

Lungentoxizität nach Einnahme von Nitrofurantoin

<p>Der Fall</p>	<p>Eine 79-jährige Frau erhielt aufgrund rezidivierender Harnwegsinfektionen Nitrofurantoin (1 x täglich 100 mg), nachdem ein vorausgehender Therapieversuch mit Cotrimoxazol nicht erfolgreich gewesen war. Anamnestisch war fünf Jahre zuvor eine Unverträglichkeit von Nitrofurantoin aufgetreten (Symptomatik der Unverträglichkeit nicht beschrieben).</p> <p>Vier Tage nach Beginn der aktuellen Behandlung traten starke, rechtsbetonte Thoraxschmerzen auf, die laut Arztbrief „fraglich atemabhängig“ waren. Die Patientin wurde stationär aufgenommen. Radiologisch zeigten sich Randwinkelergüsse beidseits sowie sonographisch ein diskreter Perikarderguss. Im Labor bestand ein CrP-Anstieg (18,9 mg/dl) ohne Leukozytose oder Procalcitonin-Erhöhung. Es wurde der Verdacht auf eine Nitrofurantoin-induzierte Pleuritis gestellt, die Therapie mit Nitrofurantoin beendet und symptomatisch mit NSAR behandelt. Zum Ausschluss einer kardialen Genese der Beschwerden wurde parallel ein Cardio-CT durchgeführt, das schwere koronare arterielle Kalzifikationen (Agatston-Score 667) zeigte. Es erfolgte keine funktionelle Bildgebung. Die Echokardiographie ergab eine normale systolische Pumpfunktion ohne relevante Vitien. Bei „Angina-artigen Beschwerden DD Pleuritis“ erhielt die Patientin eine Koronarangiographie mit Implantation von DES-Stents in RIVA und RCX. Noch vor Entlassung fiel eine leichte Zunahme des linksseitigen Pleuraergusses auf.</p> <p>Aufgrund fortbestehender thorakaler Schmerzen erfolgte zwei Wochen später eine erneute stationäre Aufnahme, diesmal in eine Lungenfachklinik. Die Schmerzen wurden zu diesem Zeitpunkt als atemabhängig geschildert (Verstärkung bei Inspiration) und linksthorakal lokalisiert. Sonographisch zeigte sich ein großer linksseitiger Pleuraerguss mit angrenzender Kompressionsatelektase. Die Pleurapunktion mit Drainage von 1000 ml wies auf eine entzündliche Genese hin (pH im Punktat < 7,2; Eiweiß 41,5 g/l; mäßig erhöhte Zellzahl) bei weiterhin mäßig erhöhtem CrP im Serum ohne Leukozytose und ohne Procalcitonin-Erhöhung. Fieber bestand zu keinem Zeitpunkt. Bei der klassischen mikrobiologischen Kultur wurde kein Erreger nachgewiesen. Ein Zusammenhang mit der Nitrofurantoin-Therapie wurde seitens der Lungenklinik als nicht wahrscheinlich angesehen. Bei Verdacht auf eine ambulant erworbene Pleuropneumonie mit Pleuraempyem wurde eine Antibiotikatherapie initial mit Ceftriaxon eingeleitet, unter welcher eine rasche Organisationsneigung des Ergusses beschrieben wurde. Der Patientin wurde eine Verlegung zur videoassistierten Thorakoskopie in eine Universitätsklinik angeraten. Die Patientin lehnte aufgrund des deutlich erhöhten Komplikationsrisikos unter doppelter plättchenhemmender Therapie (DAPT) bei frisch implantierten Koronarstents eine Verlegung und Thorakoskopie ab, sodass sie mit der Empfehlung einer drei- bis sechswöchigen Levofloxacin-Therapie auf eigenen Wunsch entlassen wurde.</p> <p>Fünf Tage nach Entlassung erfolgte eine nachstationäre Kontrolle in einer internistischen Klinik mit kardiologischem Schwerpunkt. Hierbei stellte sich sonographisch ein septierter, teilorganisierter, nicht homogener Pleuraerguss links mit Binnenechos von bis zu 8 cm Höhe dar. Zusätzlich bestand echokardiographisch ein Perikarderguss von bis zu 8 mm. Es wurde unter fortgesetzter Levofloxacin-Therapie die Gabe von Prednisolon (20 mg peroral) begonnen. Eine Woche später hatten sich der Perikard- und Pleuraerguss deutlich zurückgebildet (homogener Pleuraerguss ohne Septenbildung mit 3,5 cm Höhe), sodass die Antibiotikatherapie nach einer weiteren Woche beendet und die Prednisolon-Therapie auf 10 mg halbiert wurde. Hierunter war der Pleuraerguss weiter rückläufig (Höhe 1,6 cm) mit sich verdickt darstellender viszeraler Pleura. Nach einer weiteren Woche war nur noch ein minimaler Perikarderguss bei verdicktem Perikard nachweisbar. Die Prednisolon-Therapie wurde weiter reduziert und nach insgesamt fünf Wochen beendet.</p>	<p>Einhard, N. Kern, W. V. Matern, A.</p>
<p>Arzneimittel</p>	<p>Nitrofurantoin ist ein älteres Antibiotikum mit sehr begrenzten Indikationen. Auch in Deutschland wird es in Leitlinien (1) bis heute empfohlen als Therapieoption bei akuter, unkomplizierter Zystitis der Frau. Zur Rezidivprophylaxe der Zystitis soll Nitrofurantoin laut Fachinformation (2) nur eingesetzt werden, wenn</p>	

