

1. Midalgan warm® en Midalgan extra warm® en buikpijn

Inleiding

Bijwerkingencentrum Lareb heeft vanaf mei 2015 negenentwintig meldingen ontvangen van vermoede bijwerkingen na het gebruik van de warmtesmeermiddelen Midalgan warm® en Midalgan extra warm®. Deze producten vallen onder het Warenwet besluit. Een warmtesmeermiddel maakt de huid rood en warm. Het wordt gebruikt bij spierpijn, zoals pijn in de onderrug (spit) of de nek (stijve nek). De samenstelling van beide producten verschilt in de hoeveelheid actieve bestanddelen methylnicotinaat en glycolsalicylaat, Tabel 1.

Tabel 1: samenstelling producten [1]

Samenstelling Midalgan warm® per gram	Samenstelling Midalgan extra warm® per gram
10 mg methylnicotinaat	15 mg methylnicotinaat
100 mg glycolmonosalicylaat	50 mg glycolsalicylaal
Hulpstoffen	Hulpstoffen

Meldingen

Van 3 juli 2015 tot 17 december 2016 ontving Lareb 15 meldingen van buikpijnklachten. Deze betreffen 11 vrouwen en 4 mannen in de leeftijd van 12 tot 45 jaar. Opvallend bij al deze meldingen is dat het smeersel niet op de huid in de buikregio aangebracht was en de korte latentietijd; bij alle meldingen traden de klachten binnen 5 minuten op, met 1 uitzondering van 15 minuten. De gemelde hersteltijden varieerden van enkele minuten tot 2 uur. Meerdere consumenten hebben ook bij een eerder gebruik een vergelijkbare reactie ervaren. In geen van de meldingen wordt een onderliggende ziekte of het gebruik van co-medicatie vermeld.

Tabel 2: Overzicht meldingen ontvangen over Midalgan warm® en Midalgan extra warm®

Patiënt, ID Geslacht Leeftijd Melder	Preparaat Indicatie	Gemelde bijwerking	Latentietijd, Actie Uitkomst
A, 200708	Midalgan extra warm®	buikpijn	1 minuut
M, 31-40 jaar Consument	Spierstijfheid		Gestopt Hersteld
B, 200935	Midalgan extra warm®	buikklachten	1 minuut
V, 21-30 jaar Consument	Spierstijfheid		Dosering niet veranderd Hersteld
C, 201770	Midalgan extra warm®	buikpijn	5 minuten
V, 21-30 jaar Consument	Kramp in benen		Gestopt, Hersteld
D, 206858	Midalgan®	buikpijn	2 minuten
V, ?			Gestopt,

Consument	Nekstijfheid		Hersteld
E, 213859	Midalgan®	buikpijn /spierspasmen	5 minuten
V, 31-40 jaar	Spierpijn		Gestopt
Consument			Hersteld
F, 216257	Midalgan extra warm®	buikpijn/ buikkrampen	2 minuten
V, 41-50 jaar	Kou, spierpijn		n.v.t.
Consument			Hersteld
G, 218278	Midalgan warm®	buikpijn	15 minuten
V, 21-30 jaar	Spierpijn		Dosering niet veranderd
Consument			Hersteld
H, 221453	Midalgan extra warm®	buikpijn	2 minuten
M, 21-30 jaar	Spierpijn	benauwdheid	Gestopt
Consument		hartkloppingen roodheid branderig gevoel huid	Hersteld
I, 222784	Midalgan warm®	buikpijn	Minuut
M, 21-30 jaar	Spierpijn		n.v.t.
Consument			Hersteld
J, 223993	Midalgan warm®	buikpijn	5 minuten
V, 21-30 jaar	Spierpijn		n.v.t.
Consument			Hersteld
K, 224853	Midalgan warm®	buikpijn	2 minuten
V, 41-50 jaar	Spierstijfheid	benauwdheid	Gestopt
Consument	propyfenazon/paracetamol/coffeïne Hoofdpijn		Hersteld
L, 225279	Midalgan®	buikpijn	2 minuten
V, 21-30 jaar	Rugpijn	roodheid branderig gevoel huid	Gestopt
Consument			Hersteld
M, 226265	Midalgan®	buikpijn	5 minuten
V, 11-20 jaar	Nekpijn	benauwdheid	Gestopt

