

Intoxicatie met groene knolamaniet (*Amanita phalloides*)

J.J.W. (Hans) Ros^{a*}, G. (Geesje) Semplonius^b, H.N. (Henneke) Mulder-Spijkerboer^c en H.J.M. (Erik) van Kan^a

^a Ziekenhuisapotheeker, afdeling Ziekenhuisapotheek, Gelre ziekenhuizen, Apeldoorn/Zutphen.

^b Internist, afdeling Interne Geneeskunde, Gelre ziekenhuizen, Zutphen.

^c Wetenschappelijk medewerker, Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC), Universitair Medisch Centrum Utrecht.

* Correspondentie: jjw.ros@gelre.nl.

Kernpunten

- Bij intoxicatie met paddenstoelen is snelle vaststelling van de identiteit van groot belang voor adequate behandeling.
- De identificatie wordt vaak bemoeilijkt door gebrek aan kennis bij patiënt en arts.
- Intoxicatie met de groene knolamaniet (*Amanita phalloides*) kan leiden tot leverfalen.
- Silibinine is een geschikt middel om leverfalen te voorkomen, ondanks beperkte wetenschappelijke onderbouwing.
- Niet alle antidota zijn in Nederland overal direct voorhanden. Goede regionale afspraken over de beschikbaarheid zijn zinvol.

Inleiding

In westerse landen neemt het aantal meldingen van paddenstoelvergiftigingen al enige tijd toe. Een belangrijke reden zou de groeiende populariteit zijn van culinair gebruik van in het wild geplukte paddenstoelen [1]. In de Nederlandse media werd hieraan in het najaar van 2013 op enthousiaste wijze aandacht besteed [2, 3]. Het plukken van paddenstoelen is echter niet overal in Nederland wettelijk toegestaan. Paddenstoelen zijn niet aangewezen als beschermde inheemse soort, waardoor de verbodsbepalingen van de Flora- en faunawet niet van toepassing zijn. In artikel 314 van het Wetboek van Strafrecht staat dat plukken zonder toestemming van de eigenaar betekent dat men zich schuldig maakt aan stroperij.

Zelf plukken van paddenstoelen in het wild is bovendien riskant voor mensen met onvoldoende kennis over herkenning van soorten. Zij kunnen giftige paddenstoelen aanzien voor eetbare exemplaren en hierdoor een intoxicatie ontwikkelen. Zo wordt een (jonge) groene knolamaniet nog wel eens aangezien voor een weidechampignon. Berucht zijn ook verwisselingen van de voorjaarskluiwzwam met de eetbare morielje en van

ABSTRACT

Amanita phalloides (death cap) intoxication

INTRODUCTION

In the autumn of 2013 several patients with a mushroom intoxication were admitted to our emergency department. The presented case is the most serious one of this series.

DESCRIPTION

A 55 year old woman was admitted with serious gastrointestinal symptoms after eating self-picked mushrooms. With the use of pictures and the evaluation of symptoms, an amatoxin intoxication by *Amanita phalloides* (death cap) was diagnosed. Treatment with intravenous silibinin was started because of elevated liver enzymes. Liver failure was prevented and our patient recovered well.

DISCUSSION AND CONCLUSION

After an intoxication the identification of the consumed mushroom is difficult. Initial clinical presentation may mimic gastroenteritis. A lack of knowledge of the species and the expected health risks is common. This can lead to serious intoxications with a high probability of inadequate treatment. Silibinin is not available in every hospital, because it rarely needs to be used in the Netherlands. This requires regional governance between hospital pharmacies concerning availability and logistics.

Ros JJW, Semplonius G, Mulder-Spijkerboer HN, van Kan HJM. Intoxicatie met groene knolamaniet (*Amanita phalloides*). PW Wetenschappelijk Platform. 2015;9:a1520.

de giftige gordijnzwam met de eetbare cantharel.

Naast vergiftigingen door het eten van paddenstoelen als maaltijd komen ook andere onbedoelde blootstellingen aan paddenstoelen veelvuldig voor, bijvoorbeeld bij kleine kinderen of bij mensen met een verstandelijke beperking. In 2013 werd het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) 165 maal geraadpleegd over potentiële paddenstoelintoxicaties. In het algemeen is hierbij onduidelijk welke soort is gegeten. Het NVIC kan informeren over richtlijnen voor het omgaan met dergelijke blootstellingen [4].

