

Aféresis leucocitaria en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal

JULIÁN PANÉS^a, MONTSERRAT ACEITUNO^a, EUGENI DOMÈNECH^b Y JOAQUÍN HINOJOSA^c

^aServicio de Gastroenterología. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. España.

^bServicio de Aparato Digestivo. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

^cUnidad de Digestivo. Hospital de Sagunto. Valencia. España.

El término enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se utiliza de forma genérica para referirse a enfermedades inflamatorias de tipo crónico que tienen un curso recurrente y son de etiología desconocida. Incluye básicamente la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). El tratamiento de estas enfermedades contempla dos fases: la inducción de la remisión y su mantenimiento. Los fármacos más utilizados son los derivados del ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), los corticoides y los inmunosupresores. Los inmunosupresores pueden ser considerados como agentes modificadores del curso

de la enfermedad, y son eficaces para la inducción y el mantenimiento de la remisión en pacientes en los que han fracasado los otros fármacos. De todas formas, un 40% de los pacientes tratados con inmunosupresores presenta actividad de su enfermedad aunque mantenga este tratamiento a largo plazo¹.

Esta realidad ha propiciado la búsqueda de nuevas formas de tratamiento, y en el contexto de la EII en los últimos años asistimos al desarrollo de lo que se ha llamado “terapia biológica”. Dentro de este grupo de fármacos ya se ha aprobado para su utilización clínica en la EC el anticuerpo antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF- α) infliximab. El infliximab ha demostrado ser superior al placebo, en estudios controlados, para la inducción y el mantenimiento de la remisión de la EC con patrón inflamatorio o fistulizante^{2,3}. De todas formas, solamente en un 30-50% de los pacientes tratados con infliximab se consigue la remisión completa, y de éstos la mitad pierde la respuesta en un plazo de 12 meses, incluso utilizando las pautas más eficaces de tratamiento que suponen incrementos de dosis y acortamiento de los períodos de administración^{2,3}.

La limitada eficacia de las opciones de tratamiento médico lleva a que en una significativa proporción de pacientes (30% de los pacientes con CU y 60% de los pacientes con EC) se tenga que recurrir a la cirugía para conseguir el control de la enfermedad. En el caso de la CU esto implica la colectomía total, que consigue la “curación” de la enfermedad pero, en muchas ocasiones, a expensas de un deterioro significativo en la calidad de vida del paciente. En la EC, en cambio, la resección de las lesiones inflamatorias no consigue la curación y la mitad de los pacientes intervenidos precisa nuevas intervenciones en el futuro⁴.

Todo ello ha llevado a la búsqueda de nuevas formas de tratamiento de la CU y la EC, sobre todo para los pacientes que no responden a los corticoides o a los inmunosupresores. Una serie de estudios recientes, desarrollados en su mayor parte en Japón y Europa, indican que en estas situaciones clínicas la introducción de una nueva forma de tratamiento, como la aféresis de leucocitos, puede suponer una ventaja sobre los esquemas de tratamiento vigentes, y puede conseguir en una proporción considerable de pacientes la inducción y el mantenimiento de la remisión, y evitar la cirugía. En este artículo se describen de forma resumida las evidencias de eficacia de este tratamiento y se propone una pauta de utilización.

Puntos clave

- La técnica de la aféresis leucocitaria consiste en la creación de un circuito extracorpóreo vena-vena, en el que la sangre del paciente se hace circular a través de una columna que contiene gránulos de acetato de celulosa o una membrana de fibra.
- El mecanismo de acción principal de la aféresis leucocitaria se cree que está relacionado con la activación del complemento y/o un efecto mecánico, que induce la adhesión de diversas subpoblaciones de leucocitos a la columna.
- La aféresis puede considerarse una opción de tratamiento en pacientes con colitis ulcerosa activa dependiente de corticoides con fracaso del tratamiento inmunosupresor.
- En pacientes con colitis ulcerosa activa con historia de toxicidad grave a los corticoides, o en los que éstos estén contraindicados por sus efectos secundarios, la aféresis puede ser una alternativa al tratamiento esteroideo para inducir la remisión.
- La información de que se dispone es todavía más escasa para determinar las situaciones en las que la aféresis puede ser útil en el tratamiento de la enfermedad de Crohn.
- La aféresis es una técnica segura con escasos efectos adversos, leves en la mayoría de las ocasiones.

