# I

*(Retsakter hvis offentliggørelse er obligatorisk)*

## RÅDETS FORORDNING (EF) Nr. 2821/98

**af 17. december 1998**

**om ændring af Rådets direktiv 70/524/EØF om tilsætningsstoffer til foderstoffer for så vidt angår inddragelse af godkendelsen af visse antibiotika**

RÅDET FOR DEN EUROPÆISKE UNION HAR —

under henvisning til traktaten om oprettelse af Det Europæiske Fællesskab,

under henvisning til tiltrædelsesakten af 1994, særlig artikel 151, sammenholdt med bilag XV, afsnit VII, litra E, stk. 4, til akten,

under henvisning til Rådets direktiv 70/524/EØF af 23. december 1970 om tilsætningsstoffer til foderstoffer [1], særlig artikel 11, stk. 3,

under henvisning til forslag fra Kommissionen, og

ud fra følgende betragtninger:

(1) Kongeriget Sverige er ifølge bestemmelserne i tiltrædelsesaktens bilag XV bemyndiget til indtil den 31. december 1998 at opretholde den lovgivning, der var gældende inden tiltrædelsen, for så vidt angår forbuddet mod anvendelse af tilsætningsstoffer, der henhører under antibiotika i foder; Sverige indgav den 2. februar 1998 anmodninger om tilpasninger ledsaget af en udførlig videnskabelig begrundelse for følgende antibiotika: avilamycin, zinkbacitracin, flavophospholipol, ardacin og avoparcin, spiramycin, tylosinphosphat og virginiamycin; Kommissionen skal inden den 31. december 1998 træffe en afgørelse om de anmodninger om tilpasning, som Kongeriget Sverige har indgivet;

(2) i henhold til artikel 11 i direktiv 70/524/EØF kan en medlemsstat midlertidigt ophæve tilladelsen til at anvende et af direktivets tilsætningsstoffer, hvis den med støtte i en detaljeret begrundelse på grundlag af nye oplysninger eller af en omvurdering af allerede foreliggende oplysninger, som er fremkommet eller foretaget efter vedtagelsen af de pågældende bestemmelser, fastslår, at dette tilsætningsstof udgør en fare for menneskers eller dyrs sundhed eller for miljøet;

(3) Republikken Finland har efter udløbet af gyldighedsperioden for den undtagelsesbestemmelse, der var fastsat for landet i tiltrædelsesakten, forbudt anvendelsen på sit område af tylosinphosphat og spiramycin i foder fra den 1. januar 1998 med støtte i den detaljerede begrundelse, Finland den 12. marts 1997 havde forelagt i overensstemmelse med landets forpligtelser i medfør af tiltrædelsesakten;

(4) Kongeriget Danmark har den 15. januar 1998 forbudt anvendelsen på sit område af virginiamycin i foder; Danmark har den 13. marts 1998 og den 1. april 1998 fremsendt den detaljerede begrundelse herfor til henholdsvis de øvrige medlemsstater og Kommissionen;

(5) i henhold til artikel 3a, litra e), i direktiv 70/524/EØF gives en tilladelse ikke for et stof, hvis det på grund af alvorlige betænkeligheder med hensyn til menneskers eller dyrs sundhed er forbeholdt humanmedicinsk eller veterinærmedicinsk brug;

(6) tilladelsen for avoparcin, der tilhører glycopeptidgruppen, blev som en forebyggende sikkerhedsforanstaltning trukket tilbage den 30. januar 1997 [2]; Kommissionen bør inden den 31. december 1998 revurdere dette forbud på grundlag af resultaterne af forskellige undersøgelser af udvikling af resistens ved brug af antibiotika, herunder især glycopeptider, og af det program for overvågning af antimikrobiel resistens hos dyr, der har fået antibiotika, som skal gennemføres af de personer, som er ansvarlige for at bringe de pågældende tilsætningsstoffer i omsætning; da Kommissionen ikke hidtil er kommet i besiddelse af nye oplysninger, har en revurdering af forbuddet ikke nogen berettigelse;

[1] EFT L 270 af 14. 12. 1970, s. 1. Direktivet er senest ændret ved Kommissionens direktiv 98/19/EF (EFT L 96 af 28. 3. 1998, s. 39).

