



Medizinische Universität Graz

KNOLLENBLÄTTERPILZINTOXIKATION

Ass.Dr. Luisa Fürschuß

ao Univ.Prof. Dr. Christoph Högenauer

Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie

Universitätsklinik für Innere Medizin, Graz

Unterstützt durch

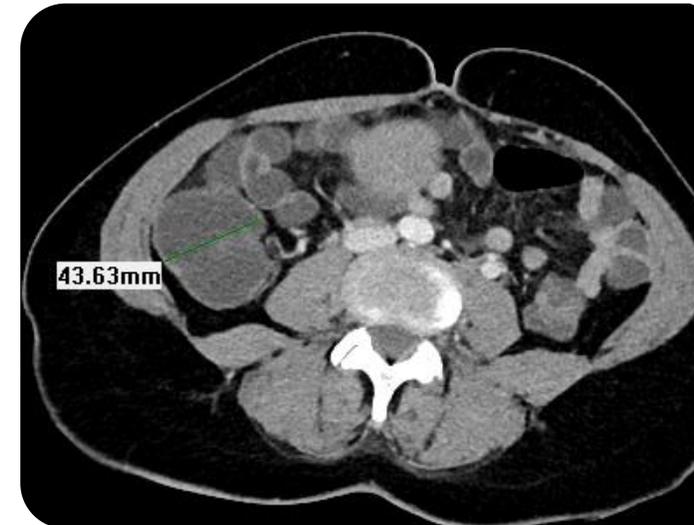


Fall

▶ Aufnahmelabor

- ALT, AST, PZ im Normbereich
- Faktor V mit 52% vermindert
- LDH mit 277 U/L leicht erhöht
- Restliches Labor inkl. Ammoniak unauffällig

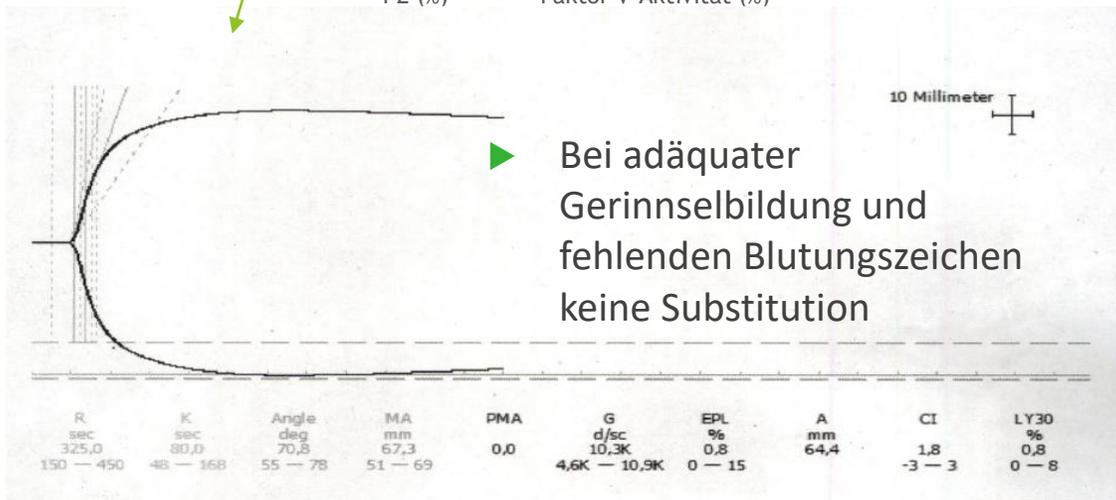
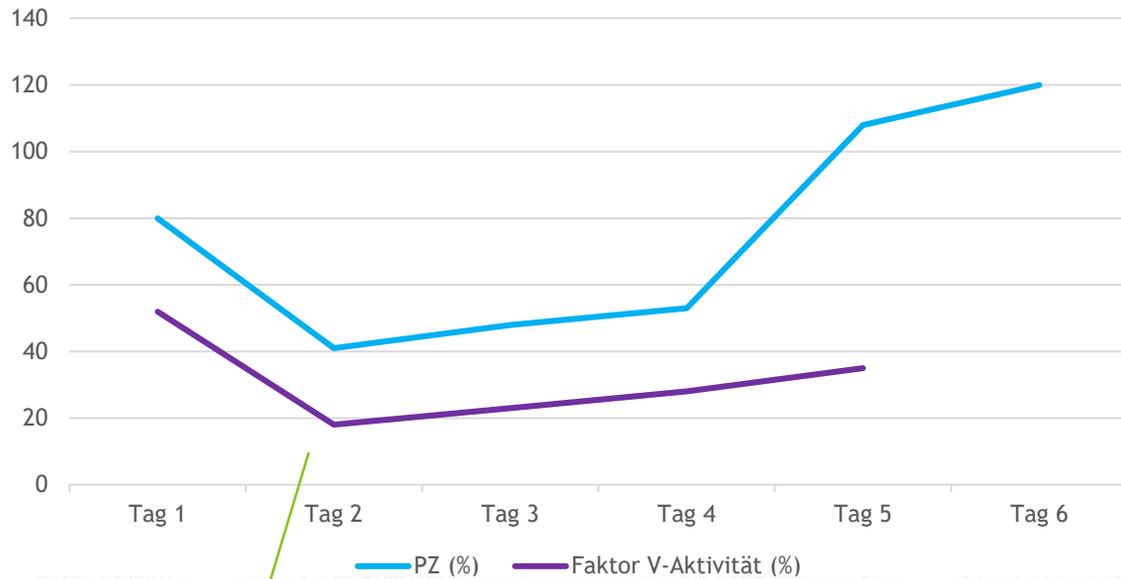
- ▶ CCT aufgrund der neurologischen Symptomatik: kein Ödem, keine Blutung, kein Insult
- ▶ CT-Abdomen: flüssigkeitsgefüllte Darmschlingen, ansonsten unauffällig
- ▶ Einleitung Silibinin (initial Bolus von 5 mg/kg, anschließend 20 mg/kg/24h)
- ▶ Flüssigkeitssubstitution, PPI
- ▶ Besserung der GI-Symptomatik
- ▶ Labor am Tag 2: AST 760, ALT 690, LDH 990, milde Hypokaliämie und Hypophosphatämie, Faktor V 18%



