

Aleksandra Zoń-Giebel¹, Tomasz Czerw²¹Śląskie Centrum Reumatologii, Rehabilitacji i Zapobiegania Niepełnosprawności im. gen. J. Ziętka w Ustroniu²Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohematologii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Fotofereza pozaustrojowa w leczeniu chorych na twardzinę układową

Photopheresis *in vitro* in the treatment of patients with systemic sclerosis

STRESZCZENIE

Fotofereza pozaustrojowa (ECP) jest formą terapii komórkowej o działaniu immunomodulującym. Polega na separacji leukocytów z krwi obwodowej, ich aktywacji za pomocą metoksalenu, a następnie naświetleniu promieniowaniem UVA i reinfuzji do krwiobiegu. Fotofereza pozaustrojowa znajduje zastosowanie w leczeniu choroby przeszczep przeciw gospodarzowi po allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych oraz w leczeniu chłoniaków skórnych. Jej skuteczność opisano też jednak w odniesieniu do wielu chorób autoimmunologicznych, w tym twardzi-

ny układowej (SSc). W niniejszej pracy przedstawiono metodologię ECP, mechanizmy działania, a także doświadczenia kliniczne u chorych na SSc, obejmujące trzy prospektywne badania randomizowane oraz siedem prospektywnych lub retrospektywnych analiz bez grupy porównawczej. Wskazują one, że poprawę w zakresie zmian skórnych można uzyskać u ponad połowy chorych. Metoda cechuje się dobrą tolerancją i może stanowić opcję, zwłaszcza dla chorych bez zajęcia narządów wewnętrznych.

Forum Reumatol. 2019, tom 5, nr 1: 27–32

Słowa kluczowe: fotofereza pozaustrojowa; twardzina układowa; skuteczność

WSTĘP

Twardzina układowa (SSc, *systemic sclerosis*) jest chorobą autoimmunologiczną cechującą się nadmiernym gromadzeniem macierzy zewnątrzkomórkowej i niszczeniem drobnych naczyń krwionośnych. Proces zapalny obejmuje skórę oraz narządy wewnętrzne, w tym płuca, serce i nerki. Wyróżnia się postać uogólnioną, charakteryzującą się rozległym włóknieniem skóry i narządów wewnętrznych oraz postać ograniczoną skórną. Postać uogólniona cechuje się największą spośród chorób tkanki łącznej śmiertelnością, a główną przyczyną zgonów są powikłania płucne, takie jak zapalenie pęcherzyków płucnych, włóknienie i nadciśnienie płucne [1]. Dostępne metody leczenia, ukierunkowane na spowolnienie postępu

choroby, są ograniczone i obejmują stosowanie leków, takich jak glikokortykosteroidy, cyklofosfamid, metotreksat, mykofenolan mofetylu, azatiopryna, a także immunoablację wspomaganą transplantacją autologicznych komórek krwiotwórczych [2]. Stosunkowo rzadko wykorzystywanym sposobem leczenia immunomodulującego jest fotofereza pozaustrojowa (ECP, *extracorporeal photopheresis*). Metoda ta znajduje zastosowanie w leczeniu choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD, *Graft-Versus-Host Disease*), w tym jej formy twardzinopodobnej, a także chłoniaków skórnych [3]. Skuteczność ECP wykazano w odniesieniu do szeregu chorób autoimmunologicznych, takich jak eozynofilowe zapalenie powięzi, *epidermolysis bullosa acquisita*, liszaj płaski, pęcherzyca zwykła, łuszczyca, jak rów-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Aleksandra Zoń-Giebel
Śląskie Centrum Reumatologii,
Rehabilitacji i Zapobiegania
Niepełnosprawności
im. gen. J. Ziętka w Ustroniu
ul. Szpitalna 11
43–450 Ustroń
tel.: 33-8542640
e-mail: azongiebel@gmail.com

niez SSc [4]. W niniejszej pracy przedstawiono metodologię tej techniki, mechanizmy działania oraz dane kliniczne odnoszące się do SSc.

