitO de Lyon, Lyon, France; [6]Service de Rhumatologie, HЩpital Henri Mondor, CrOteil, France; [7]Synarc, Centre for Clinical and Basic Research (CCBR), Ballerup, Denmark; [8]Radiology, Medicine, Epidemiology and Orthopedic Surgery, University of California, San Francisco and Synarc, San Francisco, California, USA; [9]Rheumatology Department, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, Spain; [10]State Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation; [11]Institute of Bone and Joint Research, Royal North Shore Hospital, St Leonards, NSW, Australia; [12]Department of Twin Research and Genetic Epidemiology, Kings College London, St Thomas' Hospital, London, UK; [13]MRC Lifecourse Epidemiology Unit, NIHR Musculoskeletal Biomedical Research Unit, U University of Southampton, University of Oxford, Oxford, UK

Contacts: Professor Jean-Yves Reginster, Department of Public Health and Health Economics, University of Liege, 4020 Liege, Belgium; **jyreginster@ulg.ac.be**

Accepted 13.09.12

Objective. Background Strontium ranelate is currently used for osteoporosis. The international, double-blind, randomised, placebo-controlled Strontium ranelate Efficacy in Knee OsteoarthrItis triAl evaluated its effect on radiological progression of knee osteoarthritis.

Methods. Patients with knee osteoarthritis (Kellgren and Lawrence grade 2 or 3, and joint space width (JSW) 2.5-5 mm) were randomly allocated to strontium ranelate 1 g/day (n=558), 2 g/day (n=566) or placebo (n=559). The primary endpoint was radiographical change in JSW (medial tibiofemoral compartment) over 3 years versus placebo. Secondary endpoints included radiological progression, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) score, and knee pain. The trial is registered (ISRCTN41323372).

Results. The intention-to-treat population included 1371 patients. Treatment with strontium ranelate was associated with smaller degradations in JSW than placebo (1 g/day: -0.23 (SD 0.56) mm; 2 g/day: -0.27 (SD 0.63) mm; placebo: -0.37 (SD 0.59) mm); treatment-placebo differences were 0.14 (SE 0.04), 95% CI 0.05 to 0.23, p<0.001 for 1 g/day and 0.10 (SE 0.04), 95% CI 0.02 to 0.19, p=0.018 for 2 g/day. Fewer radiological progressors were observed with strontium ranelate (p<0.001 and p=0.012 for 1 and 2 g/day). There were greater reductions in total WOMAC score (p=0.045), pain subscore (p=0.028), physical function subscore (p=0.099) and knee pain (p=0.065) with strontium ranelate 2 g/day. Strontium ranelate was well tolerated.

Conclusions. Treatment with strontium ranelate 1 and 2 g/day is associated with a significant effect on structure in patients with knee osteoarthritis, and a beneficial effect on symptoms for strontium ranelate 2 g/day.

Additional supplementary data are published online only. To view these files please visit the journal online (http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202231)

For references: Reginster J-Y, Badurski J, Bellamy N, et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Rheumatology Science and Practice. 2013;51(6):623–38.

DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-623-38

Introduction

Osteoarthritis is characterised by degeneration of cartilage and other structures in the joint, including subchondral bone [1]. It is the most prevalent joint disease, and up to 40% of those over 65 may suffer from knee or hip osteoarthritis [2]. Current manage-ment strategies focus on relieving symptoms and improving function through non-pharmacological and pharmacological approaches, and surgical procedures, including osteotomy, subchondral bone stimulation and possibly joint distraction, with the final option of joint replacement if these efforts fail [1, 3]. Pharmacological approaches include analgesics, anti-inflammatory agents, intra-articular corticosteroids or hyaluronic acid, glucosamine sulphate, chondroitin sulphate or some experimental treatments, none of which are registered as structure-modifying.

Strontium ranelate is currently indicated for the management of postmenopausal osteoporosis, and may be hypothesised to act on both cartilage and subchondral bone. Preclinical in vitro studies indicate that it inhibits subchondral bone resorption [4] and stimulates cartilage matrix formation in normal and osteoarthritic human chondrocytes [5, 6]. Exploratory analyses suggest that 3 years' treatment with strontium ranelate attenuates radiological progression of spinal osteoarthritis and improves back pain [7]. The aim of the 3-year international, double-blind, randomised, placebo-controlled trial-Strontium ranelate Efficacy in Knee OsteoarthrItis triAl (SEKOIA) – described herein was to evaluate the effect of strontium ranelate on radiological and clinical progression of knee osteoarthritis.

