I

(Veröffentlichungsbedürftige Rechtsakte)

VERORDNUNG (EG) Nr. 2821/98 DES RATES

vom 17. Dezember 1998

zur Änderung — hinsichtlich des Widerrufs der Zulassung bestimmter Antibiotika — der Richtlinie 70/524/EWG über Zusatzstoffe in der Tierernährung

DER RAT DER EUROPÄISCHEN UNION —

gestützt auf den Vertrag zur Gründung der Europäischen Gemeinschaft,

gestützt auf die Beitrittsakte von 1994, insbesondere auf Artikel 151 in Verbindung mit Anhang XV Titel VII Buchstabe E Absatz 4,

gestützt auf die Richtlinie 70/524/EWG des Rates vom 23. November 1970 über Zusatzstoffe in der Tierernährung [1], insbesondere auf Artikel 11 Absatz 3,

auf Vorschlag der Kommission,

in Erwägung nachstehender Gründe:

(1) Das Königreich Schweden wurde gemäß den Bestimmungen des Anhangs XV der Beitrittsakte ermächtigt, hinsichtlich des Verbots der Verwendung von Zusatzstoffen, die der Gruppe der Antibiotika angehören, in der Tierernährung seine vor dem Beitritt geltenden Rechtsvorschriften bis zum 31. Dezember 1998 beizubehalten. Es hat am 2. Februar 1998 mit ausführlichen wissenschaftlichen Begründungen versehene Anpassungsanträge für die Antibiotika Avilamycin, Zink-Bacitracin, Flavophospholipol, Ardacin und Avoparcin, Spiramycin, Tylosinphosphat sowie Virginiamycin eingereicht. Die Kommission muß bis zum 31. Dezember 1998 über die Anpassungsanträge des Königreichs Schweden entscheiden.

(2) Nach Artikel 11 der Richtlinie 70/524/EWG kann ein Mitgliedstaat die Zulassung für die Verwendung eines in der Richtlinie aufgeführten Zusatzstoffes vorläufig aussetzen, wenn er auf der Grundlage einer ausführlichen Begründung infolge neuer Daten oder einer neuen Bewertung der vorliegenden Daten seit der Annahme der entsprechenden Bestimmungen feststellt, daß dieser Zusatzstoff eine Gefahr für die Gesundheit von Mensch oder Tier oder für die Umwelt darstellt.

(3) Die Republik Finnland hat nach Ablauf der ihr mit der Beitrittsakte zugestandenen Abweichung die Verwendung von Tylosinphosphat und Spiramycin in der Tierernährung auf ihrem Hoheitsgebiet ab dem 1. Januar 1998 auf der Grundlage einer ausführlichen Begründung untersagt, die am 12. März 1997 gemäß den ihr aus der Beitrittsakte erwachsenden Verpflichtungen vorgelegt wurde.

(4) Das Königreich Dänemark hat am 15. Januar 1998 die Verwendung von Virginiamycin in der Tierernährung auf seinem Hoheitsgebiet untersagt. Es hat den übrigen Mitgliedstaaten und der Kommission am 13. März 1998 und am 1. April 1998 die ausführliche Begründung seiner Entscheidung mitgeteilt.

(5) Gemäß Artikel 3a Buchstabe e) der Richtlinie 70/524/EWG wird die Zulassung für einen Zusatzstoff nicht erteilt, wenn er aus schwerwiegenden Gründen, die die menschliche oder tierische Gesundheit betreffen, der ärztlichen oder tierärztlichen Anwendung vorbehalten bleiben muß.

(6) Die Zulassung von Avoparcin, das zur Gruppe der Glykopeptide gehört, wurde am 30. Januar 1997 [2] als vorsorgliche Schutzmaßnahme zurückgenommen. Die Kommission mußte dieses Verbot bis zum 31. Dezember 1998 unter Zugrundelegung der Ergebnisse der jeweiligen Untersuchungen auf durch Antibiotika und insbesondere Glykopeptide hervorgerufene Resistenzen sowie der Ergebnisse des Programms zur Überprüfung der Mikrobenresistenzen bei Tieren, denen Antibiotika verabreicht wurden, insbesondere durch diejenigen, die für das Inverkehrbringen der betreffenden Zusatzstoffe verantwortlich sind, überprüfen. Da der Kommission bislang keine neuen Erkenntnisse vorgelegt wurden, ist eine Überprüfung des Verbots nicht gerechtfertigt.

