



GRUPO ESPAÑOL DE TRABAJO
EN ENFERMEDAD DE CROHN Y COLITIS ULCEROSA

Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día

www.elsevier.es/eii



ORIGINAL

Experiencia clínica en el tratamiento con mesalazina MMX en monoterapia en los pacientes con colitis ulcerosa



E. Merino Gallego^a, F. Gallardo Sánchez^a, A. Hernández Martínez^b,
A. Pérez González^a, L. Miras Lucas^a, C. Heredia Carrasco^c y F.J. Gallego Rojo^{a,*}

^a AIG Digestivo, Hospital de Poniente, El Ejido, Almería, España

^b Servicio Aparato Digestivo, Hospital Torrecárdenas, Almería, España

^c Servicio Aparato Digestivo, Hospital del Toyo, Almería, España

Recibido el 26 de septiembre de 2016; aceptado el 17 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 3 de diciembre de 2016

PALABRAS CLAVE

Mesalazina-MMX;
Monoterapia;
Colitis ulcerosa;
Distal

Resumen El 5-ASA es el tratamiento de primera línea de la colitis ulcerosa (CU) de leve-moderada, siendo la vía tópica la más utilizada para las colitis distales y la combinación con la vía oral en las más extensas. La preferencia de los pacientes es, a menudo, la vía oral, lo que incide de forma crucial en la adhesión del paciente al tratamiento prescrito. El sistema multimatrix (MMX) permite la liberación del principio activo de manera sostenida por todo el colon permitiendo su uso en monoterapia. Este análisis retrospectivo valora el grado de respuesta a la mesalazina MMX en monoterapia en función de la extensión de la afectación. Al inicio del tratamiento con mesalazina MMX, el 71% de los pacientes se encontraban en brote y el 29% en remisión. El 31% de los casos eran proctitis, el 23% proctosigmoiditis y el 46% colitis izquierdas. La mayoría de los pacientes en brote iniciaron tratamiento de inducción con dosis de 4,8 g/día (54,4%) y, posteriormente, continuaron con dosis de mantenimiento de 2,4 g/día (79,2%). Tras el inicio del tratamiento, el 55% remitió a los síntomas siendo independiente de la extensión de la CU.

© 2016 Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

MMX-mesalazine;
Monotherapy;
Ulcerative colitis;
Distal

Clinical experience treating ulcerative colitis patients with MMX-mesalazine monotherapy

Abstract 5-ASA are the first-line treatment of mild to moderate UC, the rectal being the most used for distal colitis and combination with oral formulations in the most extensive. Oral formulation is often patient preference and it affects crucially on patient adherence to the

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fgallegorojo@gmail.com (F.J. Gallego Rojo).

prescribed treatment. The MMX system allows the sustained release of the active ingredient throughout the colon allowing its use in monotherapy. A retrospective analysis was conducted to assess the degree of response to MMX mesalazine depending on the disease extension. At MMX mesalazine treatment beginning, 71% of patients had active UC and 29% were in remission. Regarding the extension, 31% of the cases were proctitis, 23% proctosigmoiditis and 46% left side colitis. The initial dose was 4.8 g/day in most active UC cases (54.4%) and 2.4 g/day (79.2%) in remission. After treatment initiation 55% resolved symptoms; no relation with the extension of the disease was observed.

© 2016 Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria crónica intestinal de etiología multifactorial, que afecta al colon y el recto. Se caracteriza por una inflamación superficial difusa de la mucosa del colon, que suele comenzar por encima del margen anal y extenderse en sentido proximal de forma continua. Su diagnóstico se basa en una serie de criterios clínicos, analíticos, endoscópicos e histológicos, así como en la exclusión de otras enfermedades con manifestaciones similares, como colitis de origen infeccioso, isquémico o secundarias a fármacos¹.

Es necesario tener en cuenta la extensión de la enfermedad para elegir el tratamiento más adecuado. De esta manera, podemos distinguir tres tipos de afectación en la enfermedad: proctitis (afecta al recto), CU izquierda (afecta hasta ángulo esplénico) y CU extensa (afecta más allá del ángulo esplénico). Además, la enfermedad también puede clasificarse en función de la actividad, alternando periodos de actividad o brote con periodos sin síntomas o en remisión¹.

