

## Information om reversering af resistens.

### Jette E. Kristiansen<sup>1</sup>, Jørn B. Christensen<sup>2</sup> og Oliver Hendricks<sup>3</sup>.

1. Speciallæge, dr.med., seniorforsker Jette E. Kristiansen. Associeret MEMPHYS, Syddansk Universitet, Odense. E-mail, [malth@dadlnet.dk](mailto:malth@dadlnet.dk), 21 29 55 77
2. Lektor, ph.d. Jørn B. Christensen. Kemisk Institut, Københavns Universitet. E-mail, [jbc@gmail.dk](mailto:jbc@gmail.dk), 20 81 27 71.
3. Klinisk Lektor, overlæge ph.d. Oliver Hendricks. Kong Christian X's Gighospital Gråsten, IRS, Syddansk Universitet, Odense. E-mail, [ohendricks@dadlnet.dk](mailto:ohendricks@dadlnet.dk), 41 57 68 95.

Non-antibiotika i behandlingen af infektionssygdomme forårsaget af følsomme og resistente mikroorganismer hos mennesker og dyr.

Mange lægemidler, udviklet til behandlingen af ikke-infektiose sygdomme, har en uventet antimikrobiel effekt in vitro og in vivo. Disse forbindelser kaldes non-antibiotika (1-4). Udviklingen af de kemoterapeutiske stoffer er tæt forbundet med den videnskabelige videreudvikling af de industrielle farvestoffer i slutningen af 1900-tallet (2-5). Kemoterapeutiske lægemidler med en kemisk tricyklisk kerne er blevet anvendt som vigtige strukturer i moderne psykoterapeutiske midler f.eks. phenothiaziner og de dertil hørende thioxanthen (Fig.1) Disse lægemidler har deres kemiske oprindelse i de blå farvestoffer, f.eks. methylenblåt (5). Methylenblåt har antimikrobiel virkning (2-5), og det er grunden til den indbyggede antimikrobielle aktivitet i flertallet af disse moderne psykofarmakologiske midler. Moderne neurotrope lægemidler er non-antibiotika og virkningen på både centralnervesystemet og den antimikrobielle virkning af de samme lægemidler kaldes en narkobiotisk aktivitet.

På grund af den foruroligende udvikling af resistens hos eukaryote-(kræft) og prokaryote (mikroorganismer) celledsystemer mod de "klassiske" kemoterapeutika/antibiotika, er det igen blevet værd at kigge efter antimikrobielle aktiviteter i moderne psykofarmaka, deres derivater og metabolitter (2-5), der er udviklet ud fra de blå farvestoffer. Den kemiske kerne og deres farmakologi er allerede velkendte. Non-antibioticum-phenothiazin gruppen: promazin, chlorpromazin, perphenazin og racematet clopenthixol i thioxanthen-gruppen er indbyrdes tæt forbundne i deres antibakterielle spektrum og antimikrobielle virkninger. Erythromycin findes at være det antibiotikum, der er tættest relateret til denne gruppe (6, 7). De "nye" antimikrobielle muligheder i de moderne psykofarmaka skyldes oversete stereo-kemiske muligheder i de samme lægemidler. Disse racemiske lægemidler kan være chirale (f.eks. i phenothiaziner), eller har cis (Z) og trans (E) stereokemiske muligheder (f.eks. i thioxanthen) (2, 7-10) og en af de stereo-isomere former kan have den udprægede antipsykotiske aktivitet (11-12). Vi har undersøgt disse muligheder i phenothiazinerne og i lignende kemiske forbindelser på følsomme og også på de mest

klinisk resistente mikroorganismer, hvor vi ikke har nogen behandlingsmuligheder i dag (1,2-5,17-20). Disse undersøgte lægemidler i phenothiazingruppen har mulighed for at hæmme efflux i både eukaryote og prokaryote celledsystemer uafhængig af deres virkning på centralnervesystemet og i øvrigt også uafhængig af deres antimikrobielle aktivitet (18-20). De moderne non-antibiotika kan bruges som "hjælpeforbindelser/HelperCompounds" sammen med klassiske antibiotika/kemoterapeutika til at hæmme udviklingen af resistens, være synergistiske og overvinder resistensen i alvorlige intracellulære infektioner både in vitro og in vivo (1,7-10,13-25). Disse særlige "Helpercompounds" eller "chemosensitizers" kan anvendes i kombination med "klassiske" antimikrobielle midler for at sænke den nødvendige antibiotiske dosis i behandlingen af resistente infektioner hos både mennesker og i dyr. Tabel 1, MRSA (8,9,10,15,20) og Tabel 2, (6,7).

Teorien har allerede vist sig at være klinisk nyttig til behandling af de i humanmedicinen hyppige recidiverende pyelonephritter (23), multiresistent malaria (3,4), XMDR TB (24) og i mastitisbehandlingen hos kvæg (25).

