



Tyrothricin zur Behandlung von Erkrankungen im Mund- und Rachenraum

Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht
26. Januar 2021

Hintergrund

- Antrag auf Unterstellung unter die Verschreibungspflicht für Tyrothricin zur Behandlung von Erkrankungen im Mund- und Rachenraum
- Antragsteller ist nicht Zulassungsinhaber für tyrothricinhaltige Arzneimittel, aber Zulassungsinhaber für andere apothekenpflichtige oder freiverkäufliche Arzneimittel in diesem Indikationsgebiet:



- Bevölkerung soll lt. Antrag „vor den Folgen der unkontrollierten Antibiotika-Einnahme und der Anwendung eines in den meisten Fällen zur Behandlung von Halsschmerzen nicht erforderlichen Arzneimittels“ geschützt werden

Wirkstoff, pharmakologische Wirkung und Nebenwirkungen

- Tyrothricin – Polypeptid-Antibiotikum aus 80 % Tyrocidinen und 20 % Gramicidinen
- Wirksamkeit gegenüber Gram-positiven Keimen (insbesondere Streptokokken/Staphylokokken) beruht auf Schädigung der Zytoplasmamembran und Störung des Energiestoffwechsels der Bakterien
- Einsatz ausschließlich als Lokalthapeutikum
 - Keine Resorption bei Anwendung im Mund- und Rachenraum
 - Bei parenteraler Anwendung erhebliche toxische Potenz
- Nebenwirkungen
 - Fachinformationen: Überempfindlichkeitsreaktionen
 - EudraVigilance: wenige gemeldete Nebenwirkungen für Deutschland – im Wesentlichen:
 - gastrointestinale Beschwerden (Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen)
 - lokale Reaktionen (Schwellung von Lippen, Zunge und im Mundbereich)
 - systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (Pruritus, Hautauschlag und -rötung)

Indikation, Zulassungsstatus und Verkaufsabgrenzung in Deutschland

- 8 Mund-Rachentherapeutika zugelassen, alles Kombinationsarzneimittel
- Hinsichtlich Zusammensetzung resultieren zwei unterschiedliche Präparate:
 - Tyrothricin 0,5 mg/Benzalkoniumchlorid 1,0 mg/Benzocain 1,5 mg (Dorithricin Halstabletten®)
 - Tyrothricin 4 mg/Cetrimoniumbromid 2 mg/Lidocain 1 mg (Lemocin gegen Halsschmerzen®)
- Indikation ist die symptomatische Behandlung von Entzündungen im Mund- und Rachenraum/ Halsschmerzen
- Tyrothricin ist nicht in Anlage 1 der AMVV aufgeführt – entsprechende Arzneimittel sind apothekenpflichtig
- Weiterhin: 3 Dermatika (Monopräparate) zugelassen
 - ebenfalls apothekenpflichtig; nicht Gegenstand des Antrages

Stellungnahmen der derzeitigen Zulassungsinhaber

- Derzeitige Zulassungsinhaber wurden mit Verweis auf die publizierte Tagesordnung informiert und ihnen wurde die Möglichkeit zur Stellungnahme eingeräumt
 - Antragsteller ist nicht Zulassungsinhaber für vom Antrag betroffene Arzneimittel
- Firmeneigene Stellungnahmen und ein (gleichlautendes) Gutachten zu der vom Antragsteller vorgelegten Publikation von Wesgate *et al.* 2020 wurden eingereicht
- Sehen keine Notwendigkeit einer Verschreibungspflicht für tyrothricinhaltige Mund-Rachentherapeutika und kein Risiko hinsichtlich möglicher Resistenz- und/oder Kreuzresistenzentwicklungen

Diskussion I

- **Vielzahl von Mund- und Rachentherapeutika** mit verschiedenen Wirkstoffen zugelassen – deren **Einsatz wird in der Literatur insgesamt eher kritisch bewertet**
 - Infektionen überwiegend durch Viren ausgelöst – Anwendung lokal wirkender Antiseptika/ Antibiotika wird in Frage gestellt
 - Infektionen in Mund und Rachen ganz überwiegenden selbstlimitierend
 - unspezifische Maßnahmen wie ausreichendes Trinken, Gurgeln mit Salzwasser/Tee oder Lutschen nichtmedizinischer Bonbons sollten zur Linderung der Symptomatik im Vordergrund stehen

Diskussion II

Entwicklung von Resistenzen und Kreuzresistenzen ist wesentlicher Aspekt der Antragsbegründung – Studie von Wesgate et al. 2020:

- Resistenzentwicklung:
 - Wachstum von Gram-negative Erregern wurde beobachtet – hier ist aber nicht von einer Wirksamkeit auszugehen
 - untersuchte Erreger haben für die Indikation der Mund-Rachentherapeutika als auch für die dermatologischen Indikationen von Tyrothricin keine entsprechende klinische Relevanz
 - Keine systemische Anwendung von Tyrothricin – sich ggf. entwickelnde Resistenzen hätten daher nur eine eingeschränkte klinische Bedeutung

Diskussion III

- Kreuzresistenzen:
 - klinische Resistenz gegenüber Cefpodoxim, Amoxicillin-Clavulansäure und Cefotaxim mit in-use Konzentration von Tyrothricin für *K. pneumonia* beschrieben
 - Daten waren abhängig vom gewählten Medium
 - Übertragbarkeit der verwendeten EUCAST Grenzwerte auf lokale Konzentrationen wurde nicht diskutiert
 - Autoren: weitere Studien notwendig, um Aussage unter Berücksichtigung des Verdünnungseffektes nach Einnahme eines Rachentherapeutikums machen zu können
- **In Literatur, Standardwerken und Fachinformationen ansonsten keine Hinweise auf Kreuzresistenzen**

Fazit

- Publikation von Wesgate et al. ist in ihrer Aussagekraft eingeschränkt und nicht geeignet, eine Unterstellung unter die Verschreibungspflicht für Tyrothricin als Mund-Rachentherapeutikum zu begründen
 - Frage der Angemessenheit des Einsatzes eines Lokalantibiotikums bei Halsschmerzen ist nicht durch Verschreibungspflicht zu klären
 - nach heutigem Stand liegen keine ausreichenden Daten vor, die ein Sicherheitsrisiko für Patienten bei Verfügbarkeit der entsprechenden Arzneimittel im OTC-Bereich belegen
- Eine Unterstellung unter die Verschreibungspflicht von Tyrothricin zur Behandlung von Erkrankungen im Mund- und Rachenraum wird nicht empfohlen

Positionsformulierung

Vom Antragsteller vorgeschlagene Positionsformulierung:

„Tyrothricin

- zur oralen Anwendung mit und ohne Zusatz weiterer arzneilich wirksamer Bestandteile zur Behandlung im Mund- und Rachenraum“