



Refrakter Romatoid Artrit Tedavisinde Terapötik Aferez Uygulamaları Applications of Therapeutic Apheresis in Treatment of Refractory Rheumatoid Arthritis

Fatih Yıldız¹

¹Çukurova Üniv. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Romatoloji-İmmünoloji Bilim Dalı, Adana, Turkey

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is a chronic and progressive autoimmune disease of unknown cause. It is usually symmetrical, peripheral joint involvement and inflammatory synovitis. The goals of treatment are pain relief, reduction of inflammation, joint structures ensuring, functions protection and control of systemic involvement. Despite the new treatments in the last decade, especially in late or poorly treated cases, the disease causes permanent joint destruction. In this case, treatment of pain control and other methods could be used to restore joint motion. Therapeutic apheresis applications could be suggested as alternative methods or supporting therapy in the treatment of refractory rheumatoid arthritis.

Key words: Rheumatoid arthritis, refractory, treatment, therapeutic apheresis.

ÖZET

Romatoid artrit, nedeni bilinmeyen kronik ve progresif otoimmün bir hastalıktır. Genellikle simetrik, periferik eklemleri tutan inflamatuvar sinovitidir. Tedavinin amacı; ağrının hafifletilmesi, enflamasyonun azaltılması, eklem yapılarının korunması ve fonksiyonlarının sağlanması ile sistemik tutulumun kontrolüdür. Son on yılda yeni tedavilerine rağmen, özellikle iyi tedavi olmamış veya geç gelmiş vakalarda hastalık ilerleyerek kalıcı eklem harabiyetine neden olmaktadır. Bu durumda ağrının kontrolü ve eklem hareketini tekrar kazandırmak için diğer tedavi yöntemleri uygulanabilir. Terapotik aferez uygulamaları, yardımcı tedavi veya alternatif tedavi yöntemi olarak refrakter romatoid artrit tedavisinde önerilebilir.

Anahtar kelimeler: Romatoid artrit, refrakter, tedavi, terapötik aferez.



Giriş

Romatoid artrit (RA), sıklıkla eklemlerde harabiyete ve sakatlığa yol açan, bir kronik inflamatuvar poliartritdir¹. Başta el bilek, el eklemleri olmak üzere diz, dirsek, omuz, ayak bileği ve ayak eklemlerini daha az olarak servikal omurga etkilenir. Dördüncü ve 6. dekad kadınlarda daha sık olmak üzere tüm yaş ve etnik gruplar etkilenir. Dünyada hemen hemen tüm toplumlarda görülür ve insidansı yaklaşık %0.5–1 kadardır. Türkiye’de İzmir bölgesinde yapılan bir çalışmada genel nüfus için yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş prevalans, yaklaşık %0.36 olarak hesaplanmıştır². Benzer bir çalışmada Antalya’da yapılmış ve RA prevalansı yaklaşık %0.38 olarak verilmiştir. RA, Türkiye’de Kuzey Avrupa ülkelerine göre da az sıklıktadır. RA primer olarak sinovyumda başlar. Başta T lenfositler olmak üzere çeşitli inflamatuvar hücreler ve sitokinler tarafından sinoviyal hipertrofi oluşur. İnflamasyon devam ederse pannus adı verilen granülasyon dokusu gelişir ve kartilaj ile kemik hasarına yol açar. Çoğu hastada sinoviyal iltihap ve yapısal hasar, fonksiyon kısıtlanmasına yol açar³.

RA tanısı 2010’da yayınlanan The American College of Rheumatology / The European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) yeni sınıflama kriterleri ile konur. Kriterleri arasında etkilenen eklem sayısı ve büyüklüğü, akut faz yüksekliği, RF veya anti CCP antikor pozitifliği, artrit süresi olmak üzere 4 kriter değerlendirilir. Puanlama yapılır, 6 ve üzerinde ise romatoid artrit tanısı konur⁴. Hastaların yaklaşık % 20’sinde eklem dışı bulgular görülür. Halsizlik, yorgunluk genel semptom olarak karşımıza çıkarken, birçok organ ve doku etkilenebilir. Deri, göz, akciğer, kalp, kan ve damarlar ile daha nadir olmak üzere nörolojik bulgular ve vaskülit görülebilir.

