

การรักษาโรคลำไส้อักเสบแบบมีแผล โดยยา MMX mesalazine

ดร.ภก. ธีรศักดิ์ เหลืองมันคง

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

วัตถุประสงค์

1. ทราบหลักการรักษาโรคลำไส้ใหญ่อักเสบแบบมีแผล
2. รู้จักรูปแบบของ mesalazine ที่ใช้ในการรักษาโรคลำไส้ใหญ่อักเสบแบบมีแผล
3. ทราบและรู้จักประโยชน์ของ MMX mesalazine

บทคัดย่อ

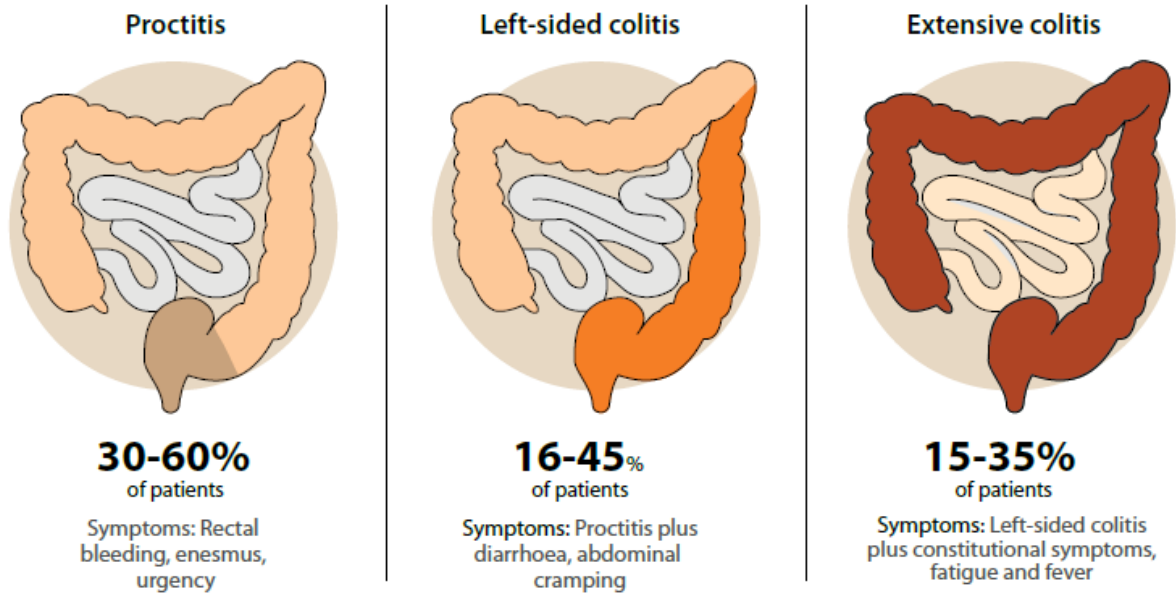
โรคลำไส้ใหญ่อักเสบแบบมีแผล (ulcerative colitis) เป็นการอักเสบเรื้อรังที่บริเวณลำไส้ใหญ่ ซึ่งต้องได้รับการรักษาอย่างถูกต้องและเหมาะสม เพื่อป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ ซึ่ง mesalazine เป็นยาหลักสำหรับรักษาและควบคุมโรคนี้ในผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของอาการระดับน้อยถึงปานกลาง อย่างไรก็ตาม พบว่า mesalazine ในรูปแบบที่มีให้อยู่ในปัจจุบันอาจไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ทั่วถึงทุกบริเวณของลำไส้ใหญ่ จึงมีการพัฒนา mesalazine ในรูปแบบ MMX ซึ่งทำให้ยาสามารถกระจายตัวได้ทั่วลำไส้ใหญ่ จนสามารถรักษาพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นได้อย่างครอบคลุมมากขึ้น โดยข้อมูลการศึกษาทางคลินิก พบว่า MMX mesalazine มีประสิทธิภาพ ปลอดภัย และมีแนวโน้มที่จะช่วยให้ผู้ป่วยร่วมมือในการใช้ยาได้ดี

คำสำคัญ

Ulcerative colitis, Mesalazine, Modified release drug formulation, Multi-matrix system

