

TREAT-TO-TARGET-STRATEGIE BIJ PERIFERE SPONDYLOARTRITIS: MEDICATIEVRIJE REMISSIE LIJKT GEEN UTOPIE MEER

Philippe Carron^{1,2}, Ann-Sophie De Craemer¹ en Thomas Renson¹

1. VIB-UGent Center for Inflammation Research & afdeling reumatologie, UZ Gent

2. Afdeling reumatologie, AZ Alma Sijsele

Spondyloarthritis (SpA) is één van de meest voorkomende types van chronische inflammatoire gewrichtsaandoeningen. Tot de dag van vandaag hebben bijna alle patiënten behoefte aan een levenslange behandeling. Bevindingen uit een recente studie van dr. Philippe Carron van het VIB-UGent Center for Inflammation Research suggereren dat bij vroegtijdig herkennen van symptomen van SpA en adequate behandeling aan de hand van een 'treat to target'-strategie, verdere ziekteprogressie kan gestopt worden en patiënten zelfs op een punt komen dat er geen noodzaak meer is van verdere behandeling vermits ze symptoomvrij blijven. Deze resultaten werden recent gepubliceerd in het toonaangevend academisch tijdschrift *Arthritis and Rheumatology*.

INLEIDING

Spondyloarthritis (SpA) is een heterogene groep van inflammatoire reumatische aandoeningen met verschillende gemeenschappelijke klinische, radiografische en genetische kenmerken. De volgende ziektebeelden zijn opgenomen binnen het concept spondyloarthritis: spondylitis ankylosans (AS), psoriasisarthritis (PsA), reactieve artritis (ReA) en artritis/spondylitis gerelateerd aan inflammatoir darmlijden (IBD). De prevalentie van SpA in West-Europa wordt geschat op 0,5-1%, wat overeenkomt met de prevalentie van reumatoïde artritis (RA) (1). SpA wordt klinisch gekenmerkt door de aanwezigheid van sacro-iliitis, spondylitis en/of perifere gewrichtsaantasting (artritis, enthesitis, dactylitis). Een belangrijk deel van de patiënten vertoont eveneens extra-articulaire manifestaties zoals IBD, acute anterieure uveïtis en huid- of nagelpsoriasis. Acute anterieure uveïtis en IBD zijn gecorreleerd met de ziekte duur van SpA, wat niet het geval is voor huidpsoriasis. Bij deze patiënten wordt ook een hogere cumulatieve blootstelling aan inflammatie geobserveerd, waardoor er

meer kans is op structurele progressie ter hoogte van de bekkengewrichten en wervelkolom (2).

In de huidige classificatiecriteria wordt SpA opgedeeld in een axiale en een perifere vorm. Deze onderverdeling is gebaseerd op de lokalisatie van het dominante symptoom waarmee een patiënt zich aanmeldt: ofwel gaat het voornamelijk om klachten van de wervelkolom (= axiale SpA) ofwel voornamelijk om een betrokken perifeer gewricht (= perifere SpA). Vervolgens kan axiale SpA, weliswaar arbitrair, opgedeeld worden in radiografische en niet-radiografische axiale SpA (nr-axSpA) op basis van aan- of afwezigheid van sacro-iliitis op röntgenfoto's van het bekken (3). Dankzij de magnetische-resonantiebeeldvorming (MRI) kan actieve inflammatie van de sacro-iliacale gewrichten, die niet zichtbaar is op radiografie, toch gevisualiseerd worden alvorens er structurele schade ontstaat ten gevolge van chronische sacro-iliitis. Op deze manier kunnen patiënten met nr-axSpA geïdentificeerd worden. Sommige patiënten met nr-axSpA kunnen evolueren naar een radiografisch stadium (10% na 2 jaar tot 60% na 10 jaar) (4-6).

