I

(Rättsakter vilkas publicering är obligatorisk)

RÅDETS FÖRORDNING (EG) nr 2821/98

av den 17 december 1998

om ändring, vad avser återkallande av tillstånd för vissa antibiotika, av direktiv 70/524/EEG om fodertillsatser

EUROPEISKA UNIONENS RÅD HAR ANTAGIT DENNA FÖRORDNING

med beaktande av Fördraget om upprättandet av Europeiska gemenskapen,

med beaktande av 1994 års anslutningsakt, särskilt artikel 151 jämförd med avdelning VII.E.4 i bilaga XV i denna,

med beaktande av rådets direktiv 70/524/EEG av den 23 november 1970 om fodertillsatser [1], särskilt artikel 11.3 i detta,

med beaktande av kommissionens förslag, och

av följande skäl:

(1) Konungariket Sverige tilläts enligt bestämmelserna i bilaga XV till anslutningsakten att bibehålla den nationella lagstiftning som gällde före anslutningen fram till och med den 31 december 1998 när det gäller förbud mot användning av fodertillsatser tillhörande gruppen antibiotika i djurfoder. Sverige lämnade den 2 februari 1998 in en ansökan om att få anpassa lagstiftningen tillsammans med detaljerad vetenskaplig motivering gällande följande antibiotika: avilamycin, zinkbacitracin, flavofosfolipol, ardacin och avoparcin, spiramycin, tylosinfosfat och virginiamycin. Kommissionen måste fatta beslut före den 31 december 1998 beträffande den ansökan om anpassning som Sverige lämnat.

(2) Enligt artikel 11 i direktiv 70/524/EEG får en medlemsstat tillfälligt förbjuda användningen av någon av de fodertillsatser som omfattas av direktivet om det på goda grunder till följd av nya uppgifter eller en ny bedömning som har gjorts av befintliga uppgifter sedan bestämmelserna i fråga antogs, kan fastställas att denna tillsats utgör en fara för människors och djurs hälsa eller för miljön.

(3) Republiken Finland förbjöd, efter att det undantag som man fick beviljat genom anslutningsakten hade löpt ut, användningen av tylosinfosfat och spiramycin i djurfoder på sitt territorium från och med den 1 januari 1998 på grundval av en detaljerad motivering som överlämnades den 12 mars 1997 enligt skyldigheterna i anslutningsakten.

(4) Konungariket Danmark förbjöd den 15 januari 1998 användningen av virginiamycin i djurfoder på sitt territorium. Den detaljerade motiveringen till besluten överlämnades till övriga medlemsstater den 13 mars 1998 och den 1 april 1998 till kommissionen.

(5) Enligt artikel 3 a e i direktiv 70/524/EEG kan ett ämne inte tillåtas om det på allvarliga grunder beträffande människors och djurs hälsa måste förbehållas medicinsk eller veterinärmedicinsk användning.

(6) Tillståndet för användning av avoparcin tillhörande gruppen glykopeptider drogs in den 30 januari 1997 [2] som en skyddsåtgärd. Kommissionen skulle se över detta förbud före den 31 december 1998 på grundval av resultat från olika undersökningar om resistensutveckling genom antibiotikaanvändningen, särskilt glykopeptider, liksom på grundval av resultat från det övervakningsprogram för antibiotikaresistens hos djur som fått antibiotika vilket i första hand skall genomföras av de personer som ansvarar för att sätta de aktuella fodertillsatserna i omlopp. Eftersom några nya uppgifter hittills inte lämnats till kommissionen är en översyn av förbudet inte motiverad.

[1] EGT L 270, 14.12.1970, s. 1. Direktivet senast ändrat genom kommissionens direktiv 98/19/EG (EGT L 96, 28.3.1998, s. 39).

[2] Kommissionens direktiv 97/6/EG av den 30 januari 1997 om ändring av rådets direktiv 70/524/EEG om fodertillsatser (EGT L 35, 5.2.1997, s. 11).