[1] ABl. L 270 vom 14. 12. 1970, S. 1 Richtlinie zuletzt geändert durch die Richtlinie 98/19/EG der Kommission (ABl. L 96 vom 28. 3. 1998, S. 39).

[2] Richtlinie 97/6/EG der Kommission vom 30. Januar 1997 zur Änderung der Richtlinie 70/524/EWG des Rates über Zusatzstoffe in der Tierernährung (ABl. L 35 vom 5. 2. 1997, S. 11).

(7) Außerdem wurde am 12. Januar 1998 ([1]) als Vorbeugungsmaßnahme beschlossen, die Zulassung für ein anderes Glykopeptid, Ardacin, nicht zu verlängern, solange die Ergebnisse der noch durchzuführenden Forschungen betreffend Avoparcin noch nicht vorliegen.

(8) Die Kommission hat den Wissenschaftlichen Futtermittelausschuß zu der Frage konsultiert, ob die Verwendung von Tylosinphosphat und Spiramycin aus schwerwiegenden Gründen, die die menschliche oder tierische Gesundheit betreffen, auf die Veterinärmedizin beschränkt werden sollte. Nach Prüfung der finnischen Begründung für das Verbot dieser Makrolide als Zusatzstoffe erklärte der Ausschuß in seiner Stellungnahme vom 5. Februar 1998, daß die vorgelegten Daten nicht ausreichen, um ein bedeutendes Risiko für die Gesundheit von Mensch und Tier durch die Verwendung dieser Makrolide als Zusatzstoffe in der Tierernährung zu belegen, und daß es mangels ausreichender Forschungsdaten über die Epidemiologie und die Ausbreitung der Bakterienresistenz gegenüber Makroliden keinen Grund für ein Verbot dieser Substanzen als Zusatzstoffe gibt.

(9) Der Wissenschaftliche Futtermittelausschuß erkennt jedoch an, daß die breitere Verwendung von Makroliden als Zusatzstoffe in Futtermitteln langfristig in wesentlich stärkerem Maße zum Gesamtselektionsdruck resistenter Bakterien beitragen wird als die bloße Verwendung von Makroliden in der veterinärmedizinischen Therapie. Der Wissenschaftliche Futtermittelausschuß erkennt außerdem an, daß sich die Wahrscheinlichkeit, daß resistente Enterokokken oder Erm-Resistenzgene vom Tier auf den Menschen übertragen werden, mit zunehmender Prävalenz resistenter Enterokokken bei Tieren erhöht. Der Wissenschaftliche Futtermittelausschuß ist der Auffassung, daß die Möglichkeit, daß eine Vergrößerung des Resistenzreservoirs bei Tieren ein echtes Risiko für den Menschen darstellt, weder bewiesen noch widerlegt wurde, wenngleich man seiner Meinung nach erwarten könnte, daß ein echtes Risiko nachgewiesen werden könnte.

(10) Der Wissenschaftliche Futtermittelausschuß stellt darüber hinaus fest, daß von Schweinen isolierte tylosinresistente Enterokokken fast alle auch gegenüber Erythromycin, einem für die Humanmedizin insbesondere bei der Behandlung von Entzündungen der Atemwege wichtigen Antibiotikum der Makrolidgruppe, resistent sind. Er stellt fest, daß die Kreuzresistenz gegenüber Lincosamiden und Streptograminen von Finnland zwar nicht untersucht wurde, aus der Literatur aber ersichtlich ist, daß die Resistenz gegenüber Makroliden bei Enterokokken oft oder hauptsächlich durch verschiedene Erm-Gene kodiert wird, die ebenfalls Resistenz gegenüber Lincosamiden und Streptogramin B verleihen. Es besteht ein klinisches Problem in der Humanmedizin, wenn die gegenüber Makroliden resistenten Enterokokken die bedeutende Resistenz gegenüber Streptogramin B einschließt. Zwei Lincosamide — Lincomycin und Clindamycin — werden klinisch in der Humanmedizin verwendet. Zwei Streptogramine — Pristinamycin und die Kombination Dalfopristin/Quinupristin — sind von klinischer Bedeutung als letzter Rückgriff in der Humanmedizin bei der Behandlung von gegenüber Vancomycin resistenten Enterokokken.