TECHNIKA ECP

Metoda ECP polega na separacji leukocytów z krwi obwodowej, ich aktywacji za pomocą metoksalenu (8-MOP, 8-metoksypsoralenu), a następnie naświetleniu promieniowaniem UVA i reinfuzji do krwiobiegu. Zabieg wymaga dojścia żylnego z zastosowaniem dwóch grubych (np. 16 g) wenflonów bądź dwukanałowego cewnika żylnego. Czas trwania zabiegu to około 1,5–3 godzin. Musi być on wielokrotnie powtarzany na przestrzeni kilku–kilkunastu miesięcy. Leczenie może być prowadzone w trybie ambulatoryjnym [5].

Fotofereza pozaustrojowa może być wykonywana za pomocą systemu zamkniętego lub też za pomocą systemu otwartego. W przypadku systemu zamkniętego (metoda jednoetapowa) separacja leukocytów, fotoaktywacja z użyciem 8-MOP, a następnie ich reinfuzja do krwiobiegu chorego wykonywane są przez jedno zintegrowane i zautomatyzowane urządzenie. W systemach otwartych (metoda dwuetapowa) używa się separatorów komórkowych celem zgromadzenia leukocytów krwi obwodowej oraz osobnych urządzeń celem fotoaktywacji z użyciem 8-MOP.

Przykładem systemów zamkniętych są urządzenia firmy Therakos (Extom, PA, Stany Zjednoczone) — UVAR XTS lub CELLEX. W systemach Therakos krew jest zbierana do pojemnika wirującego, gdzie dochodzi do separacji składników krwi z dodaniem środków przeciwkrzepliwych. Leukocyty zostają zatrzymane, a pozostałe frakcje oddane do krwiobiegu. Do zawiesziny kożuszka leukocytarnego dodaje się 8-MOP, a następnie poddaje napromienieniu UVA w dawce 1–2 J/cm² przez 30–90 min. Napromieniony produkt jest zwracany do krwiobiegu. W systemie UVAR XTS wirowanie ma charakter przerywany, a w nowszym systemie CELLEX — ciągły [5]. Przykładem systemu otwartego jest skojarzenie separatora komórkowego, na przykład Spectra Optia (Terumo BCT) z systemami do naświetlania promieniowaniem UVA, na przykład UVA PIT (Med Tech Solutions) lub Macogenic G2 (Macopharma). Wykorzystując separator komórkowy, uzyskuje się kożuszek leukocytarny, który po dodaniu 8-MOP jest przenoszony do specjalnego worka, przepuszczalnego dla promieniowania UVA, a następnie naświe-

tlany promieniowaniem UVA w dedykowanym urządzeniu. Dawka promieniowania to 2 J/cm². Zawartość worka jest po naświetleniu przetaczana pacjentowi [6].

MECHANIZMY DZIAŁANIA

Mechanizmów działania ECP nie poznano dotąd w pełni. Wiadomo, że promieniowanie UVA po aktywacji 8-MOP skutkuje powstaniem wiązań krzyżowych pomiędzy zasadami pirymidynowymi siostrzanych nici DNA w komórkach jednojądrzastych krwi [7]. Powoduje to apoptozę krążących limfocytów. Apoptoza indukuje liczne zmiany biochemiczne, dostarczając komórkom prezentującym antygen sygnałów przeciwzapalnych [7]. Przykładowo, reszty fosfatydoserynowe, normalnie skupione na wewnętrznej powierzchni błony komórkowej, są uwalniane i wiążą się z receptorami TAM (rodzina Tyro3, Axl i Mer receptorowych kinaz tyrozynowych) [8, 9]. Ta interakcja hamuje wydzielanie cytokin prozapalnych zależnych od stymulacji receptorów *Toll-like*, pobudza fagocytozę komórek dendrytycznych i makrofagów, a także promuje produkcję czynników przeciwzapalnych [10]. Jednocześnie w czasie ECP dochodzi do interakcji monocytów z płytkami krwi, co prowadzi do powstawania niedojrzałych komórek dendrytycznych [11]. Komórki te, eksponowane na bodźce związane z apoptozą, po reinfuzji wydzielają cytokiny przeciwzapalne, indukując anergię limfocytów T [12]. Stymulują też powstawanie limfocytów T regulatorowych (Treg). Treg wydzielają cytokiny hamujące aktywność efektorowych limfocytów T i tym samym hamują zależne od limfocytów T reakcje autoimmunologiczne [13]. W wielu modelach wykazano zwiększoną liczbę krążących Treg u chorych leczonych ECP [14]. Stwierdzono też że ich liczba wykazuje związek z przebiegiem klinicznym u pacjentów z przewlekłym odrzucaniem płuc po transplantacji [15].