[2] Kommissionens direktiv 97/6/EF af 30. januar 1997 om ændring af Rådets direktiv 70/524/EØF om tilsætningsstoffer til foderstoffer (EFT L 35 af 5. 2. 1997, s. 11).

(7) det blev i øvrigt den 12. januar 1998 ([1]) som en sikkerhedsforanstaltning besluttet ikke at forlænge tilladelsen for et andet glycopeptid, ardacin, så længe resultaterne af avoparcinundersøgelserne ikke foreligger;

(8) Kommissionen har hørt Den Videnskabelige Komité for Foder om, hvorvidt der var vægtige grunde vedrørende dyrs og menneskers sundhed til at forbeholde anvendelsen af tylosinphosphat og spiramycin udelukkende for veterinærmedicin; efter en gennemgang af de finske begrundelser for at forbyde disse macrolider som tilsætningsstoffer konstaterer komitéen i en udtalelse den 5. februar 1998, at de fremlagte data ikke giver et tilstrækkeligt bevis for, at anvendelsen af macrolider som tilsætningsstoffer i foder indebærer en signifikant risiko for menneskers og dyrs sundhed, og at der i mangel af forsøgsdata vedrørende epidemiologien og udbredelsen af bakteriel macrolidresistens ikke er grund til at forbyde disse stoffer som tilsætningsstoffer;

(9) Den Videnskabelige Komité for Foder erkender imidlertid, at en større anvendelse af macrolider som tilsætningsstoffer i foder på lang sigt vil bidrage mere signifikant til det samlede selektionspres for resistente bakterier, end hvis macroliderne kun blev anvendt til veterinær behandling; endvidere erkender Den Videnskabelige Komité for Foder, at sandsynligheden for, at resistente enterokokker eller erm-resistensgener overføres fra dyr til mennesker, vil være så meget desto større, som forekomsten af resistente enterokokker vil være høj hos dyr; Den Videnskabelige Komité for Foder mener, at muligheden for, at en forøgelse af den latente resistens hos dyr medfører en reel risiko for mennesker, hverken er bevist eller udelukket, men komitéen mener, at det må forventes, at eksistensen af en sådan risiko vil blive bevist;

(10) Den Videnskabelige Komité for Foder anfører endvidere, at de isolerede enterokokker i tylosinresistente svin næsten alle samtidig er resistente over for erythromycin, der er et antibiotika af macrolidfamilien, som er vigtigt i humanmedicin, bl.a. ved behandlingen af åndedrætsinfektioner; den konstaterer, at selv om krydsresistensen over for lincosamider og streptograminer ikke er afprøvet af Finland, er macrolidresistensen hos enterokokker ifølge litteraturen ofte eller hovedsagelig indkodet af forskellige erm-gener, der således også giver lincosamid- og streptogramin B-resistens; der er her tale om et klinisk problem i humanmedicin, hvis de macrolidresistente enterokokker ligeledes har en betydelig streptogramin B-resistens; to lincosamider anvendes klinisk i humanmedicin, nemlig lincomycin og clindamycin; to streptograminer er klinisk vigtige i humanmedicin i behandlingen som sidste udvej af vancomycinresistente enterokokker, nemlig pristinamycin og kombinationen dalfopristin/quinupristin;

(11) Den Videnskabelige Komité for Foder anfører ligeledes, at visse forsøg på mus har vist, at der in vivo kan overføres erythromycinresistens fra enterokokker til andre bakterier; den anfører endvidere, at erythromycinresistente animalske enterokokker vil kunne danne kolonier i mennesker i en kortere eller længere periode eller overføre deres macrolidresistente gener til menneskers bakterieflora, bl.a. til sådanne bakterier hos mennesker som stafylokokker eller gruppe A-streptokokker, hvilket er et klinisk problem i humanmedicin, enten direkte efter fødeindtagelsen eller ved udveksling af gener i miljøet, men frekvensen af sådanne overførsler kan ikke anslås;