(11) Der Wissenschaftliche Futtermittelausschuß stellt fest, daß bestimmte Versuche mit Mäusen gezeigt haben, daß eine In-Vivo-Übertragung der Erythromycin-Resistenz von Enterokokken auf andere Bakterien möglich ist. Er stellt fest, daß von Tieren stammende erythromycinresistente Enterokokken den Menschen für längere oder kürzere Zeit besiedeln könnten oder ihre Makrolid-Resistenzgene entweder direkt nach der Einnahme oder durch Genaustausch in der Umwelt auf die Bakterienflora des Menschen übertragen könnten, insbesondere auf menschliche Bakterien wie Staphylokokken oder Streptokokken der Gruppe A, was ein klinisches Problem in der Humanmedizin darstellen würde. Die Häufigkeit dieser Übertragungen kann jedoch nicht geschätzt werden.

(12) In Anbetracht dieser verschiedenen Erkenntnisse ist die Kommission ihrerseits der Auffassung, daß die Erkenntnisse ausreichen, um ein Verbot zu rechtfertigen. Es ist angebracht, kein Risiko dafür einzugehen, daß die Wirksamkeit von Humanarzneimitteln wie insbesondere Erythromycin, eventuell Lincomycin, Clindamycin, Pristinamycin und die neue Kombination Dalfopristin/Quinupristin, die in Kürze als Humanarzneimittel zugelassen werden dürfte, durch die Selektion von Kreuzresistenzen beeinträchtigt wird, die durch Tylosinphosphat und Spiramycin hervorgerufen werden.

(13) Spiramycin wird in der Humanmedizin verwendet, und die durch die Verwendung von Spiramycin als Zusatzstoff selektierten Resistenzen vergrößern das Reservoir der Spiramycinresistenzen, die vom Tier auf den Menschen übertragen werden könnten, und beeinträchtigen so die Wirksamkeit von Spiramycin in der Humanmedizin.

(14) Die Kommission hat den Wissenschaftlichen Futtermittelausschuß zu der Frage konsultiert, ob gegenüber Streptograminen resistente E. faecium und Staphylokokken, die durch die Verwendung von Virginiamycin als Wachstumsförderer selektiert werden, ein unmittelbares Risiko für die öffentliche Gesundheit darstellen oder in der Zukunft darstellen könnten, wenn Streptograminen in der Zukunft eine zentrale Rolle für die Behandlung schwerwiegender Infektionen beim Menschen zukommen würde.

(15) Nach Prüfung der Begründungen stellt der Ausschuß in seiner Stellungnahme vom 10. Juli

([1]) Richtlinie 97/72/EG der Kommission vom 15. Dezember 1997 zur Änderung der Richtlinie 70/524/EWG des Rates über Zusatzstoffe in der Tierernährung (ABl. L 351 vom 23. 12. 1997, S. 55).

1998 fest, daß die Verwendung von Virginiamycin als Wachstumsförderer kein echtes unmittelbares Risiko für die öffentliche Gesundheit in Dänemark darstellt, da Dänemark keine neuen Erkenntnisse vorgelegt hat, die die Übertragung von Streptograminresistenz von Organismen tierischen Ursprungs auf Organismen der menschlichen Darmflora und somit eine Beeinträchtigung der künftigen Verwendung von Humanarzneimitteln belegen würden. Er weist darauf hin, daß in Dänemark zur Zeit keine Notwendigkeit besteht, auf Streptogramine zurückzugreifen, da die Therapeutika zur Behandlung von Enterokokken- und Staphylokokkeninfektionen noch wirksam sind.

(16) Der Wissenschaftliche Futtermittelausschuß räumt ein, daß ein Reservoir von Resistenzgenen bei Tieren ein potentielles Risiko für den Menschen darstellt. Im Gegensatz zur Kommission ist er jedoch der Auffassung, daß eine vollständige Bewertung der Risiken erst vorgenommen werden kann, wenn quantitative Angaben über das Ausmaß der Übertragung von Antibiotikaresistenzen tierischen Ursprungs vorliegen.