Methods

Study design and patients. SEKOIA was an international, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial in outpatients with knee osteoarthritis mainly in secondary care. This 3-year study was performed in 98 centres in 18 countries. The selection criteria defined eligible patients as Caucasian ambulatory men and women aged ⩾50 years with knee osteoarthritis according to American College of Rheumatology criteria [8], with pain on at least half of the days of the previous month (intensity ⩾40 mm on a 100-mm visual analogue scale). On radiography, included patients were Kellgren and Lawrence [9] grade 2 (ie, definite osteophytes and possible narrowing of joint space) or grade 3 (ie, moderate multiple osteo-phytes, definite narrowing of joint space and

some sclerosis, and possible deformity of bone ends), and had joint space width (JSW) of 2.5 to 5 mm with predominant knee osteoarthritis of the medial tibio-femoral compartment. The investigator defined the target knee at selection. If both knees fulfilled the selection criteria, the target knee was the most painful; if both were equally painful, the target had the highest Kellgren and Lawrence grade and/or the lowest JSW; and if both had the same radiological score, the target knee was defined by the investigator's judgement. Exclusion criteria included knee prosthesis, recent intra-articular injection (notably glucocorticoids <3 months previously or hyaluronic acid <6 months previously), clinical deformities, secondary knee osteoarthritis, previous treatments acting on cartilage or bone metabolism (eg, oral or intravenous bisphosphonates <1 year previously, teriparatide or raloxifene <7 days prior to selection, and oral glucosamine ⩾1500 mg/day and chondroitin sulphate <3 months previously), and a medical history or a high risk of venous thromboembolism (contraindication for strontium ranelate). Further details of other inclusion and exclusion criteria, and more information on trial design, have been published elsewhere [10].

The study conformed to the principles of the Declaration of Helsinki; it was approved by the ethics committee or institutional review board of every site. All patients provided written informed consent before randomisation. The trial is registered (ISRCTN41323372).

Treatment allocation and masking. At inclusion, patients were randomly allocated to three treatment groups (strontium ranelate 1 or 2 g/day or placebo) using a centralised interactive voice response system with balanced randomisation stratified by centre and gender (block size, 3). Patients were instructed to take one sachet daily of study treatment with water at bedtime after a 2-h fast. Patients and investigators were blinded to treatment allocation, and study treatments had identical appearance. During the study, patients were allowed physiotherapy, rehabilitation, alternative medicines and pain relief as necessary. Except for study medication, any pain medication was to be stopped at least five half-lives before a visit for symptom assessment. The investigators instructed their patients how long they had to stop pain medication prior to a visit, giving a number of days defined for each available treatment in a specific country. Treatments acting on cartilage (chondroitin, glucosamine sulphate ⩾1500 mg) or bone metabolism (bisphosphonates), and glucocorticoids (oral, inhaled >1500 μg/day, or intra-articular, except in cases of medical need) were not allowed [10]. The first patient visit was on 28 April 2006 and recruitment ended on 10 March 2008. The last visit was on 17 February 2011.

Interventions and outcomes. Knee radiographs were performed on both knees at selection and then annually on the target knee alone or upon withdrawal (patients treated >6 months), using a standardised technique described elsewhere [10]. Briefly, the radiographer recorded a fixed flexion posterioanterior view (fixed angle 10°), using a SynaFlexer positioning frame (Synarc Inc, San Francisco, California, USA) [11]. Quality control procedures (Synarc Inc, Hamburg) included specifications related to image acquisition and collection (eg, depiction, positioning and beam angle); regular training for radiology technicians; determination of radio-graphical eligibility; and onsite and centralised digitisation and quality control of radiographs [10]. All radiographs were measured centrally (INSERM UMR 1033, Lyon, France) by a single reader blinded to treatment allocation and patient identity. Each blinded post-baseline image was measured in comparison with the inclusion image to optimise reproducibility and sensitivity [12–14].

Minimal JSW (mm) at the medial tibiofemoral compartment was measured using a standardised computer-assisted method, as described elsewhere [10–15]. In short, magnification was determined (radio-opaque ruler) and a region of interest was delimited by a horizontal tangent to the inferior edges of each femoral condyle and two perpendiculars to the condylar margins. Within an area defined automatically by two parallel lines 15mm apart (with one 10 mm from the condyle line), the observer delineated the tibial and femoral bone margins, to depict a polygon; JSW was the diameter of the smallest circle (automatically calculated) included in this polygon. Intrareader reproducibility was evaluated at yearly intervals, using 70 knee radiographs unlinked to the study; it was satisfactory (intra-class correlation coefficient for JSW >0.90) [12]. A second reading was performed by a single reader in another centre (Liege, Belgium), independently of the first centre, using the same method; inter-reader reproducibility was good (intraclass correlation coefficient for JSW >0.90).

Other investigations included Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) and global knee pain (visual analogue scale) at inclusion and six monthly intervals. WOMAC evaluates osteoarthritis health status and outcomes via 24 questions [16], expressed as a total score and pain, stiffness and physical function subscores. Each subscore is normalised to 100 mm and the total WOMAC score is the sum of the three normalised subscores, that is, maximal value is 300 mm, with the lower scores indicating a better status. Urine samples were collected at baseline, at 3, 6 and 12 months, and at yearly intervals thereafter, for assessment of C telopeptide of type II procollagen (CTX-II), a biomarker for cartilage turnover (performed by Supreme SA, Liege, Belgium, using an ELISA, Urine CartiLaps, ImmunDiagnostic System Nordic, Denmark). Compliance was evaluated by sachet counts. Safety assessment included recording of adverse events and clinical and laboratory parameters.