In het SpA-veld is er groeiende interesse om over te stappen van historisch beschreven vergevorderde ziektebeelden, met als gevolg daarvan reeds irreversible beperkingen voor de patiënt, naar een allesomvattend klinisch concept waarbij de focus ligt op vroegtijdige manifestaties. Hierbij wordt niet alleen aandacht besteed aan vroegtijdige diagnostiek van inflammatoire lagerugpijn, maar ook aan perifere manifestaties, en ook extra-artculaire symptomen worden in rekening gebracht. Uit studies bij RA is reeds gebleken dat een vroegtijdige en agressieve behandeling met synthetische of biologische DMARDs (*biologicals*) de prognose van de ziekte verbetert. Dergelijke nieuwe therapeutische strategie (het 'treat-to-target'-principe), staat dan ook toe om klinische remissie als haalbare doelstelling voorop te stellen bij veel patiënten die behandeld worden met biologische DMARDs. De meeste data komen uit studies met TNF-blokkers, die bij axiale SpA ook efficiënt gebleken zijn in de behandeling van vroegtijdige stadia. Er werd aangetoond dat TNF-blokkers gelijkaardige, zo niet betere, resultaten tonen bij patiënten met nr-axSpA in vergelijking met patiënten met reeds meer gevorderde ziektestadia. Gegevens over het behandelen van perifere SpA in een vroegtijdig stadium zijn daarentegen nog niet beschikbaar.

Het 'treat-to-target'-principe (T2T) heeft recent zijn ingang gevonden in het veld van SpA. Hierbij wordt getracht om patiënten, via vooropgestelde streefdoelen, zodanig te behandelen dat ze snel een status van klinische remissie bereiken (7). Eénmaal een patiënt in blijvende remissie verkeert, kan overwogen worden om de therapie af te bouwen of zelfs te stoppen. Het ultieme doel is uiteindelijk een strategie te vinden waarbij een patiënt door een kortdurende efficiënte behandeling zeer snel in klinische remissie komt en blijft, ook lang na stoppen van de medicatie.

PERIFERE SpA

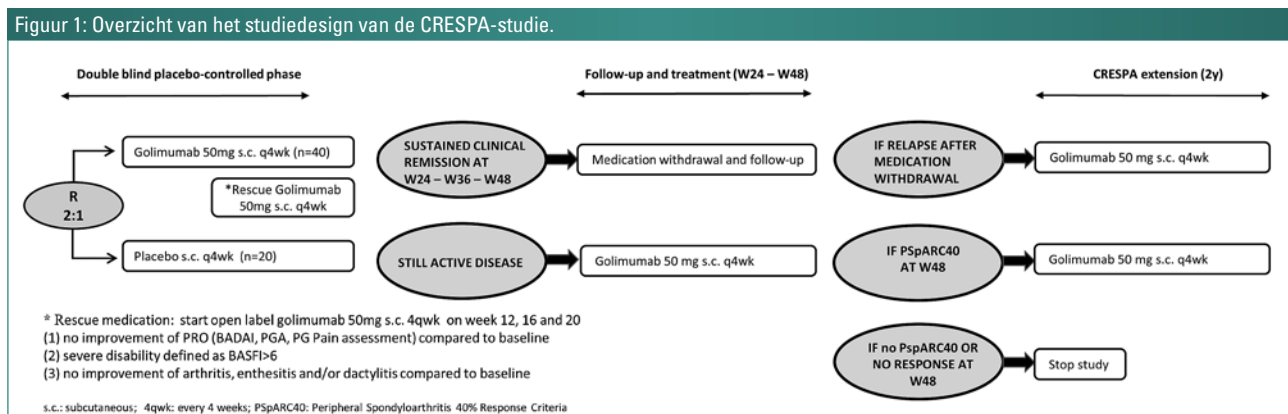
De therapeutische opties voor het behandelen van patiënten met perifere SpA (pSpA) zijn gelijkaardig als die voor axSpA. Helaas werden TNF-blokkers alsook nieuwe *biologicals* (IL-12/23 en IL-17 blokkers) enkel getest bij patiënten

met actieve AS, PsA en RA maar nooit binnen de indicatie pSpA, waardoor er ook geen terugbetaling voorzien is voor deze groep patiënten. De meeste patiënten met perifere artritis, dactylitis en/of enthesitis zullen verbetering ondervinden bij het innemen van NSAIDs, maar meestal is dit onvoldoende en is een bijkomende basistherapie noodzakelijk. Sulfasalazine is de enige DMARD waarvan tot op een bepaald punt efficiëntie werd aangetoond bij pSpA (8). Hiernaast werd in de grote gerandomiseerde placebogecontroleerde studies met TNF-blokkers bij AS ook een gunstig effect op perifere artculaire manifestaties geobserveerd. Bij patiënten met PsA toonden alle *biologicals* (TNF-, IL-17- en IL-12/23-blokkers) een drastische verbetering op perifere (extra-)artculaire klachten, wat geleid heeft tot een indicatie voor terugbetaling. Zelfs bij PsA-patiënten die falen op TNF-blokkers, hebben de *biologicals* met een ander werkingsmechanisme een gunstig effect aangetoond. Het lijkt dan ook logisch te stellen dat deze *biologicals* eveneens een goed effect hebben op klachten en symptomen van pSpA, maar tot op heden is dit nog niet aangetoond.