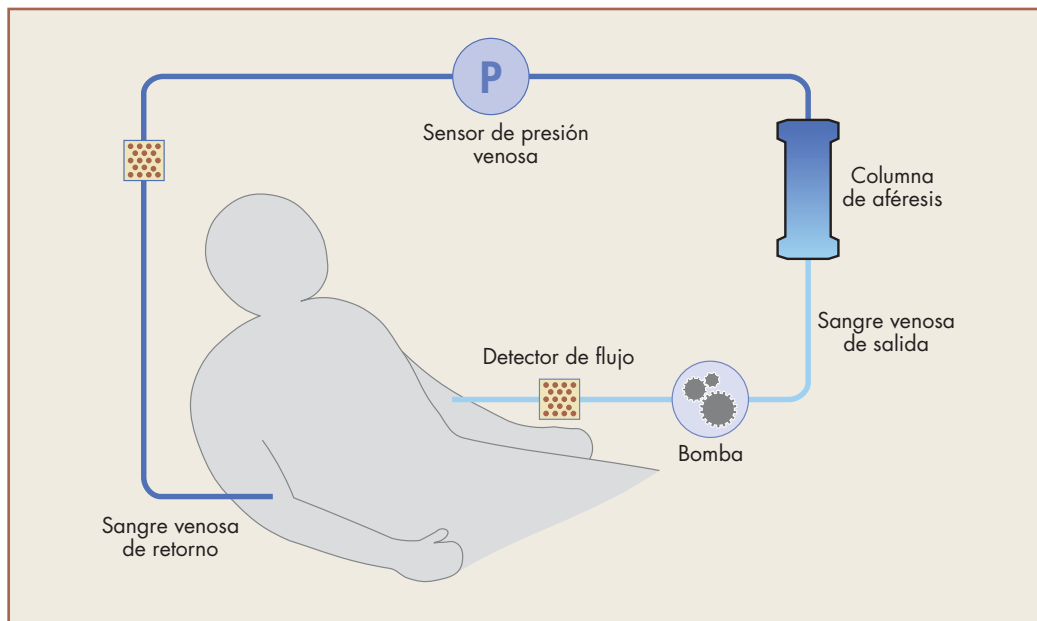


Figura 1. Esquema del sistema de aféresis. Consiste en un circuito extracorpóreo vena-vena en el que la sangre del paciente se hace circular a través de una columna que contiene gránulos de acetato de celulosa o una membrana de fibra.

Aféresis leucocitaria: técnica y mecanismos de acción

La técnica de la aféresis leucocitaria consiste en la creación de un circuito extracorpóreo vena-vena (fig. 1), en el que la sangre del paciente se hace circular a través de una columna que contiene gránulos de acetato de celulosa (Adacolumn®) o una membrana de fibra con diámetro de 1,7 a 3 µm (Cellsorba®), o bien se expone a centrifugación⁵. Durante el procedimiento se utiliza heparina para evitar la coagulación del sistema extracorpóreo. La pauta de tratamiento de inducción de la remisión en la enfermedad inflamatoria más generalizada es la realización de una sesión de aféresis semanal durante 5 semanas⁶.

Se cree que el mecanismo de acción principal de la aféresis leucocitaria está relacionado con la activación del complemento y/o un efecto mecánico, que induce la adhesión de diversas subpoblaciones de leucocitos a la columna. La aféresis mediante columna de Adalocum® retiene monocitos y granulocitos, pero no linfocitos, por lo que esta técnica se ha denominado granulocitoaféresis (GCAP). La columna de Cellsorba® atrapa además linfocitos; la aféresis mediante esta columna se denomina leucocitoaféresis (LCAF) y sólo retiene linfocitos de forma selectiva mediante centrifugación.