Dane dotyczące mechanizmów działania ECP pochodzą głównie z badań eksperymentalnych oraz obserwacji dotyczących chorych po transplantacjach allogenicznych komórek krwiotwórczych lub narządów unaczynionych. Jedyne doniesienie odnoszące się do chorych na SSc zostało opublikowane przez Papp i wsp. [16]. Zastosowali oni leczenie ECP u 9 chorych, analizując równoległe do odpowiedzi klinicznej, zmiany zachodzące w układzie odpornościowym w zakresie składu odsetkowego poszczególnych subpopulacji limfocytów krwi

obwodowej, funkcji Treg oraz stężeń cytokin, składowych dopełniacza i autoprzeciwciał w surowicy. Fotoferezę pozaustrojową stosowano przez 12 miesięcy. Po zakończeniu terapii chorych monitorowano przez kolejny rok. Stwierdzono, że odsetek komórek Th17, wyjściowo wyższy w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych, zmniejszył się znamienne już po 3 miesiącach terapii, pozostawał stabilny przez kolejnych 9 miesięcy, a następnie wzrastał przez rok po zakończeniu leczenia, choć wartości na koniec obserwacji nie różniły się znamienne od odnotowanych 12 miesięcy leczenia. Odsetek limfocytów Tr1 (subpopulacja Treg) przed leczeniem ECP był znamienne niższy niż w grupie kontrolnej. Już po 2 cyklach terapii zwiększył się znamienne i pozostawał na stabilnym poziomie do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Po 12 miesiącach obserwacji ponownie się zmniejszył. Podobne, choć nieznamienne statystycznie zmiany obserwowano w odniesieniu do całej populacji Treg. W badaniach funkcjonalnych zdolność hamująca Treg w mieszanych hodowlach limfocytów zwiększyła się znamienne już po pierwszym miesiącu leczenia, osiągając wartości obserwowane w grupie kontrolnej, które następnie utrzymywały się do 6 miesięcy od zakończenia terapii. Wykazano ponadto, że leczenie ECP wiąże się ze zwiększeniem stężenia IL-10 (cytokina immunosupresyjna) i zmniejszeniem stężenia TGF-beta (cytokina stymulująca włóknienie) w surowicy. Miana autoprzeciwciał nie zmieniły się istotnie w trakcie leczenia i po jego zakończeniu [16].

BEZPIECZEŃSTWO TERAPII ECP

Objawy niepożądane związane z leczeniem ECP występują rzadko, są przemijające i mają niewielkie nasilenie [17]. W przeciwieństwie do glikokortykosteroidów i innych leków immunosupresyjnych ECP nie wiąże się z ryzykiem powikłań narządowych [18]. Terapia ta jest też znacznie bezpieczniejsza od stosowanego w dermatologii leczenia PUVA (psolaren + UVA). Jako że ekspozycja na 8-MOP odbywa się pozaustrojowo, absorpcja tego związku w organizmie jest minimalna. Do najczęstszych objawów niepożądanych związanych ze stosowaniem ECP należą: hipotensja, przemijająca (6–8 h) gorączka po reinfuzji leukocytów, komplikacje związane z dostępem żylnym, w tym infekcje, a także męczliwość i świąd [19]. Częstość tych zdarzeń nie przekracza jednak 0,4% [19]. Przeciwwskazania do ECP

to nadwrażliwość na psolaren i jego pochodne, choroby zależne od ekspozycji na promienie słoneczne w wywiadzie (np. toczeń trzewny układowy) i afakia [19].