	keine risikoärmeren Alternativen zur Verfügung stehen. Außerdem darf Nitrofurantoin in der Rezidivtherapie/Prophylaxe nicht länger als sechs Monate angewendet werden, da schwere chronische Lungenreaktionen (diffuse interstitielle Pneumonitiden sowie zum Teil tödlich verlaufende Lungenfibrosen) überwiegend bei einer Langzeittherapie auftraten. Die Fachinformation weist auch auf das Risiko (sub)akuter Lungenreaktionen hin (allergisches Lungenödem, interstitielle Pneumonie, Pleuritis, Atemnot, Husten, Brustkorbschmerz). Laut einer aktuellen Übersichtsarbeit tritt eine akute Lungenreaktionen bei 1 von 5000 Patienten unter Nitrofurantoin auf (3). Eine weitere seltene, aber potenziell schwerwiegende unerwünschte Wirkung von Nitrofurantoin sind Leberschäden, die von asymptomatischen Transaminasen-Erhöhen bis hin zu tödlich verlaufenden Leberzellnekrosen reichen können (2).
Bewertung	Es handelt sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um eine Nitrofurantoin-assoziierte akute/subakute Lungentoxizität, zu der allenfalls der Perikarderguss pathogenetisch nicht sicher dazugehört. Es erscheint unwahrscheinlich, dass die neu entdeckte koronare Herzkrankheit ursächlich für die Symptomatik der Patientin ist. Die klinische Präsentation, die mäßig erhöhten Entzündungsparameter und die Bildgebung sind kompatibel mit der Diagnose einer pulmonalen Reaktion unter Nitrofurantoin. Auch die Besserung nach Therapiestopp und Initiierung von Kortikosteroiden spricht für diese Diagnose.
Fazit	Nitrofurantoin kann zu einer Lungenschädigung führen. Die Lungentoxizität ist sehr heterogen. Sie umfasst perakute Hypersensitivitätsreaktionen, akute Atemnotsyndrome, subakute Reaktionen (nach Tagen bis wenigen Wochen auftretend) und – vor allem bei Langzeitbehandlung – chronische Formen (in der Regel interstitielle Lungenveränderungen und Lungenfibrose). Die akuten und subakuten Formen der Lungentoxizität können mit Thoraxschmerzen und einer Pleuritis einhergehen und die Symptomatik eines akuten Koronarsyndroms, einer Lungenembolie und einer Pneumonie imitieren. Bei Auftreten von Lungenreaktionen ist laut Fachinformation (2) die Therapie sofort abzubrechen. Die Gabe von Kortikosteroiden wird empfohlen.

Literatur

- 1 Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. S3-Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen – Aktualisierung 2024. Langversion 3.0; AWMF Registernummer: 043/044. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/043-044>.
- 2 Apogepha Arzneimittel GmbH. Fachinformation Nifurantin 100 mg; Mai 2022.
- 3 Kaye AD, Shah SS, LaHaye L, Hennagin JA, Ardoin AK, Dubuisson A et al. Nitrofurantoin-Induced Pulmonary Toxicity: Mechanisms, Diagnosis, and Management. *Toxics* 2025; 13(5). doi: 10.3390/toxics13050382.

Interessenkonflikte

Die Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dr. med. Natascha Einhart
Bundesärztekammer, Berlin

Prof. Dr. med. Wienfried V. Kern
Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

Dr. med. Andree Matern
Katholische Kliniken im Märkischen Kreis, Iserlohn