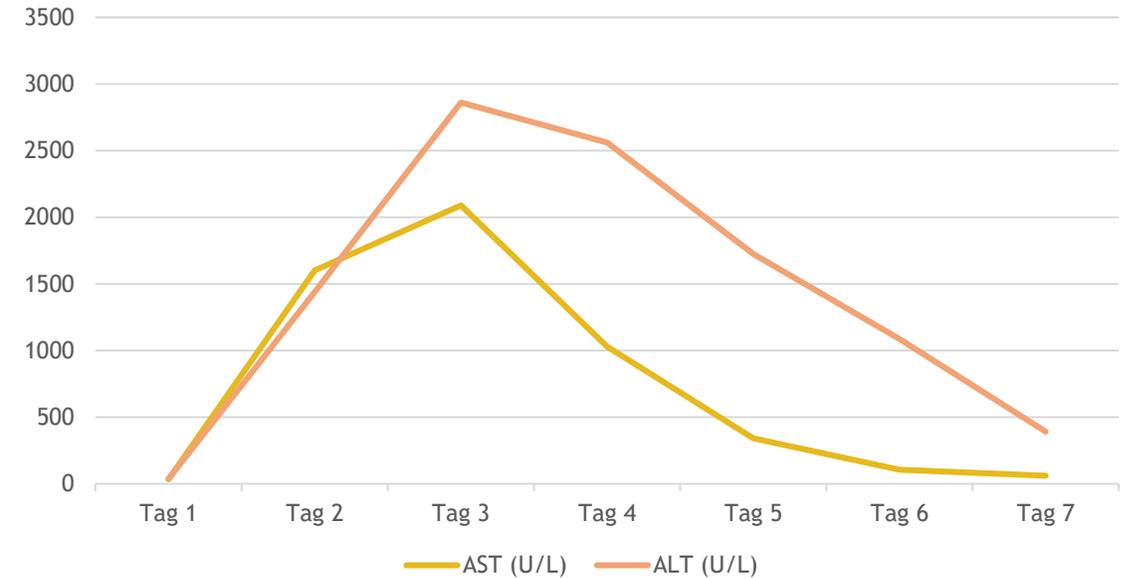
→ aufgrund der Lebertoxizität mit zunehmender Synthesestörung Transfer an das Transplantationszentrum LKH-Univ. Klinikum Graz und Vorbereitung für den Fall einer high-urgent-listung zur Lebertransplantation