The primary endpoint was radiographical change in JSW from baseline to last evaluation over 3 years in treatment groups versus placebo. Secondary endpoints included radiological progression (joint space narrowing (JSN) ⩾0.5 mm over 3 years); radioclinical progression (JSN ⩾0.5 mm, and lack of improvement in WOMAC pain (⩽20%) over 3 years); WOMAC scores; global knee pain; and urinary CTX-II levels.

Statistical methods. At the time of the study design, the literature data on JSN progression were unclear, and a possible extension of the follow-up time to 3 years was planned if radiological progression was lower than expected. The initial sample size calculation estimated that 960 patients would be necessary for >90% power, assuming an SD of 0.7 and a 40% dropout rate to detect a significant between-group difference in JSN of 0.3 mm at 2 years (two-sided Dunnett test, 5% type I error). This was amended to 0.2 mm (±10%, ie, between 0.18 and 0.22 mm) in May 2007, following new findings of a lower progression in JSN in the placebo group than previously published [17], leading to an estimated sample size of 2127 patients. In March 2008, the Executive Committee decided to prolong the study to 3 years, in view of results of a blinded re-estimation of radiological pro-gression (212 patients) indicating JSN of 0.06±0.42 mm after 1 year. The final estimated sample size was therefore 1600 patients allowing a treatment-placebo difference in JSN of 0.2 mm (±10%) at 3 years with an SD of 0.5 mm.

All efficacy analyses were conducted according to the intention-to-treat (ITT) principle. The ITT population included all randomised patients who had taken at least one dose of

treatment and who had an assessable baseline and one post-baseline evaluation of JSW.

Baseline characteristics are presented as numbers (%) or mean ±SD. Treatment-placebo difference in primary endpoint from baseline to last value was analysed using a general linear model with baseline, centre and gender as covariates, producing esti-mates and SEs of the adjusted differences, 95% CIs (Dunnett type) and p values (adjusted according to Dunnett-Hsu [18]). A range of sensitivity analyses (described in online supplementary table S1) were conducted to investigate the impact of missing data on treatment effect. For secondary outcomes, treatment-placebo differences in radiological and radio-clinical progression from baseline to last value were analysed as estimates of the between-group difference (SE) with associated 95% CI and p value (χ^2 test). Treatment-placebo differences in WOMAC scores and global knee pain were analysed using mixed model for repeated measurements and the adjusted general linear model. Treatment effect was studied using a Mann-Whitney-Wilcoxon test for CTX-II (non-Gaussian distribution). Safety data are presented as number (%) of events.

The two-sided type I error rate was set at 5%. The results were analysed by the Biostatistics Division of the Institut de Recherches Internationales Servier, using SAS (V.9.1). The main analysis was confirmed by the Department of Public Health Epidemiology and Health Economics, University of Liege, Belgium.

Role of the funding source. The Executive Committee was responsible for the study design, interpretation of the results, and manuscript preparation; they had full access to study data. The sponsor was responsible for data management and statistical analyses. The sponsor sup-ported the work of the Executive Committee, but made no scientific or research decisions independent of this committee.

Results

Three thousand four hundred and thirty-eight patients were selected, 1683 were included and allocated to treatment (558 strontium ranelate 1 g/day; 566 strontium ranelate 2 g/day; and 559 placebo) and 974 (58%) patients completed the study (figure 1). The ITT population included 1371 patients (82% of randomised patients) followed for 29.8±10.5 months (mean±SD).

There were no relevant between-group differences at baseline (table 1). Mean age of the randomised patients was 62.9±7.5 years with a majority of women (70%). Body mass index was 29.9±5.0 kg/m2. The target knee JSW was 3.50±0.84 mm at baseline, patients were Kellgren and Lawrence grade 2 (62%) or 3 (38%) and total WOMAC score was 132.4±62.4 mm. The mean duration of knee osteoarthritis was 76.7±77.7 months (about 6.4 years). One thousand three hundred and four (76%) patients reported a medical history of musculo-skeletal or connective tissue disorders, mainly back pain (9%), arthralgia (8%), osteopenia (5%) and osteoporosis (5%). At inclusion, 1148 (68%) patients were taking treatment for osteoarthritis, mainly propionic acid-related treatments (18%), acetic acid derivatives (12%) or anilides (32%). Only seven patients were taking glucosamine and one chondroitin sulphate. In general, 39% of the patients were receiving analgesics, and three patients systemic corticosteroids for their osteoarth-ritis. There were no relevant differences in baseline characteristics between completed and withdrawn patients, between randomised and ITT populations or between ITT groups at baseline (table 1).

Mean compliance was 93.3±9.3% (ITT population). During the study, 1278 patients (76% of the randomised set) received at least one concomitant treatment for osteoarthritis, mainly propionic acid derivatives (25%), acetic acid derivatives (18%) and anilides (39%). Forty-six per cent of the patients took analgesics with an indication for osteoarthritis, 13 patients received glucosamine, three chondroitin sulphate, and two a combination of the two agents; 5% of the patients received systemic corticoids for their osteoarthritis. There was no relevant between-group difference (see online supplementary table S2).