Posiblemente los siguientes factores también contribuyen a un efecto beneficioso del tratamiento mediante aféresis en la EII: la activación de mecanismos celulares antiinflamatorios que inducen una disminución de la capacidad de producir citocinas proinflamatorias por parte de los leucocitos circulantes, la disminución de la expresión de moléculas de adhesión que facilitan la migración de los leucocitos hacia el intestino inflamado y el aumento de la producción de factores con capacidad antiinflamatoria, como los receptores I y II del TNF- α ^{5,7}.

Experiencia en la utilización de la aféresis

La aféresis se ha aplicado en el tratamiento de diversas enfermedades, pero donde se ha acumulado una mayor experiencia ha sido en el tratamiento de la artritis reumatoide y la EII.

En España, la aféresis de leucocitos ha sido aprobada para el tratamiento de la CU, la EC, la artritis reumatoide, la enfermedad de Behçet ocular y el lupus eritematoso.

La información de que se dispone sobre la eficacia de este tratamiento en la EII tiene algunas limitaciones, tanto en la calidad como en la cantidad, ya que el número de estudios controlados realizados es escaso. Buena parte de la información se deriva de estudios no controlados donde se ha aplicado la aféresis en pacientes en los que había fracasado el tratamiento convencional con la finalidad de evitar la cirugía.

Aféresis en el tratamiento de la colitis ulcerosa

Se ha aplicado la aféresis en el tratamiento de la CU en cuatro situaciones clínicas: enfermedad dependiente de corticoides, enfermedad resistente a corticoides, como primera opción de tratamiento en pacientes que no habían recibido previamente corticoides y en el mantenimiento de la remisión.

Colitis ulcerosa dependiente de corticoides

En tres estudios controlados⁸⁻¹⁰ se ha evaluado la eficacia de la aféresis en el tratamiento de la enfermedad de curso dependiente de corticoides, con un esquema terapéutico similar: ante la aparición de actividad en el curso del descenso de la dosis de corticoides los pacientes se distribuyeron aleatoriamente para seguir con la misma dosis de corticoides añadiendo aféresis, o a un aumento de la dosis de corticoides siguiendo una pauta habitual. Los resultados de los tres estudios se resumen en la tabla 1. La media ponderada de la proporción de pacientes que alcanzaron la remisión con aféresis en los tres estudios es del 72% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 56-88%) y del 49% (IC del 95%, 30-62%) en el grupo con terapia convencional.

Por otra parte, se han publicado 18 estudios no controlados en los que se ha aplicado la aféresis al tratamiento de pacientes con CU dependiente de corticoides^{6,7,11}. En estos estudios, la media de respuesta ha sido de un 64% (IC del 95%, 53-76%), proporción similar a la obtenida en los estudios controlados.

Enfermedad resistente a corticoides

En cinco estudios no controlados se ha evaluado la eficacia de la aféresis en el tratamiento de la enfermedad resistente a corticoides¹²⁻¹⁶ (tabla 2). La definición de resistencia a corticoides ha sido heterogénea en estos estudios, y en algunos se ha definido utilizando dosis de prednisona inferiores a 1 mg/kg/día. En la mayoría de estudios se aplicó el tratamiento con aféresis manteniendo la misma dosis de corticoides a la que el paciente no había presentado respuesta. Un 69% de los pacientes presentó una respuesta clínica y un 45% consiguió la remisión completa. Una interesante observación del estudio en el que se logró la tasa de remisiones más baja a las 6 semanas (38,2%) es que la proporción de pacientes en los que se alcanzó la remisión prácticamente se dobló a los 4 meses (63%) sin añadir ningún tratamiento adicional¹⁶.