Laborverlauf

Gerinnung im Verlauf



Transaminasen im Verlauf



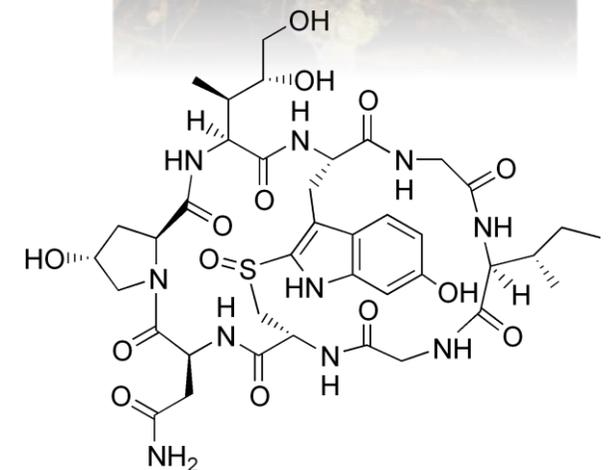
- ▶ Rein hepatisches Fermentmuster, durchgehend normales Bilirubin, AP, GGT

Fall

- ▶ Fortführung der Silibinin-Therapie über 5 Tage
- ▶ Zusätzlich Einleitung von N-Acetylcystein und Aktivkohle p.o. alle 4 Stunden unter antiemetischer Therapie über 4 Tage
- ▶ Supportive Therapie (Flüssigkeit, Kalium- und Phosphatsubstitution, PPI, Ondansetron)
- ▶ Aufklärung und Laboruntersuchungen für den Fall einer high-urgent LTX
- ▶ Keine schweren Komplikationen wie höhergradige hepatische Enzephalopathie, AKI, Hypoglykämien, Blutung
- ▶ High-urgent-Kriterien für LTX nicht erfüllt
- ▶ Entlassung am Tag 8
 - ▶ Patientin beschwerdefrei, insbesondere keine abdominelle Symptomatik
 - ▶ PZ normalisiert, Elektrolyte ausgeglichen, Transaminasen und LDH rückläufig

Einleitung

- ▶ Grüner Knollenblätterpilz (*Amanita phalloides*, „death cap“)
- ▶ Verantwortlich für >90% der Todesfälle durch Pilzintoxikation in Europa (ca. 50/Jahr)
- ▶ Hitzestabile zyklische Oligopeptide
 - Amatoxine (α -Amanitin, β -Amanitin, γ -Amanitin)
 - Phallotoxine (Phalloin, Phalloidin, Phallicin, Phallacidin)
- ▶ Inzidenz steigend, Intoxikation meist akzidentiell
- ▶ Kinder und junge Erwachsene
- ▶ Letale Amanitin-Dosis: 0,1 mg/kg Körpergewicht (7 mg bei 70 kg); \cong 35g Frischpilz (Gewicht eines ausgewachsenen Pilz ca. 50g)