Yeni tedavilerine rağmen hastalık, özellikle iyi tedavi olmamış veya geç gelmiş vakalarda ilerleyerek kalıcı eklem harabiyeti olmaktadır. Ağrının kontrolü ve eklem hareketini tekrar kazandırmak için yeni tedavi modaliteleri uygulanabilir. Terapotik aferez uygulamaları yardımcı tedavi veya alternatif tedavi yöntemleri olarak önerilebilir. Bu yazıda RA tedavisinde terapotik aferez uygulamaları güncel kılavuzlarda ele alınarak kısaca gözden geçirilecektir.

Romatoid Artrit Tedavisi

Hasta eğitimi ve fiziksel davranış terapileri etkili tedavinin ana temasını oluşturur. İlaç tedavileri ise; steroid olmayan anti inflamatuvar ajanlar ve düşük doz steroid hızlıca ağrıyı hafifletmede ve inflamasyonu baskılamada sıklıkla tercih edilir. Etkilenen eklemlere intra

artiküler steroid enjeksiyonu dahi yapılabilir. Ancak çoğu hastada bu tedaviler yeterli olmaz ve hastalık ilerler. Hastalığın ilk 3 yılında yaklaşık %70 hastada eklem erozyonları gelişir⁵.

Eklem hasarını durduran veya yavaşlatan ilaçlar (DMARD) tek başına veya kombine olarak anti inflamatuvar ilaçlar veya diğer DMARD'larla birlikte kullanılır. Hidroksiklorokin, sülfasalazin, methotreksat, leflunomid ve daha az kullanılan, siklosporon, altın tuzları, D-penisilamin ile son 10 yıldır tedaviye giren biyolojik ajanlar olarak bilinen başta TNF (tumor necrosis factor) alfa inhibitörleri (etanercept, infliksimab, adalimumab, certolizumab, golimumab) ve interlökin-6 antagonistleri (İL-6) ve anti-CD20 antagonisti (ritüksimab) hastalığı modifiye edici ajanlar arasında sayılabilir. B hücre aktive edici faktör (BAFF), yüzey T hücreleri ya da B hücre molekülleri, CD86, CD20, CD22 dahil olmak üzere İL-17 ve İL-12/23 gibi proinflamatuvar sitokinleri hedefleyen RA tedavisin de birçok aday moleküller vardır⁶.

ACR, RA tedavisinde algoritma sunmuştur. Faz-1 tedavisi methotreksat başta olmak üzere DMARD kombinasyonu yer almaktadır. Bu tedavilere yanıtız vakalarda faz-2'de methotreksat ile kombine anti-TNF ilaçlar önerilmektedir. Bunlardan birine yanıt yok ise diğer anti-TNF başlanması ve yanıtız ile faz 3 tedaviye geçilmesi önerilmektedir^{7,8}. Başlıca faz-3 tedavide şu an Türkiyede de olan anti-CD20 monoklonal antikor olan ritüksimab⁹, İL-6 reseptör antagonisti olan tosilizumab¹⁰ ve Abatasept¹¹ CTLA4 insan IgG1 Fc alanının bir füzyon proteinidir. T hücre aktivasyonu kostimülatör yolunu inhibe eder.

Terapotik Aferezin Etki Mekanizması

SPA silika kolumdaki protein A İgG'nin Fc kısmına ve yüksek molekül ağırlıklı İgG ve İgM kompleksleri için yüksek afiniteye sahiptir. RF ve dolaşan immün kompleksler bu yapıdadırlar. Böylece İgG tabiatındaki antikorlar ve dolaşan immün kompleksler ekstrakopriyal yolla dolaşımdan selektif olarak uzaklaştırılır¹². İmmün kompleksler otoimmün hastalıklarda dolaşımdan uzaklaştırılması veya değişiklik olması durumunda immünomodülatör rol oynayarak RA'de potansiyel faydaları olabilir^{13,14}.

İmmunoabsorbsiyon (İA) ile selektif olarak çok az miktarda immün globülin dolaşımdan uzaklaştırılır (%1-3). Dolaşan immün komplekslerin plazma seviyesinde bir değişiklik olmaz. Kesin etki mekanizması belirlenememiştir ve birden çok neden rol oynar. İA tedavisinin RA'de yavaş başlangıçlı ve kararlı terapotik yanıtı indirek immünomodülatör etkisene bağlanmaktadır^{15,16}. Çift filtrasyonlu plazmaferez (DFPP) ile immünoglobulinler ve dolaşan

immün kompleksler gibi yüksek molekül ağırlıklı maddeler dolaşımdan uzaklaştırılır. İşlem sıklığı haftada bir kez 12 hafta boyunca önerilir¹⁷. Birçok çalışmada klinik düzelme bir kaç hafta sonra geç olarak görülmekte ve başlangıçta yanıt olmayan hastalara işlem tekrar denenmez, çünkü yanıt oranı %0 olarak bildirilmektedir.

