

Groene knolamaniet (*Amanita phalloides*)

Laatst bijgewerkt:

XXX

Document: XXX

Synoniemen

-

Algemeen

Vergiftigingen met paddenstoelen zijn in Nederland zeldzaam. Het plukken en eten van paddenstoelen is hier minder gewoon dan in Azië, Zuid- en Oost Europa. Paddenstoelen van het geslacht *Amanita* (knolamaniet) zijn berucht om hun toxische effecten. De groene knolamaniet (*A. phalloides*), de zgn. 'destroying angel' (*A. bisporigera*), de 'narrow-spored destroying angel' (*A. tenuifolia* of *A. virosiformis*), de vroege knolamaniet (*A. verna*) en de kleverige knolamaniet (*A. virosa*) zijn dodelijk; de vliegenschwam (*A. muscaria*) en de panteramaniet (*A. pantherina*) maar ook het Mexicaans kaalkopje (*Psilocybe mexicana*) veroorzaken m.n. hallucinogene effecten. De gele knolamaniet (*A. mappa* of *A. citrina*) en de keizersamaniet (*A. caesaria*) echter zijn eetbaar. De groene knolamaniet is de meest beruchte knolamaniet; meer dan 90% van alle paddestoelvergiftigingen wordt toegerekend aan de groene knolamaniet en in 20-30% van deze gevallen is het beloop fataal. Met name bij kinderen jonger dan 10 jaar wordt een mortaliteit van ca. 50% gezien.

Habitat

De groene knolamaniet groeit van juli tot oktober in loofbossen onder eiken en duingebieden. Natuurlijke groeiomgevingen zijn te vinden in duingebieden van Noord Holland tot Zeeuws Vlaanderen, Zuid Limburg en bosgebied op zandgrond in Midden- en Oost Nederland. Op noordelijke zandgronden, in het rivierengebied en de Flevopolder komt deze paddenstoel minder voor.

Herkenning

De groene knolamaniet is te herkennen door een olijfgroene tot groengele hoed met een doorsnede van 5-15 cm. De witte steel is 5-12 cm lang met bovenin een witte afhangende ring en onderin een knol. In de verschillende groeistadia van de groene knolamaniet kan deze gemakkelijk verward worden met andere eetbare paddenstoelen. Zo lijkt de jonge groene knolamaniet op de weidechampignon, de witte exemplaren met bv. de witte gladde boskampernoelje en de duifzwam, en de groene exemplaren met de paddenstoelen van het geslacht *Russula* of *Tricholoma*.





Preparaten

-

Toxische dosis

Inname van 20-50 gram, slechts 1 groene knolamaniet, kan letaal zijn.

De toxiciteit wordt voornamelijk veroorzaakt door de aanwezigheid van de amatoxine α -amatine, die letaal kan zijn in een dosis van 0,1 mg/kg. Amatoxinen zijn uiterst stabiele verbindingen, ze zijn hittestabiel tot 1000 °C en worden niet door bekende enzymen afgebroken^{1,2}. De letale dosis van de andere aanwezige toxines, de fallotoxines (w.o. falloidine), ligt 20x zo hoog. Vanwege de vermoedelijke lage biologische beschikbaarheid van fallotoxines wordt er aan de orale toxiciteit van fallotoxines getwijfeld. Ze worden voornamelijk geassocieerd met de gastrointestinaal toxische fase.

Een kg verse groene knolamaniet bevat ca. 80 mg α -amatine, 50 mg β -amatine 5 mg γ -amatine en ca. 100 mg falloidine^{3,4}.

De amatoxinen kunnen leiden tot schade aan onder andere lever en nieren. Met name α -amatine, maar waarschijnlijk ook deels β - en γ -amatinen, zijn verantwoordelijk voor de toxiciteit van de amatoxinen bevattende paddenstoelen⁵.

Farmacologie

De amatoxines in de groene knolamaniet blokkeren in lage concentraties de synthese van mRNA. De amatoxinen in de groene knolamaniet blokkeren bij concentraties van 5-10 microg/L¹ de synthese van mRNA en daarmee de transcriptie van RNA en DNA door remming van het enzym RNA-polymerase II. In cellen die in hoge mate worden blootgesteld aan amatoxinen en waar een

hoge mate van replicatie plaatsvindt, zoals in de nieren en lever, leidt dit tot cellulaire necrose. Directe lever- en niertoxiciteit wordt ook beschreven.