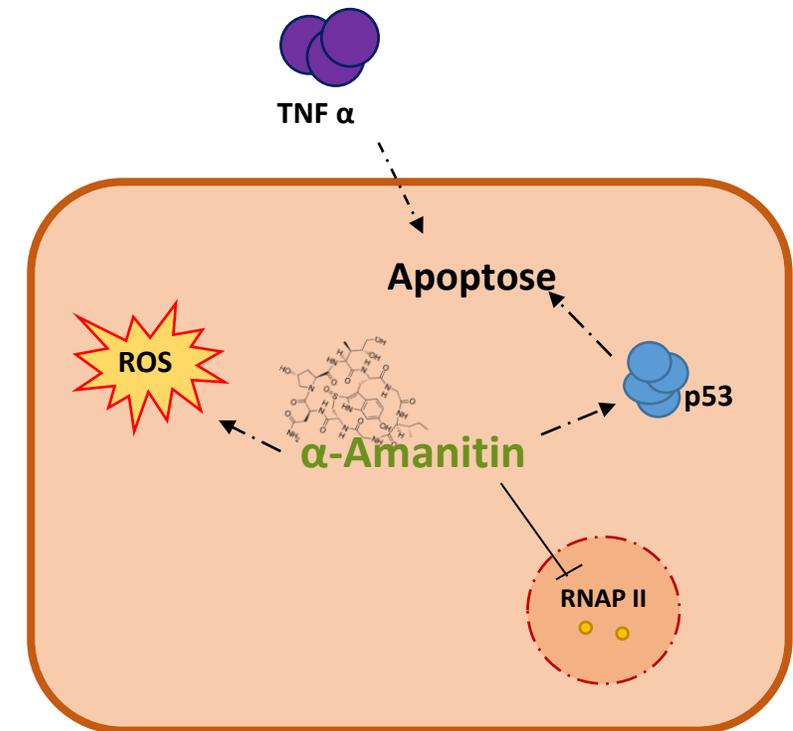
Einleitung

► Toxizitätsmechanismus

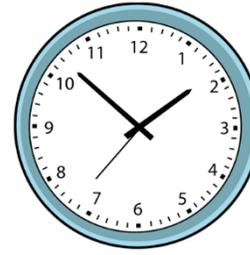
- In der Zelle Bindung an RNA-Polymerase Typ II → **Proteinsynthese** ↓
- p53-induzierte Apoptose ↑
- **Oxidativer Stress** ↑

► Verteilung und Elimination

- Im Harn (und Blut) max. 48h nachweisbar
- Geringe Proteinbindung
- Ausscheidung hauptsächlich renal
- Relevanter Anteil unterliegt biliärer Exkretion und **enterohepatischer Rezirkulation!!**



Symptomatik und Verlauf



1. Dysenterische Phase (6-24h nach Ingestion)

- Abdominelle Schmerzen, Erbrechen, wässrige Diarrhoe mit erheblichem Flüssigkeitsverlust, evtl. AKI, Schock, Hämaturie
- Früher GI-Symptombeginn (6-12h) spricht für schweren Verlauf
- Transaminasen und Bilirubin meist noch normal

2. (Scheinbare) Erholungsphase (24-36h nach Ingestion)

- Besserung der GI-Symptome
- Anstieg der Transaminasen mit Peak nach ca. 72h

3. Leberzellnekrose mit ALF +/- Multiorganversagen (2-4 Tage nach Ingestion)

- Leberzellnekrose → Ödem → intrahepatische Cholestase, portale Hypertension, Ischämie
- 20-30% der Patienten entwickeln ein fulminantes Leberversagen mit schwerer Synthesestörung, Enzephalopathie, +/- Hypoglykämie, Hirnödem, MOV
- Andere Organsysteme: Nierenversagen (prä-renal und durch direkte tubuläre Schädigung), Pankreatitis (50% aller schweren Intoxikationen)



Mortalität 10-30%, meist innerhalb von 7-14 Tagen

Diagnostik

1. Vitalparameter, Monitoring
2. GCS (rasche Intubation indiziert?)
3. aBGA (pH? Glucose? Elektroyte? Laktat?)
4. Labor
5. Neurologie/Enzephalopathie? Wenn ja: CCT (Ödem mit Einklemmung? Blutung?)
6. Amatoxin-Nachweis (ELISA) aus Urin (längstes Zeitfenster, 6h -36h) ggf. Blut (bis 24h) oder stark verdünntem Pilzextrakt (Frischpilz/Pilzgericht), evtl. Identifikation durch entspr. Fachpersonal (Pilzreste/Fotos)

→ neg. ELISA schließt eine Amatoxin-Intoxikation nicht aus und sollte die Therapieentscheidung daher nicht beeinflussen!

BB, Niere, Elyte inkl. Ca, Mg und Phosphat
Leber inkl. AST, ALT, Bili direkt/indir., Eiweiß, Albumin

PZ, PTT, F V-Aktivität (Monitoring der Lebersynthese), AT III
Ammoniak (Eisbad)
LDH

Lipase
Bei akutem Leberversagen in Hinblick auf Transplantation zus. ABO-Rh, Serologie: CMV, EBV, Varicella, HIV, Hep. A/B/C

Therapie

1. Gastrointestinale Toxinbindung
2. Hemmung der Toxinwirkung
3. Behandlung der Komplikationen (Leberversagen, AKI, usw.)