โรคลำไส้ใหญ่อักเสบแบบมีแผล

โรคลำไส้ใหญ่อักเสบแบบมีแผล (ulcerative colitis) หมายถึง การอักเสบในลำไส้ใหญ่โดยมีการเกิดแผลแบบตื้น ๆ (ulcer) และแผลจะเกิดขึ้นบนเยื่อของลำไส้ใหญ่อย่างต่อเนื่องโดยไม่เว้นช่วงจากจุดเริ่มต้นของความผิดปกติ ผู้ป่วยส่วนมากมักเริ่มเกิดอาการจากการอักเสบของลำไส้ใหญ่ส่วนปลายหรือทวารหนัก (proctitis) (พบมากที่สุดคิดประมาณร้อยละ 30-60) โดยหากผู้ป่วยมีอาการรุนแรงมากขึ้น การอักเสบจะลุกลามเข้าสู่ลำไส้ใหญ่ส่วนปลายฝั่งซ้าย (left-sided colitis) และลำไส้ใหญ่ทั้งหมด (extensive colitis) ได้ในที่สุด (รูปที่ 1) อาการแสดงที่พบของโรคทั้ง 3 ระยะแตกต่างกัน กล่าวคือในระยะแรกจะพบเลือดปนออกมากับอุจจาระร่วมกับพบอาการถ่ายไม่สุด หากมีอาการมากขึ้นลำไส้ใหญ่จะทำงานลดลง จนรบกวนการดูดกลับของน้ำและเกลือแร่ต่าง ๆ น้ำที่คงเหลือในลำไส้ใหญ่มากขึ้น จะทำให้เกิดอาการท้องร่วงผสมกับมีเลือดปน เมื่อเสียเลือดมากขึ้น อาจนำไปสู่อาการเหนื่อย มีไข้ โลหิตจาง และส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย นอกจากนี้ ยังพบว่าโรคนี้เป็นปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งลำไส้ใหญ่อีกด้วย^{1,2}



รูปที่ 1 ประเภทของโรคลำไส้ใหญ่อักเสบแบบมีแผลตามตำแหน่งการเกิดโรคจาก Montreal classification^{2,3}

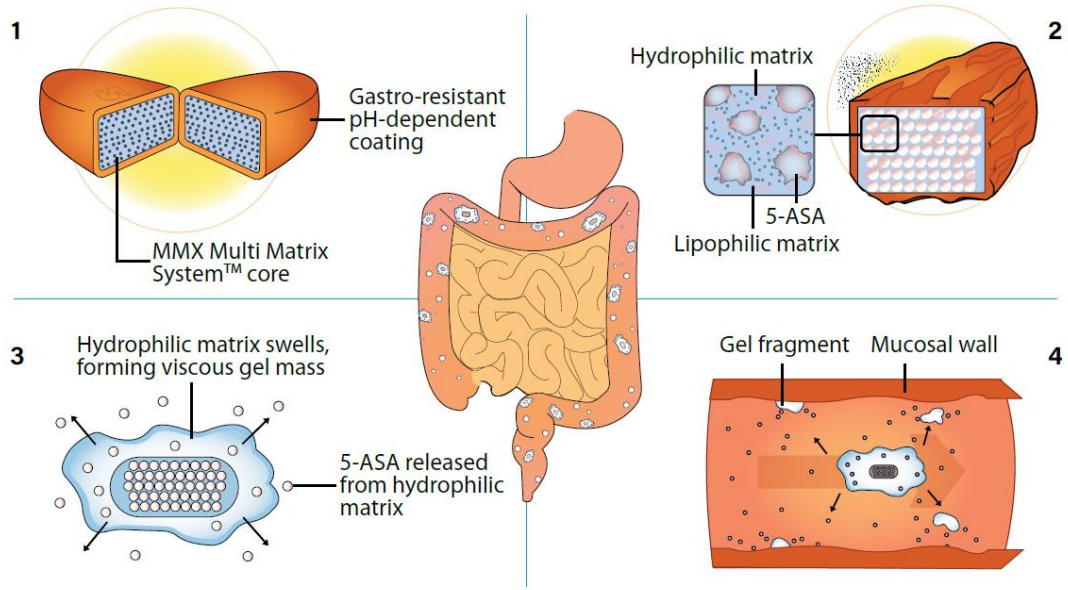
(Adapted from <https://www.medthority.com/ibd/ulcerative-colitis/#tab-1>)

