



RETOS EN EL TRATAMIENTO DE LA COLITIS ULCEROSA: INNOVACIÓN Y FUTURO

Mesalazinas viejas, mesalazinas nuevas

Míriam Mañosa y Eugeni Domènech *

Unidad de Enfermedades Inflamatorias Intestinales, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España, Centro de Investigaciones Biomédicas en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, España

PALABRAS CLAVE

Aminosalicilatos;
Colitis ulcerosa;
Mesalazina;
Multimatrix

Resumen Los aminosalicilatos (5-ASA) siguen siendo los fármacos de primera elección tanto para el tratamiento de los brotes de actividad leve o moderada como para el mantenimiento de la remisión a largo plazo en la colitis ulcerosa. Estos fármacos han demostrado de forma sobrada su eficacia en estudios controlados. Sin embargo, sus características farmacológicas dificultan el efecto terapéutico deseable cuando se administran por vía oral, siendo recomendable en muchas ocasiones su administración exclusiva o combinada por vía rectal, de forma que su eficiencia sea, hoy por hoy, optimizable. En el presente artículo se revisan los datos disponibles sobre la eficacia de las galénicas disponibles hasta ahora de 5-ASA y se comentan las ventajas potenciales de la galénica *multimatrix*.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Aminosalicylates;
Ulcerative colitis;
Mesalazine;
Multi-matrix

Mesalazine old and new

Abstract Aminosalicylates (5-ASA) are still the drugs of choice both for mild-to-moderate outbreaks of ulcerative colitis and to maintain long-term remission. The efficacy of these drugs has been widely demonstrated in placebo-controlled trials. However, when administered orally, their pharmacological characteristics hamper the desired therapeutic effect. Currently, efficiency can be optimized by exclusive or combined rectal administration. The present article reviews the available data on the efficacy of galenic preparations of 5-ASA and discusses the potential advantages of galenic forms of 5-ASA coated with a novel multi-matrix delivery system.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: edomenech.germanstrias@gencat.cat (E. Domènech).

Introducción

Los aminosalicilatos (5-ASA) constituyen el grupo farmacológico más utilizado y prescrito en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EI) y siguen siendo los fármacos de elección en el tratamiento de la colitis ulcerosa (CU), tanto para la inducción de la remisión en actividad leve a moderada como para su mantenimiento. El mecanismo de acción de los 5-ASA no se conoce con exactitud. Estudios in vitro han demostrado su efecto modulador sobre la síntesis y la liberación de leucotrienos y prostaglandinas, sobre la producción de citocinas proinflamatorias y sobre la producción de radicales libres de oxígeno. Su eficacia terapéutica se debe al efecto antiinflamatorio en la mucosa intestinal inflamada, favoreciendo la apoptosis de células inmunorreguladoras anormalmente activadas¹. Asimismo, parece tener un efecto directo sobre la estabilidad del ADN, cualidad que podría conferirle un efecto preventivo frente al desarrollo de displasia y cáncer colorrectal, como se ha sugerido en algunos estudios².

Cuándo y cómo utilizar los aminosalicilatos en la colitis ulcerosa

Los 5-ASA han demostrado, en múltiples estudios controlados, ser eficaces en el tratamiento de la CU. Diferentes revisiones sistemáticas y metaanálisis han corroborado la eficacia de los distintos preparados de 5-ASA en la inducción de la remisión de la CU activa leve a moderada frente a placebo³. Aunque no se han constatado diferencias en cuanto a eficacia entre los distintos compuestos de 5-ASA (fundamentalmente salazopirina y mesalazina), la incidencia de efectos adversos es significativamente superior con salazopirina debido a la elevada prevalencia de alergia a sulfamidas en población caucásica. Este hecho, unido al riesgo de oligospermia en varones en edad fértil, ha facilitado la utilización generalizada de mesalazina como 5-ASA de primera línea en nuestro medio. Un aspecto interesante y ampliamente debatido es la dosis de 5-ASA que se debe utilizar. Los estudios disponibles difieren tanto en sus objetivos primarios como en los índices de actividad para evaluar la respuesta, lo que dificulta la evaluación de la dosis óptima de 5-ASA que se debe utilizar. Hasta el momento, basándose en los metanálisis realizados, se aconsejaba la utilización de dosis no inferiores a 2 g/día para el tratamiento de brotes de actividad leve a moderada. Sin embargo, el reciente estudio ASCEND 1 sugirió la mayor eficacia de dosis mayores (4,8 g/día) en pacientes con brote de actividad moderada⁴.