Kinetiek

Amatoxinen worden snel opgenomen vanuit de darm en zijn al binnen 1 ½ -2 uur na inname terug te vinden in de urine. Er is een zwakke binding aan plasma-eiwitten (0,3%)². Tot 36 uur na inname zijn amatoxinen aantoonbaar in bloed wat veelal het gevolg is van nierinsufficiëntie door de amatoxinen. Vanwege de renale opname van amatoxinen die gebonden zijn aan nierweefsel worden amatoxinen tot 4 dagen na innemen in de urine teruggevonden, lang nadat deze niet meer te vinden zijn in het bloed.

Van amatoxinen die worden opgenomen in de levercellen, komt ca. 60% terecht in de gal. Door de enterohepatische kringloop vindt heropname in de lever plaats met als gevolg een aanhoudende blootstelling aan amatoxinen. Hierdoor zijn amatoxinen tot 4 dagen in duodenumsecreties aantoonbaar.

Eliminatie verloopt voornamelijk via de nieren. Excretie kan 2-3 dagen aanhouden. Bij mensen is vastgesteld dat de gemiddelde urine-excretie voor α -amatine ongeveer 32 microg per uur bedraagt en voor β -amatine ongeveer 80 microg per uur. Totale renale eliminatie kan tot 5 mg amatoxinen oplopen.

Circulerende amatoxinen kunnen tot 4 dagen na ingestie een getransplanteerde lever aantasten.

Klinisch beeld

Aandachtspunten in de diagnosestelling

Bij het vaststellen van de diagnose is het belangrijk vast te stellen welke paddenstoelen zijn ingenomen (zie hiervoor o.a. Larousse. Paddenstoelen Encyclopedie. ISBN 9021508265)⁶, wanneer het moment van inname was en wat de symptomen zijn. Bij inname van amatoxinen bevattende paddenstoelen kunnen na 6 tot 24 uur klachten ontstaan van het maagdarmkanaal. Gastro-intestinale klachten binnen 6 uur na inname duiden in de meeste gevallen op een intoxicatie met een andere paddenstoel soort, maar er kan bovendien een amatoxinen bevattende soort zijn ingenomen. Bij symptomen 6 uur of langer na inname is een follow-up noodzakelijk, ook als gastrointestinale klachten verbeterd lijken^{7,8}.

Daarnaast kunnen allergische reacties of voedselvergiftiging de diagnosestelling beïnvloeden. Een intoxicatie wordt gekenmerkt door drie fasen.

Fase 1: de gastro-intestinale fase

Deze fase die gem. 12 uur na inname begint (6-24 uur) wordt veroorzaakt door fallotoxines en duurt 12-24 uur. Voor amatoxinen bevattende paddenstoelen geldt, hoe groter de geconsumeerde hoeveelheid, hoe eerder de maagdarmklachten optreden en hoe ernstiger de intoxicatie verloopt. Het klinisch beeld lijkt sterk op voedselvergiftiging of virale gastro-enteritis, met symptomen als buikkrampen, misselijkheid en braken, (bloederige) diarree en abdominale pijn. Dit kan leiden tot dehydratie met stijging van de hematocriet, hypotensie, nierfunctiestoornissen, oligurie, daling van kalium- en chlorideconcentraties en zuurbasestoornissen. Daarnaast kunnen koorts, tachycardie en hypoglycemie optreden als gevolg van leverfalen waardoor de gluconeogenese verstoord raakt^{9,10}.

Fase 2: latente fase (cytotoxische fase)

In deze fase is er vaak sprake van schijnbaar klinische verbetering met asymptomatische

verhoging van leverenzymen (aminotransferasen (ASAT en ALAT), bilirubine en LDH) en stollingsstoornissen. Indien men niet bedacht is op een amanietintoxicatie, kan de patiënt ten onrechte worden ontslagen met als gevolg het missen van de ernstig verlopende hepatorenale fase. Deze fase treedt meestal 18-36 uur na inname op, maar kan soms ook pas na 4 dagen worden gezien. De fase duurt vaak 1-2 dagen^{9,10}.

Fase 3: hepatorenale fase

Deze fase wordt veroorzaakt door amatoxinen. Symptomen zijn het optreden van ernstige gastro-enteritis, progressief nier- en leverfalen wat kan leiden tot coagulopathie, hypoglykemie, encefalopathie en uiteindelijk overlijden (meestal 3-7 dagen na inname). De leverfunctiestoornissen zijn meestal ernstiger dan de nierfunctiestoornissen. De nierfunctiestoornissen zijn vooral het gevolg van een hepatorenaal syndroom maar ook als directe renale toxiciteit.