แนวทางการรักษาโรคลำไส้อักเสบด้วยยา

ในช่วงหลายปีที่ผ่านมาได้มีการวิจัยเกี่ยวกับสาเหตุของ ulcerative colitis มาอย่างต่อเนื่อง แต่อย่างไรก็ตาม ยังไม่เป็นที่แน่ชัดว่า สาเหตุของโรคนี้เกิดจากอะไร พบเพียงปัจจัยที่อาจสัมพันธ์กับการติดเชื้อแบคทีเรีย การรับประทานอาหารบางชนิด หรือความผิดปกติทางพันธุกรรม ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ล้วนแต่นำไปสู่พยาธิสภาพที่สำคัญ คือ การอักเสบเรื้อรังบริเวณเยื่อของลำไส้ใหญ่⁴ ดังนั้นยาที่ใช้ในการรักษาโรคนี้จึงต้องมีฤทธิ์ลดการอักเสบ จากอดีตจนถึงปัจจุบันพบหลักฐานเชิงประจักษ์ที่กล่าวถึงการรักษาด้วยยาในโรคนี้อยู่มากมาย โดยหลักการรักษาที่สำคัญ คือ ต้องเลือกยาให้เหมาะสมกับระดับความรุนแรงของโรค และพิจารณาว่ายาที่ใช้มีวัตถุประสงค์เพื่อทำให้อาการที่เป็นอยู่สงบลง (induction therapy) หรือจะใช้เพื่อควบคุมไม่ให้อาการกำเริบ (maintenance therapy) ในกรณีนี้ผู้ป่วยมีอาการรุนแรงน้อยถึงปานกลาง ยาหลักที่ใช้ในการรักษาทั้งในกรณี induction และ maintenance ได้แก่ mesalazine (5-aminosalicylic acid; 5-ASA) หรือที่เรียกว่า mesalamine ในสหรัฐอเมริกา ข้อควรพิจารณาที่สำคัญอีกประการหนึ่ง ได้แก่ การนำส่งตัวยา mesalazine ให้เข้าไปถึงบริเวณที่มีอาการอักเสบให้ได้มากที่สุด เพื่อให้ยาออกฤทธิ์ลดการอักเสบที่เยื่อลำไส้ใหญ่ได้ดี⁵ มีงานวิจัยที่แสดงให้เห็นว่า ระดับยา mesalazine ในเยื่อลำไส้ใหญ่ของผู้ที่กำลังมีอาการของโรคต่ำกว่าในผู้ที่อยู่ในระยะสงบ ข้อมูลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่า หากสามารถนำส่งยาไปถึงตำแหน่งที่มีการอักเสบอย่างเพียงพอ ก็จะทำให้ยาสามารถออกฤทธิ์ได้ดีขึ้นจนควบคุมอาการของโรคได้ ในทางกลับกัน ผลการวิจัยยังแสดงให้เห็นว่า หากไม่สามารถนำส่งยาไปยังตำแหน่งที่มีการอักเสบได้ก็จะยังคงมีการอักเสบและทำให้เกิดอาการแสดงของโรคขึ้น⁶