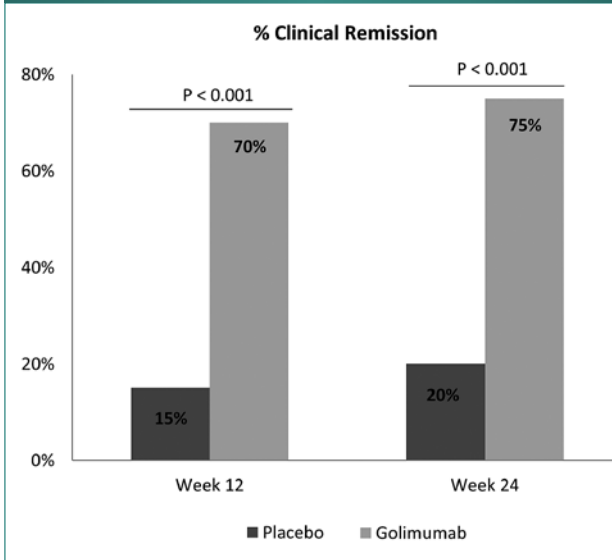
Een fractie van patiënten bereikt dankzij behandeling een status van blijvende klinische remissie. Helaas hebben alle observaties aangetoond dat het stopzetten van TNF-blokkers snel leidt tot hoge percentages van ziekterugval bij PsA en bij patiënten met langbestaande pSpA in langdurige klinische remissie (9, 10).

In de CRESPA-studie (*Clinical Remission in patients with Early peripheral SPondyloArthritis*) hebben we de hypothese getest of er een 'window of opportunity' bestaat bij pSpA. Dit is een periode vroeg in het ziekteproces waarin de ziekte gevoeliger is voor behandeling, wat leidt tot betere uitkomsten. In een tweede stap hebben we onderzocht of medicatievrije remissie kan bereikt worden indien patiënten in aanhoudende klinische remissie verkeren. Hiervoor werden 60 patiënten geïncludeerd met een nieuwe diagnose van actieve pSpA en symptomen (artritis, enthesitis en dactylitis) niet langer bestaand dan 12 weken. DMARDs, *biologicals* en gelijk welke toediening van corticosteroïden bij screening waren niet toegelaten. Een stabiele dosis NSAID bij aanvang was wel toegelaten.

Figuur 1: Overzicht van het studiedesign van de CRESPA-studie.



Figuur 2: Het percentage patiënten in klinische remissie na 12 en 24 weken in de placebo- en golimumabgroep.