(17) Der Wissenschaftliche Futtermittelausschuß ist außerdem besorgt über die Entwicklung der Vancomycinresistenz bei Enterokokken und über methicillinresistente Stämme von Staphylococcus aureus, die insbesondere in den Vereinigten Staaten und in Südeuropa in zunehmendem Maße für Nosokomialinfektionen verantwortlich sind. Dies könnte letztendlich eine Verwendung von Streptograminen erfordern, um diese gegen andere Antibiotika resistent gewordenen Keime zu bekämpfen.

(18) Der Wissenschaftliche Futtermittelausschuß stellt in seiner Stellungnahme fest, daß von Hühnern und Schweinen isolierte virginiamycinresistente Enterokokken und Staphylokokken alle Kreuzresistenz gegenüber dem in der Humanmedizin verwendeten Pristinamycin oder gegenüber der Kombination Dalfopristin/Quinupristin aufweisen, die in Kürze als Humanarzneimittel zugelassen werden dürfte.

(19) Der Wissenschaftliche Futtermittelausschuß weist außerdem darauf hin, daß die Übertragung des Gens sat A, das Resistenz gegenüber Virginiamycin verleiht, in vitro zwischen isogenen Stämmen von Enterococcus faecium stattfindet. Virginiamycinresistente E. faecium wurden in 22 % der von Schweinen stammenden und in 54 % der von Geflügel stammenden Nahrungsmittel festgestellt. Genetische Faktoren, die Resistenz gegenüber Virginiamycin verleihen, gibt es auch beim Menschen, ihre Prävalenz ist jedoch nicht bekannt. Zwei virginiamycin- und pristinamycinresistente Stämme von E. faecium, von denen einer von einem niederländischen Landwirt und der andere von seinem Geflügel isoliert wurde, weisen den gleichen genetischen Fingerabdruck auf. Ein einzelner Fall erlaubt zwar keine Verallgemeinerung dieses möglichen Beispiels für eine Übertragung resistenter Enterokokken vom Tier auf den Menschen, er gibt der Kommission jedoch einen Hinweis, der in Zukunft durch weitere Fälle bestätigt werden könnte.

(20) Dänemark hat im August 1998 nach der Stellungnahme des Wissenschaftlichen Futtermittelausschusses wichtige neue Erkenntnisse vorgelegt, indem es unter Versuchsbedingungen im Magen-Darm-Trakt von Ratten eine In-vivo-Übertragung des auf einem Plasmid befindlichen Gens sat A zwischen isogenen Stämmen von E. faecium gezeigt hat.

(21) Unter diesen Umständen ist die Kommission der Auffassung, daß es angebracht ist, kein Risiko dafür einzugehen, daß die Wirksamkeit von Humanarzneimitteln wie Pristinamycin und der neuen Kombination Dalfopristin/Quinupristin, die in Kürze als Humanarzneimittel zugelassen werden dürfte, durch die Selektion von Kreuzresistenzen beeinträchtigt wird, die durch Virginiamycin hervorgerufen werden.

(22) Das zur Gruppe der zyklischen Polypeptide gehörende Zink-Bacitracin wird ebenfalls in der Humanmedizin vorrangig für die topische Behandlung von Entzündungen der Haut und der Schleimhäute verwendet. Veröffentlichungen zeigen, daß es möglicherweise für die Behandlung von gegenüber Vancomycin resistenten Enterokokken verwendet werden könnte, welche ein klinisches Problem in der Humanmedizin darstellen. Durch die Verwendung von Zink-Bacitracin als Zusatzstoff selektierte Resistenzen vergrößern unvermeidbar das Reservoir der Resistenzen gegenüber Zink-Bacitracin. Der Prozentsatz von gegenüber Zink-Bacitracin resistenten Enterococcus faecium ist höher bei Hühnern, denen Zink-Bacitracin verabreicht wurde, als bei Hühnern, denen es nicht verabreicht wurde. Diese Resistenzen könnten vom Tier auf den Menschen übertragen werden und so die Wirksamkeit des als Humanarzneimittel verwendeten Zink-Bacitracins beeinträchtigen. Es empfiehlt sich also, die Wirksamkeit von Zink-Bacitracin in der Humanmedizin zu erhalten.