JSN in the placebo group was -0.37±0.59 mm over the study. Treatment with strontium ranelate was associated with significantly attenuated JSN versus placebo, with -0.23±0.56

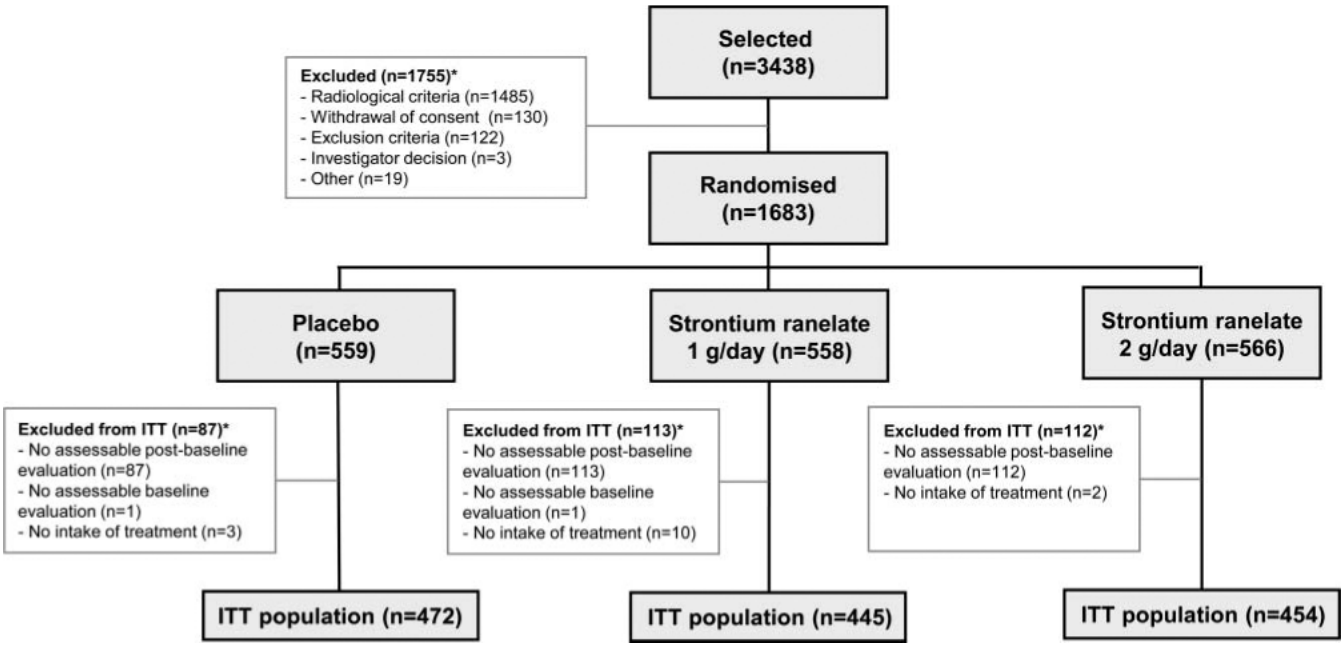

Figure 1. Trial profile. ITT, intention to treat (population). *Patients could have more than one reason.

Table 1 Demographical and clinical characteristics at baseline in randomised patients and in the ITT population

	Randomised patients (N=1683)			ITT population (N=1371)		
	Strontium ranelate 1 g/day (n=558)	Strontium ranelate 2 g/day (n=566)	Placebo (n=559)	Strontium ranelate 1 g/day* (n=445)	Strontium ranelate 2 g/day* (n=454)	Placebo (n=472)*
Demographical parameters						
Age (years)	62.4 (7.4)	63.5 (7.5)	62.8 (7.5)	62.3 (7.0)	63.1 (7.3)	62.8 (7.3)
Sex (female)	394 (71%)	399 (71%)	392 (70%)	309 (69%)	311 (69%)	326 (69%)
Body mass index (kg/m^2)	30.1 (5.1)	29.8 (4.8)	29.8 (5.1)	30.1 (5.1)	29.7 (4.8)	29.6 (5.1)
Disease characteristics (target knee)						
Joint space width (mm)	3.45 (0.87)	3.54 (0.80)	3.51 (0.83)	3.45 (0.86)	3.53 (0.80)	3.51 (0.82)
Duration of knee osteoarthritis (months)	78.8 (78.1)	76.6 (78.9)	74.8 (76.3)	80.0 (77.9)	75.6 (76.6)	76.6 (76.8)
Kellgren and Lawrence scale						
Grade 1	2 (<1%)	1 (<1%)	–	2 (<1%)	1 (<1%)	–
Grade 2	341 (61%)	347 (61%)	350 (63%)	268 (60%)	274 (60%)	299 (63%)
Grade 3	214 (38%)	218 (39%)	209 (37%)	174 (40%)	179 (40%)	173 (37%)
Physical assessment						
Swelling	92 (17%)	91 (16%)	104 (19%)	69 (16%)	70 (16%)	88 (19%)
Warmth	26 (5%)	17 (3%)	22 (4%)	20 (5%)	12 (3%)	14 (3%)
Effusion	70 (13%)	60 (11%)	72 (13%)	52 (12%)	46 (10%)	66 (14%)
Pain (VAS) (mm/100 mm)	52.6 (22.5)	55.6 (21.9)	53.7 (22.4)	51.6 (22.4)	55.7 (22.1)	53.7 (22.5)
WOMAC scale†						
Total score	132.0 (62.0)	136.4 (62.5)	129.0 (62.5)	130.2 (60.9)	136.1 (62.6)	128.3 (62.0)
Pain subscore	42.7 (21.3)	44.5 (21.8)	42.2 (21.6)	42.1 (21.0)	44.7 (22.1)	41.8 (21.5)
Stiffness subscore	46.8 (24.9)	48.3 (25.0)	45.5 (25.2)	46.0 (24.7)	48.3 (24.6)	45.2 (25.0)
Physical function subscore	42.5 (21.9)	43.7 (22.5)	41.0 (22.4)	41.8 (21.4)	43.5 (22.7)	40.9 (22.3)