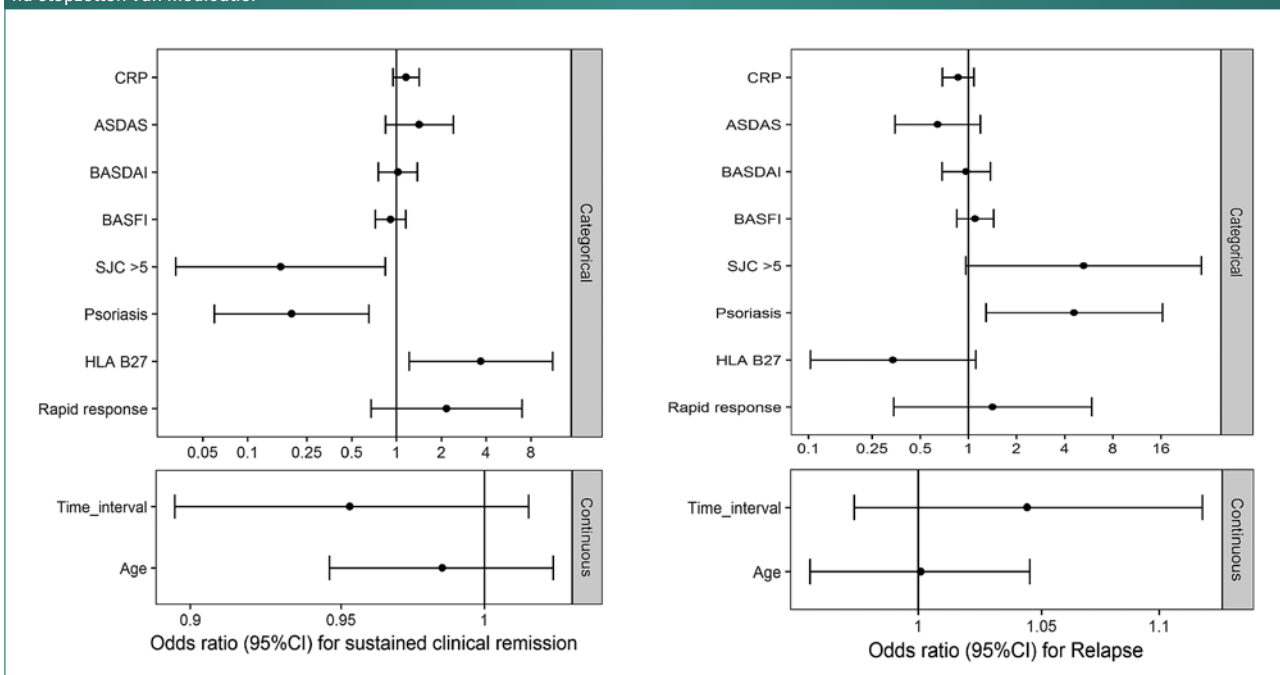
De CRESPA-studie bestond uit twee delen: een gerandomiseerde placebogecontroleerde fase (2:1) tot week 24, gevolgd door een open-label fase tot week 48 (Figuur 1). Indien geen klinische remissie werd bereikt op week 24, werd golimumab gecontinueerd. Bij aanhoudende klinische remissie op twee opeenvolgende grote visites (week 12, 24, 36 en 48) werd alle medicatie gestopt. Klinische remissie werd gedefinieerd als volledige afwezigheid van perifere artritis, enthesitis en dactylitis vastgesteld bij klinisch onderzoek. Patiënten werden verder behandeld met golimumab gedurende twee jaar (CRESPA extension) indien er zich klinische terugval voordeed na het stopzetten

van de medicatie of indien er een PSpARC 40 (*peripheral SpA 40% response criteria*) op week 48 werd behaald (een 40% verbetering ten opzichte van aanvang betreffende totale ziekteactiviteit, pijn, het aantal pijnlijke en gezwollen gewrichten en het aantal enthesitis- en dactylitisplaatsen).

Op week 24 bereikte een significant groter aantal patiënten klinische remissie in de golimumabgroep in vergelijking met de placebogroep (respectievelijk 75% vs 20%) (Figuur 2) (11). Na een inductiebehandeling met golimumab, bereikten uiteindelijk 49 van de 60 patiënten (82%) een status van aanhoudende klinische remissie, waarop de medicatie werd stopgezet. Alle patiënten werden verder opgevolgd gedurende tenminste 18 maanden tot 5 jaar na het stoppen van golimumab. Op heden zijn 26 van de 49 patiënten (53%) nog steeds in medicatievrije remissie en zijn 23 patiënten gerecidiveerd. De gemiddelde tijd tot terugval was 31,5 weken. Herstarten van golimumab leidde bij allen tot herstel van klinische remissie binnen de 12 weken (12). Concomitante psoriasis en polyarticulaire ziekte ($SJC \geq 5$) waren voorspellende factoren voor terugval na stopzetten van de behandeling. De geschatte kansen voor blijvende medicatievrije remissie waren 80% lager bij patiënten met psoriasis (OR: 0,2; 95%-BI: 0,06-0,65; $p = 0,008$) terwijl patiënten met polyarticulair lijden een 83% lagere kans hadden op medicatievrije remissie (OR: 0,17; 95%-BI: 0,03-0,84; $p = 0,03$) in vergelijking met oligoarticulaire aantasting (Figuur 3).