ECP U CHORYCH NA SSC

Zastosowanie ECP w leczeniu chorych na SSc było przedmiotem trzech prospektywnych badań randomizowanych, siedmiu opisów serii przypadków i licznych doniesień kazuistycznych [5]. Zabiegi stosowano zazwyczaj przez dwa kolejne dni, w cyklach co 2–6 tygodni, a łączny czas trwania terapii wynosił od 6 miesięcy do dwóch lat [5]. Doniesienia te (poza kazuistycznymi) zestawiono w tabeli 1.

Do pierwszego z badań randomizowanych włączono 56 chorych z nowym rozpoznaniem SSc (średni czas od wystąpienia pierwszych objawów — 1,8 roku) [20]. Leczenie ECP otrzymało 31 pacjentów, a pozostałych 26 — D-penicylaminę w dawce 50 mg/dobę. Istotną poprawę w zakresie wskaźnika ciężkości zmian skórnych po 6 miesiącach stwierdzono odpowiednio u 68% i 32% chorych ($p = 0,02$), a pogorszenie — u 10% i 32%. W grupie leczonej ECP po 6 i 10 miesiącach wykazano ponadto znamienne poprawę w zakresie powierzchni zajętej skóry oraz pomiaru rozwarcia jamy ustnej.

Do drugiego z badań randomizowanych włączono zaledwie 19 chorych z czasem trwania SSc wynoszącym maksymalnie 5 lat [21]. W ramieniu badanym chorzy otrzymywali ECP parenteralnie. W ramieniu kontrolnym pacjenci byli poddani obserwacji, bez aktywnego leczenia. W ocenie po roku nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupami w zakresie wskaźnika ciężkości zmian skórnych.

Trzecie i jedyne opublikowane w XXI wieku badanie było podwójnie zaślepienie, a w ramieniu kontrolnym stosowano placebo w formie „pozorowanej” fotoferezy [22]. Włączono do niego 64 chorych z SSc trwającą nie dłużej niż 2 lata. Zajęcie skóry analizowano z użyciem zmodyfikowanej skali Rodnana (MRSS), wykazując znamienne poprawę w grupie leczonej ECP po 6 ($p = 0,002$) i 12 miesiącach ($p = 0,008$), wobec braku poprawy w grupie kontrolnej. Terapia ECP wiązała się ponadto ze znamienym zmniejszeniem liczby zajętych stawów po 6 ($p = 0,002$) i 12 ($p = 0,001$) miesiącach.

Wyniki powyższych badań wskazują na aktywność ECP w leczeniu SSc, co najmniej w zakresie zmian skórnych. Ich pełna interpre-

Tabela 1. Podsumowanie badań klinicznych dotyczących zastosowania fotoferezy pozaustrojowej u chorych na twardzinę układową