El único estudio controlado con placebo (utilizando columnas de aféresis ficticias) publicado hasta la actualidad incluye un número reducido de pacientes: 10 en el grupo aféresis y 9 en el grupo placebo. Los porcentajes de respuestas parciales o completas fueron superiores en el grupo tratado con LCAP (80%) que en el grupo placebo (33,3%; $p < 0,05$), pero la proporción de pacientes en los que se alcanzó la remisión completa no resultó diferente: 20% en el grupo LCAP y 11,1% en el grupo placebo ($p = NS$). Los índices clínicos y endoscópicos mejoraron de forma significativa en el grupo tratado con aféresis y no se observaron cambios significativos en el grupo placebo, si bien la comparación di-

recta de estos índices de actividad al final del tratamiento entre los grupos aféresis y placebo no alcanzó significación estadística¹⁷. El reducido grupo de pacientes incluidos en el estudio impide extraer conclusiones definitivas de este único estudio controlado.

No se ha establecido aún cuál puede ser la mejor pauta de aféresis en relación con el número y la frecuencia de sesiones de aféresis que se deben realizar. Los resultados de un estudio controlado sugieren que la terapia intensiva (2-3 sesiones/semana) sería más efectiva que la convencional (1 sesión/semana)¹⁸. En este estudio se compararon dos pautas de aféresis diferentes, una convencional (1 sesión semanal durante 10 semanas) frente a una intensiva (3 sesiones semanales durante 2 semanas seguidas por una semanal durante 4 semanas) en pacientes con CU activa resistente a corticoides (10 pacientes por grupo). No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de la remisión (70 y 80%, respectivamente), pero sí en el tiempo medio de su obtención (22,5 frente a 7,5 días, respectivamente; $p < 0,05$). Este es un aspecto que puede ser importante considerar, especialmente en los pacientes con resistencia a corticoides, aunque se requiere la realización de estudios controlados que confirmen estas observaciones iniciales. Incluso con la aparente eficacia de la aféresis en esta situación clínica según estos resultados, la falta de estudios controlados que comparen la aféresis con otras opciones de tratamiento y la heterogeneidad en la definición de la situación de resistencia a corticoides, hace difícil poder establecer recomendaciones para la utilización de esta técnica en esta situación clínica.

Tabla 1. Aféresis en el tratamiento de la colitis ulcerosa dependiente de corticoides. Estudios controlados⁸⁻¹⁰

Autor, año	Técnica	n	Aféresis (n.º pacientes)	Corticoides (n.º pacientes)	Remisión aféresis	Remisión corticoides
Sawada, 2003 ⁸	LCAP	76	39	37	29 (74%)	14 (38%)
Hanai, 2004 ⁹	GCAP	69	46	23	38 (83%)	15 (65%)
Sawada, 2004 ¹⁰	GCAP	105	53	52	31 (59%)	23 (44%)
Total		250	138	112	98 (71%)	52 (46%)

LCAP: leucocitoaféresis; GCAP: granulocitoaféresis.

Tabla 2. Aféresis en la colitis ulcerosa resistente a corticoides¹²⁻¹⁷

Autor, año	Técnica	n	Aféresis	Respuesta	Remisión
Hanai, 2003 ¹²	LCAP	31	5-10	27 (87%)	25 (80%)
Tomomasa ^a , 2003 ¹³	GCAP	12	5-10	12 (100%)	8 (67%)
Kanke, 2004 ¹⁴	GCAP	15	10	11 (73%)	4 (26%)
Naganuma, 2004 ¹⁵	GCAP	44	5	20 (45%)	9 (20%)
Kruis, 2004 ¹⁶	LCAP	34	5	13 (38,2)	N/D
Sawada ^b , 2005 ¹⁷	LCAP	10	5	8 (80%)	2 (20%)
Total		112		78 (69%)	42 (37%)

^aPacientes pediátricos. ^bEstudio controlado.
 LCAP: leucocitoaféresis; GCAP: granulocitoaféresis.

Colitis ulcerosa no tratada

En seis estudios no controlados se ha evaluado la aféresis como primera opción de tratamiento de la CU en pacientes que no habían recibido previamente corticoides^{12,14,15,19-21} (tabla 3). El conjunto de los estudios incluye a un total de 90 pacientes, y el porcentaje de los que consiguieron la remisión completa en este grupo fue del 82%, claramente superior al obtenido en el grupo de pacientes dependientes de corticoides o con resistencia a ellos, como ya cabía esperar. La media ponderada es del 86% (IC del 95%, 76-96%).