(23) Gemäß den Schlußfolgerungen der Konferenz der Weltgesundheitsorganisation vom Oktober 1997 in Berlin, des Wirtschafts- und Sozialausschusses der Europäischen Union, des Internationalen Tierseuchenamts sowie der Konferenz über die Gefahr der Antibiotikaresistenz in Kopenhagen vom September 1998 muß die Antibiotikaresistenz als ernstes und komplexes Problem von internationaler Bedeutung angesehen werden. Im Sinne der Empfehlungen dieser Konferenzen ist ein allgemeines Überwachungssystem der durch die Verwendung von Antibiotika verursachten Antibiotikaresistenzen wünschenswert. Die Entwicklung von Resistenzen in Krankenhäusern, aber auch in der Bevölkerung insgesamt muß darüber hinaus eingedämmt werden.

(24) Neuen Antibiotikagruppen angehörende Arzneimittel sind noch nicht so weit entwickelt, daß sie in naher Zukunft zugelassen werden können. Daher muß die zur Zeit noch bestehende Wirksamkeit von Humanarzneimitteln unbedingt erhalten werden.

(25) Neben anderen Maßnahmen, die insbesondere im Zusammenhang mit der Verwendung von Humanarzneimitteln zu treffen sind, besteht eine Möglichkeit, dieses Ziel zu erreichen, darin, das Reservoir von Resistenzen bei Tieren nicht zu vergrößern, vor allem dann, wenn diese Resistenzen auf den Menschen übertragen werden könnten und so die Wirksamkeit von Humanarzneimitteln beeinträchtigen könnten. Zahlreiche wissenschaftliche Daten belegen, daß eine solche Übertragung nicht nur durch Organismen, die Zooposen verursachen, sondern auch durch Kommensale möglich ist.

(26) Diesem Phänomen, das auf die Verwendung von Antibiotika als Veterinärarzneimittel oder als Futtermittelzusatzstoff in der Tierzucht zurückzuführen ist, kann unter anderem dadurch entgegengewirkt werden, daß Antibiotika, die als Humanarzneimittel zugelassen sind oder die bekanntermaßen eine Kreuzresistenz gegenüber in der Humanmedizin verwendeten Antibiotika selektieren, nicht mehr als Zusatzstoffe zugelassen werden, da sie aus wesentlichen Gründen dem Einsatz in der Humanmedizin vorbehalten bleiben müssen.

(27) Zum Schutz der menschlichen Gesundheit empfiehlt es sich, die Zulassungen der Antibiotika Zink-Bacitracin, Spiramycin, Virginiamycin und Tylosinphosphat zurückzuziehen.

(28) In Anbetracht der gegenwärtigen wissenschaftlichen und technischen Kenntnisse scheinen die vom Königreich Schweden vorgelegten Angaben es jedoch nicht zu rechtfertigen, daß die Zulassungen der Antibiotika Monensin-Na und Salinomycin-Na, die der Gruppe der Ionophore angehören, zurückgezogen werden, da bislang kein Ionophor in der Veterinär- oder Humanmedizin verwendet wird und diese beiden Substanzen nach heutigem Wissensstand keine Kreuzresistenz gegenüber in der Human- oder Veterinärmedizin verwendeten Antibiotika selektieren.

(29) Das Verbot der Antibiotika Zink-Bacitracin, Spiramycin, Virginiamycin und Tylosinphosphat ist als vorsorgliche Schutzmaßnahme anzusehen, die gegebenenfalls unter Berücksichtigung der bis dahin durchgeführten Untersuchungen und des eingeleiteten Überwachungsprogramms zu überprüfen ist.

(30) In Anbetracht der gegenwärtigen wissenschaftlichen und technischen Kenntnisse scheinen die vom Königreich Schweden vorgelegten Angaben es auch nicht zu rechtfertigen, das Antibiotikum Flavophospholipol, das zur Gruppe der Phosphoglykopeptide gehört, zu verbieten, da bislang keine derselben Gruppe angehörende Substanz in der Veterinär- oder Humanmedizin verwendet wird und Flavophospholipol nach heutigem Wissensstand keine Kreuzresistenz gegenüber in der Human- oder Veterinärmedizin verwendeten Antibiotika selektiert.