(12) Kommissionen mener, at disse forskellige elementer er tilstrækkelige til at berettige et forbud; det er nødvendigt som følge af den selektion af krydsresistens, der er fremkaldt af tylosinphosphat og spiramycin, at undgå at løbe risikoen for at nedsætte effektiviteten af humanmedicinske lægemidler såsom erythromycin, eventuelt lincomycin, clindamycin, pristinamycin og den nye kombination dalfopristin/quinupristin, der forventes snart at blive godkendt som humanmedicinske lægemidler;

(13) endvidere anvendes spiramycin i humanmedicin, og derfor øger den selekterede resistens gennem anvendelsen af spiramycin som tilsætningsstof den latente spiramycinresistens, som vil kunne overføres fra dyr til mennesker og således mindske effektiviteten af spiramycin i humanmedicin;

(14) Kommissionen har hørt Den Videnskabelige Komité for Foder om, hvorvidt streptograminresistente E. faecium og stafylokokker, som selekteres ved anvendelse af virginiamycin som vækstfremmende middel, udgjorde en umiddelbar risiko for folkesundheden eller i fremtiden ville kunne gøre dette, hvis streptograminerne fremover fik tildelt en fremtrædende rolle i behandlingen af alvorlige infektioner hos mennesker;

(15) efter en gennemgang af begrundelserne konstaterer denne komité i en udtalelse den 10. juli 1998, at anvendelsen af virginiamycin som vækstfremmende middel ikke reelt udgør en umiddelbar risiko for folkesundheden i Danmark, idet

([1]) Kommissionens direktiv 97/72/EF af 15. december 1997 om ændring af Rådets direktiv 70/524/EØF om tilsætningsstoffer (EFT L 351 af 23. 12. 1997, s. 55).

Danmark ikke har fremlagt nye beviser for overførsel af streptograminresistens fra organismer af animalsk oprindelse til organismer i menneskets fordøjelseskanal, hvilket ville skade den fremtidige anvendelse af humanmedicinske lægemidler; komitéen understreger, at det for øjeblikket ikke er nødvendigt at benytte streptograminer i Danmark, fordi de eksisterende terapeutiske midler, der findes til at behandle enterokok- og stafylokokinfektioner, stadig er effektive i dette land;

(16) Den Videnskabelige Komité for Foder erkender, at latente resistente gener i den animalske population udgør en potentiel risiko for mennesker; i modsætning til Kommissionen mener den imidlertid, at der først kan foretages en fuldstændig evaluering af risiciene, når der bl.a. rådes over kvantitative data for overførsel af antimikrobiel resistens hidrørende fra animalske kilder;

(17) Den Videnskabelige Komité for Foder er foruroliget over udviklingen af vancomycinresistens hos enterokokker og methicillinresistente stammer af Staphylococcus aureus, der stadigt hyppigere fører til nosokomielle infektioner, især i De Forenede Stater og i Sydeuropa; dette kunne som sidste udvej føre til anvendelsen af streptograminer for at behandle disse bakterier, der er blevet resistente over for andre antibiotika;

(18) Den Videnskabelige Komité for Foder konstaterer i sin udtalelse, at enterokokker og stafylokokker, der isoleres fra virginia-, mycinresistente kyllinger og svin, alle har en krydsresistens over for pristinamycin, som anvendes i humanmedicin, eller over for kombinationen dalfopristin/quinupristin, der om kort tid godkendes som humanmedicinsk lægemiddel;

(19) Den Videnskabelige Komité for Foder anfører også, at overførslen af sat A-genet, der medfører virginiamycinresistens, finder sted in vitro mellem isogene stammer af Enterococcus faecium; virginiamycinresistente E. faecium er påvist i 22 % af foder fra svin, og i 54 % af foder fra fjerkræ; genetiske faktorer, der fører til virginiamycinresistens, findes i befolkningen, uden at prævalensen dog kendes; to virginiamycinresistente samt pristinamycinresistente stammer af E. faecium, den ene isoleret fra en nederlandsk bonde og den anden fra hans fjerkræ, har samme genetiske fremtoningspræg, og selv om det ikke er muligt at generalisere ud fra et enkelt tilfælde af, hvad der kunne være et eksempel på en enterokokresistent overførsel fra dyr til menneske, giver det imidlertid Kommissionen en indikation, der i fremtiden eventuelt vil kunne bekræftes af andre tilfælde;