Mantenimiento de la remisión en la colitis ulcerosa

En seis estudios se han comunicado resultados de la aféresis como tratamiento de mantenimiento de la remisión en la CU^{8,22-26}. La pauta de tratamiento más utilizada ha sido una sesión de aféresis cada mes. La proporción de pacientes que mantienen la remisión a los 6 meses ha sido del 62-76%, y a los 12 meses del 33-71% (tabla 4), con una media ponderada del 61% (IC del 95%, 45-77%).

En un interesante estudio controlado se comparó la eficacia de GCAP con la de un inmunosupresor, la 6-mercaptopurina, en el mantenimiento de la remisión de la CU²⁷. La relevancia del estudio está limitada por el escaso número de pacientes que incluye, sólo 10 por rama de tratamiento. La

proporción de pacientes que mantuvieron la remisión en un período de 12 meses fue del 70% en el grupo GCAP y del 60% en el grupo de 6-mercaptopurina, una proporción similar a la observada en estudios que incluyen un número considerablemente mayor de pacientes.

Enfermedad de Crohn

El número de estudios publicados en que se evalúa la eficacia de la aféresis en el tratamiento de la EC es considerablemente inferior al de los estudios en CU, y sólo uno de ellos, en que de hecho se utilizó linfocitoaféresis, ha sido un estudio controlado²⁸. En este estudio, pacientes con EC que habían entrado en remisión bajo tratamiento con corticoides se distribuyeron aleatoriamente para seguir la pauta habitual de disminución de corticoides con o sin tratamiento complementario con linfocitoaféresis. Se observó que se conseguía la retirada completa de los corticoides sin recurrencia de la actividad de la enfermedad en un número superior de pacientes tratados con corticoides y linfocitoaféresis (100%) que en el grupo tratado sólo con corticoides (62%). Aunque se mantuvieron sesiones de tratamiento mensuales durante 9 meses, a los 18 meses de seguimiento la tasa acumulada de recurrencias era similar en el grupo tratado con linfocitoaféresis (82%) que en el grupo tratado únicamente con prednisona durante el brote de actividad (62%).

Tabla 3. Aféresis en la colitis ulcerosa no tratada^{12,14,15,19-21}

Autor, año	Técnica	n	Aféresis	Remisión
Hanai, 2002 ¹⁹	GCAP	8	10	7 (87%)
Hanai, 2003 ¹²	LCAP	9	10	8 (88%)
Suzuki, 2004 ²⁰	GCAP	20	6-10	17 (85%)
Kanke, 2004 ¹⁴	GCAP	9	10	9 (100%)
Naganuma, 2004 ¹⁵	GCAP	14	5	12 (86%)
Yamamoto, 2004 ²¹	GCAP	30	5-10	21 (70%)
Total		90		74 (82%)

LCAP: leucocitoaféresis; GCAP: granulocitoaféresis.

Tabla 4. Aféresis en el mantenimiento de la remisión en la colitis ulcerosa^{8,22-26}

Autor, año	Técnica	n	Sesiones aféresis	Duración	Remisión
Sawada, 1995 ²²	LCAP	11	1 sesión/mes	5 meses	8 (62%)
Sawada, 1995 ²³	LCAP	25	1 sesión/mes	6 meses	19 (76%)
Sawada, 1997 ²⁴	LCAP	38	1 sesión/mes	12 meses	26 (68%)
Sawada, 1997 ²⁵	LCAP	45	1 sesión/mes	12 meses	32 (71%)
Kondo, 2001 ²⁶	LCAP	7	1-2 sesiones/mes	12 meses	4 (57%)
Sawada, 2003 ⁸	LCAP	18	1 sesión/mes	12 meses	6 (33%)
Total		144			95 (66%)

LCAP: leucocitoaféresis; GCAP: granulocitoaféresis.