Autor (rok)	Rodzaj badania	N (terapia ECP)	Metoda oceny	Odpowiedź
Rook i wsp. (1992) [20]	Randomizowane	31	MRSS (15 obszarów) Odsetek zajęcia skóry Rozwarcie jamy ustnej Ruchomość rąk	Poprawa w porównaniu z D-penicylaminą Poprawa w porównaniu z D-penicylaminą Poprawa w porównaniu z D-penicylaminą Poprawa w porównaniu z D-penicylaminą
Enomoto i wsp. (1999) [21]	Randomizowane	19	MRSS (74 obszary) Rozwarcie jamy ustnej Ruchomość rąk	Brak różnic w porównaniu z obserwacją Brak różnic w porównaniu z obserwacją Brak różnic w porównaniu z obserwacją
Knobler i wsp. (2006) [22]	Randomizowane	27	MRSS (22 obszary) Liczba zajętych stawów	Poprawa w porównaniu z placebo Poprawa w porównaniu z placebo
Di Spaltro i wsp. (1993) [23]	Seria pacjentów, prospektywna	9	Diagram ciała (skóra) Objaw Raynauda Rozwarcie jamy ustnej Ruchomość stawów Dysfagia Liczba owrzodzeń skóry Męczliwość Bóle stawów Duszność Testy czynnościowe płuc Stopień sprawności	Poprawa u 100% Poprawa u 87,5% Poprawa u 33% Poprawa u 100% Poprawa u 87,5% Poprawa u 87,5% Poprawa u 87,5% Poprawa u 87,5% Poprawa u 87,5% Poprawa u 87,5% Stabilizacja u 86% Poprawa u 75%
Cribier i wsp. (1997) [24]	Seria pacjentów, prospektywna	9	Diagram ciała (skóra) Objaw Raynauda Rozwarcie jamy ustnej Dysfagia Bóle stawów Testy czynnościowe płuc	Brak poprawy Brak poprawy Brak poprawy Brak poprawy Brak poprawy Poprawa u 25%
Fimiani i wsp. (1997) [25]	Seria pacjentów, prospektywna	3	Elastometria skóry Objaw Raynauda Rozwarcie jamy ustnej Ruchomość rąk Dysfagia Liczba owrzodzeń skóry Męczliwość Bóle stawów	Poprawa u 100% Poprawa u 100% Poprawa u 100% Poprawa u 33% Poprawa u 100% Poprawa u 100% Poprawa u 100% Poprawa u 100%
Krasagakis i wsp. (1998) [26]	Seria pacjentów, prospektywna	16	MRSS (26 obszarów) Ruchomość rąk Liczba owrzodzeń skóry	Poprawa u 37,5% Brak poprawy Brak poprawy
Muellegger i wsp. (2000) [27]	Seria pacjentów, prospektywna	11	MRSS (22 obszary) Rozwarcie jamy ustnej Ruchomość rąk Siła uchwytu Stopień sprawności	Poprawa/stabilizacja u 45% Poprawa/stabilizacja u 18% Poprawa/stabilizacja u 27% Poprawa/stabilizacja u 36% Poprawa/stabilizacja u 45%
Papp i wsp. (2012) [28]	Seria pacjentów, prospektywna	16	MRSS (17 obszarów) Rozwarcie jamy ustnej Ruchomość stawów Echografia (twardość skóry)	Poprawa w całej grupie względem wartości Wyjściowych dla wszystkich parametrów (nie podano danych dla indywidualnych pacjentów)
Raich i wsp. (2007) [29]	Seria pacjentów, retrospektywna	20	Generalna odpowiedzi (CR/PR/SD/PD)	CR — 0%, PR — 30%, SD — 25%, PD — 45%

MRSS — zmodyfikowana skala Rodnana oceny zmian skórnych obejmująca badanie 15–74 obszarów anatomicznych (w zależności od wybranego wariantu MRSS) w skali od 0 do 3; CR — całkowita odpowiedź; PR — częściowa odpowiedź; SD — stabilizacja choroby; PD — progresja choroby

tacja jest jednak trudna ze względu na różnice metodologiczne oraz małe liczebności grup, z czym wiązała się mała moc statystyczna.