Data are number of patients (%) or means (SD).
*No significant difference for any variable between the corresponding groups for randomised or ITT patients.
†WOMAC score is measured on a 300-mm scale; WOMAC subscores are normalised to 100 mm.
ITT, intention-to-treat; VAS, visual analogue scale; WOMAC, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

mm for 1 g/day and -0.27±0.63 mm for 2 g/day from baseline to end (table 2). The estimate of the treatment-placebo difference was significant for both dosages ($p<0.001$ for 1 g/day and $p=0.018$ for 2 g/day) (figure 2). Similar results were found in the second reading and a range of sensitivity analyses to assess the impact of missing data (see online supplementary table S1).

There were significantly fewer radiological and radioclinical progressors with strontium ranelate 1 and 2 g/day (table 2). Treatment with strontium ranelate 2 g/day was asso-

Table 2 Outcomes in the intention-to-treat population (n=1371)

	Strontium ranelate 1 g/day (n=445)			Strontium ranelate 2 g/day (n=454)			Placebo (n=472)
	Value	Difference versus placebo E (SE), (95% CI)	p Value	Value	Difference versus placebo E (SE), (95% CI)	p Value	Value
Primary endpoint, mean (SD)							
Joint space width (mm)	−0.23 (0.56)	0.14 (0.04) (0.05 to 0.23)	<0.001	−0.27 (0.63)	0.10 (0.04) (0.02 to 0.19)	0.018	−0.37 (0.59)
Progression of disease, n(%)							
Radiological progression*	99 (22%)	−10.80 (2.9) (−16.54 to −5.06)	<0.001	116 (26%)	−7.50 (3.0) (−13.34 to −1.66)	0.012	156 (33%)
Radioclinical progression†	32 (8%)	−3.94 (1.98) (−7.83 to −0.05)	0.049	28 (7%)	−5.12 (1.91) (−8.86 to −1.37)	0.008	53 (12%)
Symptoms of disease, mean (SD)‡							
WOMAC total score (/300 mm)	−41.8 (62.3)	−1.3 (4.0) (−9.0 to 6.5)	0.749	−51.9 (66.1)	−8.0 (4.0) (−15.7 to −0.2)	0.045	−40.7 (69.1)
WOMAC pain subscore (/100 mm)	−14.6 (22.6)	0.1 (1.3) (−2.6 to 2.7)	0.969	−19.1 (23.7)	−3.0 (1.3) (−5.6 to −0.3)	0.028	−14.7 (23.5)
WOMAC stiffness subscore (/100 mm)	−15.6 (26.9)	−1.0 (1.6) (−4.1 to 2.1)	0.523	−18.3 (28.0)	−2.5 (1.6) (−5.6 to 0.6)	0.120	−14.0 (29.4)
WOMAC physical function subscore (/100 mm)	−12.2 (21.1)	−0.4 (1.3) (−3.0 to 2.2)	0.772	−15.0 (22.2)	−2.2 (1.3) (−4.7 to 0.4)	0.099	−11.7 (23.2)
Global knee pain (VAS), (/100 mm)	−22.9 (29.0)	−0.24 (1.64) (−3.45 to 2.97)	0.884	−28.5 (28.3)	−3.01 (1.60) (−6.20 to 0.19)	0.065	−24.2 (29.2)

Values are number (%) at end for progressors, mean (SD) change from baseline to end for symptoms.
*Joint space narrowing (JSN) ≥0.5 mm over 3 years.
†JSN ≥0.5 mm and lack of improvement in WOMAC pain (≤20%) pain over 3 years.
‡WOMAC score is evaluated on a 300-mm scale; WOMAC subscores are normalised to 100 mm, and global knee pain is reported on a 100-mm scale.
VAS, visual analogue scale; WOMAC, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

ciated with significantly lower WOMAC total score (p=0.045) and pain subscore (p=0.028), and a trend toward lower physical function subscore (p=0.099) and global knee pain (p=0.065) (table 2, figure 2). None of these reductions was significant at 1 g/day. Urinary CTX-II decreased in all groups, and the between-group difference in the relative change was significant for both dosages versus placebo (p=0.003 for 1 g/day and p=0.021 for 2 g/day).

The change in JSW from baseline was significantly different from placebo in both treatment groups at 12, 24 and 36 months, with no difference between the dosages at any time (p=0.601 at 12 months, p=0.149 at 24 months and p=0.311 at 36 months). The reduction in total WOMAC score and pain subscore was numerically greater with treatment than placebo at every visit, with a significant between-group difference for pain subscore at 36 months (p=0.029 for 2 g/day). The treatment-placebo difference in radiological and radioclini-cal progressors was significant in both treatment groups at every visit (figure 3).