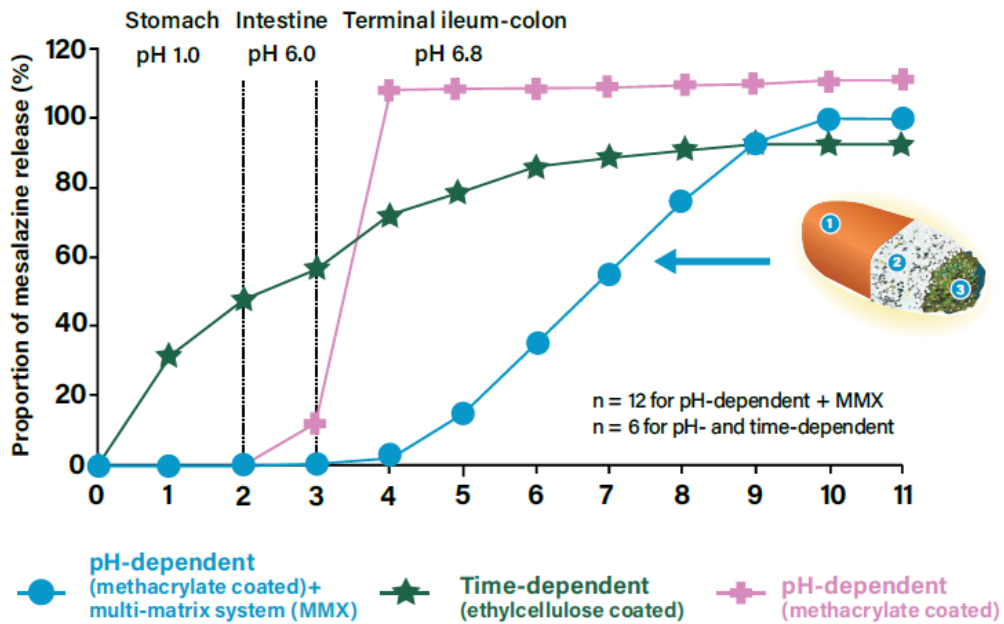
การนำส่ง mesalazine ในรูปแบบต่าง ๆ

ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของ mesalazine พบว่า หากรับประทานยานี้ในรูปแบบของยาเม็ดที่ไม่ได้ควบคุมการปลดปล่อยตัวยาด้วยเทคโนโลยีใด ๆ ยาส่วนใหญ่ประมาณร้อยละ 80 จะถูกดูดซึมที่ลำไส้เล็กและเปลี่ยนแปลงไปเป็นเมแทบอลิต์ที่ไม่มีฤทธิ์ ดังนั้นจะมีเพียงประมาณร้อยละ 20 เท่านั้นที่จะสามารถออกฤทธิ์แบบเฉพาะที่ในลำไส้ใหญ่ได้ ซึ่งปริมาณเพียงเท่านี้อาจไม่เพียงพอต่อการรักษา ulcerative colitis อย่างมีประสิทธิภาพ⁷ ดังนั้นในทางปฏิบัติ จึงพบการบริหารยานี้ถึง 3 รูปแบบ ได้แก่ 1) รับประทานที่อยู่ในรูป prodrug ซึ่งยารูปแบบนี้ที่มีใช้ในประเทศไทย ได้แก่ sulfasalazine ยานี้เกิดจากโมเลกุลของ mesalazine ที่ผนวกกับ sulfapyridine ด้วยพันธะทางเคมี โดยตัวยานี้จะถูกปลดปล่อยออกจาก sulfasalazine ด้วยการทำงานของแบคทีเรียในลำไส้ใหญ่เท่านั้น อย่างไรก็ตาม การใช้ sulfasalazine อาจทำให้เกิดอาการข้างเคียงจาก sulfapyridine ได้มาก 2) การใช้ mesalazine ที่ผลิตให้อยู่ในรูปแบบยาเฉพาะที่ เช่น ยาเหน็บทวารและยาสวนทวาร และ 3) การใช้ mesalazine ในรูปแบบรับประทานที่มีการปรับเปลี่ยนลักษณะการปลดปล่อยตัวยานี้ (modified release formulation) โดยการเติมส่วนประกอบในตำรับยาให้สามารถควบคุมการปลดปล่อยตัวยานี้ได้ตรงตามวัตถุประสงค์ต่าง ๆ เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดในการรักษา ซึ่งยากลุ่มนี้อาจแบ่งย่อยได้อีก 3 รูปแบบ ได้แก่ 3.1) time dependence ซึ่งปลดปล่อยตัวยานี้ตามระยะเวลาที่อยู่ในระบบทางเดินอาหาร 3.2) pH dependence ซึ่งปลดปล่อยตัวยานี้ตามสภาวะความเป็นกรดของระบบทางเดินอาหาร และ 3.3) pH dependence + multi-matrix system (MMX) หรือ MMX mesalazine ซึ่งปลดปล่อยตัวยานี้ตามสภาวะความเป็นกรดของระบบทางเดินอาหารร่วมกับใช้ MMX โดยเทคโนโลยีนี้ใช้ matrix ในการผลิตเม็ดยาเพื่อให้เกิดการปลดปล่อยตัวยานี้สำคัญออกมาอย่างช้า ๆ เป็นขั้นตอนแรก (mesalazine + lipophilic matrix) จากนั้นนำไปตอกเม็ดร่วมกับ hydrophilic matrix เพื่อทำให้เม็ดยาสามารถพองตัวในน้ำได้ดี และขั้นตอนสุดท้ายทำโดยการนำเม็ดยาที่ตอกได้ไปเคลือบด้วยชั้นฟิล์มที่ควบคุมการปลดปล่อยตัวยานี้ตามสภาวะความเป็นกรดที่ต้องการ⁸ (รูปที่ 2) ซึ่งงานวิจัยในสภาวะจำลองของระบบทางเดินอาหารแสดงให้เห็นความแตกต่างที่สำคัญของทั้ง 3 รูปแบบย่อยดังกล่าว โดย pH dependence + MMX เกิดการปลดปล่อยตัวยานี้เมื่ออยู่ในสภาวะที่มี pH ที่ใกล้เคียงกับ pH ในลำไส้ใหญ่เท่านั้น (pH 6.8) จากนั้นการปลดปล่อยตัวยานี้จะค่อย ๆ เกิดขึ้นอย่างช้า ๆ จากการทำงานของ matrix ในเม็ดยา ซึ่งแตกต่างกับยาในรูปแบบ time dependence ที่เริ่มปลดปล่อยยาตั้งแต่เข้าสู่ pH ของกระเพาะอาหาร รวมทั้งยาในรูปแบบ pH dependence ที่ถึงแม้จะเริ่มปลดปล่อยยาที่ pH ของลำไส้เล็กส่วนปลายหรือลำไส้ใหญ่ แต่การแตกตัวและปลดปล่อยยาจะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วเนื่องจากไม่มี matrix ช่วยชะลอการปลดปล่อยตัวยานี้⁹ (รูปที่ 3)