Los 5-ASA también pueden administrarse por vía rectal, consiguiendo una mayor concentración rectal del fármaco que cuando se administran por vía oral. En una revisión sistemática reciente⁵, se ha demostrado la superioridad de los 5-ASA tópicos frente al placebo y corticoides tópicos en términos de eficacia en pacientes con formas distales de la enfermedad. Por este motivo, esta vía de administración se utilizaba especialmente en formas distales de CU o en los pacientes con sintomatología rectal franca (tenesmo, urgencia, incontinencia). Sin embargo, dada la constancia de la afectación rectal en la CU y las ventajas farmacológicas

de la administración rectal, se planteó el posible beneficio de utilizar ambas vías de administración de forma conjunta. El tratamiento combinado por vía oral y rectal ha demostrado ser de mayor eficacia que la monoterapia oral o tópica en inducir la remisión, tanto en la CU distal⁶ como extensa⁷, consiguiendo además el efecto añadido de un cese más rápido de la rectorragia. La elección de cada preparación galénica (supositorios, espumas, enemas) debe basarse en la extensión de la CU y las preferencias y la tolerabilidad del paciente.

Los 5-ASA también han demostrado sobradamente su eficacia en el mantenimiento de la remisión en la CU⁸, de forma que el consenso europeo sobre manejo de la CU recomienda utilizar los 5-ASA como primera línea de tratamiento de mantenimiento en pacientes que han respondido a 5-ASA o esteroides⁹. Aunque en los metaanálisis más recientes no se aprecia ningún efecto dosis-eficacia, algunos autores sugieren que los pacientes que han requerido dosis más altas para inducir la remisión se beneficiarían de seguir con dosis más elevadas de mantenimiento¹⁰. El tratamiento de mantenimiento con 5-ASA cuenta, en los últimos años, con potenciales ventajas adicionales, como la quimioprevisión sobre el desarrollo de cáncer colorrectal^{9,11}.

Farmacología de los aminosalicilatos

La salazopirina fue el primer aminosalicilato empleado con eficacia en el tratamiento de la CU. Azad Khan, en un estudio ya clásico, determinó que la eficacia terapéutica de la salazopirina en la CU radicaba en la porción salicílica y no en la porción sulfamídica, unidas ambas por un puente disulfuro¹². Ahora sabemos que las moléculas de 5-ASA son rápidamente y completamente absorbidas por el epitelio del intestino delgado proximal cuando se administran por vía oral. Una vez absorbidas, se metabolizan a N-acetil-5-ASA mediante la N-acetil transferasa-1 presente en las células epiteliales y el hígado¹³. Este metabolito carece de efecto terapéutico, por lo que debe considerarse que los 5-ASA ejercen su efecto terapéutico únicamente en los segmentos del tracto intestinal donde son absorbidos^{14,15}. De hecho, en el caso de la salazopirina, la sulfapiridina actuaba únicamente como molécula transportadora, asegurando la disponibilidad del 5-ASA en el colon al romperse el enlace disulfuro por acción de las bacterias cónicas y evitando su absorción y metabolismo en el intestino delgado. La elevada frecuencia de efectos adversos de la salazopirina (debidamente mayoritariamente a la porción sulfamídica) precipitó la búsqueda de otras fórmulas para evitarlos o reducirlos. El 5-ASA precisa de moléculas transportadoras que permitan su liberación en el colon y no en el intestino proximal. Para ello se han utilizado formas conjugadas con un enlace disulfuro que se rompe por acción de la flora bacteriana a nivel del colon (como en el caso de la olsalazina –consistente en dos moléculas de 5-ASA– o la balsalazida –molécula de 5-ASA unida a un derivado del ácido benzoico–), la unión a resinas gastrorresistentes de liberación retardada dependiente de pH (como el caso de las mesalazinas unidas a Eudragit L o S), cubiertas entéricas que se disuelven ante un pH por superior a 7 (aproximadamente el del íleon termi-