Therapie: Gastrointestinale Toxinbindung



✓ Aktivkohle

- **Jeder** Patient mit Knollenblätterpilzintoxikation!!
- 0.5 g/kg (max. Dosis 50 g) alle 4 Stunden **über 4 Tage**
- Bei Übelkeit häufiger und in geringerer Dosis
- Kontinuierliche Gabe der Tagesdosis über die Magensonde bei intubierten Pat.

X **Keine Lavage**, keine osmotischen Laxantien (z.B. Sorbitol, Mg-Citrat)

? Gastroskopie in Ausnahmefällen (z.B. ein getrockneter Pilz im Stück vor <2h)

? Experimentell: Galledrainage (endoskopisch gelegte nasobiliäre Sonde, ...), MARS, Plasmapherese

1.) Management of Amanita phalloides poisoning: A literature review and update; Yongzhuang et al., Journal of Critical Care 2018

2.) The Use of Activated Charcoal to Treat Intoxications, Zellner et al., Dtsch Arztebl Int. 2019

3.) Gastrointestinal decontamination in the acutely poisoned Patient Albertson et al., Int J Emerg Med 2011

Therapie: Hemmung der Toxinwirkung

Hemmung der hepatozellulären Amatoxin-Aufnahme

- iv. Silibinin-Dihemisuccinat (Legalon SIL)
- Dosierung: Initial Bolus von 5 mg/kg, anschließend 20 mg/kg/24h kontinuierlich für 6 Tage
- Alternative?
 - Penicillin G
 - Retrospektive Analyse (1) (604 Pat., 92 Spitäler, 1957-2005):
 - Mortalitätsrate 22% mit alleiniger Penicillin-Therapie (46/205)
 - 9% mit kombinierter Penicillin und Silibinin-Therapie (22/248)
 - 5% mit Silibinin-Monotherapie (6/118)



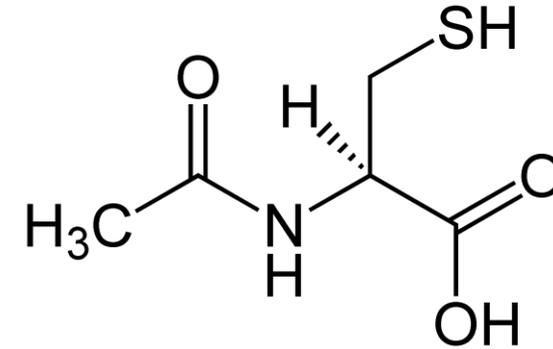
Empfehlung: Silibinin-
Monotherapie

Therapie: Hemmung der Toxinwirkung

Antioxidative Therapie

✓ N-Acetylcystein

- Alle Patienten mit Hepatotoxizität
- Initial 150 mg/kg (max. 10g) über 60 Minuten.
- Anschließend 12.5mg/kg/Stunde für 4 Stunden
- Danach 6.25mg/kg/Stunde für 16 Stunden, evtl. WH



? Experimentell

- Cimetidin (H2-Antihistaminikum): 300 mg i.v. alle 8h bis zur klinischen Besserung
- Vitamin C: 1xtgl. 3g i.v. bis zur klinischen Besserung



Therapie: Behandlung der Komplikationen

- ▶ Flüssigkeits- und Elektrolytausgleich
- ▶ Zumindest tgl. Laborkontrollen (bei Lebertoxizität inkl. F V-Monitoring), auch bei asymptomatischen Patient:innen tgl. Laborkontrolle zumindest in den ersten 4-6 Tagen (CAVE „scheinbare Erholungsphase“)
- ▶ Vigilanzmonitoring und ggf. Behandlung einer hepatischen Enzephalopathie (Lactulose, Rifaximin, LOLA); an neurologische Differenzialdiagnosen (insbes. Hirnödem, Blutung) denken
- ▶ TEG-gezielte Substitution bei schwerer Koagulopathie/Blutung
- ▶ Behandlung eventueller Hypoglykämie (Gluconeogenese und hepatozelluläre Insulinaufnahme gestört)
- ▶ Management anderer Komplikationen wie AKI, Sepsis (cave: erschwerte Diagnostik im akuten Leberversagen), metabolische Entgleisung, Hirnödem
- ▶ Bei jeder Intoxikation mit Lebertoxizität sollte die Therapie, sofern möglich, an einem Transplantationszentrum erfolgen und die Indikation zur intensivmedizinischen Observanz großzügig gestellt werden