รูปที่ 2 เทคโนโลยีการผลิต MMX mesalazine ด้วย multi-matrix system ร่วมกับการเคลือบเม็ดยาด้วยสารควบคุมการปลดปล่อยตัวยาในสภาวะที่เหมาะสม^๑

(Adapted from Baker DE. 2006;6:146-52)



รูปที่ 3 การปลดปล่อยตัวยาตามสภาวะความเป็นกรดของระบบทางเดินอาหารของ mesalazine รูปแบบต่าง ๆ^๑

(Adapted from Abinusawa A, Tenjarla S. Adv Ther. 2015;32:477-84)

การปลดปล่อยตัวของ MMX mesalazine

ข้อมูลในอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับ MMX mesalazine ที่มีการติดสารรังสีเพื่อติดตามการปลดปล่อยตัวพบว่ายาเริ่มแตกตัวในตำแหน่งที่เริ่มเข้าสู่ลำไส้ใหญ่ (หรือที่เวลาประมาณ 330 นาที) และเมื่อเวลาผ่านไปยาจะค่อย ๆ ปลดปล่อยออกมาเรื่อย ๆ ตลอดความยาวของลำไส้ใหญ่ สอดคล้องกับการออกฤทธิ์ตามทฤษฎีที่ต้องการ¹⁰ ส่วนอีกงานวิจัยในอาสาสมัครเพื่อเปรียบเทียบผลของการใช้ยาในรูปแบบ pH dependence กับ MMX mesalazine ก็พบผลที่สอดคล้องเช่นกัน โดยข้อเด่นที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ คือ MMX mesalazine จะค่อย ๆ แตกตัวจนหมดด้วยเวลาที่ยาวนานกว่ายาในรูปแบบ pH dependence¹¹ นอกจากนี้ ยังมีงานวิจัยที่แสดงให้เห็นว่า MMX mesalazine ทำให้ยาถูกปลดปล่อยที่ลำไส้ใหญ่ตำแหน่งต่าง ๆ ในปริมาณมากกว่ายาในรูปแบบ pH dependence และ time dependence อีกด้วย¹² จากข้อมูลดังกล่าวจึงสามารถยืนยันได้ว่า MMX mesalazine มีคุณสมบัติที่เหมาะสมในการรักษาโรคลำไส้ใหญ่อักเสบแบบมีแผล โดยมีจุดเด่นที่สำคัญ คือ 1) ยาเริ่มเกิดการแตกตัว ณ บริเวณที่เกิดพยาธิสภาพ 2) การปลดปล่อยตัวยาเกิดขึ้นอย่างช้า ๆ และเนิ่นนาน ซึ่งทำให้ 3) ยามีการกระจายตัวไปยังเยื่อลำไส้ใหญ่ได้เป็นบริเวณกว้าง