Los síntomas más frecuentes son diarrea y rectorragia, los cuales se pueden acompañar a menudo de otros síntomas como fiebre, dolor abdominal, tenesmo y urgencia defecatoria². En un período de un año, el 50% de los pacientes con CU presentan recidivas³. Además, la actividad de la enfermedad persiste durante mucho tiempo en los pacientes con CU extensa y esta evolución prolongada es un factor de riesgo de padecer cáncer de colon³ (aumento del riesgo 0,5-1% por año en la CU de duración superior a 8-10 años)².

La incidencia mundial de CU oscila entre 0,5-24,5 casos por 100.000 individuos al año⁴, siendo mayor en países desarrollados de Europa y América del Norte si bien en los últimos años se ha observado un aumento de la incidencia en países en vías de desarrollo de Europa, Latinoamérica y Asia un aumento en países en desarrollo de Europa oriental, Latinoamérica y Asia³. Los datos preliminares del estudio EPICURE⁴ revelan que la incidencia de la CU en los centros hospitalarios españoles es de 6 casos por cada 100.000 habitantes/año y la prevalencia es de un 0,08%, lo que implica que, en nuestro país, se atienden más de 40.000 pacientes con CU.

De acuerdo a las guías de práctica clínica publicadas a nivel nacional e internacional^{1,5}, el tratamiento de la enfermedad se basa en el empleo de fármacos, tratamiento quirúrgico o ambos, siendo el objetivo de la misma alcanzar la remisión clínica (síntomas: frecuencia de las deposiciones y rectorragia) y endoscópica (cicatrización mucosa).

El tratamiento farmacológico de primera línea para el brote de CU leve-moderada y el mantenimiento de la remisión de la enfermedad es mesalazina (ácido 5-aminosalicílico, 5-ASA) o sus derivados¹. Actualmente, se disponen de formulaciones tanto orales como tópicas y se pueden utilizar independientemente o en combinación, dependiendo de la extensión y la gravedad de la inflamación del colon^{6,7}. En las principales guías de tratamiento (Guías GETECCU¹), el 5-ASA tópico se recomienda como el tratamiento de primera elección para el tratamiento de las CU distales, ya que alcanza mayores concentraciones del fármaco a nivel de la mucosa afectada. No obstante, en las mismas guías se hace referencia al estudio publicado por Prantera et al. en 2005⁸, en el que se utiliza la mesalazina MMX en monoterapia, observándose al menos tan eficaz como la tópica en pacientes con CU izquierda, necesitando confirmar los resultados con más datos para poder establecer una preferencia por esa forma galénica en la colitis izquierda.

En 2 estudios recientes se ha comprobado que aunque farmacológicamente, la mesalazina MMX parece muy similar a las demás formulaciones, presenta una importante diferencia en el sistema de liberación del principio activo. Además de la cubierta gastrorresistente dependiente de pH7, consta de un doble sistema de matrices hidrofílica y lipofílica que ralentiza y mantiene la liberación del principio activo, hasta las zonas más distales del colon, manteniendo la liberación durante más tiempo que el resto de las mesalazinas estudiadas^{9,10}.

La eficacia en la inducción y el mantenimiento de la remisión de la mesalazina MMX en monoterapia ha sido demostrada en varios ensayos clínicos aleatorizados y controlados por placebo¹¹⁻¹⁴. En los ensayos clínicos fase III de la mesalazina MMX^{11,12}, con las dosis de 2,4-4,8 g en toma única diaria, no se emplea en ningún caso medicación rectal. En uno de los ensayos pivotales a corto plazo, después de 8 semanas de tratamiento, el 40,5% (p=0,01) y

el 41,2% (0,007) de los pacientes tratados con la dosis de 2,4 y 4,8 g/día respectivamente, alcanzaron la remisión clínica y endoscópica, comparados con el 22,1% del grupo de placebo¹¹. En el estudio de extensión, se observó mantenimiento de la remisión en el 64,4% (1,2 g, 2 veces al día) y 68,5% (2,4 g/una vez al día)¹⁴. Aunque a diferencia del análisis que se hace en este estudio de los pacientes tenían CU de cualquier extensión.

