

Groene knolamaniet (*Amanita phalloides*)

Inhoud

Algemeen.....	1
Preparaten	2
Synoniemen.....	2
Toxische dosis	2
Farmacokinetiek/Toxicokinetiek	2
Klinisch beeld.....	3
Differentiaal diagnose	4
Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling.....	4
Overige diagnostiek	4
Therapie.....	4
Auteurs	6
Literatuur.....	6
Bijlagen	7
Revisie	7

Algemeen

Vergiftigingen met paddenstoelen zijn in Nederland zeldzaam. Paddenstoelen van het geslacht *Amanita* (knolamaniet) zijn berucht om hun toxische effecten. De groene knolamaniet (*Amanita phalloides*), de zogenaamde 'death cap', is de meest beruchte knolamaniet; meer dan 90% van alle dodelijke paddenstoelvergiftigingen wordt toegerekend aan de groene knolamaniet en in 10-40% van deze gevallen is het beloop fataal. Met name bij kinderen jonger dan 10 jaar wordt een mortaliteit van ca. 50% gezien. De groene knolamaniet groeit van juli tot oktober in loofbossen onder eiken en in 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 (zie verspreidingsatlas: <https://www.verspreidingsatlas.nl/0003130>). Op de noordelijke zandgronden, in het rivierengebied en in de Flevopolder komt deze paddenstoel minder voor.

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 op bijvoorbeeld de witte gladde boskampernoelje en de duifzwam, en de groene exemplaren met de paddenstoelen van het geslacht *Russula* of *Tricholoma*.



Preparaten

Niet van toepassing.

Synoniemen

Amanita phalloides
Engels: 'death cap'

Toxische dosis

Inname van 20-50 gram, slechts 1 groene knolamaniet, kan letaal zijn. De toxiciteit wordt voornamelijk veroorzaakt door de aanwezigheid van de amatoxinen. Het primaire amatoxine, α -amanitine kan letaal zijn in een dosis vanaf 0,1 mg/kg. Amatoxinen zijn uiterst stabiele verbindingen, ze zijn hittestabiel, zijn zeer goed wateroplosbaar, niet gevoelig voor het zure milieu van de maag en worden niet door bekende (metabole) enzymen afgebroken^{1,2}. Een kilogram verse groene knolamaniet bevat ca. 80 mg α -amanitine, 50 mg β -amanitine en 5 mg γ -amanitine^{3,4,5}. De amatoxinen kunnen leiden tot schade aan onder andere lever en nieren.

Toxicokinetiek

De amatoxinen in de groene knolamaniet blokkeren in lage concentraties (5-10 microg/L) de transcriptie van DNA, en daarmee de synthese van mRNA, door remming van het enzym RNA-polymerase II. In cellen die worden blootgesteld aan amatoxinen en waar een hoge mate van replicatie plaatsvindt, zoals in de nieren en lever, leidt dit tot cellulaire necrose en apoptose. Mogelijk leidt dit tot lever- en niertoxiciteit. Amatoxinen worden snel opgenomen vanuit de darm en zijn al binnen 1½ -2 uur na inname terug te vinden in de urine. Er is een geringe binding aan plasma-eiwitten (0,3%)². Tot 36 uur na inname zijn amatoxinen aantoonbaar in bloed wat veelal het gevolg is van de entero-hepatische kringloop. Vanwege de opname van amatoxinen in niercellen worden amatoxinen tot 4 dagen na inname in de urine teruggevonden, lang

TOXICOLOGIE.ORG

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

Klinisch beeld

Bij het stellen van de diagnose is het belangrijk vast te stellen welke paddenstoelen zijn ingenomen, wanneer het moment van inname was en wat de symptomen zijn. Bij inname van amatoxine-bevattende paddenstoelen treden na 6 tot 24 uur klachten op van het maagdarmkanaal. Gastro-intestinale klachten binnen 6 uur na inname duiden in de meeste gevallen op een intoxicatie met een andere paddenstoelenssoort, maar er kan bovendien een amatoxine-bevattende soort zijn ingenomen, zoals *A. Phalloides*. Ook *A. virosa*, *A. verna*, *Lepiota* of *Galerina* species bevatten amatoxinen. Bij symptomen 6 uur of langer na inname is follow-up noodzakelijk, ook als gastro-intestinale klachten verbeterd lijken^{2,6}.