Tabla 5. Aféresis en el tratamiento de la enfermedad de Crohn

Autor, año	Técnica	n	Remisión
Sawada, 1995 ²²	LCAP	5	5 (100%)
Sawada, 1995 ²³	LCAP	19	16 (84%)
Matsui, 2002 ²⁹	GCAP	7	5 (71%)
Domènech, 2004 ¹¹	GCAP	10	7 (70%)
Ljung, 2004 ³⁰	GCAP	51	30 (68%)
Petermann, 2004 ³¹	GCAP	8	4 (50%)
Total		100	67 (67%)

LCAP: leucocitoaféresis; GCAP: granulocitoaféresis.

Los estudios no controlados incluyen grupos de pacientes muy heterogéneos y los resultados se resumen en la tabla 5^{11,22,23,29-31}. La mayoría de los pacientes incluidos en estos estudios había presentado resistencia a corticoides o dependencia de éstos, y fueron tratados con corticoides y aféresis en la mayoría de estudios. La media ponderada de pacientes en los que se consiguió la remisión fue del 74% (IC del 95%, 60-89%).

De estos estudios se debe destacar el realizado por Domènech et al¹¹, porque incluye un tipo de pacientes homogéneo y de difícil control, como es la enfermedad dependiente de corticoides. En este estudio los pacientes eran tratados homogéneamente con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día junto con GCAP. Después de cinco sesiones de GCAP se consiguió la retirada completa de corticoides manteniendo la remisión en 7 de los 10 pacientes con EC que presentaban previamente al tratamiento con GCAP un curso dependiente de corticoides. Sin embargo, a los 12 meses de seguimiento sólo 1 de los 10 pacientes incluidos inicialmente se mantenía en remisión. Esta observación coincidiría con la del estudio controlado detallado previamente, en el que el tratamiento con linfocitoaféresis se mostró eficaz en la inducción de la remisión, pero no en el mantenimiento.

Seguridad

Todos los estudios referidos describen los efectos adversos de la aféresis. De forma homogénea, se ha registrado la aparición de efectos adversos únicamente en un 5-6% de los pacientes y prácticamente todos han sido de carácter leve, incluyendo náuseas, fiebre y dolor abdominal^{6,32}. En un caso se registró una alteración mínima de las transaminasas y en dos ocasiones complicaciones infecciosas: neumonía en un caso y septicemia por catéter en otro, que obligó al ingreso hospitalario y a establecer tratamiento antibiótico¹¹.

Aplicabilidad

Este es un aspecto que raramente se menciona en los estudios publicados. El principal factor que puede limitar la aplicabilidad son los accesos venosos. Se ha estimado que este factor puede hacer inaplicable el tratamiento en un 20% de los potenciales candidatos, si bien podría ser incluso su-

perior en pacientes tratados repetidamente con corticoides (obesidad, aumento de fragilidad vascular)⁶. En edad pediátrica, donde este porcentaje sería superior, se han utilizado con éxito vías centrales permanentes. Esta aproximación se ha utilizado también en algunos adultos con CU y dificultad en el acceso venoso, cuando se ha contemplado el tratamiento con aféresis como la única posibilidad terapéutica alternativa a la colectomía.

Dado que el procedimiento requiere la utilización de heparina para evitar la coagulación del sistema extracorpóreo, se debe evitar la aplicación de esta técnica en pacientes con riesgo hemorrágico y durante el embarazo.

Conclusiones

Teniendo en cuenta las evidencias expuestas, y a la espera de los resultados de estudios controlados en marcha, la aféresis puede considerarse como una opción de tratamiento en pacientes con CU activa dependiente de corticoides con fracaso del tratamiento inmunosupresor con azatioprina o 6-mercaptopurina, o intolerancia a estos inmunosupresores, así como en pacientes con CU activa con historia de toxicidad grave a los corticoides, o en los que éstos estén contraindicados por sus efectos secundarios. En pacientes con CU crónicamente activa a pesar del tratamiento con corticoides (refratariedad a corticoides) se puede considerar de forma individualizada el tratamiento con aféresis, pero las evidencias que apoyarían el uso de aféresis en esta situación clínica son menores. En los pacientes afectados de CU con historia de fracaso del tratamiento inmunosupresor o intolerancia a éste que hayan conseguido la remisión en tratamiento con aféresis, y presenten una recurrencia de la enfermedad dentro de los siguientes 6 meses, se puede considerar el tratamiento de mantenimiento con la realización de una sesión mensual.