In geval van een milde intoxicatie blijft het bij de eerder genoemde biochemische veranderingen (zoals verhoogde concentraties van ASAT, ALAT, bilirubine en LDH), zonder duidelijke symptomen.

Bij een ernstiger intoxicatie kunnen tal van symptomen worden gezien: hepatomegalie; icterus; levercelnecrose (massale centrilobulare necrose); encefalopathie; coma hepaticum; stollingsstoornissen; bloedingen (onder andere in het maagdarmkanaal); nierinsufficiëntie met oligurie (zelden anurie), spierkrampen en convulsies; hyperthermie; hypoglycemie; metabole acidose en geleidingsstoornissen. Hiernaast wordt soms pancreatitis en terugkeer van gastro-intestinale klachten gezien. Ook komen soms centrale effecten voor, zoals verwardheid en delirium. Zeer zelden worden verlammingen gezien^{9,10}.

Bijzonderheden

Bij intoxicaties met amatoxinen bevattende paddenstoelen wordt een relatief lange latentietijd gezien voordat de eerste symptomen optreden. Bij intoxicaties met de meeste andere paddenstoelen treden gastro-intestinale klachten al binnen enkele uren na inname op. Dit kan leiden tot verwarring met de orellanine en gyromitrine bevattende paddenstoelen. Ook deze paddenstoelen hebben relatief lange latentietijden (4-36 uur en 6-12 uur respectievelijk), voordat de gastro-intestinale klachten optreden.

Differentiaaldiagnose

(Virale) gastro-enteritis, intoxicatie met andere paddenstoelen.

Bloedspiegelbepaling

In Switzerland (BÜHLMANN Laboratories AG, Switzerland) is een amatine kit (o.b.v. ELISA) beschikbaar waarmee in urine de amatoxinen α -amatine en γ -amatine kunnen worden bepaald. De gevoeligheid is vanaf 0.2 ng/mL¹¹.

Een HPLC methode is beschreven waarbij in serum, urine en maagsap de amatoxinen α -amatine en β -amatine vanaf een concentratie van 10 mg/L kunnen worden aangetoond¹². De serumconcentratie vertoont echter geen correlatie met klinische symptomen en het beloop, dus dient enkel ter bevestiging van de diagnose.

In ons land is geen laboratorium bekend wat deze analyse kan uitvoeren.

Overige diagnostiek

De anamnese is zeer belangrijk. Het optreden van symptomen 6 uur na inname, is een aanwijzing voor een amatoxine vergiftiging. Het identificeren van de ingenomen paddenstoel(en) m.b.v. foto's of verkrijgen van een exemplaar draagt bij aan de keuze van behandeling.

Therapie

1. Absorptievermindering

Tot 3 uur na inname kan het zinvol zijn de patient te laten braken of maagspoeling toe te passen om de opname van toxinen te beperken¹³. Actieve kool met laxans is effectief indien toegepast in de eerste 36 à 48 uur na inname vanwege onderbreking van de enterohepatische kringloop. Herhaald toedienen van actieve kool en laxans hoeft in principe niet gecontinueerd te worden na 48 uur na inname. Totale darmlavage tot 6 uur na inname is zinvol om de ingenomen paddenstoelen uit het maagdarmkanaal te krijgen en absorptie van de toxines tegen te gaan. Als er al gastro-intestinale effecten aanwezig zijn, zijn absorptie verminderende maatregelen niet zinvol.

2. Eliminatie

Gezien de belangrijke eliminatieroute via de nieren is het handhaven van een adequate diurese m.n. in de eerste 24-48 uur belangrijk^{14,15,16}.

3. Symptoombestrijding

Vocht- en elektrolytenbalans, evt. metabole acidose, verstoorde stolling, verlaagde bloeddruk, hypoglycemie en pijn moeten worden behandeld. Cardiale en neurologische symptomen, secundair aan de hepatorenale fase, symptomatisch behandelen. In ernstige gevallen kan een levertransplantatie nodig zijn (cave circulerende amatoxinen die tot 4 dagen na ingestie de getransplanteerde lever kunnen aantasten).