Det er nu muligt at bruge denne specielle synergi til at ophæve antibiotikaresistensen både in vitro og in vivo ved at kombinere phenothiaziner og lignende stoffer (f.eks. thioxanthen) sammen med "klassiske" kemoterapeutika /antibiotika. Ved at udnytte de stereokemiske muligheder i kendte lægemidler (1,7-10,13-15,17-19) og undersøge den dynamiske og synergistiske kobling mellem antibiotika og "hjælpe-forbindelser" bliver det muligt at forbedre behandlingen af alvorlige infektionssygdomme forårsaget af antibiotikafølsomme og antibiotikaresistente mikroorganismer hos både mennesker og dyr (26).

Med andre ord så er den antibiotikaresistens katastrofe, der er blevet beskrevet i de senere år, ikke nødvendigvis umulig at overvinde, således som det allerede er vist med Thioridazin, der indeholder 50 % JEK 47 (9,24).

#### Referencer:

1. Kristiansen JE. Antimikrobiel aktivitet af Non-antibiotika. ASM NEWS. 1991; 57:135-139.
2. Kristiansen JE. Farvestoffer, antipsykotika og antimikrobiel aktivitet. Fragmenter af en udvikling med særlig henvisning til påvirkning af Paul Ehrlich. Dan Med Bull.1989; 36 (2): 178-185.
3. Ohlow MJ, Moosmann B. Foundation anmeldelse: Phenothiaziner: De syv liv,af farmakologiens første grundstruktur. Drug Discov Today. 2011; 16 (3-4):119-131.
4. SchirmerRH, Adler H, PickhardtM, Mandelkow E. "Lad os ikke glemme dig-methylenblåt ..." NeurobiolAging. 2011; 32 (12):2325.e7-16.
5. Wainwright M, Amaral L, Kristiansen JE.Udviklingen af antimykobakterielle agents ud fra non-antibiotika. Open Journal of Pharmacology. 2012; 2-1:1-11.
6. Kristiansen JE, Mortensen I, Thomsen VF, Bentzon Weis M. Forholdet mellem nogle antibiotika og udvalgte non-antibiotika i henhold til deres antibakterielle spektrum. Poster

nr.36. 1. International konference om antimikrobielle aktiviteter af non-antibiotika. København, Danmark. Fra 27. til 29. Maj, 1990.

7. Williams JD. Selektiv toksicitet og overensstemmende farmakodynamik med antibiotika og andre lægemidler. *J. Antimicrob Chemother (JAC)*. 1995; 35 (6), 721-737.

8. Hendricks O, Christensen JB, Kristiansen JE. Antibakterielle Eigenschaft der Phenothiazine. Eine Behandlungsoption für die Zukunft? *Chemotherapie J*. 2004;13 (5):203-205.

9. Hendricks Oliver. Antimikrobielle virkninger af udvalgte non-antibiotika på følsomhed og invasion af Gram-positive bakterier. Ph.d. Syddansk Universitet, Odense, Danmark, 2007.

10. Kristiansen JE. "Chlorpromazin: Non-antibiotika med antimikrobiel aktivitet. New Insight in Managing Resistance? *Curr Opin in Invest Drugs*, 1993; 2, 587-591.

11. Petersen PV, Nielsen IM, Pedersen V, Jørgensen A, Lassen N, Thioxanthener. In: Usdin E, Forrest I. eds. *Psykoteraapeutiske Drugs*. New York: Marcel Dekker, 1977; 827-867.

12. Svendsen CN, Froimowitz M, Hrbek C, Campbell A, Kula N, Baldessarini RJ, Cohen BM, Babb S, Teicher MH, Bird ED. Receptoraffinitet, neurokemi og adfærdsmæssige karakteristika af thioridazinenatiomere: Evidens for forskellig stereoselectivitet på D1 og D2-receptorer i rottehjerne. *Neuropharmacology*, 1988; 27, 11, 1117-1124.

13. Kristiansen JE og Amaral L. Den potentielle styring af resistente infektioner med Non-antibiotika. *J. Antimicrob Chemotherapy (JAC)*. 1997; 40 (3):319-327. Review. Pubmed Gratis artikel.

14. Hendricks O, Molnar A, Butterworth TS, Butaye P, Kolmos Hans Jørn, Christensen JB, Kristiansen, JE. Invitro aktivitet af phenothiazinderivater på *Enterococcus faecalis* og *Enterococcus faecium*. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 2005; 96 (1), 33-36.

15. Kristiansen JE, Hendricks O, Delvin T, Butterworth TS, Aagaard L, Christensen JB, Flores VC, Keyzer H. Tilbageførsel af resistens hos mikroorganismer ved hjælp af non-antibiotika. *J Antimicrob Chemotherapy (JAC)*. 2007; 59 (6), 1271-1279.

16. Dasgupta A, Mukherjee S, Chaki S, Dastidar SG, Hendricks O, Christensen, JB, Kristiansen JE, Amaral L. 'Thioridazin beskytter mus fra en virulent infektion med *Salmonella enterica* serovar Typhimurium 74'. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2010; 35 (2), 174-176.

17. Kristiansen JE, Vergmann B. Den antibakterielle virkning af udvalgte phenothiaziner og thioxanthener overfor langsomt voksende mycobakterier. *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavia Afsnit B-Mikrobiologi*. 1986; 94, 393-398.