De CRESPA-studie is de eerste studie binnen de inflammatoire gewrichtsaandoeningen waarin kon worden

Figuur 3: Logistische-regressieanalyse: Voorspellende factoren bij aanvang voor aanhoudende klinische remissie of terugval 18 maanden na stopzetten van medicatie.



aangetoond dat bij meer dan de helft van patiënten, die vroegtijdig in klinische remissie werden gebracht door een behandeling met golimumab, een medicatievrije remissie na stoppen van behandeling mogelijk is. Hiervoor zijn er een aantal verklaringen. Zo is het vanuit een immunologisch standpunt denkbaar dat het immuungemedieerd proces minder reversibel wordt naarmate de tijd vordert. Het blijft wel onduidelijk hoe lang deze periode met een *'window of opportunity'* juist duurt. Alle andere studies rapporteren data waarbij symptomen reeds verschillende jaren aanwezig zijn, versus een symptoomduur van minder dan 12 weken in de CRESA-studie. Een succesvolle stopstrategie lijkt dus enkel haalbaar wanneer er behandeld wordt in een zeer vroeg ziektestadium. De aanwezigheid van concomitante psoriasis was een voorspellende factor voor terugval na stoppen van medicatie. Niet verrassend, vermits psoriasis, aanwezig bij 40% van de patiënten, gemiddeld reeds 4,3 jaar aanwezig was.

Een andere verklaring kan liggen in de gekozen remissiecriteria. De remissiecriteria voor het stopzetten van medicatie waren zeer streng en dienden vervuld te zijn over het verloop van 12 weken om zo interferentie met natuurlijke ziektefluctuaties te vermijden. In andere studies werden deze remissiecriteria vaak minder strikt gesteld, waardoor mogelijk een grotere kans op terugval bestond na medicatiestop.

Deze bevindingen ondersteunen het belang van zeer vroegtijdige herkenning van perifere spondyloartritis en bij uitbreiding van alle inflammatoire gewrichtsaandoeningen. Al te vaak gebeurt het dat patiënten met perifere artritis laattijdig worden doorgestuurd voor een reumatologische uitwerking, waardoor de *'window of opportunity'* helaas reeds is verstreken en de chronische toediening van medicatie noodzakelijk is geworden.

AXIALE SpA

In het laatste decennium werd in verschillende studies bij tal van reumatische aandoeningen aangetoond dat het therapeutische effect beter is wanneer de behandeling gestart wordt in een vroegtijdig stadium ten opzichte van een laattijdig stadium. Zo zijn TNF-blokkers ook efficiënt gebleken in niet-radiografische stadia van axiale SpA. We streven er naar om patiënten zo snel mogelijk in langdurige klinische remissie te brengen. Op heden is er meer en meer consensus om ziekteactiviteit bij axiale SpA te definiëren aan de hand van de ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*), een score die wordt berekend op basis van patiëntenvragenlijsten en het CRP-gehalte. De inactieve ASDAS-ziektestatus (ASDAS < 1,3) is de geprefereerde definitie van klinische remissie, alhoewel er meer gegevens nodig zijn over de langetermijnimpact van deze status op fysiek functioneren en levenskwaliteit (7). Er is toenemende evidentie

dat de behandeling met *biologicals* kan afgebouwd worden éénmaal patiënten in blijvende klinische remissie verkeren. Zowel een verlenging van het interval tussen behandelingen als een dosisreductie zijn hierbij mogelijke opties. Deze strategie is aantrekkelijk gezien de hoge kosten en mogelijke bijwerkingen bij langdurig gebruik van *biologicals* (13).

In een volgende stap werden studies bij AS-patiënten opgezet waarbij TNF-blokkers volledig werden gestopt wanneer een status van blijvende remissie werd bereikt. Helaas bleek deze strategie niet succesvol. Het wordt dan ook niet geadviseerd om TNF-blokkers bij AS-patiënten volledig te stoppen, vermits dit bij het merendeel van de patiënten snel leidt tot nieuwe ziekte-episodes (14-19). Ondanks deze ontmoedigende resultaten bij AS, zijn er toch heel wat lopende studies waarin het stopzetten van medicatie in geval van blijvende klinische remissie wordt onderzocht in de vroegtijdige stadia van axiale SpA. Bijkomend stellen overheidsdiensten ook meer en meer de vraag naar de noodzaak van blijvende behandeling met *biologicals*.