(7) Det beslöts av försiktighetsskäl den 12 januari 1998 ([1]) att inte förlänga tillståndet för en annan glykopeptid, ardacin, så länge inte resultaten från den forskning som fortfarande bedrivs om avoparcin föreligger.

(8) Kommissionen har rådfrågat Vetenskapliga kommittén för djurfoder (SCAN) om tylosinfosfat och spiramycin borde förbehållas veterinärmedicinsk användning på grund av allvarliga skäl beträffande människors och djurs hälsa. Efter en genomgång av den finländska motiveringen för att förbjuda dessa makrolider som tillsatser konstaterar kommittén i ett yttrande från den 5 februari 1998 att de inlämnade uppgifterna inte ger tillräckliga bevis för att användningen av makrolider som fodertillsats innebär en betydande risk för människors och djurs hälsa och eftersom tillräckliga uppgifter från försök om epidemiologi och spridning av bakterier som är resistenta mot makrolider saknas, finns det ingen anledning att förbjuda dessa substanser som tillsatser.

(9) Vetenskapliga kommittén för djurfoder medger emellertid att en mer omfattande användning av makrolider som fodertillsatser på lång sikt i högre utsträckning kommer att bidra till det totala selektionstrycket på resistenta bakterier än om makroliderna endast användes för veterinärterapi. Kommittén medger också att sannolikheten för att resistenta enterokocker eller resistens av typen *erm* skulle överföras från djur till människor är större ju större förekomsten av resistenta enterokocker är hos djuren. Vetenskapliga kommittén för djurfoder anser att möjligheten att en ökning av den resistenta poolen av gener hos djur skulle innebära en verklig risk för människor varken har bevisats eller uteslutits men att man enligt den skulle kunna förvänta sig att den verkliga risken kommer att påvisas.

(10) Vetenskapliga kommittén för djurfoder noterar dessutom att enterokocker, isolerade från svin som är resistenta mot tylosin nästan alla samtidigt är resistenta mot erytromycin, ett antibiotikum inom makrolidgruppen som är viktigt inom humanmedicinen särskilt vid behandling av luftvägsinfektioner. Kommittén konstaterar att även om korsresistensen mot linkosamider och streptograminer inte har testats i Finland finns resistensen mot makrolider hos enterokockerna enligt litteraturen ofta eller huvudsakligen kodad i olika *erm*-gener som också ger resistens mot linkosamider och streptogramin B. Man står här inför ett kliniskt problem inom humanmedicinen om det hos de enterokocker som är resistenta mot makrolider också finns en betydande resistens mot streptogramin B. Två linkosamider används kliniskt inom humanmedicinen nämligen linkomycin och klindamycin. Två streptograminer är kliniskt viktiga inom humanmedicinen som en sista utväg vid behandling av enterokocker som är resistenta mot vancomycin, nämligen pristinamycin och kombinationen dalfopristin/quinupristin.

(11) Vetenskapliga kommittén för djurfoder noterar också att vissa försök med råttor har visat att resistens mot erytromycin kan överföras i den levande organismen från enterokocker till andra bakterier. Å andra sidan påpekar kommittén att resistenta enterokocker hos djur skulle kunna leva i människor under en kortare eller längre period eller överföra sina resistensgener mot makrolider till den mänskliga bakteriefloran, särskilt till mänskliga bakterier såsom stafylokocker eller grupp A-streptokocker vilket skulle bli ett kliniskt problem inom humanmedicinen, antingen direkt efter intagande eller genom utbyte av gener i miljön, men att man inte kan bedöma hur frekventa dessa överföringar skulle kunna vara.

(12) Med hänsyn till dessa olika faktorer bedömer kommissionen, å sin sida, dem som tillräckliga för att motivera ett förbud. Man bör inte riskera att effektiviteten av humanläkemedel, såsom bl.a. erytromycin och eventuellt linkomycin, klindamycin, pristinamycin och den nya kombinationen dalfopristin/quinupristin som troligen kommer att tillåtas som humanläkemedel inom kort, minskar på grund av selektionen av korsresistens som orsakats av användningen av tylosinfosfat och spiramycin.