La información de que se dispone es todavía más escasa para determinar las situaciones en las que la aféresis puede ser útil en el tratamiento de la EC. Se podría considerar de forma individualizada el tratamiento con aféresis en pacientes con EC sin respuesta al tratamiento convencional, incluyendo corticoides e inmunosupresores, y que presenten contraindicaciones o falta de respuesta a la terapia biológica. En el supuesto de la EC, no se considera indicada la aféresis para el mantenimiento de la remisión.

Cabe destacar la buena tolerancia a este tratamiento, ya que tiene mínimos efectos secundarios y la mayoría son de carácter leve. Este buen perfil de seguridad puede hacer ampliar en el futuro las situaciones clínicas en las que la aféresis pueda suponer un beneficio terapéutico, pero para ello son imprescindibles los resultados de estudios controlados en los que se comparen la aféresis y el placebo.

Bibliografía



1. Candy S, Wright J, Gerber M, Adams G, Gerig M, Goodman R. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut*. 1995;37:674-8.
2. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1541-9.
3. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004;350:876-85.
4. Solem CA, Loftus EV Jr. Management of refractory inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2004;33:319-34.
5. Yamaji K, Tsuda H, Hashimoto H. Current topics on cytapheresis technologies. *Ther Apher*. 2001;5:287-92.
6. Saniabadi AR, Hanai H, Takeuchi K, Umemura K, Nakashima M, Adachi T, et al. Adacolumn, an adsorptive carrier based granulocyte and monocyte apheresis device for the treatment of inflammatory and refractory diseases associated with leukocytes. *Ther Apher Dial*. 2003;7:48-59.
7. Sawada K. Leukocytapheresis as an adjunct to conventional medication for inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum*. 2003;46:S66-S77.
8. Sawada K, Muto T, Shimoyama T, Satomi M, Sawada T, Nagawa H, et al. Multicenter randomized controlled trial for the treatment of ulcerative colitis with a leukocytapheresis column. *Curr Pharm Des*. 2003;9:307-21.
9. Hanai H, Watanabe F, Yamada M, Sato Y, Takeuchi K, Iida T, et al. Adsorptive granulocyte and monocyte apheresis versus prednisolone in patients with corticosteroid-dependent moderately severe ulcerative colitis. *Digestion*. 2004;70:36-44.
10. Sawada K, Hiwatashi N, Munakata A, Asakura H, Muto T, Izikura B, et al. A multicentre randomized controlled study of safety and efficacy of adsorptive granulocyte and monocyte apheresis in patients with active ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2004;126:A462.
11. Domènech E, Hinojosa J, Esteve-Comas M, Gomollon F, Herrera JM, Bastida G, et al. Granulocyteapheresis in steroid-dependent inflammatory bowel disease: a prospective, open, pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:1347-52.
12. Hanai H, Watanabe F, Takeuchi K, Iida T, Yamada M, Iwaoka Y, et al. Leukocyte adsorptive apheresis for the treatment of active ulcerative colitis: a prospective, uncontrolled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003;1:28-35.
13. Tomomasa T, Kobayashi A, Kaneko H, Mika S, Maisawa S, Chino Y, et al. Granulocyte adsorptive apheresis for pediatric patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2003;48:750-4.
14. Kanke K, Nakano M, Hiraishi H, Terano A. Clinical evaluation of granulocyte/monocyte apheresis therapy for active ulcerative colitis. *Dig Liver Dis*. 2004;36:811-7.
15. Naganuma M, Funakoshi S, Sakuraba A, Takagi H, Inoue N, Ogata H, et al. Granulocytapheresis is useful as an alternative therapy in patients with steroid-refractory or dependent ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:251-7.