4. Antidota

Een beperkt aantal middelen kan worden toegepast:

Silibinine (Legalon®) blokkeert de opname van aminatoxines in de levercellen en daarmee de enterohepatische kringloop. Tevens wordt de celmembraan beschermd tegen door radicalen geïnduceerde schade¹⁷. De toegepaste dosering bestaat uit een oplaaddosering van 5mg/kg in 1 uur, gevolgd door 20-50 mg/kg/dag in 4 giften (infuusduur van 2 uur) intraveneus. Dit middel van de firma MEDA Pharma GmbH is NIET in Nederland geregistreerd maar via import wel beschikbaar. Bij het NVIC/RIVM (tel: 030- 755 800) is een beperkte noodvoorraad beschikbaar, maar tercontinueren van de behandeling moet dit middel worden geïmporteerd (MEDA Pharma GmbH, telnr. +49.(0)6172.888-01). Volgens de literatuur is de behandelduur wisselend. Een behandelduur van 4 dagen of tot de symptomen van intoxicatie verdwenen zijn, wordt aanbevolen.

Acetylcysteine werkt als antioxidant. Toegepaste doseringen zijn vergelijkbaar met de behandeling van paracetamol overdoseringen: Intraveneus als infusie: start 150 mg/kg in 15 min, gevolgd door 50 mg/kg elke 8 uur; of oraal start 150 mg/kg, 4 uur daarna gevolgd door 75 mg/kg elke 4 uur. In een studie zijn echter geen beschermende eigenschappen van acetylcysteine gezien⁵.

In het verleden is benzylopenicilline als antidotum geadviseerd omdat het de opname van aminatoxines door de lever zou kunnen remmen. Inmiddels is echter duidelijk geworden dat

benzylpenicilline niet bijdraagt aan een verbeterde uitkomst van de patiënt. Dientengevolge wordt niet meer geadviseerd om benzylpenicilline te geven.

Cimetidine: De effectiviteit van cimetidine bij amatoxinen intoxicatie is niet aangetoond in de mens¹⁸.

5. Dieetmaatregelen

In geval van leverfunctiestoornissen moeten dieetmaatregelen worden overwogen. Te denken valt aan een eiwitsparend dieet en vermindering van te veel vetten. Ook stoffen als paracetamol die hepatotoxische radicalen kunnen vormen moeten worden vermeden.

6. Extracorporale eliminatie

Extracorporale eliminatie kan worden toegepast om amatoxinen uit het lichaam te verwijderen en de lever te beschermen.

In een onderzoek van 6 vrouwelijke patiënten met amanita phalloides intoxicatie gaf Molecular Absorbents Recirculating System (MARS) significant betere uitslagen in termen van ALAT reductie, vergeleken met een optimale intensive zorg (IOC). Echter 24 uur na de eerste en de tweede MARS sessie trad er een bilirubine rebound op na een aanvankelijke bilirubine daling. Uiteindelijk was er sprake één overlevende in de MARS-groep, terwijl alle deelnemers uit de IOC overleden¹⁹.

In een retrospectief onderzoek bij 20 Amanita phalloides intoxicaties behandeld met de Fractionated Plasma Separation and Adsorption (FPSA) (Prometheus®) systeem was er sprake van een sterke urine amatinen daling ($42,5 \pm 21,9$ ng / ml voor en $1,2 \pm 0,31$ ng / ml na behandeling ($p = 0,04$)). Tevens waren ALAT en ASAT gedaald in de FPSA groep; terwijl er in de controle groep een ALAT stijging optrad bij gelijkblijvende ASAT²⁰.

In een ander onderzoek werden werkzaamheid van MARS alleen, Therapeutic Plasma Exchange (TPE) alleen of in combinatie beoordeeld. Vergeleken met MARS leidde de TPE tot grotere daling van ASAT (-44,2% versus -26,9%), totaal bilirubine (-44,4% versus -12,5%, $p < 0,05$) en PT (-51,2% vs -4,89% , $p < 0,05$). Alle patiënten in de MARS in combinatie met TPE groep overleefden, terwijl slechts de helft van de TPE groep overleefde en niemand uit de MARS groep²⁰.

Het effect van extracorporale eliminatie op overleving is sterk afhankelijk van het tijdstip waarop de inname van paddenstoelen plaatsvond, de snelheid waarmee de MARS behandeling gestart was en de hoeveelheid gebruikte paddenstoelen¹⁹. Verdere evaluatie van de optimale behandeling middels extracorporele eliminatie is noodzakelijk.