(13) Dessutom används spiramycin inom humanmedicinen och de resistenser som selekterats fram genom användning av spiramycin som tillsats ökar poolen av resistensgener mot spiramycin vilka skulle kunna överföras från djur till människor och på så sätt minska spiramycinets effektivitet inom humanmedicinen.

(14) Kommissionen har rådfrågat Vetenskapliga kommittén för djurfoder om de streptogramin-resistenta *E. faecium* och stafylokocker som har selekterats fram genom användningen av virginiamycin som tillväxtbefrämjande medel utgjorde en omedelbar risk för folkhälsan eller om de skulle kunna göra det i framtiden om streptograminer skulle komma att tilldelas en väsentlig roll för behandling av allvarliga sjukdomar hos människan.

(15) Efter en genomgång av motiveringen konstaterar kommittén i sitt yttrande av den 10 juli 1998 att användningen av virginiamycin som tillväxtbefrämjande medel inte utgör en omedelbar risk för folkhälsan i Danmark eftersom Danmark inte har tagit

([1]) Kommissionens direktiv 97/72/EG av den 15 december 1997 om ändring av rådets direktiv 70/524/EEG om fodertillsatser (EGT L 351, 23.12.1997, s. 55).

fram några nya rön som visar att resistensen mot streptogramin kan överföras från mikroorganismer hos djur till mikroorganismer i matsmältningskanalen hos människan och på så sätt äventyra användningen av humanläkemedel i framtiden. Kommittén betonar att det i nuläget i Danmark inte är nödvändigt att använda streptograminer eftersom de behandlingsmetoder som finns för enterokock- och stafylokockinfektioner fortfarande är effektiva.

(16) Vetenskapliga kommittén för djurfoder medger att en pool av resistensgener hos djur kan innebära en risk för människan. I motsats till kommissionen anser kommittén att en fullständig bedömning av riskerna inte kan göras förrän det föreligger uppgifter framför allt om i vilken utsträckning överföring av antimikrobiell resistens siker från djur.

(17) Vetenskapliga kommittén för djurfoder är dessutom oroad över utvecklingen av resistens mot vancomycin bland enterokockerna och metillicin-resistenta stammar av *Staphylococcus aureus* vilka allt oftare är orsaken till nosokomiala infektioner särskilt i Förenta staterna och i södra Europa. Detta kan göra det nödvändigt att använda streptograminer som sista utväg för att bekämpa de bakterier som blivit resistenta mot andra antibiotika.

(18) Vetenskapliga kommittén för djurfoder konstaterar i sitt yttrande att enterokocker och stafylokocker isolerade från höns och svin som är resistenta mot virginiamycin alla har en korsresistens mot pristinamycin, som används inom humanmedicinen, eller mot kombinationen dalfopristin/quinupristin, som troligen kommer att tillåtas som humanläkemedel inom kort.

(19) Vetenskapliga kommittén för djurfoder påpekar också att överföringen av genen *sat A* som ger resistens mot virginiamycin äger rum utanför den levande organismen mellan syngena stammar av *Enterococcus faecium.* Virginiamycinresistenta *E. faecium* har hittats i 22 % av livsmedel som kommer från svin och i 54 % av livsmedel som kommer från fjäderfä. Genetiska faktorer som ger resistens mot virginiamycin finns i den mänskliga populationen utan att man känner till deras frekvens. Två virginiamycin- och pristinamycinresistenta stammar av *E. faecium*, den ena isolerad från en holländsk jordbrukare och den andra från hans fjäderfäbesättning, har samma genetiska fingeravtryck, och även om ett enstaka fall inte innebär att man kan dra några generella slutsatser av något som skulle kunna vara ett exempel på en överföring av resistenta enterokocker från djur till människa, ger det dock kommissionen en indikation som kan komma att bekräftas av ytterligare fall i framtiden.