De ABILITY-3-studie is de eerste studie bij nr-axSpA-patiënten die gepowerd was om ziekterecidief te evalueren na het stopzetten van de TNF-blokker adalimumab. De laatste update van de studieresultaten werd voorgesteld op het EULAR-congres in juni 2018. De 350 patiënten die een status van klinische remissie bereikten op week 28 na een behandeling met adalimumab werden gerandomiseerd naar ofwel placebo ofwel voortzetten van adalimumab. Een significant grotere proportie van patiënten behandeld met adalimumab versus placebo kende geen ziekteopflakking (70% vs 47%) op week 68. Deze resultaten ondersteunen voortzetting van adalimumab na het bereiken van blijvende klinische remissie (20).

RESEARCHAGENDA

EDUCATIE EN DOORVERWIJSSTRATEGIE

Eén van de grootste uitdagingen in het veld van SpA is het vroegtijdig diagnosticeren van de aandoening. Hoe eerder een diagnose van SpA gesteld wordt, hoe vroeger men kan starten met een effectieve behandeling. Een anti-inflammatoire behandeling bespaart de patiënt niet alleen veel pijn en ongemak, maar is ook prognostisch van belang. Vroegtijdig onderdrukken van het ontstekingsproces remt de verdere evolutie van de ziekte af. Structurele schade kan op deze manier vermeden worden, waardoor de beweeglijkheid en functionaliteit van de betrokken gewrichten bewaard blijft. Er zal daarom blijvend moeten ingezet worden op educatie rond dit ziektebeeld in alle lijnen van onze gezondheidszorg. Een eenvoudige en efficiënte doorverwijsstrategie van eerste naar tweede lijn kan bijdragen aan een vroegtijdige diagnose op voorwaarde dat de tweede lijn ook laagdrempelig en toegankelijk blijft.

DEFINIËREN VAN 'BLIJVENDE KLINISCHE REMISSIE'

Hoewel klinische remissie nog niet gedefinieerd en gevalideerd is, wordt algemeen aangenomen dat dit overeenstemt met inactieve ASDAS-ziektestatus (ASDAS < 1,3) bij axiale spondyloarthritis. Op heden is het nog onduidelijk wat de duur van 'klinische remissie' zou moeten zijn vooraleer medicatie veilig kan afgebouwd of gestopt worden; experts spreken over minstens 6 maanden. Hiernaast zal de voorgestelde remissiedefinitie bij pSpA tevens moeten gevalideerd worden in studies met grotere aantallen. Er is tevens behoefte aan meer data omtrent voorspellende factoren van ziekterecidief na het inzetten van een afbouw- of stopstrategie. Afbouwen kan zowel door middel van dosisreductie als door het tijdsinterval tussen twee behandelingen te verlengen, maar het is momenteel onduidelijk welke methode tot de beste resultaten leidt. Sowieso is het van primordiaal belang dat de afbouwstrategie besproken wordt met de patiënt. Deze bezorgdheid werd specifiek geuit door patiënten zelf, omdat ze vrezen dat de noodzaak van kostenbesparing de principes van 'best care' als belangrijkste drijvende factor zou overstijgen worden.

STOPSTRATEGIE BIJ VROEGTIJDIGE AXIALE SPA: GO GUT-STUDIE

Naar analogie met de CRESPA-studie, waarbij patiënten met een vroegtijdige vorm van pSpA een intensieve behandeling kregen, werd in het najaar van 2017 in het UZ Gent gestart met een gelijkaardig project voor patiënten met een vroegtijdige vorm van axiale SpA (Go Gut-studie). Het doel is om ook hier patiënten snel in klinische remissie te brengen door vroegtijdige intensieve behandeling. Er zal nagegaan worden of patiënten op lange termijn symptoomvrij kunnen blijven na stoppen van de medicatie. Met andere woorden, de mogelijkheid op genezing zal worden nagegaan.

Patiënten met vroegtijdige onbehandelde axiale SpA worden geïncludeerd. Om de patiënten zo spoedig mogelijk in remissie te brengen wordt gebruikgemaakt van een *treat-to-target*-principe, gebaseerd op de ASDAS, waarbij we streven naar inactieve ASDAS-ziektestatus (ASDAS < 1,3). Patiënten worden behandeld met een step-uptherapie: indien er gefaald wordt op twee verschillende NSAIDs, dagelijks ingenomen gedurende een tweetal weken, wordt gestart met golimumab, een TNF-blokker. Indien klinische remissie (ASDAS < 1,3) bereikt wordt op twee opeenvolgende studievizites (met 12 weken tussen) wordt de behandeling gestaakt. Nadien wordt de patiënt zesmaandelijks in onze Be-GIANT-cohort opgevolgd.