En el estudio de Prantera et al.⁸, antes mencionado, se comparó mesalazina-MMX 1,2 g 3 veces al día (más un enema de placebo) con un enema de 4 g de mesalazina (más 3 comprimidos de placebo), durante 8 semanas. El porcentaje de pacientes que alcanzaron la remisión clínica (puntuación CAI ≤ 4) fue similar con ambos tratamientos: 57,5% frente a 68,4% después de 4 semanas y 60,0% vs. 50,0% después de 8 semanas, con mesalazina-MMX en comparación con el enema de 5-ASA, respectivamente. Ambos tratamientos disminuyeron significativamente la puntuación CAI a las 4 semanas (-4,3 y -3,9 puntos) y a las 8 semanas (-5,7 y -4,9 puntos). Después de 8 semanas de tratamiento, el 45,0% de los pacientes tratados con mesalazina-MMX habían alcanzado la remisión endoscópica, frente al 36,8% de los tratados con los enemas. Ambos grupos mostraron mejorías estadísticamente significativas en el índice endoscópico (IE ≤ 2)⁸.

Ante la escasez de estudios comparativos entre ambas vías de administración, se ha planteado una recogida de datos de pacientes con CU leve-moderada en brote o en mantenimiento y en tratamiento con mesalazina MMX en monoterapia.

Métodos

Se trata de un estudio retrospectivo (enero del 2012-diciembre del 2013), realizado en 3 hospitales (Hospital de Torrecárdenas, Hospital de Poniente y Hospital del Toyo) en pacientes con CU para valorar el grado de respuesta a mesalazina MMX en monoterapia en función de la extensión de la afectación (entidades CU izquierda, proctosigmoiditis y proctitis).

Se incluyeron a pacientes mayores de 18 años, diagnosticados de CU de cualquier extensión, que estuvieran en tratamiento con mesalazina MMX en monoterapia. Se excluyeron a aquellos pacientes que recibieran algún otro tratamiento incluido mesalazina tópica.

Para la recogida de datos se diseñó un cuestionario de 12 ítems con variables referentes al diagnóstico (extensión, actividad y severidad de la CU), tratamiento previo y actual (motivo del cambio a la mesalazina MMX), eficacia (se analizó fundamentalmente la eficacia clínica y solo de aquellos pacientes que tenían una endoscopia se recogieron datos endoscópicos) y seguridad.

La respuesta al tratamiento se valoró mediante criterios exclusivamente clínicos. Se consideró remisión clínica a la total resolución de los síntomas antes de la siguiente visita y sin necesidad de añadir ningún tratamiento ni subir la dosis, mejoría clínica a la resolución, aunque no completa de los síntomas pero sin necesidad de añadir ninguna tratamiento ni subir la dosis y, por último, recaída para los pacientes en los que se añadía o realizaba algún tratamiento adicional (mesalazina tópica, corticoides, inmunosupresores o anti-TNF).

Tabla 1 Características demográficas

	(n = 82)
Género, n (%)	
Mujer	35 (42,7)
Varón	47 (57,3)
Edad (al inicio tratamiento MMX), n (%)	
< 20	1 (1,2)
> 60	17 (20,7)
20-40	36 (4,9)
40-60	28 (34,1)
Etnia, n (%)	
Caucásica	76 (92,7)
Árabe	4 (4,9)
Gitana	1 (1,2)
Otros (Mali)	1 (1,2)
Hábito tabáquico, n (%)	
Fumador	11 (13,4)
Exfumador	6 (7,3)
No fumador	58 (70,7)
No datos	7 (8,5)

Resultados

Se incluyó en el estudio a 82 pacientes (46 hombres [57,3%] y 35 mujeres [42,7%]), de edad media ponderada de 43 años (n = 1 pacientes < 20 años, n = 36 entre 21-40 años, n = 28 entre 41-60 y n = 17 > 65 años) con CU distal en tratamiento con mesalazina MMX en monoterapia. El 92,7% (76/82) de los pacientes incluidos eran de etnia caucásica, el 4,9% (4/82) árabe, el 1,2% gitana (1/82) y el 1,2% (1/82) otras etnias. En el momento de la inclusión en el estudio, el 70,7% de los pacientes (58/82) eran no fumadores, el 13,4% fumadores (11/82), el 7,3% (6/82) exfumadores y del 8,5% (7/82) no se recogieron estos datos. Las características demográficas de los pacientes incluidos están resumidas en la [tabla 1](#).