In de herfst van 2013 meldden zich verscheidene patiënten met een paddenstoelintoxicatie bij onze spoedeisende hulp. De hier beschreven casus is de ernstigste van deze intoxicaties.

Ziektegeschiedenis

Een 55-jarige vrouw uit Oost-Europa met blanco voor geschiedenis meldde zich 's middags op de spoedeisende

hulp. Ze had de vorige avond, rond 20:00 uur, een eetlepel van een gebakken wilde paddenstoel gegeten. Sinds het eten van de paddenstoel had ze niets meer gegeten en gedronken. Ze gaf aan vaker paddenstoelen te plukken en te eten, maar stelde vast dat ze deze soort nog niet eerder had geplukt.

Patiënte was in de nacht na consumptie rond 01:30 uur misselijk geworden, had rond 03:30 uur voor het eerst gebraakt en kreeg vanaf 06:00 uur waterdunne diarree. In de loop van de dag had patiënte ongeveer twintig keer diarree gehad en meer dan twintig keer gebraakt. Ze klaagde over buikpijn in de gehele buik en een gevoel van slapheid en krachtsvermindering in het hele lichaam. Daarnaast had ze spierkrampen in de benen gevoeld.

Patiënte wist niet om welke paddenstoelsoort het ging. Bij het tonen van afbeeldingen dacht zij dat het de gele knolamaniet (*Amanita citrina*) betrof. Deze soort zou de toxinen muscimol en iboteenzuur bevatten, welke al binnen vier uur psychotrope effecten kunnen veroorzaken [5]. Aangezien patiënte zich niet presenteerde met psychotrope effecten, leek een intoxicatie met deze soort niet waarschijnlijk.

De groene knolamaniet (*Amanita phalloides*, figuur 1), die sterk lijkt op de gele knolamaniet, werd daarna als mogelijk alternatief aangeduid. Deze soort bevat amatoxinen die in de eerste fase van de intoxicatie aanleiding geven tot hevige gastro-intestinale klachten.

Patiënte oogde niet acuut ziek en had normale polsfrequentie, bloeddruk en temperatuur. De buik liet een normale peristaltiek horen, met wisselende tympanie. Er was sprake van drukpijn over het hele abdomen.

Laboratoriumonderzoek toonde verhoogde serumspiegels van creatinine (124 $\mu\text{mol/L}$) en ureum (9,4 mmol/L). Dit kon duiden op een toxisch effect van de paddenstoel op de nier maar zou ook het resultaat kunnen zijn van diarree en uitdroging. Deze serumcreatininespiegel herstelde gedurende de volgende dagen.

De parameters voor de leverfunctie toonden zeer licht verhoogde activiteiten van aspartaataminotransferase (ASAT), alanineaminotransferase (ALAT) en lactaatdehydrogenase

Figuur 1 *Amanita phalloides* (groene knolamaniet)



(LDH) (tabel 1). Gestart werd met herhaaldelijk toedienen van een combinatie van geactiveerde kool (50 gram) en natriumsulfaat (30 gram) en uitsluitend ondersteunende therapie. Verder werd aanvankelijk een afwachtend beleid gevolgd.

Bij hernieuwde controle de volgende ochtend bleken de leverenzymwaarden flink verhoogd te zijn, waardoor de vraag naar het antidotum silibinine actueel werd. Dit middel is beperkt beschikbaar in Nederland, maar werd dezelfde dag geleverd vanuit een ander ziekenhuis. Silibinine werd intraveneus gegeven in een dosering van viermaal daags 350 mg (conform de bijsluiting), overeenkomend met 5 mg/kg per keer. Gewoonlijk wordt gedurende 2-4 dagen behandeld tot de leverfunctiewaarden hersteld zijn.

Aanvankelijk stegen de leverfunctiewaarden verder. Bovendien was op de derde dag de protrombintijd licht verlengd (23,5 s), maar deze herstelde de dag erna. Herstel trad in

Tabel 1 Laboratoriumuitslagen van patiënte op verschillende momenten in de ziektegeschiedenis

