

- apparent in systematic reviews of adverse effects. *J Clin Epidemiol* 2008;61:440-8.
9. Yoshii A, Plaut DA, McGraw KA et al. Analysis of the reporting of search strategies in Cochrane systematic reviews. *JMLA* 2009;97:21-9.
 10. Moher D, Tsertsvadze A, Tricco AC et al. A systematic review identified few methods and strategies describing when and how to update systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 2007;60:1095-104.
 11. Sampson M, McGowan J. Errors in search strategies were identified by type and frequency. *J Clin Epidemiol* 2006;59:1057-63.
 12. Cochrane. Unit Five: Asking an answerable question. http://ph.cochrane.org/sites/ph.cochrane.org/files/uploads/Unit_Five.pdf (9. nov 2012).
 13. Aschengrau A, Seage III GR. *Essentials of epidemiology in public health*. London: Jones and Bartlett Publishers, 2003:137.
 14. Bidwell S, Jensen MF. Using a search protocol to identify sources of information: the COSI model. I: Etext on health technology assessment (HTA) information resources. United States National Library of Medicine, 2003. www.nlm.nih.gov/archive/20060905/nichsr/ehta/chapter3.html (31. okt 2012).
 15. Russel R, Chung M, Balk EM et al. *Systematic Review Methods. I: Issues and challenges in conducting systematic reviews to support development of nutrient reference values*. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality, 2009:5-9.
 16. Schardt C, Adams MB, Owens T et al. Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. *BMC Medical Informatics and Decision Making* 2007;7:1-6.
 17. Guemes-Careaga I, Gutiérrez-Ibarluzea I. Biomedical literature search protocols: consensus statement from the documentation units of the Spanish health technology assessment agencies. *Int J Technol Assess Health Care* 2008;24:104-11.
 18. Stone PW. Popping the (PICO) question in research and evidence-based practice. *Applied Nursing Research* 2002;16:197-8.
 19. Hoogendam A, de Vries Robbé PF, Overbeke JPM. Comparing patient characteristics, type of intervention, control and outcome (PICO) queries with unguided searching: a randomized controlled crossover trial. *J Med Library Assoc* 2012;100:121-6.
 20. Thabane L, Thomas T, Ye C et al. Posing the research question: not so simple. *Can J Anesth* 2009;56:71-9.
 21. Cooke A, Smith D, Booth A. Beyond PICO: the SPIDER tool for qualitative evidence synthesis. *Qual Health Res* 2012;22:1435-43.
 22. Cooper HM. *Research synthesis and meta-analysis: A step-by-step approach*. London: Sage Publications, Inc, 2009.
 23. Buckland M, Gey F. The relationship between recall and precision. *J Am Soc Inform Sci* 1994;45:12-9.
 24. Sampson M, McGowan J, Cogo E et al. An evidence-based practice guideline for the peer review of electronic search strategies. *J Clin Epidemiol* 2009;62:944-52.
 25. Kristensen FB, Sigmund H, red. *Metodehåndbog for medicinsk teknologivurdering*. København: Sundhedsstyrelsen, 2007.

Håndtering af forgiftning med grøn fluesvamp

Torsten R. Rudbæk¹, Pernille Kofoed², Jeppe Bove³, Peter Haastrup⁴ & Niels Ebbelhøj²

Forgiftning med amatoksinholdige svampe er en alvorlig medicinsk tilstand, der kan føre til leversvigt, nyresvigt og død. Klinisk karakteriseres forgiftningen ved en 6-24 timer varende asymptomatisk fase og sidenhen gastrointestinale symptomer, organskade og organsvigt. Forgiftningen kan let fejltolkes som infektøs gastroenteritis, da debutsymptomerne minder herom, og det er vigtigt at afklare evt. eksposition i

anamnesen, så der kan iværksættes fokuseret behandling. Der findes ingen kontrollerede, randomiserede studier vedrørende behandlingsstrategi, og der er ikke international konsensus om behandlingen, men fokus er overalt hepatoprotektion.