Características de la CU

El 71% (58/82) de los pacientes se encontraban en brote y 29% (24/82) en remisión cuando inició tratamiento con la mesalazina MMX. En el momento del brote, la actividad de la enfermedad se valoró como leve en el 77% (63/82) y como moderada en el 23% (19/82) de los pacientes.

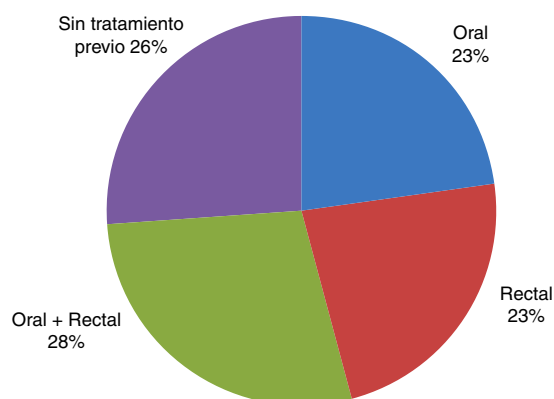
En cuanto a la extensión de la CU, el 31% de los pacientes fueron diagnosticados de proctitis, el 23% de proctosigmoiditis y el 46% de colitis izquierda (38/82), siendo más común en esta última extensión que la actividad de la enfermedad fuera moderada (57%, 11/19) ([tabla 2](#)).

Tratamiento

En el momento del inicio del tratamiento el 25,6% de los pacientes no había recibido ningún tratamiento previo, el 23,2% había recibido tratamiento oral, otro 23,2% terapia rectal y el 28% tratamiento combinado ([fig. 1](#)). En cuanto a los pacientes que recibían tratamiento por vía tópica, ya fuera en monoterapia o en combinación, el 31% recibía enemas,

Tabla 2 Distribución de los pacientes en función del estado, la severidad y la extensión de la CU

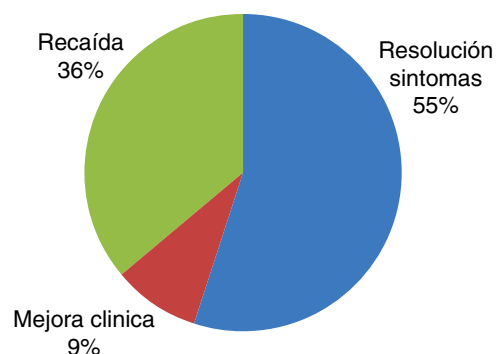
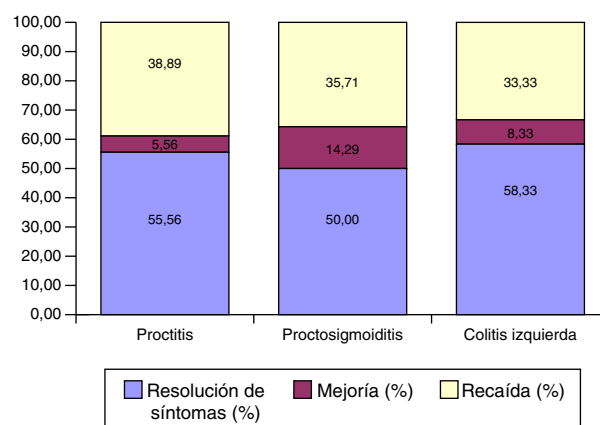
Brote (n)	58
Leve	43
Colitis izquierda	16
Proctosigmoiditis	9
Proctitis	18
Moderada	15
Colitis izquierda	8
Proctosigmoiditis	5
Proctitis	2
Remisión (n)	24
Leve	20
Colitis izquierda	11
Proctosigmoiditis	5
Proctitis	4
Moderada	4
Colitis izquierda	3
Proctosigmoiditis	0
Proctitis	1

**Figura 1** Tratamiento previo.

el 9,5% espuma y el 59,5% supositorios, siendo este último el tratamiento tópico más usado en proctitis (17/20 pacientes con proctitis) y los enemas en pacientes con CU izquierda (9/13), en ambos casos en monoterapia o en combinación.