Lökositaferezi, polietilen tereftalat mikrofiberden yapılmış bir filtre kullanılarak, sorumlu lökositlerin ekstrakorporiyal dolaşım kullanılarak periferik kandan uzaklaştırıldığı bir tedavi yöntemidir. DMARD'lar ya da biyolojik ajanlara iyi yanıt vermeyen RA'li hastalarda etkili olduğu bildirilmiştir¹⁸. Vücut ağırlığı başına daha yüksek bir kan hacmi (100 ml/kg) işleyebilen A kolonu (CS-180S) veya 60 ml/kg kanı işleyebilen konvansiyonel kolonu (CS-100) son zamanlarda geliştirilmiştir. Özellikle lenfositler olmak üzere lökositler için daha yüksek bir kapasite gösteren CS-180S, CS-100'dan daha etkili olduğu bildirilmiştir¹⁹. Lökositaferezin etki mekanizması aktive CD4 (+) T hücreleri ve CD4 (+), CD29 (+) T hücreleri büyük ölçüde lökositaferezi sonrasında sinovyal sıvıda düşmektedir. Serum İL-10 önemli ölçüde artarken, serum TNF alfa, interlökin İL-15 ve RANTES (regulated on activation, normal t cell expressed and secreted) önemli ölçüde azalmaktadır²⁰.

Romatoid Artrit'de Terapotik Aferez Uygulamaları

İlk vaka 1960 yılında Jaffe tarafından bildirilmiştir²¹. Kontrollü olmayan bu çalışmada, aktif RA'li hastalara plazmaferez uygulanmış bazı faydaları görülmüştür. Rothwell 1980 yılında ilk randomize çalışmayı yapmıştır. Bu çalışmada hastanede yatan hastalar, tek başına fizik tedavi ile fizik tedaviye ilave plazmaferez tedavisi uygulanmış ve sonucunda plazmaferez kolunda küçük bir fark bulunmuştur²².

Tablo.1. Terapötik Aferez-ASFA 2010 Endikasyonları¹²

Kategori	Kategori Açıklaması
I	Birinci basamak tedavi olarak kabul edilir. Primer tek başına tedavi olarak ya da diğer tedavi yöntemleri ile birlikte
II	İkinci basamak tedavi olarak kabul edilir. Tek başına bir tedavi olarak veya diğer ilişkili tedavi yöntemleri ile birlikte
III	Aferez tedavisinin optimum rolü kanıtlanmış değildir. Karar verme bireyselleştirilmelidir.
IV	Yayınlanmış kanıtlar aferezin etkisiz ya da zararlı olduğu göstermektedir.

Karch 1981 yılında RA tedavisinde sham aferezi ile lenfositoferezi karşılaştıran çift kör randomize çalışmanın sonuçlarını yayınladı. Her grupta 5 haftanın üzerinde en az iki DMARD kullanmasına rağmen hastalık kontrol altına alınamayan aktif hastalığı olan 6 hasta alınmıştır. Aktif kolda sabah tutukluğu azalırken kontrol grubunda artmış olarak bulunmuştur. Hassas eklem sayında azalma olmasına rağmen, az sayıda hasta alınması nedeni ile istatistiksel fark bulunmamıştır²³.

Tablo.2. ASFA 2010'da Kullanılan Kanıt Düzeyi¹²

Kanıt Düzeyi	Kanıt kalitesi
Tip I	En az bir uygun şekilde tasarlanmış randomize kontrollü çalışmadan elde edilen.
Tip II-1	Randomize olmayan iyi tasarlanmış kontrollü çalışmalardan elde edilen.
Tip II-2	Tercihen birden fazla merkez veya araştırma grubundan iyi tasarlanmış kohort veya vaka- kontrol analitik çalışmalarından elde edilen.
Tip II-3	Müdahaleli veya müdahale olmadan birden fazla zaman serisinden alınan. Kontrolsüz çalışmalardan çıkan dramatik sonuçlar da kanıt bu türü olarak kabul edilebilir.
Tip III	Saygın otorlerin görüşleri, klinik deneyim, tanımlayıcı çalışmalar ya da uzman komitelerin raporlarına dayalı.