(31) In Anbetracht der gegenwärtigen wissenschaftlichen und technischen Kenntnisse scheinen die vom Königreich Schweden vorgelegten Angaben es auch nicht zu rechtfertigen, das Antibiotikum Avilamycin, das zur Gruppe der Orthosomycine gehört, zu verbieten, da bislang keine derselben Gruppe angehörende Substanz in der Humanmedizin verwendet wird. Diese Entscheidung wird überprüft werden, wenn die Ergebnisse der ergänzenden Studien vorliegen, die von demjenigen, der für das Inverkehrbringen von Avilamycin verantwortlich ist, über die Resistenzmechanismen, die Resistenzentwicklung bei bestimmten Mikroorganismen, insbesondere Enterococcus faecium, sowie die eventuelle Kreuzresistenz gegenüber Everninomycin, das zur Zeit im Hinblick auf eine künftige Zulassung in der Humanmedizin in der Entwicklung ist, und gegenüber anderen in der Humanmedizin verwendeten Substanzen mit dem gleichen Wirkort wie Avilamycin durchzuführen sind.

(32) Die Aufrechterhaltung der Zulassungen für Monensin-Na, Salinomycin-Na, Flavophospholipol und Avilamycin muß überprüft werden, wenn die Arbeitsergebnisse der vom Wissenschaftlichen Lenkungsausschuß eingesetzten Arbeitsgruppe für Antibiotikaresistenz vorliegen.

(33) Das Königreich Schweden ist verpflichtet, nach dem 31. Dezember 1998 die gemeinschaftlichen Rechtsvorschriften über Zusatzstoffe in Futtermitteln in vollem Umfang anzuwenden.

(34) Es ist eine Übergangszeit zur Anpassung an die Bestimmungen dieser Verordnung in den Mitgliedstaaten erforderlich, in denen einer oder mehrere der in Artikel 1 genannten Zusatzstoffe derzeit zugelassen sind.

(35) Da keine Stellungnahme des Ständigen Futtermittelausschusses vorliegt, konnte die Kommission die einschlägigen Bestimmungen nicht gemäß dem Verfahren der Artikel 23 und 24 der Richtlinie 70/524/EWG erlassen —

HAT FOLGENDE VERORDNUNG ERLASSEN:

Artikel 1

Die Eintragungen folgender Antibiotika in Anhang B der Richtlinie 70/524/EWG werden gestrichen:

— Zink-Bacitracin,
— Spiramycin,
— Virginiamycin,
— Tylosinphosphat.

Artikel 2

Die Kommission überprüft bis zum 31. Dezember 2000 die Bestimmungen dieser Verordnung unter Zugrundelegung der Ergebnisse,

— welche die jeweiligen Untersuchungen der durch die betreffenden Antibiotika in der Tierernährung hervorgerufenen Resistenzen ergeben,

— welche das Programm ergibt, das zur Überprüfung der Mikrobenresistenzen bei Tieren, denen Antibiotika verabreicht worden sind, durchzuführen ist, insbesondere von denen, die für das Inverkehrbringen der betreffenden Zusatzstoffe verantwortlich sind.

Artikel 3

Diese Verordnung tritt am Tag ihrer Veröffentlichung im *Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften* in Kraft.

Sie gilt ab 1. Januar 1999.

Wenn ein Mitgliedstaat zum Zeitpunkt des Inkrafttretens dieser Verordnung nicht ein oder mehrere der in Artikel 1 dieser Verordnung genannten Antibiotika verboten hatte, bleiben dieses oder diese Antibiotika im Einklang mit dem Gemeinschaftsrecht jedoch in diesem Mitgliedstaat bis zum 30. Juni 1999 zugelassen.

Diese Verordnung ist in allen ihren Teilen verbindlich und gilt unmittelbar in jedem Mitgliedstaat.

Geschehen zu Brüssel am 17. Dezember 1998.

Im Namen des Rates

Der Präsident

W. MOLTERER