Consument		Hersteld	
N, 229665	Midalgan extra warm®	buikpijn	3 minuten
M, 11-20 jaar		rood gezicht	Gestopt
Consument		stijve lippen	Hersteld
		moeilijk ademen	
		misselijk	
O, 231555	Midalgan extra warm®	buikpijn	3 minute
V, 31-40 jaar		benauwdheid	Gestopt
Consument			Hersteld

A: Midalgan® crème was gebruikt op de nek en schouders, na verwijderen van het smeersel met water en zeep trok de buikpijn weg. Co-medicatie: methyfenidaat

B: De consument gebruikte Midalgan extra warm® in de nek, kreeg onmiddellijk buikpijn die na een paar minuten weer verdween.

C: Deze vrouw ervaarde buikpijn na het aanbrengen van Midalgan® alleen tijdens haar zwangerschap. Bij het gebruik buiten de zwangerschap kreeg ze er geen last van. Het maakte niet uit waar op het lichaam ze het smeerde, binnen 5 minuten kreeg zij extreme krampen boven in de buik rond de maagstreek. Dit heeft ze ook tijdens haar eerdere zwangerschap gehad (positieve rechallenge).

D: De consument kreeg na ieder gebruik van Midalgan® een aantal minuten last van buikkramp, terwijl zij voor het smeren nergens last van had. De kramp zakte na 5 minuten weer vanzelf weg.

E: De klacht werd beschreven als een weënachtige kramp in de buik en kramp in de rug. Midalgan® was aangebracht op de rug. De duur van de bijwerking was 15-30 minuten.

F: De buikkrampen begonnen ongeveer 1 tot 2 minuut na het insmeren van Midalgan extra warm®. De consument en zijn dochter hebben het een paar keer uitgeprobeerd en beiden hebben heftige maagkrampen ervaren die ongeveer 3 tot 5 minuten aanhielden. De melder had het middel eerder gebruikt zonder vergelijkbare reactie.

G: De klacht bestond uit hevige pijn/kramp in buik/maagstreek. Bij een eerder gebruik had zij zelfde hevige pijn in de buik. De pijn zat niet direct in de omgeving van waar het product gesmeerd was.

H: De consument ervaart hartkloppingen, rood, brandend gevoel, niet kunnen ademen, buikkrampen.

I: Direct na aanbrengen van de Midalgan warmte crème® treden heftige buikkrampen op, 4 avonden op rij.

J: Buikpijn

K: Klachten bestonden uit benauwdheid en buikpijn. Bij eerder gebruik was er geen vergelijkbare reactie. Consument was extreem benauwd. Bij liggen was het erger. Na lang douchen en op blijven zakte het af na ongeveer 2 uur. Er was ook een pijnstillertje gebruikt.

L: Klachten bestonden uit roodheid, pijn en brandend gevoel in de huid, daarna volgden buikkrampen.

M: Meisje van 11-20 jaar kreeg na gebruik van Midalgan® voor een verrekke nek twee maal last van enorme buikpijn en benauwdheid, waardoor ze in paniek raakte. Na het verwijderen van de Midalgan® met een washandje met water verdwenen de klachten heel snel.

N: Deze jongen, 11-20 jaar, heeft Midalgan extra warm® aangebracht op de nek en boven op de rug, na het nemen van een warm bad. Binnen 3 minuten kreeg hij stevige buikpijn, rood gezicht, stijve

lippen, en werd misselijk. Het restant van de crème was afgewassen. Hij werd via de huisartsenpost verwezen naar de eerste hulp. Zover bekend, is hij niet medicamenteus behandeld.

O: Deze vrouw kreeg pijn onder in de maagstreek. De pijn was zo erg dat ze niet kon bewegen. Kort daarna werd ze benauwd. Na het douchen namen de klachten langzaam weer af.

Farmacologisch mechanisme

In Midalgan warm® en Midalgan extra warm® zitten 2 farmacologisch actieve bestanddelen: methylnicotinaat en glycolsalicylaat. Na de penetratie in de huid vindt hydrolyse van de bestanddelen plaats waarna het farmacologisch effect optreedt (lokaal en mogelijk ook systemisch).