Obserwacje z badań randomizowanych znalazły potwierdzenie w większości z 7 analiz obejmujących prospektywne lub retrospektywne grupy chorych leczonych ECP [23–29]. Liczebność populacji wahała się w granicach 3–20, a łącznie objęły one 84 pacjentów. Poprawę zmian skórnych wykazano w 5/7 badaniach i dotyczyła ona łącznie ponad 50% chorych [23–29]. W 5 badaniach oceniano wskaźnik rozwarcia jamy ustnej. W trzech wykazano poprawę. Dotyczyła ona łącznie 8/32 (25%) chorych. Wpływ stosowania ECP na dysfagię, bóle stawów i objaw Raynauda analizowano w trzech badaniach, spośród których w dwóch wykazano korzystny efekt terapii (10/18 chorych). W dwóch analizach stwierdzono poprawę w zakresie męczliwości i duszności, przy czym obiektywna poprawa parametrów czynności płuc dotyczyła 25% pacjentów [23, 24].

Na podstawie cytowanych powyżej badań Amerykańskie Towarzystwo Aferezy (ASFA,

American Society for Apheresis) nadało SSc kategorię III (stopień 2B) wskazań do ECP [30]. Europejskie Forum Dermatologiczne (EDP) zaleca ECP jako leczenie II linii lub adjuwantowe u chorych z zajęciem skóry bez zajęcia organów wewnętrznych [17]. Europejska Grupa ds. Badań nad Twardziną (EUSTAR, *European Scleroderma Trials and Research group*) i Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne (ACR, *American College of Rheumatology*) nie sprecyzowały zaleceń dotyczących stosowania ECP w leczeniu SSc.

PODSUMOWANIE

Fotofereza pozaustrojowa może stanowić bezpieczną opcję terapeutyczną dla chorych na SSc, szczególnie pacjentów z wybiórczym zajęciem skóry. Wobec skąpych danych klinicznych zalecenia w tym zakresie są niejednoznaczne. Konieczne są więc dalsze badania zmierzające do określenia miejsca ECP w algorytmie terapeutycznym, a także ustalenia optymalnego protokołu leczenia i kryteriów selekcji chorych.

ABSTRACT

Extracorporeal photopheresis (ECP) is a kind of cellular immunotherapy with immunomodulating properties. The technique includes peripheral blood white blood cell separation, UVA irradiation and reinfusion. Extracorporeal photopheresis is used in the treatment of graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation and cutaneous lymphomas. Its efficacy was also documented with regard to autoimmune diseases including systemic sclerosis (SSc). In this review we describe the

methodology of ECP, its mechanisms of action, as well as clinical experience in patients with SSc. The latter includes three randomized trials and seven prospective and retrospective analyses of patients series. Results of these studies indicate improvement of cutaneous lesions in more than half of SSc patients. The method is well tolerated and therefore may be considered a valuable option for patients without visceral involvement.

Forum Reumatol. 2019, tom 5, nr 1: 27–32

Key words: extracorporeal photopheresis; systemic sclerosis; efficacy

1. Barnes J, Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Curr Opin Rheumatol.* 2012; 24(2): 165–170, doi: [10.1097/BOR.0b013e32834ff2e8](https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32834ff2e8), indexed in Pubmed: [22269658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22269658/).
2. Fernández-Codina A, Walker KM, Pope JE, et al. Scleroderma Algorithm Group. Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70(11): 1820–1828, doi: [10.1002/art.40560](https://doi.org/10.1002/art.40560), indexed in Pubmed: [29781586](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29781586/).
3. Couriel DR, Hosing C, Saliba R, et al. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of steroid-resistant chronic GVHD. *Blood.* 2006; 107(8): 3074–3080, doi: [10.1182/blood-2005-09-3907](https://doi.org/10.1182/blood-2005-09-3907), indexed in Pubmed: [16368882](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16368882/).
4. Kuzmina Z, Stroncek D, Pavletic SZ. Extracorporeal photopheresis as a therapy for autoimmune diseases. *J Clin Apher.* 2015; 30(4): 224–237, doi: [10.1002/jca.21367](https://doi.org/10.1002/jca.21367), indexed in Pubmed: [25546289](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25546289/).
5. Zhou XA, Choi J. Photopheresis: Advances and Use in Systemic Sclerosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2017; 19(6): 31, doi: [10.1007/s11926-017-0662-8](https://doi.org/10.1007/s11926-017-0662-8), indexed in Pubmed: [28466383](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28466383/).
6. Klassen J. The role of photopheresis in the treatment of graft-versus-host disease. *Curr Oncol.* 2010; 17(2): 55–58, indexed in Pubmed: [20404979](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20404979/).
7. Szodoray P, Papp G, Nakken B, et al. The molecular and clinical rationale of extracorporeal photochemotherapy in autoimmune diseases, malignancies and transplantation.