Strontium ranelate was well tolerated (table 3) [19]. The rate of venous thromboembolic events was <1% in all groups, and there were no cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. There were no relevant differences in clinical or laboratory parameters, with the possible exception of creat-ine phosphokinase, which increased from baseline with treatment (11.7±85.6 and 20.7±104.4 IU/l with 1 and 2 g/day, respectively), but not placebo (-0.4±68.1 IU/l); eight patients (three, one and four patients in the 1 g/day, 2 g/day, and placebo groups, respectively) had values greater than five times the upper limit of normal.

Discussion

Our results demonstrate that strontium ranelate has structure-modifying activity in patients with knee osteoarthritis, with significantly smaller degradations in JSW over the study (p<0.001 for 1 g/day and p=0.018 for 2 g/day vs placebo). There were fewer patients with radiographical and radioclinical progression of osteoarthritis in the treatment groups. Additionally to this structural effect, symptomatic improvement was observed, with a significant impact on WOMAC total score and pain subscore (p=0.045 and p=0.028, respectively), and a trend towards improvement in global knee pain (p=0.065) at 2 g/day, but not 1 g/day. The safety profile of strontium ranelate was satisfactory, in line with knowledge of this agent [20, 21]. There was a slight mean increase in creatine phosphokinase in the treated groups as previously described for strontium ranelate [20]. Pooled analysis in osteoporotic patients treated with strontium ranelate showed that increases were mainly mild, transient and reversible [22]; they were not asso-ciated with any clinical muscular symptoms.

These results come from a single study with a large sample size. The robustness of our observation of a structure-modifying effect for strontium ranelate is demonstrated by a range of sensitivity analyses and the rigorous methodology used for radiography acquisition and reading [10]. In this context, the trial was carried out in accordance with current European and US regulatory guidelines [23, 24] in terms of design and efficacy evaluation.

Osteoarthritis is not a uniform disease entity, and different phenotypes clearly exist, driven by variable changes in bone, cartilage and synovium; the links between these phenotypes are unclear [1]. Strontium ranelate may exert structure-modifying effects through influences on chondrocyte and bone cell function. Evidence to support an action on cartilage via chondrocytes includes: the treatment-placebo difference in urinary CTX-II in our study, which suggests lower cartilage metabolism and possibly reduced osteophyte formation; a report that strontium ranelate stimulates cartilage matrix formation in vitro [5], implying restoration of the balance between chondrocyte forma-