(20) Danmark har i august 1998 efter Den Videnskabelige Komité for Foders opfattelse fremlagt en ny betydningsfuld oplysning, idet der under forsøgsbetingelser er påvist en overførsel in vivo i rotters fordøjelseskanal af sat A-genet, som findes på en plasmid, mellem isogene stammer af E. faecium;

(21) Kommissionen mener på denne baggrund, at det som følge af selektionen af krydsresistens forårsaget af virginiamycin er nødvendigt at undgå at løbe risikoen for at nedsætte effektiviteten af humanmedicinske lægemidler som pristinamycin og den nye kombination dalfopristin/quinupristin, der snart bliver godkendt som humanmedicinsk lægemiddel;

(22) zinkbacitracin, som tilhører de cykliske polypeptider, anvendes ligeledes inden for humanmedicin hovedsagelig til udvortes behandling af hud- og slimhindeinfektioner; publiceringer viser, at zinkbacitracin eventuelt kan anvendes til behandling af vancomycinresistente enterokokker, som udgør et klinisk problem i humanmedicin; de resistenser, der selekteres gennem zinkbacitracins anvendelse som tilsætningsstof, øger uundgåeligt den latente zinkbacitracinresistens; procenten af zinkbacitracinresistente Enterococcus faecium er højere i kyllinger, der har fået zinkbacitracin, end i kyllinger der ikke har; disse resistenser vil kunne overføres fra dyr til mennesker og mindske effektiviteten af zinkbacitracin anvendt som humanmedicinsk lægemiddel; effektiviteten af zinkbacitracin inden for humanmedicin bør bevares;

(23) ifølge konklusionerne fra Verdenssundhedsorganisationens konference i Berlin i oktober 1997, fra Den Europæiske Unions Økonomiske og Sociale Udvalg, fra Det Internationale Kontor for Epizootier og fra konferencen i København i september 1998 om den mikrobielle trussel, bør antibiotikaresistens anses for at være et væsentligt og kompliceret problem af international karakter; ifølge henstillingerne fra disse konferencer er det hensigtsmæssigt at indføre et generelt overvågningssystem vedrørende antimikrobiel resistens, som skyldes anvendelsen af antibiotika; i øvrigt bør det forsøges at eliminere resistensfænomenet i hospitalerne samt hos befolkningen;

(24) lægemidler, der tilhører nye grupper af antibiotika, vil ikke være klar til godkendelse i en nær fremtid; det er derfor nødvendigt at bevare effektiviteten af de humanmedicinske lægemidler, der hidtil har været effektive;

(25) et af midlerne til at nå dette mål er blandt mange andre midler, bl.a. vedrørende brugen af humanmedicinske lægemidler, ikke at øge den latente resistens hos dyrene, især når denne resistens kan overføres til mennesker og således nedsætte effektiviteten af de humanmedicinske lægemidler; mange videnskabelige data viser, at en sådan overførsel finder sted, ikke blot for de organismer, der er ansvarlige for zoonoser, men også for kommensale organismer;

(26) et af midlerne til at forhindre et sådant fænomen, der skyldes anvendelsen i husdyropdræt af antibiotika, der benyttes som veterinærmedicinsk lægemiddel eller som tilsætningsstof, er ikke længere som tilsætningsstof at tillade antibiotika, der er godkendt som humanmedicinske lægemidler, eller som er kendt for at selektere krydsresistens over for antibiotika, der anvendes i humanmedicin, idet der er vægtige grunde til at forbeholde disse stoffer for humanmedicin;

(27) for at beskytte menneskers sundhed bør godkendelsen af følgende antibiotika inddrages: zinkbacitracin, spiramycin, virginiamycin og tylosinphosphat;

(28) på baggrund af den videnskabelige og tekniske udvikling tyder det imidlertid på, at de oplysninger, som Kongeriget Sverige har fremlagt, ikke berettiger til, at godkendelserne af antibiotikaene natriummonensin og natriumsalinomycin, der hører til ionophorfamilien, inddrages, idet ingen ionophor hidtil er blevet anvendt i veterinær- eller humanmedicin, og idet disse to stoffer på baggrund af udviklingen ikke selekterer krydsresistens over for antibiotika, der anvendes i veterinær- eller humanmedicin;

