

Molekulare Mechanismen der Nephrotoxizität von Aminoglykosiden

Stephan Bartels*, Ralf Stahlmann

Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin (*Student im Masterstudiengang Toxikologie 2011)

Gentamicin ist ein weitverbreitetes Aminoglykosid-Antibiotikum, das vor allem bei Infektionen mit gramnegativen Bakterien angewandt wird. Neben Gentamicin sind heute Tobramycin und Amikacin die am häufigsten verordneten Antibiotika dieser Gruppe. Sie binden an die 30S-Untereinheit der bakteriellen Ribosomen und hemmen die Proteinbiosynthese.

Limitierend für den Einsatz der Aminoglykosid-Antibiotika sind die potenziell schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen, die vor allem bei längerer Therapiedauer auftreten können. Relativ häufig sind nephrotoxische Reaktionen bei etwa 10 bis 20 % der Behandlungen mit Gentamicin. Weiterhin sind als unerwünschte Wirkungen Ototoxizität (Schädigung des Innenohres) und allergische Reaktionen beschrieben.^{1,2}

In einem aktuellen Übersichtsartikel werden die molekularbiologischen Aspekte der Nephrotoxizität des Gentamicins umfassend dargestellt.¹

Megalin und Cubulin (endocytic receptor complex)-vermittelte Nephrotoxizität

Der *endocytic receptor complex*, welcher aus Megalin (LRP2) und Cubulin (*intrinsic factor-cobalamin receptor*) besteht, ist u.a. in den proximalen Tubuluszellen lokalisiert. Physiologisch transportiert der Komplex Proteine und organische Kationen in die Zelle. Auch Gentamicin gelangt durch den Komplex in die proximalen Tubuluszellen und akkumuliert in den Lysosomen. Es gelangt dann in den Golgi-Apparat und ins endoplasmatische Retikulum. In den Lysosomen verursacht Gentamicin eine Destabilisierung der Membran, es kommt zu Veränderungen im Lipidstoffwechsel und zur Phospholipidose. Dies führt zu einer Belastung des endoplasmatischen Retikulums und bei hohen Konzentrationen zu einer Destabilisierung der endosomalen Membranen, damit wird das Gentamicin ins Cytosol freigesetzt.

Es findet dann eine Interaktion mit den Mitochondrien statt, wobei der mitochondriale Weg der Apoptose induziert wird. Zusätzlich werden lysosomale Cathepsine aktiviert, welche abhängig von ihrer Konzentration ebenfalls Apoptose induzieren, oder sogar durch eine massive Proteolyse zu einer Nekrose der Tubuluszellen führen können.

Weitere direkte nephrotoxische Effekte von Gentamicin

Gentamicin inhibiert eine Reihe von membranständigen Transportern, unter anderem die Na-K-ATPase. Ebenso sind eine verstärkte Bildung radikaler Sauerstoff-Spezies und eine Verminderung des PPAR- α -Levels (*peroxisome proliferator-activated receptor alpha*) nachgewiesen. Dies, sowie die Interaktion von Gentamicin mit den Mitochondrien führt zu einer Abnahme des ATP-Spiegels und kann dadurch eine Nekrose der Tubuluszellen auslösen. Außerdem stimuliert Gentamicin extrazelluläre Calcium-sensitive Rezeptoren (CaSR). Die Aktivierung der CaSR ist ebenfalls mit einem tubulären Zelltod assoziiert. Der Mechanismus ist allerdings nicht hinreichend geklärt, da die CaSR auch auf vielen extra-renalen Zellen exprimiert sind (u.a. in Knochen, Gehirn und Kolon), auf die Gentamicin nicht zytotoxisch wirkt.

Indirekte nephrotoxische Effekte von Gentamicin

Gentamicin kann ebenso indirekt zytotoxisch auf die Niere wirken. Durch tubuläre Zellnekrosen kommt es zu inflammatorischen Prozessen, welche die Niere zusätzlich schädigen können. Des Weiteren führt Gentamicin zur Ausschüttung von vasokonstriktiv und pro-inflammatorisch wirkenden Zytokinen (z.B. TNF- α) und zu einer verstärkten Bildung radikaler Stickstoffspezies durch Induktion der iNOS. Zudem kann es auch direkt den renalen Blutfluss reduzieren und dadurch Hypoxien und eine verminderte ATP-Produktion verursachen.

Fazit

Die Nephrotoxizität von Gentamicin wird multifaktoriell verursacht. Sie ist hauptsächlich verantwortlich für den limitierten Einsatz der Aminoglykosid-Antibiotika, welcher sich zumeist auf kurzfristige Gabe in Kombination mit β -Laktamantibiotika bei schwerkranken intensiv-medizinisch behandelten Patienten beschränkt.

Weitere Forschung auf diesem Gebiet und bessere Kenntnisse über die Mechanismen der Toxizität könnten den Einsatz der Aminoglykosid-Antibiotika in Zukunft sicherer und effektiver machen.

1. Quiros, Y. et al. An Integrative Overview on the Mechanisms Underlying the Renal Tubular Cytotoxicity of Gentamicin. *Toxicol Sci* 2011; 119: 245–256
2. Radigan, E. A. et al. Management of aminoglycosides in the intensive care unit. *J Intensive Care Med*. 2010; 25: 327-342