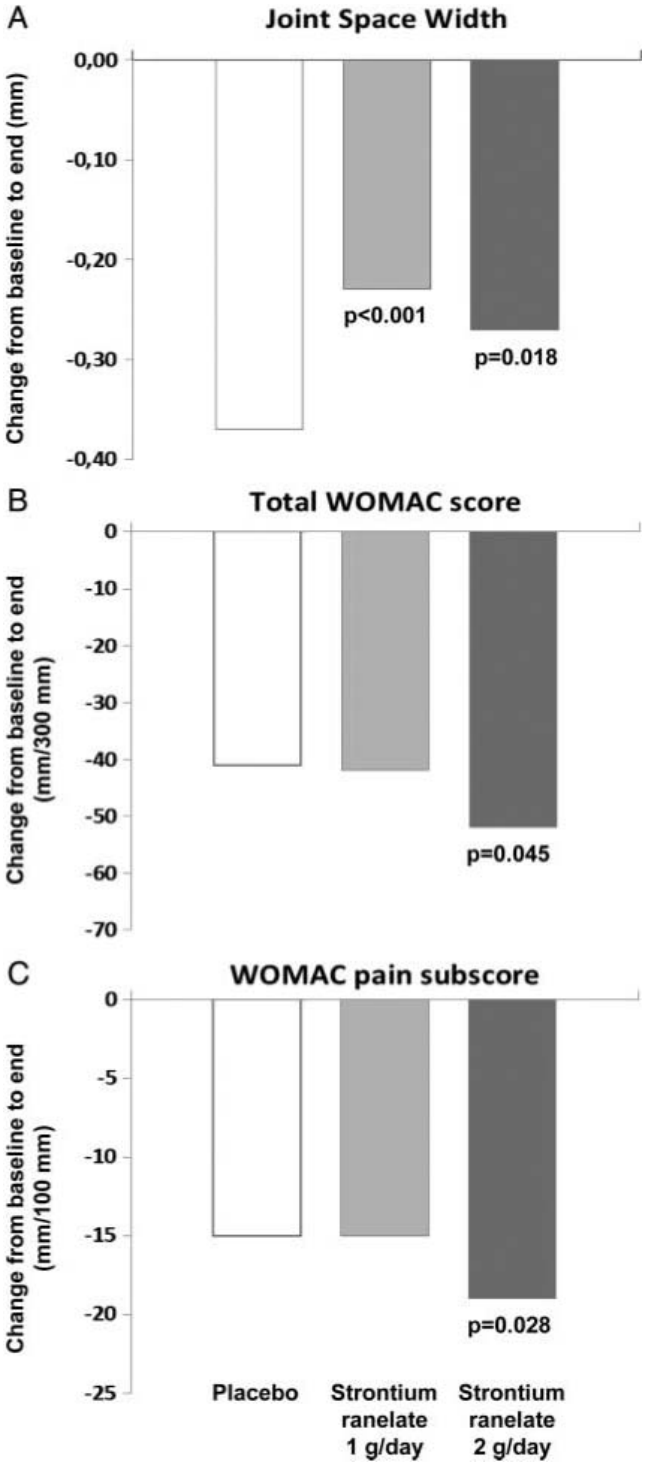

Figure 2. Effect of strontium ranelate on outcomes in knee osteoarthritis from baseline to end. (A) Change in joint space width (mm). (B) Change in total Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) score. (C) Change in WOMAC pain subscore. p Values are presented versus placebo.

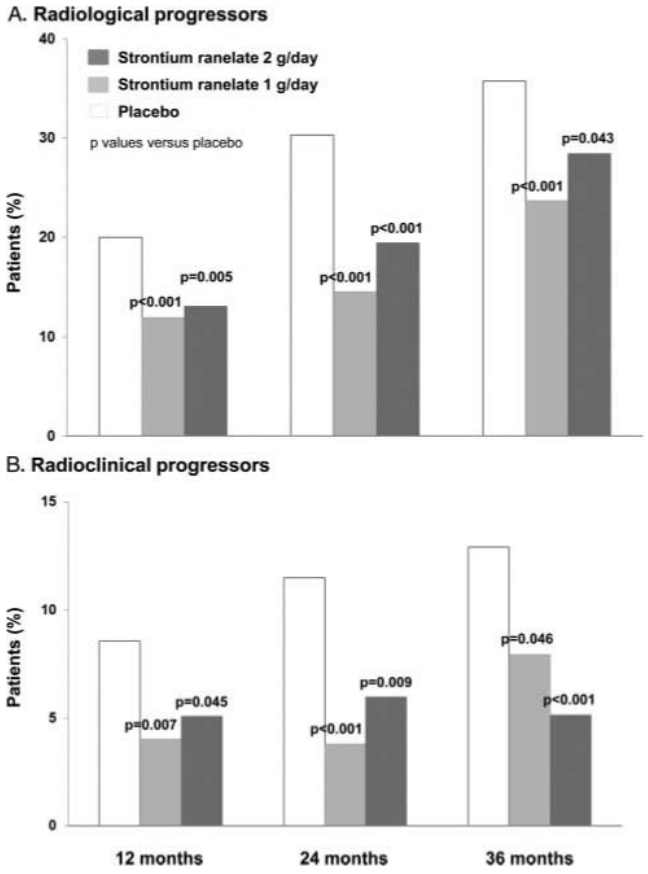

Figure 3. Impact of strontium ranelate on disease progression: percentage of patients who were radiological progressors (JSN ⩾0.5 mm vs baseline, top) and radioclinical progressors (JSN ⩾0.5 mm and lack of improvement in WOMAC pain (⩽20%) vs baseline, bottom) at 12, 24, and 36 months. p Values are presented versus placebo.

tion and resorption; a direct effect of strontium ranelate on proteoglycan synthesis [5]; and an indirect effect on insulin growth factor-1 (IGF-1) [6, 25].

Strontium ranelate is known to influence bone; however, it is unclear whether its effect on cartilage is direct or secondary to an effect on subchondral bone. Defective subchondral bone metabolism in osteoarthritis could modify chondrocytes in cartilage via local factors released during subchondral bone remodelling [26]. Strontium ranelate may decrease in vitro subchondral bone resorption via the osteoprotegerin/RANK ligand pathway in subchondral osteoblasts and by downregulating metalloproteases 2 and 9 [4]. Similar findings have been reported for strontium ranelate in osteoporotic bone [27, 28]. These effects on subchondral bone may directly alter the progression of osteoarthritis, or modify cartilage response to mechanical loading.

We observed differential effects of the two doses of strontium ranelate: structure appeared to be modified at both 1 and 2 g/day, while symptoms required 2 g/day for significant amelioration. This supports published evidence for different aetiological pathways in structural and symptomatic osteoarthritis [29]. Osteoarthritic pain may have several causes (synovitis, osteophytes and bone marrow oedema), which are all related to inflammation or bone, rather than cartilage, which is considered to be aneural. We could hypothesise that both dosages affect the aetiological pathways leading to structure modification, but only 2 g/ day has an additional effect on pain, possibly through its action on bone though further clinical and preclinical studies are required to explore this in more depth. In line with this, strontium ranelate has strong dose-dependent effects on bone mineral density in osteoporosis with a clinical effect at 2 g/day [30]. Further evidence to support heterogeneity between structure and symptoms is the inconsistency noted between radiological grade and knee pain or function [31, 32]. Alternative interpretations include floor and ceiling effects in pain outcome measures; and the fluctuating symptomatic natural history of osteoarthritis [33]. These results raise the interesting question of whether structure modification and pain relief can both be gained by a single drug or whether a combination of drugs would be necessary in osteoarthritis.