Therapie: Behandlung der Komplikationen: LTX

- ▶ Beachtung der High-Urgent-Kriterien
- ▶ Keine Gefahr einer Toxizität für die Transplant-Leber wenn LTX ≥ 4 Tage nach Ingestion

King's-College-Kriterien bei nicht durch Paracetamol induziertem ALV

- INR $>6,5$
- Oder Erfüllen von mind. 3 der 5 folgenden Kriterien
 - Ätiologie unklar oder medikamentös-toxisch
 - Alter: <10 Jahren oder >40 Jahre
 - Zeitraum zwischen Entstehung des Ikterus und hepatischer Enzephalopathie >7 Tage
 - INR $>3,5$
 - Serum-Bilirubin $>17,4$ mg/dL bzw. >300 mmol/L

O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet*. 1993;342(8866):273-275. doi: 10.1016/0140-6736(93)91818-7.



Clichy-Kriterien bei viral induziertem ALV

- Vorliegen einer hepatischen Enzephalopathie Stadium 2–4 und
 - Vorliegen einer hochgradigen Gerinnungsstörung
 - Faktor V $<30\%$ bei Patienten >30 Jahre
 - Faktor V $<20\%$ bei Patienten <30 Jahren

Bernuau J, Samuel D, Durand F, Saliba F, Bourliere M. Criteria for emergency liver transplantation in patients with acute viral hepatitis and factor V below 50% of normal. *Hepatology*. 1991;14:49A.

Referenzen/Quellen



1. Enjalbert F, Rapior S, Nouguier-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.
2. Ganzert M, Felgenhauer N, Schuster T, Eyer F, Gourdin C, Zilker T. [Amanita poisoning--comparison of silibinin with a combination of silibinin and penicillin]. *Dtsch Med Wochenschr* 1946. Oktober 2008;133(44):2261–7.
3. Garcia J, Costa VM, Carvalho A, Baptista P, de Pinho PG, de Lourdes Bastos M, u. a. Amanita phalloides poisoning: Mechanisms of toxicity and treatment. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc*. Dezember 2015;86:41–55.
4. Lacombe G, St-Onge M. Towards evidence-based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. BET 1: Silibinin in suspected amatoxin-containing mushroom poisoning. *Emerg Med J EMJ*. Januar 2016;33(1):76–7.
5. Liu J, Chen Y, Gao Y, Walline JH, Lu X, Yu S, u. a. N-acetylcysteine as a treatment for amatoxin poisoning: a systematic review. *Clin Toxicol Phila Pa*. November 2020;58(11):1015–22.
6. Ye Y, Liu Z. Management of Amanita phalloides poisoning: A literature review and update. *J Crit Care*. August 2018;46:17–22.
7. Zhang J, Zhang Y, Peng Z, Maberry D, Feng X, Bian P, u. a. Experience of Treatments of Amanita phalloides-Induced Fulminant Liver Failure with Molecular Adsorbent Recirculating System and Therapeutic Plasma Exchange. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. 2014;60(4):407–12.
8. Albertson TE, Owen KP, Sutter ME, Chan AL. Gastrointestinal decontamination in the acutely poisoned patient. *Int J Emerg Med*. 12. Oktober 2011;4:65.
9. Wennig R, Eyer F, Schaper A, Zilker T, Andresen-Streichert H. Mushroom Poisoning. *Dtsch Arzteblatt Int*. 16. Oktober 2020;117(42):701–8.
11. Albertson TE, Owen KP, Sutter ME, Chan AL. Gastrointestinal decontamination in the acutely poisoned patient. *Int J Emerg Med*. 12. Oktober 2011;4:65.
12. Wennig R, Eyer F, Schaper A, Zilker T, Andresen-Streichert H. Mushroom Poisoning. *Dtsch Arzteblatt Int*. 16. Oktober 2020;117(42):701–8.

Sonstige Quellen: Uptodate.com: Amatoxin-containing mushroom poisoning (eg, Amanita phalloides): Clinical manifestations, diagnosis, and treatment