(29) forbuddet mod antibiotikaene zinkbacitracin, spiramycin, virginiamycin og tylosinphosphat bør opfattes som en forebyggende sikkerhedsforanstaltning, der vil kunne revideres i lyset af de undersøgelser, som er blevet udført, og af det etablerede overvågningsprogram;

(30) på baggrund af den videnskabelige og tekniske udvikling tyder det også på, at de oplysninger, som Kongeriget Sverige har fremlagt, ikke berettiger til et forbud mod antibiotikummet flavophospholipol, som hører til phosphoglycopeptidfamilien, idet intet stof tilhørende samme familie hidtil er blevet anvendt i veterinær- eller humanmedicin, og idet flavophospholipol på baggrund af udviklingen ikke selekterer krydsresistens over for antibiotika, der anvendes i veterinær- eller humanmedicin;

(31) på baggrund af den videnskabelige og tekniske udvikling tyder det også på, at de oplysninger, som Kongeriget Sverige har fremlagt, ikke berettiger til et forbud mod antibiotikummet avilamycin, som hører til orthosomycinfamilien, idet intet stof tilhørende denne familie hidtil er blevet anvendt i humanmedicin; denne afgørelse vil kunne revideres i lyset af supplerende undersøgelser, som skal fremlægges af den person, der er ansvarlig for at bringe avilamycin i omsætning, vedrørende resistensmekanismerne, udviklingen af resistens hos visse mikroorganismer, bl.a. Enterococcus faecium, samt den eventuelle krydsresistens over for everninomycin, idet disse undersøgelser for øjeblikket er under udvikling med henblik på en kommende godkendelse i humanmedicin, eller over for andre stoffer, der anvendes i humanmedicin, og som har samme virkningssted som avilamycin;

(32) opretholdelsen af godkendelserne af natriummonensin, natriumsalinomycin, flavophospholipol og avilamycin bør revideres på baggrund af resultaterne af arbejdet i den arbejdsgruppe vedrørende antimikrobiel resistens, der er nedsat af den videnskabelige styringskomité;

(33) Kongeriget Sverige skal efter den 31. december 1998 anvende EF-lovgivningen vedrørende tilsætningsstoffer i foder fuldt ud;

(34) for at bestemmelserne i nærværende forordning kan overholdes, er det nødvendigt med en overgangsperiode for de medlemsstater, hvor et eller flere af de i artikel 1 nævnte tilsætningsstoffer er godkendt på nuværende tidspunkt;

(35) da Den Stående Foderstofkomité ikke har afgivet udtalelse, har Kommissionen ikke kunnet vedtage de påtænkte bestemmelser på området efter procedurerne i artikel 23 og 24 i direktiv 70/524/EØF —

UDSTEDT FØLGENDE FORORDNING:

*Artikel 1*

I bilag B til direktiv 70/524/EØF udgår følgende antibiotika:

— zinkbacitracin

— spiramycin

— virginiamycin

— tylosinphosphat.

*Artikel 2*

Kommissionen revurderer før den 31. december 2000 bestemmelserne i denne forordning på grundlag af resultaterne

— af de forskellige undersøgelser af udvikling af resistens ved brug af de pågældende antibiotika,

og

— af det program for overvågning af mikrobiel resistens hos dyr, der har fået antibiotika, som skal gennemføres af de personer, som er ansvarlige for at bringe de pågældende tilsætningsstoffer i omsætning.

*Artikel 3*

Denne forordning træder i kraft på dagen for offentliggørelsen i *De Europæiske Fællesskabers Tidende.*

Den anvendes fra den 1. januar 1999.

Har en medlemsstat imidlertid på det tidspunkt, hvor denne forordning træder i kraft, ikke forbudt et eller flere af de antibiotika, der omhandles i artikel 1 i denne forordning, er det eller disse antibiotika fortsat godkendt i den pågældende medlemsstat indtil den 30. juni 1999.

Denne forordning er bindende i alle enkeltheder og gælder umiddelbart i hver medlemsstat.

Udfærdiget i Bruxelles, den 17. december 1998.

*På Rådets vegne*

W. MOLTERER

*Formand*