Strontium ranelate 2 g/day would therefore be the most appropriate dosage for clinical practice since it was associated with a 27% reduction in radiological JSN (a surrogate of cartilage loss) versus placebo. This translates into nearly a year of average radiological osteoarthritis progression saved over 3 years. Moreover, our results imply that 14 patients (95% CI 9 to 57) would need to be treated with 2 g/day strontium ranelate over the study duration to prevent one case of radiological progression ⩾0.5 mm, a threshold known to predict osteoarthritis-related surgery [34]. Moreover, the modification of structure observed in patients with knee osteoarthritis with strontium ranelate in our

Table 3 Emergent adverse events according to the summary of product characteristics[19] and those leading to drug withdrawal

	Patients with an event (%)			Patients with an event leading to treatment withdrawal (%)		
	Strontium ranelate 1 g/day (n=548)	Strontium ranelate 2 g/day (n=564)	Placebo (n=556)	Strontium ranelate 1 g/day (n=548)	Strontium ranelate 2 g/day (n=564)	Placebo (n=556)
Gastrointestinal disorders						
Diarrhoea	32 (6%)	44 (8%)	24 (4%)	6 (1%)	9 (2%)	8 (1%)
Nausea	19 (4%)	21 (4%)	21 (4%)	5 (0.9%)	7 (1%)	3 (0.5%)
Vomiting	11 (2%)	9 (2%)	7 (1%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.5%)
Venous thromboembolism events						
Deep venous thrombosis	4 (0.7%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	–
Pulmonary embolism	2 (0.4%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Skin and subcutaneous disorders						
Dermatitis	1 (0.2%)	5 (0.9%)	1 (0.2%)	–	1 (0.2%)	–
Allergic dermatitis	8 (2%)	6 (1%)	3 (0.5%)	2 (0.4%)	4 (0.7%)	2 (0.4%)
Eczema	5 (0.9%)	11 (2%)	6 (1%)	–	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Rash	4 (0.7%)	4 (0.7%)	10 (2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)

Data are number of events or number of patients (%) in patients included in the study who had taken at least one dose of study drug.

study is clinically relevant, since it is accompanied by a beneficial effect on symptoms.

There are several limitations to our study. One is the difficulty of evaluating the magnitude of pain changes due to both a relatively high placebo response, which is common to all other osteoarthritis trials [35], and the difficult interpretation of changes evaluated as means as opposed to individual improvements. The dropout rate (14% annualised; mostly for non-medical reasons (consent withdrawal)) could be regarded as a limitation; however, the annualised rate is similar to those reported for other osteoarthritis trials (11% to 16%) [17, 33, 36–40]. Aside from a possible role of the disease itself, the rate of withdrawals may be affected by study duration and the number of assessments in a relatively young population. This was anticipated in the sample size calculations, and sensitivity analyses demonstrated minimal impact of missing data. Moreover, the baseline characteristics of dropouts were similar to those of the ITT population and completers, implying that premature withdrawal did not lead to the selection of a particular subpopulation. Another limitation is the possibility of different phenotypes in osteoarthritis [1], suggesting that strontium ranelate might be more effective in certain subgroups of osteoarthritis patients, for example, those with dominant sub-chondral bone changes. Finally, like all studies of this type, potential causes of radiographical JSN other than cartilage thinning, such as meniscal extrusion, cannot be excluded.

In conclusion, treatment with strontium ranelate 1 and 2 g/day was associated with a significant effect on structure in patients with knee osteoarthritis. Additionally to this structure-modifying activity, there was a beneficial effect on symptoms at 2 g/day.

Contributors. All authors participated in the design of the study, the interpretation of the data, and the writing of the article. The statistical analysis was done by the sponsor and the main analysis was independently confirmed by the Department of Public Health Epidemiology and Health Economics, University of Liege, Belgium. All authors have read and approved the final version. Study committees, coordinators and investigators are listed in an online appendix.

Funding Servier, France.

Competing interests JYR, JB, NB, WB, RC, XC, CC, HG, FN, EN, PNS, TDS and CC have received fees, research grants, or both from Servier. JYR has also received consulting fees, paid advisory boards, lecture fees, and/or grant support from Novartis, Negma, Lilly, Wyeth, Amgen, GlaxoSmithKline, Roche, Merckle, Nycomed, NPS, Theramex, UCB, Merck Sharp and Dohme, Rottapharm, IBSA, Genevrier, Teijin, Teva, Ebewee Pharma, Zodiac, Analis, Novo-Nordisk and Bristol Myers Squibb. NB is the registered copyright and trademark holder of the WOMAC Index, and the trademark and registered copyright holder of the AUSCAN index. HG has also received consulting fees or honoraria from Amgen, Novartis, Lilly, Roche, GSK, BMS, Pfizer and Merck. TDS has received fees for consulting or advisory boards from Ono Pharma, Expanscience, MSD and Amgen. CC has received consulting fees and paid advisory boards for Alliance for Better Bone Health, Glaxo Smith Kline, Roche, Merck Sharp and Dohme, Lilly, Amgen, Wyeth, Novartis and Nycomed.

Ethics approval Ethics committees or institutional review boards of every site.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.