Een intoxicatie wordt gekenmerkt door drie fasen:

Fase 1: de gastro-intestinale fase (6-24 uur)

Deze fase die gemiddeld 12 uur (6-24 uur) na inname begint, wordt veroorzaakt door fallotoxinen, een andere toxine dat voorkomt in *Amanita phalloides*, en duurt 12-24 uur. Voor amatoxine-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. In bepaalde gevallen kan vroegtijdig leverfalen optreden met als gevolg koorts, tachycardie en hypoglycemie^{7,8}.

Fase 2: latente fase (cytotoxische fase, 24-48 uur)

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 als gevolg van toxiciteit van amatoxinen in de lever. Indien men niet bedacht is op een groene knolamaniet intoxicatie, 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^{7,8}.

Fase 3: hepatorenale fase (≥48 uur)

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 mogelijk ook als directe renale toxiciteit. In geval van een milde intoxicatie blijft het bij de eerdergenoemde 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 centrilobulaire necrose), encefalopathie, coma hepaticum, stollingsstoornissen, bloedingen (onder andere in het maagdarmkanaal), nierinsufficiëntie met oligurie (zelden anurie), spierkrampen, convulsies, hyperthermie, hypoglycemie, metabole acidose en geleidingsstoornissen. Voorbeelden van geleidingsstoornissen zijn onder andere sinus tachycardie, sinus

aritmie. 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^{7,8}. Bij intoxicaties met amatoxine 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.

Differentiaal diagnose

(Virale) gastro-enteritis, acute hepatitis, leverfalen of intoxicatie met andere (amatoxine-bevattende) paddenstoelen zoals *A. virosa*, *A. verna*, *Lepiota* species en *Galerina* species. Buiten amatoxine-bevattende species moet ook worden uitgekeken naar de orellanine-bevattende *Cortinarius* species en gyromitrine-bevattende *Gyromitra* species.

Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling

In Zwitserland (BÜHLMANN Laboratories AG) is een amanitine kit (o.b.v. ELISA) beschikbaar waarmee in urine de amatoxinen α -amanitine en γ -amanitine kunnen worden bepaald. De gevoeligheid is vanaf 0.2 ng/mL⁹. Een HPLC methode is beschreven waarbij in serum, urine en maagsap de amatoxinen α -amanitine en β -amanitine kunnen worden aangetoond¹⁰. 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 vanaf 6 uur na inname, is een aanwijzing voor een *Amanita phalloides* vergiftiging. Voor het bepalen van het paddenstoel soort kan onder andere Larousse's 'Paddestoelen Encyclopedie' (ISBN 9021508265)¹¹ gebruikt worden. Het heeft echter de voorkeur om via het NVIC (030-274 88 88) een mycoloog (paddenstoelkundigen) te consulteren. Het maken van meerdere foto's van alle kanten van de paddenstoel, inclusief de onderkant van de hoed en het bewaren van de paddenstoel(rest)en in papier (niet in plastic in verband met bederven) is daarom aanbevolen. In de literatuur is genoemd dat paddenstoelresten in braaksel of feces kunnen worden onderzocht. Deze resten dienen gekoeld te worden bewaard (niet bevroren)^{2, 12, 13, 14}.

Therapie

Na het identificeren van de paddenstoel is het starten van een antidotum de hoogste prioriteit.

Silibinine (Legalon®) blokkeert de opname van amatoxinen in de levercellen en daarmee de enterohepatische kringloop. Tevens wordt de cel beschermd tegen door radicalen geïnduceerde schade²⁰. De toegepaste dosering bestaat uit een oplaaddosering van 5 mg/kg in 1 uur, gevolgd door 20-50 mg/kg/dag in 4 giften (infuusduur van 2 uur) intraveneus. Volgens de literatuur is de behandelduur wisselend. Een behandelduur van 4 dagen of tot de symptomen van intoxicatie verdwenen zijn of aanzienlijk verbeteren, wordt aanbevolen. De kans op overlijden neemt hierbij af van 40% naar 10%²¹. Per os (Silymarin®) is de geadviseerde dosering 160-800 mg verdeeld in 3 doseringen per dag voor een periode van 15 dagen tot 5 weken. Voor kinderen is dit per os 80-320 mg verdeeld in 3 doseringen voor 28 dagen.