Methylnicotinaat

De penetratiesnelheid van methylnicotinaat door de huid hangt af van verschillende factoren. Uit een onderzoek blijkt dat de mensen met een gevoelige huid een hogere Area Under the Curve (AUC) hebben waardoor het effect van methylnicotinaat significant hoger is dan bij de mensen met een "normale" huid. Er wordt geschat dat 14% van de bevolking een gevoelige huid heeft [2,3].

Na het aanbrengen van methylnicotinaat op het huid komt nicotinezuur vrij dat induceert het vrijkomen van arachidonzuur uit de Langerhanscellen in de dermis. Arachidonzuur wordt vervolgens omgezet in de prostaglandinen PGE2 en PGD2. Hierdoor ontstaat een vaatverwijding in de huid [4]. Het vrijkomen van prostaglandinen is bij mensen met een gevoelige huid verhoogd [2,3]. De vrijgekomen prostaglandinen en niet de concentratie van methylnicotinaat zijn bepalend voor de mate van de doorbloeding [5]. Door het bloedvatenverwijdend effect wordt methylnicotinaat snel in de huid verspreid en vervolgens opgenomen in de systemische circulatie [6].

Het is onduidelijk in hoeverre de prostaglandinen via deze route een systemisch effect kunnen opwekken. Theoretisch kunnen de actieve prostaglandinen onder andere bronchoconstrictie, spiercontractie van de gladde spieren in de gastro-intestinale tract en uteruscontracties veroorzaken [7,8].

Naast directe effecten worden door prostaglandinen ook neuronale functies gemoduleerd en spelen prostaglandinen een belangrijke rol in de pijnbeleving. Het prostaglandin PGE2 sensibiliseert perifere pijnreceptoren (nociceptoren) en veroorzaakt daardoor de lokale (pijn)overgevoeligheid en ook een overgevoeligheid in aangrenzende weefsels (hyperalgesie) [7,9]. Ook kan door het PGE2 het endogene opioïde pijncontrolemechanisme geremd worden [10].

Glycolsalicylaat

Het ontstekingsremmende glycolsalicylaat wordt na de penetratie in de huid door esterases eerst gehydrolyseerd tot salicylzuur. Penetratie van hydrofiele stoffen, zoals glycolsalicylaat, wordt vergroot door de huidhydratatie [11]. De lokale werking treedt op door de directe aanwezigheid en cumulatie van salicylzuur in de huid/spier. Het systemisch effect is afhankelijk van de plasmaconcentratie. De concentratie van de glycolsalicylaat is in de huid circa 30 maal hoger dan in het plasma. De maximale dermale concentratie van glycolsalicylaat wordt bereikt binnen 60-90 minuten na toediening en de steady-state concentratie na 2 uur. De uitscheiding van glycolsalicylaat is afhankelijk van veel factoren, onder andere door de doorbloeding van de huid. Bij een verhoogde doorbloeding wordt salicylaat sneller afgevoerd. Een studie van Morra et al. naar het chemisch verwante methylsalicylaat laat zien dat de absorptie ratio van lokaal toegepaste methylsalicylaat een drie maal hogere penetratie in de huid heeft bij herhaalde toediening, fysieke activiteit of warmte en is afhankelijk van de applicatieplaats. De beschikbaarheid en uitscheiding zijn hoger bij het aanbrengen op de buik dan bij het smeren op even grote oppervlakte op de armen of benen [12].

Discussie en conclusie

Lareb ontving 15 meldingen van buikpijn en buikkrampen van Midalgan (extra warm)®. Dit effect wordt niet vermeld in de bijsluiter. Alle melders beschrijven een hevig krampende buikpijn. De buikpijn

verdwijnt in alle gevallen vrij snel spontaan zonder restverschijnselen. Er zijn meerdere positieve re-challenges gerapporteerd.

Voor het onderliggend mechanisme van deze snel intredende en heftige abdominale klachten zijn een aantal hypothesen. Theoretisch zou het kunnen dat er een herverdeling plaatsvindt van bloed naar de plek waar de crème is aangebracht door een vasodilaterend effect. Echter dit is onwaarschijnlijk aangezien de meldingen overwegend jonge mensen betreffen zonder vermelde cardiovasculaire belasting. Theoretisch zou er ook sprake kunnen zijn van intestinaal angio-oedeem waarbij koliekachtige buikpijn kan optreden. Hierbij kan ook misselijkheid, braken en een dag nadien ook diarree optreden [13]. Deze verschijnselen worden echter niet in de meldingen aangegeven.