16. Kruis W, Morgenstern J, Dignass A, Moessner J, Schreiber S, Vecchi M, et al. Leukocytapheresis in steroid refractory ulcerative colitis: results of a multicenter pilot study. *Gut*. 2004;53(Suppl VI):A228.
17. Sawada K, Kusugami K, Suzuki Y, Bamba T, Munakata A, Hibi T, et al. Leukocytapheresis in ulcerative colitis: results of a multicenter double-blind prospective case-control study with sham apheresis as placebo treatment. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1362-9.
18. Sakuraba A, Sato T, Morohoshi Y, Iwao Y, Hibi T. Intensive therapy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis induces rapid remission in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2004;A231 Suppl VI.
19. Hanai H, Watanabe F, Saniabadi AR, Matsushita I, Takeuchi K, Iida T. Therapeutic efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in severe active ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2002;47:2349-53.
20. Suzuki Y, Yoshimura N, Saniabadi AR, Saito Y. Selective granulocyte and monocyte adsorptive apheresis as a first-line treatment for steroid naive patients with active ulcerative colitis: a prospective uncontrolled study. *Dig Dis Sci*. 2004;49:565-71.
21. Yamamoto T, Umegae S, Kitagawa T, Yasuda Y, Yamada Y, Takahashi D, et al. Granulocyte and monocyte adsorptive apheresis in the treatment of active distal ulcerative colitis: a prospective, pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:783-92.
22. Sawada K, Ohnishi K, Fukui S, Yamada K, Yamamura M, Amano K, et al. Leukocytapheresis therapy, performed with leukocyte removal filter, for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 1995;30:322-9.
23. Sawada K, Ohnishi K, Kosaka T, Fukui S, Yamamura M, Amano K, et al. Leukocytapheresis therapy with leukocyte removal filter for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 1995;30 Suppl 8:124-7.
24. Sawada K, Ohnishi K, Kosaka T, Egashira A, Yamamura M, Satomi M, et al. Leukocytapheresis for ulcerative colitis. *Nippon Geka Gakkai Zasshi*. 1997;98:438-42.
25. Sawada K, Ohnishi K, Kosaka T, Chikano S, Yokota Y, Egashira A, et al. Leukocytapheresis with leukocyte removal filter as new therapy for ulcerative colitis. *Ther Apher*. 1997;1:207-11.
26. Kondo K, Shinoda T, Yoshimoto H, Takazoe M, Hamada T. Effective maintenance leukocytapheresis for patients with steroid dependent or resistant ulcerative colitis. *Ther Apher*. 2001;5:462-5.
27. Sakuraba A, Sato T, Iwagami Y, Izumiya M, Morohoshi Y, Yoshizawa S, et al. Intermittent therapy with granulocyte and monocyte apheresis maintains remission in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2004;126:A466-A7.
28. Lerebours E, Bussel A, Modigliani R, Bastit D, Florent C, Rabian C, et al. Treatment of Crohn's disease by lymphocyte apheresis: a randomized controlled trial. *Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. Gastroenterology*. 1994;107:357-61.
29. Matsui T, Nishimura T, Mataka H, Ohta T, Sakurai T, Yao T. Granulocytapheresis for Crohn's disease: a report on seven refractory patients. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:511-2.
30. Ljung T, Thomsen OO, Vatn M, Grip O, Jonsson S, Karlén P, et al. Granulocyte, monocyte/macrophage apheresis for IBD in clinical practice. The Scandinavian experience in 100 patients. *Gut*. 2004;51:A223-A4.
31. Petermann S, Ramlow W, Liebe S, Emmrich J. Efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in chronic active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004;126:A632.
32. Nagase K, Sawada K, Ohnishi K, Egashira A, Ohkusu K, Shimoyama T. Complications of leukocytapheresis. *Ther Apher*. 1998;2:120-4.