Tabla 1 Características de los aminosalicilatos de administración oral

	Formulación	Dosis	Liberación
<i>Sulfasalazopirina</i>	Sulfapiridina-5ASA	500 mg	Colon
<i>Salazopirina®</i>			
<i>Mesalazina</i>			
<i>Claversal®</i>	Eudragit-L	500 mg	Íleon/colon
<i>Lixacol®</i>	Eudragit-S	400 mg	Íleon/colon
<i>Salofalk®</i>	Eudragit-L	1-1,5 g	
<i>Pentasa®</i>	Etilcelulosa	1 g	Yeyuno/íleon/colon
<i>Mezavant®</i>	MMX	1,2 g	Íleon/colon
<i>Olsalazina</i>	No comercializadas en España		
<i>Balsalazida</i>	No comercializadas en España		

nal), o bien microgránulos de 5-ASA recubiertos por una membrana semipermeable de etilcelulosa que facilita su liberación, independiente del pH intestinal o enzimas de modo que se liberan de manera prolongada desde el momento que entran en contacto con un medio líquido¹⁶. Las características de las distintas galénicas de los 5-ASA comercializadas se resumen en la tabla 1.

Todas estas formulaciones libres de sulfapiridina presentan un perfil de seguridad excelente y similar entre ellas. En España, no disponíamos de 5-ASA de liberación enteramente en colon salvando la salazopirina, por lo que las mesalazinas disponibles ofrecían concentraciones rectales inferiores a las de otros segmentos cólicos o en íleon. En el caso de la CU, esto supone una desventaja al menos desde el punto de vista teórico.

Farmacología y eficacia de la mesalazina con tecnología galénica *multimatrix*

La aplicación de la tecnología galénica del sistema *multimatrix* (MMX) a la mesalazina consiste en una cubierta exterior formada por un film de Eudragit-S (gastroresistente) que se disuelve a un pH de 7, que rodea una matriz lipofílica e hidrofílica. Esta matriz, al entrar en contacto con el contenido líquido de la luz intestinal forma una masa viscosa que contiene el fármaco y que permite que éste se libere progresivamente a lo largo de su recorrido por el colon, permitiendo el contacto del fármaco con la mucosa cólica antes de su conversión a N-acetil-5-ASA. Estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado que el fármaco alcanza el íleon terminal y el ciego y se libera de manera prolongada y uniforme por todo el colon hasta el recto, tal como demostraron Brunner et al en un estudio farmacocinético mediante gammagrafía¹⁷. Este mismo estudio demostró que, a diferencia de las mesalazinas de liberación clásica, la tecnología MMX permitía obtener niveles plasmáticos estables de 5-ASA durante períodos de 12 h tras la administración por vía oral de un solo comprimido. Esta tecnología permite, además, la administración de dosis más altas por comprimido, que contienen en su presentación actual 1,2 g.

La eficacia de la mesalazina-MMX para inducir la remisión en CU leve-moderada ha sido evaluada en ensayos clí-

nicos pivotales. Lichtenstein et al¹⁸ evaluaron la eficacia y la seguridad con 2 pautas de administración (1,2 g cada 12 h o 4,8 g en toma única diaria) frente a placebo en un estudio a doble ciego, de grupos paralelos, durante 8 semanas en 280 pacientes con CU activa leve-moderada. El objetivo primario del estudio fue la remisión clínica y endoscópica a las 8 semanas definida por una puntuación del UCDAI < 1, con puntuación de 0 en sangrado rectal y en la frecuencia de deposiciones, sin friabilidad mucosa en la endoscopia y reducción en 1 punto como mínimo del índice endoscópico. Se consiguió una tasa de remisión del 13% en el grupo placebo frente al 30% en el grupo tratado con 4,8 g y el 34% en el grupo tratado con dosis 1,2 g/12 h, sin observarse diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento activo.