	Normaal	Dag 1 15:00 uur	Dag 2 08:00 uur	Dag 3 08:00 uur	Dag 4 08:00 uur	Dag 5 08:00 uur	Dag 6 08:00 uur	Dag 7 08:00 uur	Dag 8 08:00 uur	Dag 9 08:00 uur	Dag 19 08:00 uur
Bilirubine totaal ($\mu\text{mol/L}$)	0-20	8	12	28	42	69	39	34	29	23	
Alkalische fosfatase (U/L)	9-97	54	46	52	50	51	52	58	54	59	73
Gamma-glutamyltransferase (U/L)	≤ 37	17	14	20	21	27	29	31	39	42	42
Aspartaataminotransferase (U/L)	≤ 30	33	1252	5039	3777	975	337	161	89	69	31
Alanineaminotransferase (U/L)	≤ 33	41	1295	7681	8987	6107	4097	2931	1844	1506	175
Lactaatdehydrogenase (U/L)	≤ 246	280	1228	3904	2319	436	285	272	243	270	232
Creatinine ($\mu\text{mol/L}$)	50-100	124	93	82	66	60	68	nb	nb	71	nb

nb: niet bepaald.

op dag 4 (tabel 1), waarna op dag 5 de behandeling werd gestaakt. Patiënte kon vervolgens op dag 9 in goede conditie worden ontslagen.

Tien dagen na ontslag werd zij teruggezien op de polikliniek ter controle van haar leverfunctie. Deze bleek toen nagenoeg genormaliseerd.

Intoxicatie met amatoxinen

Nederland kent verschillende amatoxine bevattende paddenstoelen, waaronder de vrij algemeen voorkomende groene knolamaniet [6, 7]. Consumptie van dergelijke paddenstoelen kan leiden tot (ernstige) vergiftigingen, wat ook in Nederland meerdere keren is beschreven [8-11].

Amatoxinen zijn cyclische octapeptiden die in hoge mate worden opgenomen door hepatocyten. Ze remmen het enzym RNA-polymerase II, wat kan resulteren in remming van eiwitsynthese en uiteindelijk celnecrose.

Een ingenomen hoeveelheid van 0,1 mg/kg amatoxinen (1-2 groene knolamanieten) kan al letaal zijn [12].

Een amatoxine-intoxicatie kent drie klinische fasen. De eerste fase, de gastro-intestinale fase, start 6-24 na ingestie en duurt 12-24 uur. De symptomen (hevig braken en waterdunne diarree) en de latentietijd zijn kenmerkend voor deze fase. Ongeveer 18-36 uur na ingestie treedt de tweede fase op, de latente fase met een schijnbaar herstel van de patiënt. Gedurende deze fase kan een stijging van aminotransferasen (ASAT en ALAT), bilirubine en LDH worden waargenomen. In de derde fase kan klinisch manifeste lever- en niertoxiciteit optreden, met symptomen als icterus, hepatomegalie, stollingsstoornissen, hepatische encefalopathie en/of nierinsufficiëntie [1, 12, 13].

De behandeling van een amatoxine-intoxicatie bestaat in eerste instantie uit symptomatische ondersteuning. Verder is herhaalde toediening van geactiveerde kool (1 g/kg lichaamsgewicht om de vier uur) met laxans aangewezen voor het onderbreken van de enterohepatische kringloop van amatoxinen [14].

In de literatuur wordt melding gemaakt van diverse antidota die bij een intoxicatie met amatoxinen kunnen worden ingezet. Toepassing van silibinine als monotherapie in een dosering van 5 mg/kg lichaamsgewicht dan wel 350 mg om de vier uur lijkt het effectiefst te zijn. Vroegtijdig starten met deze therapie is hierbij van belang [6, 15, 16]. Het exacte werkingsmechanisme van silibinine is niet opgehelderd. Waarschijnlijk spelen verschillende mechanismen een rol, waaronder remming van de opname van amatoxinen door hepatocyten [17].

Bij zeer ernstige intoxicaties met amatoxinen moet een levertransplantatie worden overwogen [18].

Beschouwing

Wij beschreven een 55-jarige vrouw met een accidentele paddenstoelintoxicatie. Kennis over de geplukte paddenstoelsoort was bij deze patiënte nauwelijks aanwezig en de identiteit werd aan de hand van afbeeldingen en ontwikkel-

de symptomen vastgesteld als de groene knolamaniet.

Er was sprake van ingestie van slechts één paddenstoel. De gastro-intestinale symptomen waren hevig en er werd forse verhoging van leverenzymwaarden waargenomen.