TOXICOLOGIE.ORG

NB: Dit middel van de firma MEDA Pharma GmbH is NIET in Nederland geregistreerd, maar via import of via het RIVM wel beschikbaar. Bij het RIVM is een beperkte calamiteitenvoorraad beschikbaar. Toegang tot deze voorraad verloopt via het NVIC (tel: 088 - 755 8000). De behandelaar kan direct met het NVIC contact opnemen voor advies. Het aanvragen van deze voorraad verloopt via de ziekenhuisapotheek van het betrokken centrum.

1. Absorptievermindering

Tot 1 uur na inname kan het zinvol zijn bij de patiënt een maagspoeling toe te passen om de opname van toxinen te beperken¹⁵. Actieve kool met laxans is effectief indien toegepast in de eerste 36 tot 96 uur na inname vanwege onderbreking van de enterohepatische kringloop. Vanwege de enterohepatische kringloop kan op theoretische gronden worden overwogen bij inname van een levensbedreigende hoeveelheid *Amanita phalloides* herhaald actieve kool en laxans toe te dienen. Totale darmlavage kan zinvol zijn tot 6 uur na inname om de ingenomen paddenstoelen uit het maagdarmkanaal te krijgen en absorptie van de toxines tegen te gaan.

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. Als gevolg van diarree en braken kan de patiënt ondervuld raken. Behandeling van eventuele ondervulling is hierbij prioriteit^{16,17,18}.

3. Symptoombestrijding

Vocht- en elektrolytenbalans, metabole acidose, verstoorde stolling, verlaagde bloeddruk, hypoglycemie en pijn moeten symptomatisch worden behandeld. Ook cardiale en neurologische symptomen, secundair aan de hepatorenale fase, dienen op deze wijze behandeld te worden.

4. Levertransplantatie

In ernstige gevallen kan een levertransplantatie nodig zijn (cave circulerende amatoxinen die tot 4 dagen na ingestie de getransplanteerde lever kunnen aantasten). Er zijn geen universeel geaccepteerde criteria voor wanneer een transplantatie uitgevoerd moet worden, maar vroegtijdig contact opnemen met een transplantatiecentrum en de King's College Criteria voor non-paracetamol acute liver failure kan hier ondersteuning in geven¹⁹.

5. Aanvullende antidota

Naast Silibinine zijn er nog andere antidota (preklinisch) onderzocht bij patiënten met een groene knolamanietintoxicatie. In de praktijk wordt een beperkt aantal middelen frequent toegepast:

- Acetylcysteïne 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 acetylcysteïne gezien^{5, 21}. N-Acetylcysteïne kan gegeven worden op afwachting van de levering van silibine en wordt vaak in combinatie met silibinine doorgegeven.
- Benzylpenicilline is in het verleden als antidotum geadviseerd omdat het de opname van amatoxinen door de lever zou kunnen remmen. Deze optie is echter komen te vervallen aangezien benzylpenicilline niet leek bij te dragen aan een verbeterde uitkomst van de patiënt. Recente studies suggereren toch een beschermend effect van deze therapie²¹. Bij beperkte beschikbaarheid van silibinine kan overwogen worden om te overbruggen met therapie met benzylpenicilline in een dosering van 300,000–1,000,000 IE/kg/dag IV¹⁸.
- Overige antidota (hormonen (insuline, groeihormoon, glucagon), steroïden, vitamine C, vitamine E, cimetidine, alfaliponzuur, antibiotica (ceftazidim): de effectiviteit van cimetidine bij amatoxinen intoxicatie is niet aangetoond in de mens²².

Ondanks dat deze therapieën effectief zijn in het verhogen van de overlevingskans blijft het risico op overlijden desalniettemin hoog. Combinatie van meerdere therapieën lijkt de overleving niet te bevorderen²¹.

6. Dieetmaatregelen

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

7. Extracorporale eliminatie

Behandeling met deze methoden wordt vooralsnog niet aanbevolen. Extracorporale eliminatie kan worden toegepast om amatoxinen uit het lichaam te verwijderen en de lever te beschermen. Molecular Absorbents Recirculating System (i.e. MARS, zonder en in combinatie met Therapeutic Plasma Exchange) en Fractionated Plasma Separation and Adsorption (FPSA, Prometheus®) vertonen in eerdere onderzoeken betere overleving dan zonder extracorporale eliminatie^{23,24}. 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 paddenstoelen²³. Verdere evaluatie van de optimale behandeling middels extracorporale eliminatie is noodzakelijk.