ข้อมูลทางคลินิกของ MMX mesalazine

มีงานวิจัยทางคลินิกชนิด non-inferiority trial ที่ทำการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ MMX mesalazine กับ mesalazine ชนิดเห็นในผู้ป่วย left-sided colitis โดยผลการศึกษาลึกที่สนใจ คือ ประสิทธิภาพในการทำให้โรคสงบ ซึ่งผลการวิจัยพบว่า ยาทั้งสองรูปแบบมีประสิทธิภาพไม่ต่างกัน¹³ นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยที่ทำการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ MMX mesalazine กับยาหลอก โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็นหลายกลุ่ม ได้แก่ ผู้ที่เป็น left-sided colitis เปรียบเทียบกับ extensive colitis และผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคน้อยเปรียบเทียบกับปานกลาง ผลการวิจัยพบว่า MMX mesalazine มีประสิทธิภาพในการทำให้โรคสงบได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยทุกกลุ่ม นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเพื่อตรวจสอบว่า MMX mesalazine จะยังคงมีประสิทธิภาพหรือไม่ในผู้ป่วยที่เคยได้รับยาในรูปแบบอื่น ๆ มาก่อน ซึ่งผลการวิจัยพบว่า ยาในรูปแบบ MMX mesalazine มีประสิทธิภาพในการทำให้โรคสงบด้วยขนาด 4.8 กรัมต่อวัน¹⁴

สำหรับงานวิจัยทางคลินิก phase IV ที่ทำในผู้ป่วยที่ต้องการใช้ยาเพื่อควบคุมไม่ให้อาการกำเริบพบว่า MMX mesalazine ขนาด 2.4 กรัมต่อวันมีประสิทธิภาพในการทำให้โรคสงบและไม่มีอาการกำเริบ โดยผลการศึกษาลึก คือ ร้อยละของผู้ที่ไม่มีการกำเริบของอาการ (% recurrence free) ใน 6 และ 12 เดือน ซึ่งพบว่า อยู่ที่ประมาณร้อยละ 70 และ 60 ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบว่า ผู้ป่วยมี sigmoidoscopy score (ผลคะแนนจากการส่องกล้องเพื่อติดตามการเปลี่ยนแปลงของลำไส้ใหญ่บริเวณที่เกิดพยาธิสภาพ) ที่ดีขึ้นอีกด้วย การศึกษานี้ยังพบด้วยว่า ผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือในการใช้ MMX mesalazine เกิดการกำเริบของอาการน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ค่อยให้ความร่วมมือในการใช้ยา รวมทั้งยังมีข้อมูล que แสดงให้เห็นข้อมูลด้านความปลอดภัยจากการใช้ยาอีกด้วย ซึ่งการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ส่วนมากไม่แตกต่างจากการใช้ยาในรูปแบบอื่น ๆ และบางอาการไม่สัมพันธ์กับตัวยาสำคัญ เช่น การเกิด sinusitis เป็นต้น¹⁵

ขนาดยาและข้อบ่งใช้ของ MMX mesalazine

MMX mesalazine เป็นยาเม็ดขนาด 1.2 กรัม ได้รับการอนุมัติให้ใช้ในประเทศไทยด้วย 2 ข้อบ่งใช้ คือ 1) ใช้เห็นยวนำให้ผู้ป่วย ulcerative colitis อยู่ในภาวะสงบ (induction therapy) ด้วยขนาดยา 2.4 - 4.8 กรัมต่อวัน (2 - 4 เม็ดต่อวัน) และ 2)

ใช้เพื่อควบคุมไม่ให้อาการกำเริบ (maintenance therapy) ด้วยขนาดยา 2.4 กรัมต่อวัน (2 เม็ดต่อวัน) ซึ่งการที่ผู้ป่วยรับประทาน MMX mesalazine ด้วยจำนวนเม็ดที่น้อยกว่ายาในรูปแบบ pH dependence และ time dependence ซึ่งมักมีปริมาณตัวยา mesalazine ในเม็ดยาน้อยกว่า อาจถือเป็นจุดเด่นของยาชนิดนี้ เนื่องจากน่าจะเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย จนทำให้โอกาสประสบความสำเร็จในการรักษาสูงขึ้น ทั้งนี้การที่ MMX mesalazine มีการปลดปล่อยตัวยาอย่างช้า ๆ ทำให้สามารถรับประทานยาได้เพียงวันละครั้งเดียว