- Autoimmun Rev. 2010; 9(6): 459–464, doi: [10.1016/j.autrev.2009.12.011](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2009.12.011), indexed in Pubmed: 20044039.
8. Lemke G, Rothlin CV. Immunobiology of the TAM receptors. *Nat Rev Immunol.* 2008; 8(5): 327–336, doi: [10.1038/nri2303](https://doi.org/10.1038/nri2303), indexed in Pubmed: 18421305.
 9. Lemke G, Burstyn-Cohen T. TAM receptors and the clearance of apoptotic cells. *Ann N Y Acad Sci.* 2010; 1209: 23–29, doi: [10.1111/j.1749-6632.2010.05744.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05744.x), indexed in Pubmed: 20958312.
 10. Xia CQ, Campbell KA, Clare-Salzler MJ. Extracorporeal photopheresis-induced immune tolerance: a focus on modulation of antigen-presenting cells and induction of regulatory T cells by apoptotic cells. *Curr Opin Organ Transplant.* 2009; 14(4): 338–343, doi: [10.1097/MOT.0b013e328323ce943](https://doi.org/10.1097/MOT.0b013e328323ce943), indexed in Pubmed: 19444106.
 11. Berger C, Hoffmann K, Vasquez JG, et al. Rapid generation of maturationally synchronized human dendritic cells: contribution to the clinical efficacy of extracorporeal photochemotherapy. *Blood.* 2010; 116(23): 4838–4847, doi: [10.1182/blood-2009-11-256040](https://doi.org/10.1182/blood-2009-11-256040), indexed in Pubmed: 20720185.
 12. Li H, Shi B. Tolerogenic dendritic cells and their applications in transplantation. *Cell Mol Immunol.* 2015; 12(1): 24–30, doi: [10.1038/cmi.2014.52](https://doi.org/10.1038/cmi.2014.52), indexed in Pubmed: 25109681.
 13. Biagi E, Di Biaso I, Leoni V, et al. Extracorporeal photochemotherapy is accompanied by increasing levels of circulating CD4+CD25+GITR+Foxp3+CD62L+ functional regulatory T-cells in patients with graft-versus-host disease. *Transplantation.* 2007; 84(1): 31–39, doi: [10.1097/01.tp.0000267785.52567.9c](https://doi.org/10.1097/01.tp.0000267785.52567.9c), indexed in Pubmed: 17627234.
 14. George JF, Gooden CW, Guo L, et al. Role for CD4(+)CD25(+) T cells in inhibition of graft rejection by extracorporeal photopheresis. *J Heart Lung Transplant.* 2008; 27(6): 616–622, doi: [10.1016/j.healun.2008.02.015](https://doi.org/10.1016/j.healun.2008.02.015), indexed in Pubmed: 18503960.
 15. Meloni F, Cascina A, Miserere S, et al. Peripheral CD4(+)CD25(+) TREG cell counts and the response to extracorporeal photopheresis in lung transplant recipients. *Transplant Proc.* 2007; 39(1): 213–217, doi: [10.1016/j.transproceed.2006.10.227](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2006.10.227), indexed in Pubmed: 17275508.
 16. Papp G, Horvath IF, Gyimesi E, et al. The assessment of immune-regulatory effects of extracorporeal photopheresis in systemic sclerosis: a long-term follow-up study. *Immunol Res.* 2016; 64(2): 404–411, doi: [10.1007/s12026-015-8678-5](https://doi.org/10.1007/s12026-015-8678-5), indexed in Pubmed: 26168768.
 17. Knobler R, Berlin G, Calzavara-Pinton P, et al. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014; 28 Suppl 1: 1–37, doi: [10.1111/jdv.12311](https://doi.org/10.1111/jdv.12311), indexed in Pubmed: 24354653.