Auteurs

Drs. JC Oude Nijhuis, Onderzoeksarts, farmacoloog i.o., QPS pharmaceuticals BV
Prof. dr. D.J. Touw, hoogleraar, ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog/toxicoloog ERT, UMCG
Dr. B.G.J. Dekkers, Ziekenhuisapotheker, Kwaliteitszorg / Onderzoeker, UMCG

Literatuur

1. Medical Toxicology. Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. editors: Ellenhorn MJ, Barceloux DG. New York, NY, USA/A'dam, The Netherlands; Elsevier Science Publ.Co. 1988: 1324-1351.
2. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. editors: Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS. New York, USA; McGraw-Hill Companies Inc. 2019; 11e ed.
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, België; Uitgeverij HeideLand-Orbis NV. 1980.
5. Karlson-Stiber C. Persson H. Cytotoxic fungi - an overview. Toxicon. 2003; 42: 339-349.
6. Berger KJ, Guss DA. Mycotoxins revisited: Part I. J Emerg Med 2005; 28:53.
7. https://www.vergiftigingen.info/stofmonografie_inzien.htm?execution=e1s4 (Accessed: 13th October 2022)
8. 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.
9. <http://www.buhlmannlabs.ch/core/further-products/amanitin/> (Accessed on 13th of October 2022)
10. 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
11. Larousse Paddenstoelen Encyclopedie. editor: van der Veken P. Hasselt, België; Uitgeverij HeideLand-Orbis NV. 1980.

12. Diaz JH. Evolving global epidemiology, syndromic classification, general management, and prevention of unknown mushroom poisonings. *Crit Care Med.* 2005; 33(2): 419-26.
13. Haddad en Winchester's Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose. editors: Shannon MW, Borron SW, Burns MJ. Philadelphia, PA, USA; Saunders Elsevier, 2007; 4 e ed.
14. IBM Micromedex® POISINDEX® POISINDEX® System (electronische versie). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. beschikbaar op: <https://www.micromedexsolutions.com/> (Accessed on 13th of October 2022)
15. 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 Geneeskd.* 1996 Sep 21;140(38):1894-9.
16. S Vesconi. Mushroom poisoning and forced diuresis. *Lancet.* 1980 Oct 18;2(8199):854-4.
17. S Vesconi. Therapy of cytotoxic mushroom intoxication. *Crit Care Med.* 1985 May;13(5):402-6.
18. F Enjalbert. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002;40(6):715-57.
19. Ma KW, et al. Liver transplantation: a life-saving procedure following amatoxin mushroom poisoning. *Hong Kong Med J.* 2017;23(1):93-96
20. 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
21. JL Tan, et al. Amanitin intoxication: effects of therapies on clinical outcomes – a review of 40 years of reported cases. *Clinical Toxicology*, DOI: 10.1080/15563650.2022.2098139
22. Clinical toxicology. Ford MD, Delaney KA, Ling LJ, Erickson T. Philadelphia, USA; Saunders. 2001: 899-908.
23. Sorodoc et al., 2010. Is MARS system enough for *A. phalloides*-induced liver failure treatment? *Human and Experimental Toxicology* 29(10) 823–832
24. 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
25. Ali Kemal, et al. Investigation of Toxic Effects of Mushroom Poisoning on the Cardiovascular System First published: *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology.* 16 February 2016

Bijlagen

Niet van toepassing

Revisie

2 e versie, 20150602

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 vliegenzwam (*A. muscaria*) en de panteramaniet (*A. pantherina*) maar ook het Mexicaans kaalkopje (*Psilocybe mexicana*)

TOXICOLOGIE.ORG

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 paddestoelvergiftingen 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*.

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. falloïdine), 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 falloïdine^{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 gastro-intestinale 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

TOXICOLOGIE.ORG

Deze fase wordt veroorzaakt door amatoxinen. Symptomen zijn het optreden van ernstige gastroenteritis, 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

TOXICOLOGIE.ORG

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 ter continueren 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. Acetylcysteïne 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 acetylcysteïne gezien⁵.

In het verleden is benzylpenicilline 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 vermijding van te veel vetten. Ook stoffen als paracetamol die hepatotoxische radicalen kunnen vormen moeten worden vermeden.

6. Extracorporale eliminatie

TOXICOLOGIE.ORG

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 amatenen 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

-