Wallace 1982 yılında üç hafta boyunca 9 kez tedavi verilen 14 hasta lenfositoferez ile sham aferezinin karşılaştırıldığı çift kör randomize çalışmayı yayınlamıştır. Kendi kendine öznel değerlendirme sonucunda çalışma grubunda düzelme daha belirgin bulunmuştur. Genel iyilik hali ve kendini iyi hissetme çalışma grubunda yüksek bulunmuştur. Şiş eklem sayında anlamlı azalma gözlenmiştir. Refrakter RA'li hastalara klinik düzelmeyi sağlamada yoğun lenfositoferezin etkin bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır²⁴.

Verdict tarafından 1983 yılında yapılan çift kör çalışmada 20 hastaya 3 hafta boyunca 6 kez yapılan lenfositoferez ile sham aferezi karşılaştırılmıştır. Bazı klinik parametrelerde düzelme görülse de işlemi kısa süreli hızlı anti romatoid etkili modalite olarak değerlendirilmiştir²⁵. Dwosh tarafından 26 RA'li hastada yapılan, 20 gerçek ve sham aferezisi yapılan çift kör bir çalışma sonucunda iki grup arasında anlamlı bir fark görülmemiştir²⁶.

FDA (Food Drug Association) 15 Mart 1999 yılında orta ve şiddetli RA tedavisinde (Prozorba) İA yöntemini onaylamıştır²⁷. Felson ve arkadaşları tarafından yapılan randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmaya dayandırılmıştır. Bu çalışmada biri methotreksat olmak üzere en az iki DMARD tedavisine yanıtız aktif RA'li hastalara 12 haftalık plasma immünabsorbsiyon veya

sham aferezi uygulanmıştır. Tüm tedavileri tamamlayan 35 hastanın 16'sı (%46) ACR 20 yanıt kriterini karşılamıştır. Pozitif sonuçlar nedeni ile kayıtlı 91 hastada çalışma erken sonlandırılmıştır. İmmünabsorbsiyon ile daha önce yanıt veren 9 hastanın 7'sinde çalışmaya devam edilmiş, tekrar %78 yanıt oranında pozitif sonuç elde edilmiştir²⁸. Sham kontrollü randomize bir çalışmada; stafilokokal protein A (SPA) silika kolum kullanarak yapılan IA plasebo'dan daha etkin olduğu gösterilmiştir. Yapılan kontrollü bir çalışmada 82 aktif refrakter RA hastasına çift filtrasyonlu plasmaferez uygulanmış ve düzleme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur¹⁷.

Tablo.3. Öneri derecelendirilmesi¹²

Öneri	Tanımlama
Grade 1A	Güçlü tavsiye, yüksek kaliteli kanıtlar
Grade 1B	Güçlü öneri, orta kalite kanıt
Grade 1C	Güçlü tavsiye, düşük kaliteli ya da çok düşük kaliteli kanıt
Grade 2A	Zayıf öneri, yüksek kalite kanıt.
Grade 2B	Zayıf öneri, orta kalite kanıt
Grade 2C	Zayıf tavsiye, düşük kaliteli ya da çok düşük kaliteli kanıt.

Filtrasyon lökositaferezi, periferik kandan lökosit kaldırarak anormal otoimmün durumlar için bir tedavi yöntemidir. RA tedavisinde lökositaferezi tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için methotreksata dirençli, ilaç etkisiz ya da yan etkileri nedeniyle methotreksat kullanamayan dokuz hasta alınmıştır. Bu hastalar için lökositaferezi tedavisi beş hafta boyunca haftada bir kez uygulanmıştır. Beş lökositaferezi sonrası hastalar, tedavinin etkinliğini test etmek için 12 hafta boyunca gözlenmiştir. Sonuç olarak, hastaların %77.8'u ACR 20'ye yanıt vermiş ve hastaların %44.4'u ACR 50'ye yanıt vermiştir. Eklem semptomlarının iyileştirilmesi ve IL-6 düzeyi tedavi sonrası 8. hafta ve 12.hafta azaldığı görülmüştür¹⁸.

İnfliksımab tedavisine yeterli yanıt vermeyen RA'li dört hastaya Cellsorba CS-180S kullanılarak haftada bir kez beş seans yüksek verimli yapılmıştır. Çalışma sonucunda, tüm hastalar EULAR yanıt kriterleri göre orta düzeyde bir yanıt vermiştir. Lökositaferezi etkisi eş zamanlı herhangi bir ilaç kullanmadan tüm hastalarda işlemlerin tamamlanmasından sonra en az 6 ay boyunca devam etmiş ve hatta dört hastanın üçünde en az 1 yıl süresince etkisi devam etmiştir. Bu çalışmada, yüksek verimli lökositaferezinin infliksımab tedavisine düşük yanıtı RA hastalarında etkili ve güvenli olduğu ilk kez rapor edilmiştir²⁹. RA için anti-TNF tedavisi

kullanırken komplike olan ülseratif kolit'li bir olgu lökositaferezi ile başarılı şekilde tedavi edilmiştir³⁰.