 18. Wolff D, Schleuning M, von Harsdorf S, et al. Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic GVHD: Second-Line Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011; 17(1): 1–17, doi: [10.1016/j.bbmt.2010.05.011](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.05.011), indexed in Pubmed: 20685255.
 19. UVADEX. Full Prescribing Information. <http://www.therakos.co.uk/full-prescribing-information>. (8.12.2018).
 20. Rook AH, Freundlich B, Jegasothy BV, et al. Treatment of systemic sclerosis with extracorporeal photochemotherapy. Results of a multicenter trial. *Arch Dermatol.* 1992; 128(3): 337–346, indexed in Pubmed: 1550365.
 21. Enomoto D, Mekkes J, Bossuyt P, et al. Treatment of patients with systemic sclerosis with extracorporeal photochemotherapy (photopheresis). *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1999; 41(6): 915–922, doi: [10.1016/s0190-9622\(99\)70246-x](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(99)70246-x).
 22. Knobler RM, French LE, Kim Y, et al. Systemic Sclerosis Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of photopheresis in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54(5): 793–799, doi: [10.1016/j.jaad.2005.11.1091](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.11.1091), indexed in Pubmed: 16635659.
 23. Di Spaltro FX, Cottrill C, Cahill C, et al. Extracorporeal photochemotherapy in progressive systemic sclerosis. *Int J Dermatol.* 1993; 32(6): 417–421, indexed in Pubmed: 8320022.
 24. Cribier B, Faradji T, Le Coz C, et al. Extracorporeal photochemotherapy in systemic sclerosis and severe morphea. *Dermatology.* 1995; 191(1): 25–31, doi: [10.1159/000246481](https://doi.org/10.1159/000246481), indexed in Pubmed: 8589478.
 25. Fimiani M, Rubegni P, Flori ML, et al. Three cases of progressive systemic sclerosis treated with extracorporeal photochemotherapy. *Arch Dermatol Res.* 1997; 289(2): 120–122, indexed in Pubmed: 9049048.
 26. Krasagakis K, Dippel E, Ramaker J, et al. Management of severe scleroderma with long-term extracorporeal photopheresis. *Dermatology.* 1998; 196(3): 309–315, doi: [10.1159/000017927](https://doi.org/10.1159/000017927), indexed in Pubmed: 9621138.
 27. Muellegger RR, Hofer A, Salmhofer W, et al. Extended extracorporeal photochemotherapy with extracorporeal administration of 8-methoxypsoralen in systemic sclerosis. An Austrian single-center study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2000; 16(5): 216–223, indexed in Pubmed: 11068861.
 28. Papp G, Horvath IF, Gyimesi E, et al. Immunomodulatory effects of extracorporeal photochemotherapy in systemic sclerosis. *Clin Immunol.* 2012; 142(2): 150–159, doi: [10.1016/j.clim.2011.09.014](https://doi.org/10.1016/j.clim.2011.09.014), indexed in Pubmed: 22036269.
 29. Reich S, Gambichler T, Altmeyer P, et al. Extracorporeal photopheresis in systemic sclerosis: effects on organ involvement? *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56(2): 348–349, doi: [10.1016/j.jaad.2006.08.043](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.08.043), indexed in Pubmed: 17224379.
 30. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *J Clin Apher.* 2013; 28(3): 145–284, doi: [10.1002/jca.21276](https://doi.org/10.1002/jca.21276), indexed in Pubmed: 23868759.