Una vez iniciado el tratamiento con mesalazina MMX, la dosis pautada para el tratamiento del brote fue 4,8 g en un 54,4% de los pacientes, 3,6 g en un 19,3% y 2,4 g para el 26,3% restante (dosis media de 3,9 g), y en remisión el 79,2% de los pacientes recibió la dosis recomendada en la ficha técnica 2,4 g, 16,6% recibió 3,6 g y 4,2% dosis altas de 4,8 g, siendo en este caso la media de 2,7 g al día.

De los pacientes que iniciaron tratamiento con mesalazina MMX, en el 55% remitieron los síntomas (denominando remisión a que se resolvieran los síntomas del paciente antes de la siguiente visita), mejoró clínicamente el 9% (resolución incompleta de los síntomas, aunque sin necesidad de añadir ninguna tratamiento ni subir la dosis) y requirió un tratamiento adicional el 36% de los pacientes (fig. 2). El tiempo a la resolución de síntomas fue desde los 3 a los 30 días, siendo la media de 18,32 días (desviación típica 18,61 días). Además, se evaluó la eficacia en función de la extensión

**Figura 2** Eficacia del tratamiento con mesalazina MMX en monoterapia.**Figura 3** Eficacia del tratamiento con mesalazina MMX extensión.

de la patología, no viéndose diferencias entre las distintas extensiones ($p = 0,548$) (fig. 3).

Del 36% de los pacientes que iniciaron tratamiento con mesalazina MMX en monoterapia y requirieron añadir otro tratamiento por falta de respuesta (36%), a la mayoría (48%) se les añadió mesalazina rectal, al 28% mesalazina rectal y corticoides orales, al 4% se le subió la dosis de mesalazina oral y se añadió mesalazina rectal, y al 8% solo corticoides orales o inmunosupresores. En un caso, el motivo del fracaso terapéutico fue que no se había administrado el tratamiento.

En cuanto a los efectos adversos reportados por los pacientes, solo se recogieron molestias intestinales por parte de un paciente, que motivaron el cambio del tratamiento.

En el 80% de los casos los médicos se mostraron satisfechos o muy satisfechos con el tratamiento y solo en un 2,4% se consideró que los pacientes no evolucionaron de manera satisfactoria con el tratamiento.

Se preguntó además la razón por la que dentro del abanico de las mesalazinas se había elegido la mesalazina MMX para el tratamiento en monoterapia de estos pacientes con CU, siendo los motivos principales los buenos resultados de eficacia, la evidencia de los estudios publicados, la simplificación de la pauta, la estrategia de mejora de la adherencia o la evidencia la clínica personal.

Discusión

Las guías actuales de manejo de la CU recomiendan la asociación de salicilatos orales y tópicos frente a los salicilatos orales aislados en la inducción de la remisión del paciente con brote leve-moderado de CU extensa o izquierda a dosis mínima oral de 2 g/día y tópica de 1 g/día¹. En el caso de la CU izquierda, se recomienda la utilización de salicilatos tópicos en la inducción de la remisión del paciente con brote leve-moderado, utilizando la forma galénica más adecuada para la extensión y el paciente. La adherencia al tratamiento con mesalazina tópica no es muy elevada por parte de los pacientes, siendo totalmente rechazado y con mal cumplimiento terapéutico en muchas ocasiones, recomendándose en estos casos la administración de mesalazina vía oral.

En este análisis retrospectivo se han revisado las historias clínicas de los pacientes con CU izquierda en tratamiento con mesalazina MMX en monoterapia, con el objetivo de evaluar la eficacia de la monoterapia oral dado el bajo cumplimiento terapéutico y/o la intolerancia que en muchas ocasiones muestran los pacientes a esta vía de administración.

El análisis nos ha mostrado que, en la práctica clínica diaria, aproximadamente el 55% de los pacientes podrían beneficiarse de un tratamiento en monoterapia con la mesalazina MMX alcanzando la remisión clínica. En el estudio de Prantera et al.⁸, antes mencionado, la tasa de remisión clínica descrita a las 8 semanas fue del 60%, mientras que la remisión endoscópica se estableció en un 45%. En el grupo de tratamiento activo vía rectal con 4 g, las tasas de respuestas clínica y endoscópica fueron menores, pero sin diferencias estadísticamente significativas: el 50 y el 36,8%, respectivamente. En este ensayo se empleó la escala de valoración clínica CAI de Rachmilewitz⁸.