Wellicht dat de buikpijnklaarten daarom passen bij een door prostaglandinen getriggerde reactie door een kortdurend versterkte darmmotiliteit en/of (uterus)krampen. Ook een effect van prostaglandinen op de pijnmodulatie kan niet uitgesloten worden. In de literatuur wordt zowel een hypersensitiviteitseffect op de pijnprikkels als een remmend effect op de endo-geen pijncontrolemechanisme beschreven [7,9,10].

Het snel optreden van de buikpijn na toediening, korte duur van de klacht, gevolgd door een spontaan herstel is ondersteunend voor een prostaglandinen gemedieerde reactie. Door het vasodilaterend effect stimuleren de prostaglandinen hun eigen opname en distributie met een snel intredend effect. De aanwezigheid van glycolsalicylaat met prostaglandinen remmend effect zou het snelle herstel kunnen verklaren. Mogelijk lopen mensen met een gevoelige huid een groter risico op dit systemisch effect omdat bij hun huiddoorlatendheid en productie van prostaglandinen verhoogd is.

Hoewel het mechanisme voor buikpijn na het aanbrengen van Midalgan (extra warm[®]) crème nog niet helemaal uitgekristalliseerd is, adviseert Lareb om deze mogelijke bijwerking in de productbijsluiting op te nemen.

Bronnen

1. Bijsluiting Midalgan warm[®] en Midalgan extra warm[®] via <http://zelfzorg.nl/midalgan-warm>, geraadpleegd 30-11-2016
2. Issachar N, Gall Y, Borrel MT, Poelman MC: Correlation between percutaneous penetration of methyl nicotinate and sensitive skin, using laser Doppler imaging, Contact Dermatitis. 1998 Oct;39(4):182-6
3. Berardesca E, Cespa M, Farinelli N, Rabbiosi G, Maibach H: In vivo transcutaneous penetration of nicotines and sensitive skin, Contact Dermatitis, 1991:35-38
4. Benyo Z, Gille A, Bennett CL, Clausen BE, Offermanns S: Nicotinic Acid-Induced Flushing Is Mediated by Activation of Epidermal Langerhans Cells, Molecular Pharmacology, Vol. 70, No. 6
5. Wilkin JK, Fortner G, Reinhardt LA, Flowers OV, Kilpatrick SJ, Streeter WC: Prostaglandins and nicotine-provoked increase in cutaneous blood flow, Clin Pharmacol. Ther, September 1985
6. Guy RH, Maibach HI: Rapid Radial Transport of Methyl Nicotinate in the Dermis, Arch Dermatol Res (1982) 273:91-95
7. Mukarami M., Kudo I, Recent advances in molecular biology and physiology of the prostaglandin E2-biosynthetic pathway, Progress in Lipid Research 43 (2004) 3-35
8. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK: Pharmacology Fifth edition p. 231-243
9. Kawabata A.: Prostaglandin E2 and Pain-An update, Biol. Pharm. Bull. 34(8) 1170-1173 (2011), received January 20, 2011
10. Taiwo YO, Levine JD: Prostaglandins Inhibit Endogenous Pain Control Mechanisms by Blocking Transmission at Spinal Noradrenergic Synapses, The Journal of Neuroscience. April 1988. 8 (4): 1346-1349
11. Wuster DE, Kramer SF: Investigation of some factors influencing percutaneous absorption, J Pharm Sci 1961 Apr; 50:288-293., Dermatologic, Cosmetic, and Cosmetic Development, Article first published online: 16 SEP 2006
12. Cross SE, Anderson C, Roberts MS: Topical penetration of commercial salicylate esters and salts using human isolated skin and clinical microdialysis studies, Br J Clin Pharmacol 1998; 46: 29±35
13. LoCascio EJ, Mahler SA, Arnold TC: Intestinal Angioedema Misdiagnosed as Recurrent Episodes of Gastroenteritis, West J Emerg Med v.11(4);2010 sep