In de beschreven casuïstiek zijn ter bescherming van de lever met name silibinine, benzylpenicilline en acetylcysteïne toegepast. De wetenschappelijke onderbouwing van al deze antidota is mager, aangezien gerandomiseerde studies ontbreken. Silibinine krijgt het voordeel van de twijfel, aangezien met dit middel goede resultaten zijn verkregen [6, 15, 16]. Van benzylpenicilline en acetylcysteïne is het bewijs voor effectiviteit zo mager, dat in deze casus niet is gekozen voor een behandeling met deze middelen. Bovendien heeft silibinine nauwelijks bijwerkingen: de bijsluiter vermeldt uitsluitend de kans op warmtesensaties, die bij minder dan 1:10.000 patiënten voorkomen.

Silibinine, een weesgeneesmiddel (Legalon Sil 350 mg poeder voor injectie) is in Nederland moeilijk verkrijgbaar. De ziekenhuisapotheken van onder andere het UMC Groningen en het UMC Utrecht beschikken over een beperkte voorraad.

De Commissie Analyse & Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA) heeft een antidotalijst opgesteld op basis van de monografieën zoals ze op www.toxicologie.org gepubliceerd staan. Deze lijst bevat alleen antidota die worden gebruikt bij exogene intoxicaties. Voor een aantal middelen op deze lijst, waaronder silibinine, wordt geadviseerd om regionaal te regelen hoe deze in voorkomende gevallen centraal in een regio beschikbaar zijn.

Ten tijde van deze casus waren er regionaal nog geen afspraken over de beschikbaarheid van silibinine. De casus onderstreept het belang van goede regionale afspraken over het beheer en de beschikbaarheid van bijzondere antidota.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Literatuur

- 1 Diaz JH. Evolving global epidemiology, syndromic classification, general management, and prevention of unknown mushroom poisonings. *Crit Care Med*. 2005 feb;33(2):419-26.
- 2 Zelf paddenstoelen plukken in het bos wordt steeds populairder. *NOS Journaal* 20:00. 2013 okt 14. www.npo.nl/nos-journaal/14-10-2013/POW_00558408. Geraadpleegd 2015 mrt 6.
- 3 Paddenstoelen plukken is voor eigen risico. *nu.nl*. 2013 okt 15. www.nu.nl/wetenschap/3602487/paddenstoelen-plukken-eigen-risico.html. Geraadpleegd 2015 mrt 6.
- 4 van Velzen AG, Mulder-Spijkerboer HN, van Riel AJHP, Meulenbelt J, de Vries I. Acute vergiftigingen bij mens en dier. *NVIC-Jaaroverzicht* 2013. Utrecht: UMC Utrecht; 2014. [www.umcutrecht.nl/nl/Subsites/Nationaal-Vergiftigingen-Informatie-Centrum-\(NVIC\)/Acute-vergiftigingen/NVIC-Jaaroverzicht-2013](http://www.umcutrecht.nl/nl/Subsites/Nationaal-Vergiftigingen-Informatie-Centrum-(NVIC)/Acute-vergiftigingen/NVIC-Jaaroverzicht-2013). Geraadpleegd 2015 mrt 6.
- 5 Mushrooms-muscimol/ibotenic acid. In: *Micromedex 2.0 PoisIndex*. Ann Arbor: Truven Health Analytics Inc. www.micromedexsolutions.com.