สรุป

MMX mesalazine คือ การใช้เทคโนโลยีในการผลิตยาเม็ด mesalazine ด้วย multi-matrix system ร่วมกับการเคลือบเม็ดยาดังสารควบคุมการปลดปล่อยตัวยาในสภาวะที่เหมาะสม ทำให้ตัวยาสำคัญออกฤทธิ์ได้ ณ ตำแหน่งที่เกิดพยาธิสภาพ พร้อมกับปลดปล่อยตัวยาอย่างช้า ๆ และรักษาพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นได้อย่างครอบคลุมมากขึ้น ยามีประสิทธิภาพดี ทั้งในการเหนี่ยวนำให้ผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะสงบของโรคและใช้เพื่อควบคุมไม่ให้อาการของโรคกลับมากำเริบได้ โดยขนาดยาที่ใช้ขึ้นอยู่กับข้อบ่งใช้ ซึ่งการที่ MMX mesalazine สามารถบรรจุตัวยาสำคัญได้ในปริมาณมาก เมื่อร่วมกับการที่ยามีการปลดปล่อยช้า ๆ จึงทำให้บริหารยาดaily ครั้งได้ ซึ่งจุดเด่นนี้อาจเป็นการช่วยเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย นอกจากนี้ยังพบว่า MMX mesalazine มีข้อมูลความปลอดภัยไม่แตกต่างจากการใช้ยาในรูปแบบอื่น ๆ อีกด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Dignass A, Eliakim R, Magro F. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2012;6: 965–90.
2. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, *et al*. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19 Suppl A:5A-36A.
3. Ulcerative Colitis. Available from <https://www.medthority.com/ibd/ulcerative-colitis/#tab-1>
4. Rogler G, Biedermann L, Scharl M. New insights into the pathophysiology of inflammatory bowel disease: microbiota, epigenetics and common signalling pathways. *Swiss Med Wkly*. 2018 Mar 22;148:w14599.
5. Marchioni BR, Kane S. Current approaches to the management of new-onset ulcerative colitis. *Clin Exp Gastroenterol*. 2014;7:111-32.
6. van de Meeberg MM, Schultheiss JPD, Oldenburg B, Fidder HH, Huitema ADR. Does the 5-aminosalicylate concentration correlate with the efficacy of oral 5-aminosalicylate and predict response in patients with inflammatory bowel disease? A systematic review. *Digestion*. 2020;101:245-61.

7. Lichtenstein GR, Kamm MA. Review article: 5-aminosalicylate formulations for the treatment of ulcerative colitis--methods of comparing release rates and delivery of 5-aminosalicylate to the colonic mucosa. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28:663-73.
8. Baker DE. MMX mesalamine. *Rev Gastroenterol Disord.* 2006;6:146-52.
9. Abinusawa A, Tenjarla S. Release of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) from mesalamine formulations at various pH levels. *Adv Ther.* 2015;32:477-84.
10. Brunner M, Assandri R, Kletter K, *et al.* Gastrointestinal transit and 5-ASA release from a new mesalazine extended-release formulation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:395-402.
11. Hawthorne AB. A Review of Multimatrix System (MMX) Mesalazine in the Management of Ulcerative Colitis. *Clin Medi Ther.* 2009;1;1423-36.
12. Olaisen M, Spigset O, Flatberg A, *et al.* Mucosal 5-aminosalicylic acid concentration, drug formulation and mucosal microbiome in patients with quiescent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49:1301-13.
13. Prantera C, Viscido A, Biancone L, Francavilla A, Giglio L, Campieri M. A new oral delivery system for 5-ASA: preliminary clinical findings for MMx. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:421-7.
14. Lichtenstein GR, Kamm MA, Sandborn WJ, Lyne A, Joseph RE. MMX mesalazine for the induction of remission of mild-to-moderately active ulcerative colitis: efficacy and tolerability in specific patient subpopulations. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:1094-102.
15. Kane S, Katz S, Jamal MM, *et al.* Strategies in maintenance for patients receiving long-term therapy (SIMPLE): a study of MMX mesalamine for the long-term maintenance of quiescent ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:1026-33.