En un estudio similar con los mismos criterios de inclusión y objetivo primario que el estudio anterior, Kamm et al¹⁹ aleatorizaron a los pacientes para recibir 2,4 g una vez al día o 4,8 g una vez al día de mesalazina MMX, frente a 800 mg de mesalazina 3 veces al día (2,4 g/día) o a placebo. Las tasas de remisión clínica y endoscópica fueron del 22% en el grupo placebo, el 40% en el grupo tratado con 2,4 g, el 41% en el grupo 4,8 g y el 33% en el grupo tratado con mesalazina convencional. Por tanto, cualquiera de los grupos de tratamiento activo fue superior al placebo sin que se hallasen diferencias de eficacia entre ellos ni cuando se estratificaban según gravedad (leve o moderado) o extensión (extensa o distal). Estos resultados fueron similares en un estudio previo cuyo objetivo era el de evaluar la dosis óptima de mesalazina MMX para la inducción de la remisión en pacientes con CU activa leve-moderada comparando 1,2 g, 2,4 g y 4,8 g administrados en toma única diaria, que observó una mayor tasa de remisión con dosis de 2,4 g²⁰. En un estudio posterior, Kamm et al evaluaron la eficacia de incrementar a dosis altas (4,8 g/día) de mesalazina MMX durante 8 semanas en pacientes con CU leve-moderada que no habían alcanzado la remisión tras 8 semanas de tratamiento con mesalazina MMX a diferentes dosis²¹, observando tasas de remisión alrededor del 60%. Por tanto, los resultados obtenidos hasta el momento permiten sugerir que mesalazina MMX es eficaz en la inducción de la remisión; la dosis inicial de 2,4 g/día es adecuada en una proporción de pacientes. Si tras 8 semanas de tratamiento no se ha alcanzado la re-

misión, el incremento hasta 4,8 g/día permite alcanzarla en la mayoría de casos.

En cuanto la eficacia de la mesalazina MMX en el tratamiento de mantenimiento, disponemos de datos procedentes de un único estudio²². Los pacientes se aleatorizaron para recibir 1,2 g/12 h o 2,4 g/día durante un año, consiguiéndose tasas de remisión del 68 y el 64%, respectivamente.

Cómo optimizar el tratamiento con aminosalicilatos

Parece demostrado que los niveles plasmáticos de 5-ASA no se correlacionan necesariamente con su eficacia²³ y, probablemente, tampoco con una mayor toxicidad teniendo en cuenta que el efecto secundario más grave asociado a los 5-ASA es la nefritis intersticial originada por mecanismos de hipersensibilidad. Sin embargo, la eficacia terapéutica sí parece relacionarse con la concentración de 5-ASA en mucosa. Frieri et al, en un estudio de elegante diseño, observaron una relación inversa entre la concentración mucosa de 5-ASA en la mucosa de colon y las lesiones endoscópicas e histológicas, lo que sugiere una mayor curación endoscópica en pacientes con mayores concentraciones del fármaco en la mucosa cólica²⁴. Dadas las características de la CU (afección continua desde el recto y en sentido proximal), el sistema de liberación ideal debería iniciar la liberación del fármaco a nivel de la región ileocecal y, de forma uniforme lo largo del colon, alcanzando las concentraciones mayores a nivel distal. De hecho, en esta hipótesis se basaron los estudios que finalmente han demostrado que el tratamiento combinado por vía oral y tópico es superior a cualquiera de las monoterapias para inducir la remisión^{8,9}. En este sentido, la tecnología MMX podría significar un avance en el manejo de la CU al permitir la simplificación de las pautas de tratamiento. Si bien serían necesarios estudios más amplios y con diseños diversos para su mejor evaluación, un estudio italiano controlado a doble ciego, evaluó la eficacia en la inducción de la remisión de 1,2 g de mesalazina MMX tres veces al día frente a un enema diario de 4 g de 5-ASA en pacientes con CU distal activa en brote leve-moderado²⁵. No existieron diferencias entre ambos grupos de tratamiento en cuanto a las tasas de remisión, curación mucosa ni tampoco en la duración de los distintos síntomas.

Con las formulaciones disponibles hasta ahora el aumento de la dosis por vía oral no consigue mayores concentraciones en la mucosa rectal y se acompaña de niveles de fármaco más elevados en el colon derecho. La dosis oral no predice la distribución ni la concentración del fármaco a nivel de la mucosa. De hecho, esto se ha corroborado en diversos estudios que intentaban evaluar la correlación dosis-respuesta, ya sea con mesalazina MMX^{18,19} o con galénicas convencionales⁸. Como ya se ha comentado anteriormente, la utilización de dosis elevadas (superiores a 4 g/día) sólo parecen ofrecer beneficio adicional en pacientes con brote moderado⁴ o en aquellos sujetos que no alcanzan la remisión con dosis inferiores a 3 g/día²¹.