Yan Etki ve Kontrendikasyonları

İşlemi sonlandırma gerektirmeyen birçok önemsiz yan etki görülmektedir. Bunlar yorgunluk, üşüme, hafif ateş yükselmesi, kas eklem ağrısı, hipotansiyon, bulantı-kusma ve tedavi sonrasında kısa süreli eklem ağrısı, şişliğinde alevlenme sayılabilir. Ciddi yan etkiler olarak; işlemin sonlandırılması ile kaybolan kutanöz vaskülit ya da döküntü bildirilmiştir. Malignite veya immünsüpresyon için potansiyel herhangi bir risk artışı yoktur. İA için potansiyel kontrendikasyonlar eş zamanlı angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanımı, bilinen hiperkoagülasyon durumları veya trombotik olay öyküsüdür^{12,27}.

Sonuç

RA tedavisine son on yılda birçok yeni ilaç girmesine rağmen hastalık eroziv ve progresif seyrederek hayat kalitesi düşürmeye ve fonksiyon kayıplarına yol açmaktadır. Birçok romatoid artrit hastası persistan sinovit ve ağrı nedeniyle fonksiyonel kapasitesi yeterince kullanamamaktadır³¹. Romatologlar genelde medikal tedavi ile radyolojik değişiklikleri önlemeyi veya geciktirmeyi hedeflerler ki buda uzun bir süre gerektirir. Ancak, terapotik aferez gibi kısa süreli tedaviler radyolojik değişiklikler üzerine etkisi değerlendirilemez. RA tedavisinde medikal tedavi daha etkin ve ucuz olmakla birlikte terapotik aferez tedavileri 1999 yılında FDA tarafından orta-şiddetli hastalıkta onaylanmıştır²⁷.

RA'li hastalarda biri metotreksat olmak üzere en az iki DMARD kullanmasına rağmen hastalık kontrol altına alınmaz ise lenfositoplasmaferez ya da immunabsorbsiyon (Prosorba) yapılabilir (Kategori 2). Yine şiddetli refrakter hastalıkta lenfoplasmaferez yapılabilir. Diğer aferez tedavilerini kategori 4 endikasyon olarak değerlendirilmiştir³². Terapotik Aferez 2010 kılavuzunda refrakter RA'de önerilen işlem immünabsorbsiyon (İA), öneri derecesi Grade 2A ve Kategori 2 olarak bildirilmiştir¹².

Kaynaklar

1. Goronzy J, Weyland C. Rheumatoid arthritis. In Primer on the Rheumatic Diseases, 11th edition (Eds JH Klippel, CM Weyand, R Wortmann):155-161. Atlanta, Ga, Arthritis Foundation, 1997.

2. Akar S, Birlik M, Gurler O, Sari I, Onen F, Manisali M et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Izmir-Turkey. *Clin Exp Rheumatol*. 2004; 22:416-20.
3. Klareskog L, Lundberg K, Malmström V. Autoimmunity in rheumatoid arthritis: citrulline immunity and beyond. *Adv Immunol*. 2013; 118:129-58.
4. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010; 62:2569-81.
5. Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF, Nance EP, Pincus T. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. *J Rheumatol*. 1989; 16:585-91.
6. Yamanaka H, Seto Y, Tanaka E, Furuya T, Nakajima A, Ikari K et al. Management of rheumatoid arthritis: the 2012 perspective. *Mod Rheumatol*. 2013; 23:1-7.
7. Funovits J, Aletaha D, Bykerk V, Combe B, Dougados M, Emery P et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: methodological report phase I. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69:1589-95.
8. Neogi T, Aletaha D, Silman AJ, Naden RL, Felson DT, Aggarwal R et al. American College of Rheumatology; European League Against Rheumatism. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: phase 2 methodological report. *Arthritis Rheum*. 2010; 62:2582-91.
9. Callhoff J, Weiß A, Zink A, Listing J. Impact of biologic therapy on functional status in patients with rheumatoid arthritis--a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013; 52:2127-35.
10. Wang J, Platt A, Upmanyu R, Germer S, Lei G, Rabe C et al. IL-6 pathway-driven investigation of response to IL-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis. *BMJ Open*. 2013; 3:e003199.
11. Vicente Rabaneda EF, Herrero-Beaumont G, Castañeda S. Update on the use of abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013; 9:599-621.
12. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice--evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher*. 2010; 25:83-177.
13. Braun-Moscovici Y, Furst DE. Plasmapheresis for rheumatic diseases in the twenty-first century: take it or leave it? *Curr Opin Rheumatol*. 2003; 15:197-204.
14. Haraoui B. Assessment and management of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl* 2009; 82:2-10.
15. Sasso EH, Merrill C, Furst TE. Immunoglobulin binding properties of the ProSORBA immunoadsorption column in treatment of rheumatoid arthritis. *Ther Apher*. 2001; 5:84-91.
16. Poullin P, Announ N, Mugnier B, Guis S, Roudier J, Lefèvre P. Protein A-immunoadsorption (ProSORBA column) in the treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2005; 72:101-3.