In de Go Gut-studie wordt de link tussen SpA en darminflammatie verder in kaart gebracht. Uit eerder onderzoek weten we dat ongeveer de helft van de SpA-patiënten subklinische darminflammatie heeft. De klinische of

prognostische betekenis van deze bevinding is vooralsnog niet geheel duidelijk. Voor start van de studie wordt bij alle deelnemers een ileocoloscopie verricht om (subklinische) darminflammatie op te sporen. Indien positief, wordt het onderzoek herhaald na het bereiken van klinische remissie. De hypothese is dat patiënten met subklinische darminflammatie meer behoefte zullen hebben aan anti-TNF-behandeling en dat er minder kans is op medicatievrije remissie eens de behandeling wordt gestopt. We vermoeden dus dat subklinische darminflammatie een belangrijke prognostische factor is. De studie is momenteel open voor inclusie.

Referenties

1. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2012;38(3):441-76.
2. Varkas G, Vastesaegeer N, Cypers H, et al. Inflammatory bowel disease and acute anterior uveitis, but not psoriasis are associated with disease duration in Axial SpA: results from the (Be)Giant and ASPECT cohort. *Arthritis Rheum* 2018 May 9.
3. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum* 2005;52(4):1000-8.
4. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(8):1369-74.
5. Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Conde RA, Costallat LT, Samara AM, Bertolo MB. Undifferentiated spondyloarthritis: a longterm followup. *J Rheumatol* 2010;37(6):1195-9.
6. Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MH, Marques-Neto JF, Samara AM. Undifferentiated spondyloarthropathies: a 2-year follow-up study. *Clin Rheumatol* 2001;20(3):201-6.
7. Smolen JS, Schols M, Braun J, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis* 2018;77(1):3-17.
8. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(6):896-904.
9. Paramarta JE, Heijda TF, Baeten DL. Fast relapse upon discontinuation of tumour necrosis factor blocking therapy in patients with peripheral spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72(9):1581-2.
10. Araujo EG, Finzel S, Englbrecht M, et al. High incidence of disease recurrence after discontinuation of disease-modifying antirheumatic drug treatment in patients with psoriatic arthritis in remission. *Ann Rheum Dis* 2015;74(4):655-60.
11. Carron P, Varkas G, Cypers H, Van Praet L, Elewaut D, Van den Bosch F. Anti-TNF-induced remission in very early peripheral spondyloarthritis: the CRESPA study. *Ann Rheum Dis* 2017;76(8):1389-95.
12. Carron P, Varkas G, Renson T, Colman R, Elewaut D, Van den Bosch F. High rate of drug-free remission after induction therapy with golimumab in early peripheral spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2018 May 27.
13. van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):978-91.
14. Navarro-Compan V, Plasencia-Rodriguez C, de Miguel E, et al. Anti-TNF discontinuation and tapering strategies in patients with axial spondyloarthritis: a systematic literature review. *Rheumatology* 2016;55(7):1188-94.
15. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003;48(6):1667-75.
16. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther* 2005;7(3):R439-444.
17. Song IH, Althoff CE, Haibel H, et al. Frequency and duration of drug-free remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis: 2 year data of the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis* 2012;71(7):1212-5.
18. Deng X, Zhang J, Zhang J, Huang F. Thalidomide reduces recurrence of ankylosing spondylitis in patients following discontinuation of etanercept. *Rheumatol Int* 2013; 33(6):1409-13.
19. Haibel H, Heldmann F, Braun J, Listing J, Kupper H, Sieper J. Long-term efficacy of adalimumab after drug withdrawal and retreatment in patients with active non-radiographically evident axial spondyloarthritis who experience a flare. *Arthritis Rheum* 2013;65(8):2211-3.
20. Landewe RBM, Sieper J, Mease PJ, et al. Efficacy and safety of continuing versus withdrawing adalimumab in maintaining remission in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2017 Oct; 69.