Clásicamente, el tratamiento con 5-ASA utilizaba regímenes de dosificación muy frecuente (3 veces al día) bajo

la falsa premisa que la fragmentación de la dosis podría aumentar el tiempo de contacto del fármaco con la mucosa del colon mejorando su eficacia (mayor “efecto tópico”). Hussain et al²⁶ demostraron en un estudio farmacocinético en sujetos sanos que la concentración de 5-ASA en plasma, en biopsias rectales, su excreción urinaria y fecal eran similares tras 7 días de administración de una misma dosis en toma única diaria o fragmentada. Este hecho (con la limitación que supone un estudio en sujetos sanos que no reproduce la misma situación que pacientes con CU activa), unido al impacto negativo de las tomas repartidas sobre la adhesión al tratamiento^{27,28}, y especialmente en lo que a mesalazina se refiere^{27,29}, ha motivado la realización de estudios dirigidos a evaluar la terapia en toma única en comparación con las dosis divididas. Un estudio piloto publicado en 2003²⁹ evaluó la tasa de recidivas en 22 pacientes tratados con 5-ASA durante 6 meses sin observar diferencias entre dosis única o fragmentada. Posteriormente, estos resultados han sido corroborados por Kruis et al³⁰ comparando 5-ASA 3 g/día en 1 o 3 tomas diarias para inducir la remisión en pacientes con CU activa, así como en los estudios ya comentados utilizando mesalazina MMX¹⁸⁻²⁰. El impacto de la dosificación debería ser más evidente en pacientes en remisión, tanto por evaluarse a largo plazo como por tratarse de pacientes asintomáticos (dos situaciones que influyen claramente en la adhesión). En este escenario, Sandborn et al³¹ compararon 2,4 g o 1,6 g de 5-ASA en una toma única o repartido en 2 tomas durante 6 meses en pacientes con CU en remisión, sin hallarse diferencias en eficacia, como tampoco se hallaron utilizando mesalazina MMX²². Sin embargo, el estudio de Dignass et al³² sí demostró superioridad de una dosis única de 5-ASA frente a dosis repartidas en 2 tomas en el mantenimiento de la remisión.

Conclusiones

Los estudios que han evaluado y comparado la eficacia de las viejas mesalazinas en diferentes regímenes y dosis demuestran que la administración de 5-ASA por vía oral en toma única es igual de eficaz (y, probablemente, más eficiente) que la toma repartida, tanto para inducción como para el mantenimiento de la remisión, con la potencial mejoría en la adhesión al tratamiento. La mesalazina MMX parece ser tan eficaz (y rápida de acción) como los enemas de 5-ASA a dosis altas en la inducción de la remisión de CU activa distal, por lo que es una buena alternativa ante la falta de tolerancia al tratamiento tópico. Por otro lado, mesalazina MMX puede facilitar la adherencia al permitir el tratamiento de dosis elevadas de 5-ASA con un escaso número de comprimidos.

Conflictos de intereses

Ambos autores han recibido ayudas para asistencia a reuniones científicas, ayudas para la investigación y/o han participado en actividades docentes financiadas por MSD, Abbott, FAES, Otsuka, Dr. Falk, Ferring y Shire.