Auteurs

Drs. PV Nannan Panday, ziekenhuisapotheker, Universitair Medisch Centrum Groningen

Drs. ET Sportel, ziekenhuisapotheker i.o., Universitair Medisch Centrum Groningen

Prof. Dr. DRA Uges, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog-klinisch toxicoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen

In 2015 herzien door:

T.F. Kröpelin PhD candidate, Dept. Clinical Pharmacy and Pharmacology, UMC Groningen

Prof. Dr. D. J. Touw, ziekenhuisapotheker – klinisch farmacoloog/toxicoloog ERT

Literatuur

1. Medical Toxicology. Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. editors: Ellenhorn MJ, Barceloux DG. New York, NY, USA/A'dam, The Netherlands; Elseviers Science Publ.Co. 1988: 1324-1351.
2. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. editors: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffmann RS, Nelson LS. New York, NY. , USA; McGraw-Hill. 2002; 7 e ed.: 168, 1115-1128.
3. CRC Mushroom poisoning: diagnosis and treatment. editors: Rumack BH, Salzman E. West Palm Beach, Fla, USA; CRC Press Inc. 1978.
4. Larousse Paddenstoelen Encyclopedie. editor: van der Veken P. Hasselt, Belgie; Uitgeverij HeideLand-Orbis NV. 1980.
5. Karlson-Stiber C. Persson H. Cytotoxic fungi - an overview. Toxicon. 2003; 42: 339-349.
6. Larousse Paddenstoelen Encyclopedie. editor: van der Veken P. Hasselt, Belgie; Uitgeverij HeideLand-Orbis NV. 1980.
7. Berger KJ, Guss DA. Mycotoxins revisited: Part I. J Emerg Med 2005; 28:53.
8. Goldfrank, LR. Mushrooms. In: Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 9th, Nelson, LS, Lewin, NA, Howland, MA, et al. (Eds), McGraw-Hill, New York 2011. p.1522.
9. https://www.vergiftigingen.info/stofmonografie_inzien.htm?execution=e1s4 (Accessed: 10th June 2015)
10. Giannini L, Vannacci A, Missanelli A, et al. Amatoxin poisoning: a 15-year retrospective analysis and follow-up evaluation of 105 patients. Clin Toxicol (Phila) 2007; 45:539.
11. <http://www.buhlmannlabs.ch/core/further-products/amanitin/> (Accessed 13th of June 2015)
12. F. Jehl, C. Gallion, P. Birckel, A. Jaeger, F. Flesch, R. Minck. (1985). Determination of α -amanitin and β -amanitin in human biological fluids by high-performance liquid chromatography. Analytical Biochemistry Volume 149, Issue 1, 15 August 1985, Pages 35–42
13. W Beltman. Practical guidelines for diagnosis and treatment of mushroom poisoning. National Institute for Public Health and Environment. National Poison Information Center (RIVM, NVIC). Ned Tijdschr Geneesk. 1996 Sep 21;140(38):1894-9.
14. S Vesconi. Mushroom poisoning and forced diuresis. Lancet. 1980 Oct 18;2(8199):854-4.
15. S Vesconi. Therapy of cytotoxic mushroom intoxication. Crit Care Med. 1985 May;13(5):402-6.
16. F Enjalbert. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. J Toxicol Clin Toxicol. 2002;40(6):715-57.
17. Ulrich Mengs,a,* Ralf -Torsten Pohl,a and Todd Mitchellb. (2012). Legalon® SIL: The Antidote of Choice in Patients with Acute Hepatotoxicity from Amatoxin Poisoning. Curr Pharm Biotechnol. 2012 Aug; 13(10): 1964–1970
18. Clinical toxicology. Ford MD, Delaney KA, Ling LJ, Erickson T. Philadelphia, USA; Saunders. 2001: 899-908.
19. Sorodoc et al., 2010. Is MARS system enough for A.phalloides-induced liver failure treatment? Human and Experimental Toxicology 29(10) 823–832
20. Bergis et al., 2012. Treatment of Amanita Phalloides Intoxication by Fractionated Plasma Separation and Adsorption (Prometheus®). J Gastrointestin Liver Dis Vol. 21 No 2, 171-176

21. Wang et al., 2014. Experience of Treatments of Amanita Phalloides-induced Fulminant Liver Failure with Molecular Adsorbent Recirculating System and Therapeutic Plasma Exchange. Emergency Physicians Association of Turkey Available online

Bijlagen

-

Revisie

1 e versie, 20110331

2 e versie, 20150602

Copyright ©2015 Toxicologie.org | [Disclaimer](#)