(20) Enligt Vetenskapliga kommittén för djurfoder lämnade Danmark i augusti 1998 in nya viktiga uppgifter som ger belägg för en överföring i den levande organismen av genen *sat A* i en plasmid mellan syngena stammar av *E. faecium* i det gastrointestinala systemet vid försök på råttor.

(21) Under dessa omständigheter bedömer kommissionen att man inte bör riskera att effektiviteten minskar av humanläkemedel som pristinamycin och den nya kombinationen dalfopristin/quinupristin som kommer att tillåtas som humanläkemedel inom kort på grund av en selektion av korsresistenser orsakade av användningen av virginiamycin.

(22) Zinkbacitracin som tillhör gruppen cykliska polypeptider används också inom humanmedicinen särskilt vid lokal behandling av infektioner på hud och slemhinnor. I olika publikationer påvisas att zinkbacitracin eventuellt också skulle kunna användas för behandling av vancomycinresistenta enterokocker vilka utgör ett kliniskt problem inom humansjukvården. De resistenser som selekterats genom användningen av zinkbacitracin som tillsats ökar ofrånkomligen poolen av resistensgener mot zinkbacitracin. Faktum är att andelen *Enterococcus faecium* som är resistenta mot zinkbacitracin är högre hos kycklingar som har fått zinkbacitracin än hos kycklingar som inte fått detta. Dessa resistenser skulle kunna överföras från djur till människor och minska zinkbacitracinets effektivitet när det används som humanläkemedel. Man bör slå vakt om zinkbacitracinets effektivitet inom humanmedicinen.

(23) Enligt slutsatserna från Världshälsoorganisationens konferens i Berlin i oktober 1997, från Europeiska unionens Ekonomiska och sociala kommitté, från Internationella byrån för epizootiska sjukdomar och från konferensen om det mikrobiella hotet i Köpenhamn i september 1998 bör antibiotikaresistens hädanefter anses som ett betydande och komplext problem av internationella dimensioner. I enlighet med de rekommendationer som gavs vid dessa konferenser är det önskvärt att införa ett generellt övervakningssystem för antimikrobiell resistens som beror på användning av antibiotika. De resistensfenomen som uppträder på sjukhusen, men också hos befolkningen, bör dessutom bromsas.

(24) Det kommer att dröja innan läkemedel som tillhör de nya klasserna av antibiotika tillåts. Det är därför av yttersta vikt att skydda effektiviteten hos de humanläkemedel som fortfarande hjälper.

(25) Ett av många sätt att nå detta mål särskilt beträffande humanläkemedel är att inte öka poolen av resistensgener hos djur, särskilt när dessa resistenser skulle kunna överföras till människor och sålunda minska humanläkemedels effektivitet. Talrika vetenskapliga belägg finns för att en sådan överföring äger rum, inte bara för organismer som orsakar zoonoser utan också för den normala bakteriefloran.

(26) Ett sätt att motverka detta fenomen, som har sitt ursprung i att antibiotika inom djuruppfödningen administreras som veterinärläkemedel eller som tillsats, är att inte längre tillåta att antibiotika, som tillåts som humanläkemedel eller som är kända för att ge selektion av korsresistens mot antibiotika som används inom humanmedicinen, används som tillsatser eftersom det finns grundläggande skäl för att dessa ämnen bör förbehållas humanmedicinen.

(27) Att återkalla tillståndet för antibiotika zinkbacitracin, spiramycin, virginiamycin och tylosinfosfat bör betraktas som ett skydd för den mänskliga hälsan.

(28) På grundval av den aktuella kunskapen inom vetenskap och teknik verkar det dock inte som om de uppgifter som Konungariket Sverige lämnat in motiverar att tillstånden återkallas för antibiotikasubstanserna natrium-monensin och natrium-salinomycin som tillhör jonoforfamiljen, eftersom ingen jonofor idag används inom veterinär- eller humanmedicinen och eftersom dessa två substanser, enligt den kunskap man har i dag, inte ger selektion av någon korsresistens mot antibiotika som används inom human- eller veterinärmedicinen.