18. Kristiansen JE. Forsøg til at illustrere virkningen af chlorpromazin på permeabiliteten

af den bakterielle cellevæg. *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica* Afsnit B-Microbiology, 1979; 87 (5),317-319.

19. Kristiansen JE (Indsendt til KU i september 1988): Den antimikrobielle aktivitet af Psykoterapeutiske farmaka og deres stereo-isomere analoger. Accepteret februar 1990 som Dr. Science, MD. afhandling ved Københavns Universitet, Danmark. *Dan Med Bull* 1990; 37(2):165-182.

20. Kaatz GW, Moudgal VV, Seo SM, Kristiansen JE. Phenothiaziner og thioxanthen hævmer multifarmakologisk effluxpumpeaktivitet i *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.*2003; 47 (2),719-724.

21. Kristiansen JE, Sebbesen O, Frimodt-Møller N, Aes-Jørgensen T ,Hvidberg EF. "Synergi mellem en non-neuroleptisk thioxanthen stereo-isomer og penicillin in vivo. *Acta Pathologica Microbiologica et Immunologica Scandinavica.*1988;96,12,1079-1084.

22. Heller CS,Sevag MG. Forebyggelse af fremkomsten af lægemiddelresistens i bakterier med acridiner, phenothiaziner og dibenzocycloheptenes. *Applied Microbiology.* 1966; 14, 879-885.

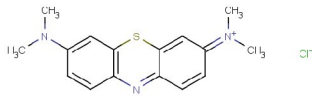
23. Molnar J, Haszoni I, Bodrogi T ,Martonyi E,Turi S. "Synergistisk effekt af promethazin med gentamycin i hyppigt tilbagevendende pyelonefritis" *International Urologi og Neurologi.* 1990;22 (5), 405-411.

24. Abbate E, Vescovo M, Natiello M, Cufre M, Carcia A, Gonzalez Montaner P, Ambroggi M, Ritacco V, van Soelingen D. Vellykket alternativ behandling af ekstensiv resistent tuberkulose i Argentina med en kombination af linezolid, moxifloxacin og thioridazin.*JAntimicrob Chemother.(JAC).*2012; 67 (2), 473-477.

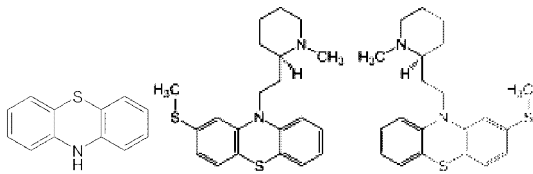
25. Yousaf M, Muhammad G, Khan MZ, Rahman SU. Virkning af infusion af non-antibiotiske antibakterielle midler alene og i kombination med cephadrin på mælkeydende Bøfler med klinisk mastitis. *Pakistan Veterinary Journal.* 2010; 30(1):39-43.

26. Veje TC, Willatzen M, Hendricks O, Pages JM, Kristiansen J. Population Dynamics tilgang til studiet af synergistisk kobling mellem antibiotika og "HelperCompounds".*Computational Molecular Bioscience.* 2012; 2,1,1-6.

Figur 1.



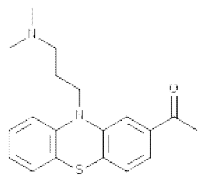
Methylenblåt med phenothiazinkerne.



Phenothiazinkerne.

Thioridazine + and Thioridazine - (JEK47) ( 8,9,14 ).

Stereokemisk mulighed Thioridazine + and Thioridazine - (JEK47).



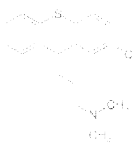
Acepromazine

Er uden stereokemisk mulighed men er meget antimikrobiel virksomt.

Thioxanthenes med stereokemiske muligheder.



Thioxanthenkerne



ChlorprothixeneCis (Z) (19)

Clopenitholcis (Z) and Clopenithol trans (E), Racemate Clopenithol( 6 ).

**Tabel 1.**

**Reversering af oxacillinresistens  
i *Staphylococcus aureus* (MRSA)**

<b>MIC oxacillin:</b>	<b>&gt; 256 µg/ ml</b>
<b>MIC Thioridazin (-)</b>	<b>32 µg/ ml</b>
<b>MIC oxacillin ved Thio(-) = 8 µg/ ml</b>	<b>1- 4 µg/ ml</b>
<b>MIC Thioridazin (R)</b>	<b>32 µg/ ml</b>
<b>MIC oxacillin ved Thio(R) = 8 µg/ ml</b>	<b>1- 4 µg/ ml</b>

Hendricks, Christensen & Kristiansen 2003

**Tabel 2.**

**Reversering af Erythromycin resistens  
i *Streptococcus pyogenes*.**

MIC Erythromycin	24 µg/ml
MIC Thioridazin (-), (+), (R)	16 µg/ml
<b>MIC Erytromycin</b>	
<b>Combined with 8 µg/ml Thioridazin (-)</b>	<b>1 µg/ml</b>

*Hendricks, Christensen & Kristiansen 2003*