Bibliografía

- Hinojosa del Val J. Farmacología de la enfermedad inflamatoria intestinal. En: Gassull MA, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A, editores. Enfermedad inflamatoria intestinal. 3.ª ed. Barcelona: J.R. Prous; 2007.
- Reinacher-Schick A, Schoeneck A, Graeven U, Schwarte-Waldhoff I, Schmiegel W. Mesalazine causes a mitotic arrest and induces caspase-dependent apoptosis in colon carcinoma cells. *Carcinogenesis* 2003;24:443-51.
- Ford AC, Achkar JP, Khan KJ, Kane SV, Talley NJ, Marshall JK, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106: 601-16.
- Hanauer SB, Sandborn WJ, Dallaire C, Archambault A, Yacyshyn B, Yeh C, et al. Delayed-release oral mesalamine 4,8 g/day (800 mg tablets) compared to 2,4 g/day (400 mg tablets) for the treatment of mildly to moderately active ulcerative colitis: The ASCEND I trial. *Can J Gastroenterol*. 2007;21:827-34.
- Bergman R, Parkes M. Systematic review: the use of mesalamine in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:841-55.
- Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, Banks P, Wruble L, Deren J, et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:1867-71.
- Marteau P, Probert CS, Lindgren S, Gassul M, Tan TG, Dignass A, et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalamine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut*. 2005;54:960-5.
- Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD000544.
- Travis SPL, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y, et al. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: current management. *J Crohn's Colitis*. 2008;2:24-62.
- Hanauer SB. Review article: high-dose aminosalicylates to induce and maintain remissions in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24 Suppl 3:37-40.
- Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1345-53.
- Azad Khan AK, Piris J, Truelove SC. An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Lancet*. 1977;2:892-5.
- Willoughby CP, Piris J, Truelove SC. The effect of topical N-acetyl-5-aminosalicylic acid in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 1980;15:715-9.
- Van Hees PA, Bakker JH, Van Tongeren JH. Effect of sulphapyridine, 5-aminosalicylic acid, and placebo in patients with idiopathic proctitis: a study to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Gut*. 1980;21:632-5.
- Klotz U, Maier K, Fischer C, Heinkel K. Therapeutic efficacy of sulfasalazine and its metabolites in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1980;303:1499-502.
- Nugent SG, Kumar D, Rampton DS, Evans DF. Intestinal luminal pH in inflammatory bowel disease: possible determinants and implications for therapy with aminosalicylates and other drugs. *Gut*. 2001;48:571-7.
- Brunner M, Greinwald R, Kletter K, Kvaternik H, Corrado ME, Eichler HG, et al. Gastrointestinal transit and release of 5-aminosalicylic acid from 153Sm-labelled mesalazine pellets vs. tablets in male healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:1163-9.
- Lichtenstein GR, Kamm MA, Boddu P, Gubergrits N, Lyne A, Butler T, et al. Effect of once- or twice-daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:95-102.
- Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M, Schreiber S, Jackowski L, Butler T, et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132:66-75.
- D'Haens G, Hommes D, Engels L, Baert F, Van der Waaij L, Connor P, et al. Once daily MMX mesalamine for the treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis: a phase II, dose-ranging study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1087-97.
- Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, Schreiber S, Lees K, Barrett K, et al. Effect of extended MMX mesalamine therapy for acute, mild-to-moderate ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1-8.
- Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, Schreiber S, Lees K, Barrett K, et al. Randomised trial of once- or twice-daily MMX mesalamine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Gut*. 2008;57:893-902.
- Sandborn WJ, Hanauer SB. Systematic review: the pharmacokinetic profiles of oral mesalamine formulations and mesalamine pro-drugs used in the management of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:29-42.
- Frieri G, Giacomelli R, Pimpò M, Palumbo G, Passacantando A, Pantaleoni G, et al. Mucosal 5-aminosalicylic acid concentration inversely correlates with severity of colonic inflammation in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2000;47:410-4.
- Prantera C, Viscido A, Biancone L, Francavilla A, Giglio L, Campanieri M. A new oral delivery system for 5-ASA: preliminary clinical findings for MMx. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:421-7.
- Hussain FN, Ajjan RA, Kapur K, Moustafa M, Riley SA. Once versus divided daily dosing with delayed-release mesalamine: a study of tissue drug concentrations and standard pharmacokinetic parameters. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15: 53-62.
- Kane S, Huo D, Aikens J, Hanauer S. Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *Am J Med*. 2003;114:39-43.
- Shale MJ, Riley SA. Studies of compliance with delayed-release mesalamine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18:191-8.
- Kane S, Huo D, Magnanti K. A pilot feasibility study of once daily versus conventional dosing mesalamine for maintenance of ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003;1:170-3.
- Kruis W, Jonaitis L, Pokrotnieks J, Mikhailova TL, Horynski M, Batovsky M, et al. Randomised clinical trial: a comparative dose-finding study of three arms of dual release mesalamine for maintaining remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:313-22.
- Sandborn WJ, Korzenik J, Lashner B, Leighton JA, Mahadevan U, Marion JF, et al. Once-daily dosing of delayed-release oral mesalamine (400-mg tablet) is as effective as twice-daily dosing for maintenance of remission of ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2010;138:1286-96.
- Dignass AU, Bokemeyer B, Adamek H, Mross M, Vinter-Jensen L, Borner N, et al. Mesalamine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:762-9.