(29) Förbudet mot följande antibiotika: zinkbacitracin, spiramycin, virginiamycin och tylosinfosfat, bör betraktas som en förebyggande skyddsåtgärd som kan omprövas till följd av resultaten från de undersökningar som kommer att utföras och av etablerade övervakningsprogram.

(30) På grundval av den aktuella kunskapen inom vetenskap och teknik verkar det också som om de uppgifter som Sverige lämnat in inte motiverar ett förbud mot antibiotikasubstansen flavofosfolipol som tillhör fosfoglykopeptider, eftersom ingen substans som tillhör samma familj används inom veterinär- eller humanmedicinen i våra dagar och eftersom flavofosfolipol, enligt den kunskap man har i dag, inte ger selektion av någon korsresistens mot antibiotika som används inom human- eller veterinärmedicinen.

(31) På grundval av den aktuella kunskapen inom vetenskap och teknik verkar det dessutom som om de uppgifter som Sverige lämnat in inte motiverar ett förbud mot antibiotikumet avilamycin, som tillhör familjen ortosomyciner, eftersom ingen substans som tillhör samma familj används inom humanmedicinen i våra dagar. Detta beslut kommer att tas upp på nytt med hänsyn till de kompletterande studier som den ansvarige för avyttringen av avilamycin skall lämna in om resistensmekanismer och resistensutveckling hos vissa mikroorganismer, särskilt *Enterococcus faecium,* liksom om eventuell korsresistens mot everninomycin, som för närvarande utvecklas för att i framtiden tillåtas inom humanmedicinen eller mot andra substanser som används inom humanmedicinen med samma verkningsplats som avilamycin.

(32) Beslutet att även i fortsättningen tillåta natrium-monensin, natrium-salinomycin, flavofosfolipol och avilamycin bör ses över med hänsyn till resultaten från de studier som gjorts av arbetsgruppen för antimikrobiell resistens vilken inrättats av Vetenskapliga styrkommittén.

(33) Konungariket Sverige måste efter den 31 december 1998 i full utsträckning tillämpa gemenskapslagstiftningen för fodertillsatser.

(34) För att göra det möjligt att följa bestämmelserna i den här förordningen är det nödvändigt med en övergångsperiod för de medlemsstater där en eller flera av de tillsatser som avses i artikel 1 för närvarande är tillåtna.

(35) I avsaknad av ett yttrande från Ständiga kommittén för djurfoder har kommissionen enligt förfarandet i artiklarna 23 och 24 i direktiv 70/524/EEG inte kunnat anta de bestämmelser som kommissionen hade för avsikt att lägga fram i frågan.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

Artikel 1

Följande antibiotika i bilaga B till direktiv 70/524/EEG skall utgå:

— Zinkbacitracin

— Spiramycin

— Virginiamycin

— Tylosinfosfat

Artikel 2

Kommissionen skall före den 31 december år 2000 på nytt granska bestämmelserna i den här förordningen på grundval av de resultat som erhållits från

— olika undersökningar om utveckling av resistens genom användning av dessa antibiotika,
och

— övervakningsprogrammet för mikrobiell resistens hos djur som erhållit antibiotika; detta skall i första hand genomföras av dem som ansvarar för att tillsatserna i fråga släpps ut på marknaden.

Artikel 3

Denne förordning träder i kraft samma dag som den offentliggörs i *Europeiska gemenskapernas officiella tidning.*

Den skall tillämpas från och med den 1 januari 1999.

Om en medlemsstat i enlighet med gemenskapslagstiftningen inte förbjudit ett eller flera av de antibiotika som avses i artikel 1 i den här förordningen den dag då denna träder i kraft, skall detta eller dessa antibiotika vara tillåtna i den medlemsstaten fram till den 30 juni 1999.

Denna förordning är till alla delar bindande och direkt tillämplig i alla medlemsstater.

Utfärdad i Bryssel den 17 december 1998.

På rådets vägnar
W. MOLTERER
Ordförande