El porcentaje de respuesta clínica observada en los pacientes con CU distal tratados con mesalazina MMX en monoterapia puede ser considerada acorde a los datos publicados en la literatura hasta la fecha, procedentes de los ensayos clínicos, si bien las comparaciones entre estos datos presentan la dificultad del empleo de escalas de valoración diferentes. Este estudio observacional exploratorio aporta datos de respuesta clínica en la práctica habitual del empleo de la mesalazina MMX en monoterapia en colitis izquierdas, los cuales no estaban disponibles en la literatura hasta la fecha.

En cuanto a las dosis, se debe resaltar que tanto la dosis media empleada para la inducción de la remisión (3,9 g/día) y el mantenimiento de la misma (2,7 g/día) son ligeramente superiores a los recomendados en las guías GETECCU para el manejo de los pacientes con CU leve-moderada, teniendo en cuenta que en las recomendaciones se establece como recomendación el tratamiento tópico en los pacientes con proctitis y la combinación de tópico y oral en las CU izquierdas, y que en este caso los pacientes estaban en tratamiento en monoterapia con mesalazina MMX.

Además, es de importancia resaltar que según lo observado en estos pacientes, la eficacia es independiente de la extensión de la patología, no viéndose diferencias significativas en la respuesta clínica entre proctitis, proctosigmoiditis y colitis izquierda, contrariamente a lo esperado con una mesalazina oral convencional. La mesalazina MMX

se trata, además, de una opción terapéutica bien tolerada y con mejor adherencia por parte del paciente, comparada con la vía tópica.

Este estudio tiene varias limitaciones. El hecho de ser un estudio observacional puede conllevar sesgo de reporte relacionados con la selección y la referencia de los sujetos evaluados. La respuesta endoscópica no pudo ser analizada por la escasez de datos recogidos y la variabilidad del endoscopista en aquellos pacientes de los que se disponía de datos. Por consiguiente, no se puede afirmar si se observarían o no resultados similares en la respuesta endoscópica. Por último, se analiza una única formulación de mesalazina que no permite hacer comparaciones.

En conclusión, los datos publicados y los resultados presentados en este estudio demuestran que la mesalazina MMX en monoterapia puede considerarse como una nueva alternativa terapéutica eficaz y bien tolerada para el tratamiento de CU distal de leve a moderada, evitando la vía de administración rectal, si bien sería necesario realizar estudios prospectivos y con valoración de la respuesta endoscópica para confirmar estos resultados.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Gomollón F, et al. Guía clínica GETECCU del tratamiento de la colitis ulcerosa elaborada con la metodología GRADE. *Gastroenterol Hepatol.* 2013;36:e1-47.
2. Hu MYMA. Peppercorn MMX mesalamine: a novel high-dose, once-daily 5-aminosalicylate formulation for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9:1049-58.
3. Schreiber S, Kamm MA, Lichtenstein GR. Mesalamine with MMX technology for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2008;2:299-314.
4. Marin-Jimenez I, Saro C, Díaz V, Barreiro-de Acosta M, Gómez-García M, Borruel N, Gutierrez A. Epidemiology and hospital resources use in the treatment of ulcerative colitis at gastroenterology units in Spain. *ECCO.* 2014, DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1873-9946\(14\)60748-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1873-9946(14)60748-0) S332. First published online: 1 February 2014.
5. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, et al. Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis.* 2012;6:991-1030.
6. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of

- remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;CD004115.
7. Sutherland LJK, Macdonald. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD000543.
 8. Prantera C, et al. New oral delivery system for 5-ASA: Preliminary clinical findings for MMX. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:421–7.
 9. Tenjarla S. Dissolution of commercially available mesalamine formulations at various pH levels. *Drugs R D*. 2015:211–5.
 10. Abinusawa A, Tenjarla S. Release of 5-aminosalicylic Acid (5-ASA) from mesalamine formulations at various pH levels. *Adv Ther*. 2015;32:477–84.
 11. Lichtenstein GR. Effect of once- or twice-daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007;5:95–102.
 12. Kamm MA, et al. Once daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132:66–75.
 13. Kamm MA, et al. Effect of extended MMX mesalamine therapy for acute, mild to-moderate ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1–8.
 14. Kamm MA, et al. Randomised trial of once-or twice-daily MMX mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Gut*. 2008;57:893–902.