- com. Geraadpleegd 2014 jan 16.
- 6 Enjalbert F, Rapior S, Nougouier-Soulé J, Guillon S, Amouroux N, Cabot C. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002;40(6):715-57.
 - 7 SoortenBank.nl. Leiden: ETI Bioinformatics. Geraadpleegd 2014 jan 16.
 - 8 Ennecker-Jans SAM, van Daele PLA, Blonk MI, Varin DSE, van Laar JAM. Amatoxine-intoxicatie door soep van zelf geplukte groene knolamaniet (*Amanita phalloides*). *Ned Tijdschr Geneesk.* 2007 mrt 31;151(13):764-8.
 - 9 Serné EH, Toorians AW, Gietema JA, Bronsveld W, Haagsma EB, Mulder PO. *Amanita phalloides*, a potentially lethal mushroom: its clinical presentation and therapeutic options. *Neth J Med.* 1996 jul;49(1):19-23.
 - 10 Gesink-van der Veer BJ, Dik H, de Wolff FA. Cave fungos! *Ned Tijdschr Geneesk.* 1983 sep 3;127(36):1609-12.
 - 11 Bouhbouh S, Haverkamp L, Kuyper TW, de Wolff FA, Barendregt JNM. Acuut nierfalen door vergiftiging met gordijnzwam. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2011;155:A3019.
 - 12 Karlson-Stiber C, Persson H. Cytotoxic fungi – an overview. *Toxicon.* 2003 sep 15;42(4):339-49.
 - 13 Berger KJ, Guss DA. Mycotoxins revisited: Part I. *J Emerg Med.* 2005 jan;28(1):53-62.
 - 14 Jaeger A, Jehl F, Flesch F, Sauder P, Kopferschmitt J. Kinetics of amatoxins in human poisoning: therapeutic implications. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1993;31(1):63-80.
 - 15 Poucheret P, Fons F, Doré JC, Michelot D, Rapior S. Amatoxin poisoning treatment decision-making: pharmacotherapeutic clinical strategy assessment using multidimensional multivariate statistical analysis. *Toxicon.* 2010 jun 15;55(7):1338-45.
 - 16 Ganzert M, Felgenhauer N, Schuster T, Eyer F, Gourdin C, Zilker T. Knollenblätterpilzvergiftung. Silibinin und Kombination von Silibinin und Penicillin im Vergleich. *Dtsch Med Wochenschr.* 2008 okt;133(44):2261-7.
 - 17 Mengs U, Pohl RT, Mitchell T. Legalon® SIL: the antidote of choice in patients with acute hepatotoxicity from amatoxin poisoning. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012 aug;13(10):1964-70.
 - 18 Klein AS, Hart J, Brems JJ, Goldstein L, Lewin K, Busuttill RW. *Amanita* poisoning: treatment and the role of liver transplantation. *Am J Med.* 1989 feb;86(2):187-93.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

2015;9:E1521

Nierprotectie door statines bij diabetes

André Wieringa

De rol van lipidenverlagende behandelingen in het nierbeschermende effect bij diabetespatiënten is onderwerp van discussie. In deze studie zijn de renale effecten van twee statines onderzocht bij diabetespatiënten met proteïnurie. Het onderzoek (Planet I) was een gerandomiseerde, dubbelblinde parrallelgroepstudie in 147 onderzoekcentra in 11 landen. Patiënten vanaf 18 jaar met diabetes mellitus type 1 of 2 en proteïnurie (verhouding urine-eiwit:creatinine [UPCR] 500-5000 mg/g) met een vaste dosering ACE-remmer en/of angiotensine-II-antagonist werden geïnccludeerd. De patiënten kregen dagelijks atorvastatine 80 mg, rosuvastatine 10 mg of rosuvastatine 40 mg gedurende 52 weken. Het primaire eindpunt was verandering in de UPCR tussen het begin en het einde van de studie in de verschillende behandelgroepen.

Van de 353 in aanmerking komende patiënten werden 325 op *intention to treat*-basis geïnccludeerd en verdeeld over de drie groepen. De UPCR-ratio (begin/einde van de studie) was 0,87 (95%-betrouwbaarheidsinterval [BI95] 0,77-0,99; $P = 0,033$) met atorvastatine 80 mg, 1,02 (BI95

0,88-1,18; $P = 0,83$) met rosuvastatine 10 mg en 0,96 (BI95 0,83-1,11; $P = 0,53$) met rosuvastatine 40 mg. In een post-hoc-analyse zijn patiënten uit een studie (Planet II) met 237 patiënten met proteïnurie zonder diabetes toegevoegd. In deze gecombineerde analyse verlaagde atorvastatine 80 mg de UPCR significant meer dan rosuvastatine 10 mg ($-15,6\%$; BI95 $-28,3$ – $-0,5$; $P = 0,043$) en rosuvastatine 40 mg ($-18,2\%$; BI95 $-30,2$ – $-4,2$; $P = 0,013$). Bijwerkingen traden relatief het minste op in de atorvastatinegroep, evenals renale *events*. Ondanks hogere dalingen in de lipidenconcentraties in de groep met hooggedoseerd rosuvastatine, lijkt atorvastatine meer nierbeschermende effecten te hebben in deze onderzoekspopulatie.

- de Zeeuw D, Anzalone DA, Cain VA, Cressman MD, Lambers Heerspink HJ, Molitoris BA, Monyak JT, Parving HH, Remuzzi G, Sowers JR, Vidt DG. Renal effects of atorvastatin and rosuvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease (PLANET II): a randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Mar;3(3):181-90.

Wieringa A. Nierprotectie door statines bij diabetes. *PW Wetenschappelijk Platform.* 2015;9:e1521.