EPIDEMIOLOGI

Det estimeres, at der findes ca. 1,5 mio. svampe på verdensplan, og i Danmark findes der over 6.000 arter [1]. Amatoksinforgiftning skyldes svampe, som tilhører *Amanita*, *Galerina* og *Lepiota* genera, hvoraf hovedparten tilskrives ni amatoksinholdige *Amanita*-species [2]. Grøn fluesvamp, *Amanita phalloides* (Figur 1), er blandt de fem giftigste svampe i Danmark [3] og forårsager på verdensplan 90% af dødsfaldene ved svampeforgiftninger [2, 4, 5]. I ældre litteratur benævnes svampen også løgknoldet fluesvamp [6]. Svampen er i Danmark almindelig i august-oktober. Snehvid fluesvamp er også amatoksinholdig og kan af ukyndige forveksles med champignon. Idet grøn og snehvid fluesvamp giver ophav til samme symptomatologi, omtales i det følgende kun grøn fluesvamp. Giftlinjen ved Bispebjerg Hospital udgør Danmarks døgnbemandede beredskab for toksikologisk rådgivning. Giftlinjen har siden 2006

STATUSARTIKEL

- 1) Lægerne Banepladsen, Otterup
- 2) Arbejds- og Miljømedicinsk Afdeling, Bispebjerg Hospital
- 3) Anæstesiologisk Afdeling, Sygehus Lillebælt, Kolding Sygehus
- 4) Forskningsenheden for Almen Praksis, Institut for Sundheds-tjenesteforskning, Syddansk Universitet

Ugeskr Læger
2014;176:V01130022

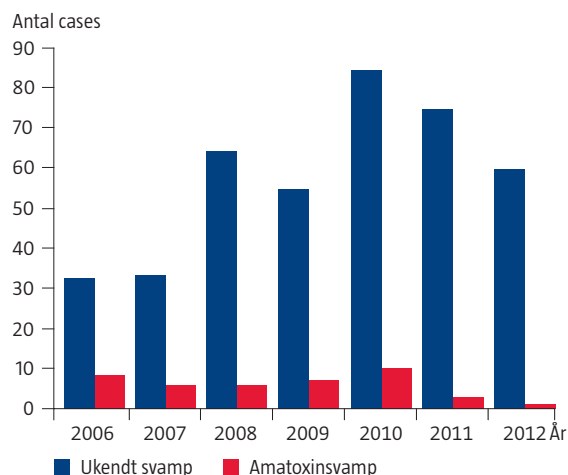
FIGUR 1

Grøn fluesvamp (Foto: J.H. Petersen).



FIGUR 2

Telefoniske henvendelser til Giftlinjen, Bispebjerg Hospital, i andet halvår for hvert år 2006-2012.



registreret samtlige henvendelser vedr. forgiftninger. Vi har søgt registret for henvendelser vedr. svampeforgiftning i andet halvår for hvert år til og med 2012 (pr. søgning 18. dec 2012). Herved fandtes 41 tilfælde af formodet amanitinforgiftning i perioden 2006-2012 og 382 tilfælde af uidentificeret svampeindtag i samme periode (Figur 2). Disse tal er fundet ved udvidet søgning i forhold til tidligere registrerede data [7]. Det er det eneste register af sin art i Danmark, og validiteten af registrets data kendes ikke fuldt ud. Der er tale om kontakter fra såvel behandlere som offentligheden, og en del telefonkontakter vedrører evt. flere cases, uden at det nødvendigvis registreres. Endvidere må det formodes, at ikke alle erkendte forgiftningstilfælde er blevet konfereret med Giftlinjen. Der kan således være tale om såvel oversom underestimering af det reelle antal forgiftninger. Registret er primært udviklet til intern dokumentation og feedback, og der overvejes et forbedret registreringssystem med sikring af datakvalitet til forskningsbrug [7].

Som Figur 2 viser, er der stor forskel i antallet af registrerede henvendelser vedr. svampeforgiftninger i de forskellige år. Det kan skyldes forskel i svampeforekomst fra år til år.

I de registrerede tilfælde er der typisk tale om svampesamlere, som utilsigtet har indtaget amatoksinholdige svampe. Det er oftest personer uden større kendskab til svampe, og der kan ske en forveksling mellem grøn fluesvamp og græsgrøn skørhat (*Russula aeruginea*). En særlig gruppe er thailændere, der forveksler grøn fluesvamp med den spiselige posesvamp (*Volvariella volvacea*) fra deres hjemland. I enkelte tilfælde er *Amanita*-svampe dog indtaget i suicidalt øjemed.

TOKSIKOLOGI

Toksiciteten af *Amanita*-species tilskrives to toksingrupper – amatoksiner og phallotoksiner [2]. Phallotoksinerne beskadiger enterocytternes cellemembraner og forårsager derfor de initiale gastrointestinale symptomer med kvalme, opkastninger og diarré, som ses hos næsten alle de forgiftede patienter [2, 8], men da de har ringe gastrointestinal absorption bidrager de ikke væsentligt til den systemiske forgiftning [2].