17. Yu X, Ma J, Tian J, Jiang S, Xu P, Han H, Wang L. A controlled study of double filtration plasmapheresis in the treatment of active rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2007; 13:193-8.
18. Kempe K, Tsuda H, Yang K, Yamaji K, Kanai Y, Hashimoto H. Filtration leukocytapheresis therapy in the treatment of rheumatoid arthritis patients resistant to or failed with methotrexate. *Ther Apher Dial*. 2004; 8:197-205.
19. Eguchi K, Saito K, Kondo M, Hidaka T, Ueki Y, Tanaka Y; LCAP Investigators in Kyushu College of Rheumatology (LIKCR). Enhanced effect of high-dose leukocytapheresis using a large filter in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2007; 17:481-5.
20. Hidaka T. The mechanism of the efficiency of leukocytapheresis on rheumatoid arthritis. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2011; 34:447-55.
21. Jaffe IA. Comparison of the effect of plasmapheresis and penicillamine on the level of circulating rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis*. 1963; 22:71-6.
22. Rothwell RS, Davis P, Gordon PA, Dasgupta MK, Johny KV, Russell AS et al. A controlled study of plasma exchange in the treatment of severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980; 23:785-90.
23. Karsh J, Klippel JH, Plotz PH, Decker JL, Wright DG, Flye MW. Lymphapheresis in rheumatoid arthritis. a randomized trial. *Arthritis Rheum*. 1981; 24:867-73.
24. Wallace D, Goldfinger D, Lowe C, Nichols S, Weiner J, Brachman M et al. A double-blind, controlled study of lymphoplasmapheresis versus sham apheresis in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 1982; 306:1406-10.
25. Verdict W, Dequeker J, Ceuppens JL, Stevens E, Gautama K, Vermeylen C. Effect of lymphoplasmapheresis on clinical indices and T cell subsets in rheumatoid arthritis. A double-blind controlled study. *Arthritis Rheum*. 1983; 26:1419-26.
26. Dwosh IL, Giles AR, Ford PM, Pater JL, Anastasiades TP. Plasmapheresis therapy in rheumatoid arthritis: a controlled, double-blind, crossover trial. *N Engl J Med*. 1983; 308:1124-9.
27. Koo AP. Therapeutic apheresis in autoimmune and rheumatic diseases. *J Clin Apher*. 2000; 15:18-27.
28. Furst DE, Felson D, Gendreau M. Patients with severe rheumatoid arthritis responding to treatment respond again on retreatment. *Arthritis Rheumatism*. 1998; 41:S316.
29. Sakai Y, Sakai S, Otsuka T, Ohno D, Murasawa T, Munakata K et al. Efficacy of high-throughput leukocytapheresis for rheumatoid arthritis with a reduced response to infliximab. *Ther Apher Dial*. 2009; 13:179-85.
30. Horikoshi H, Takada K, Higuchi T, Yoshikawa T, Matsumoto M, Suzuki K. A case of ulcerative colitis complicating anti-tumor necrosis factor treatment for rheumatoid arthritis: successful treatment with leukocytapheresis. *Int J Rheum Dis*. 2013; 16:107-9.

31. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70:404-13.
32. Felson DT, LaValley MP, Baldassare AR, Block JA, Caldwell JR, Cannon GW et al. The Prosoarba column for treatment of refractory rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 1999; 42:2153-9.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Fatih Yıldız

Çukurova Üniv. Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Adana, Turkey

e-mail: drfatih75@gmail.com