Amatoksiner er bicykliske octapeptider, hvoraf alfaamanitin formodes at forårsage den toksiske virkning [2, 8]. Amanitiner passerer hurtigt over tarmepitelet og optages siden i hepatocytterne via Na-taurokolas-kotransportpolypeptid, et medlem af *organic anion-transporting polypeptide*-familien [9]. Toksinet virker intracellulært inhiberende på RNA-polymerase II og hermed også på proteinsyntese, hvilket medfører celledød. Ca. 60% af det optagede alfaamanitin udskilles uomdannet med galden til tarmen, hvorefter det indgår i den enterohepatiske recirkulation, hvilket medfører fornyet hepatisk eksposition [8]. Derudover filtreres amatoksiner primært via nyrerne, hvor de kan give akut tubulær nekrose [2, 8].

Amatoksiner påvirker celler med høj proteinsyntese som den intestinale mucosa, leverceller og nyreceller, mens der sjældnere ses pancreasskader og skader i centralnervesystemet. Kasuistisk er der beskrevet påvirkning af kredsløb og hjerte med forhøjede koronarenzymer [10]. Amatoksiner er varme- og fordøjelsesstabile. Den dødelige dosis er lav – for voksne 0,1 mg/kg kropsvægt – svarende til en mængde, der kan absorberes ved indtag af en enkelt grøn fluesvamp.

SYMPTOMER OG KLINISKE FUND

Oftest indtræder symptomerne på forgiftning med amatoksiner mere end seks timer efter indtagelsen, og patienten ser derfor ikke altid en kausal sammenhæng mellem symptomer og svampeindtag. De kliniske manifestationer af amatoksinforgiftning kan inddeles i tre faser som angivet i Tabel 1.

HÅNDTERING OG BEHANDLING AF EN PATIENT MED FORMODET AMATOKSINFORGIPTNING

I de fleste danske tilfælde får man initialt mistanke om indtag, f.eks. ved at patienten har gastrointestinale symptomer, men pga. ligheden med gastroenteritis, og fordi der er flere timer mellem indtag og symptomdebut, kan det være vanskeligt at erkende tilstanden. Den initiale risikovurdering sker på baggrund af de anamnesticke oplysninger, herunder identifikation af svampen, den indtagne mængde, patientens kliniske tilstand, komorbiditet og alder. Hos børn er enhver indtagelse behandlingskrævende.

Gravide betragtes fortsat som en risikogruppe, dog passerer amatoksin tilsyneladende ikke placenta [11]. Amning frarådes. Svampeidentifikation kan ske enten vha. patienten selv eller pårørende, genkendelse af svampen ud fra fotos, svamperester herunder den fraskårne rod eller ved Giftlinjens eller universiteternes svampekyndige rådgivere. Man bør iværksætte behandling, hvis der er opstået mistanke om indtag af amatoksinholdige svampe, idet der som tidligere nævnt er en lav dødelig dosis, og man bør konferere med Giftlinjen tidligt i forløbet. Kvantitative målinger af amatoksin i blod og urin kan ikke umiddelbart relateres til graden af toksinindtag [2], og test herfor kan ikke foretages i Danmark.

Behandlingen fokuserer primært på at hæmme optag og øge eliminering af toksin samt på symptomatisk behandling [3, 11, 12]. Der foreligger dog ingen randomiserede, kontrollerede studier vedrørende behandlingsmodaliteterne og strategiernes effektivitet [2, 8].

Effekten af ventrikelaspiration er tæt relateret til hurtig påbegyndelse af behandling, hvilket kan være problematisk ved denne type forgiftning, da der ofte er latent symptomdebut. Ventrikelaspiration kan dog være indiceret op til seks timer efter indtag pga. forsinket ventrikeltømning [2, 13, 14], og forsøg herpå forudsætter, at patienten kan forsvare sine luftveje. Evidensen for gastrointestinal dekontaminering med aktivt kul (AK) er primært baseret på retrospektive analyser og kasuistikker [2]. AK binder toksinet i tarme; således vil uoptaget toksin såvel som toksin i enterohepatisk kredsløb bindes. AK gives p.o. eller gennem nasogastrisk sonde (25 g pr. dosis til voksne, 10 g til børn) hver fjerde time i tre døgn (hvis forløbet er asymptomatisk, gives det kun i et døgn) [3, 11].

For at opretholde udskillelse ønskes diureser på min. 100 ml/time. Hvis dette ikke sker ved spontan diurese, benyttes forceret diurese under hensyntagen til væske-/elektrolytforstyrrelser [2, 3].

Nye og ikkefarmakologiske metoder til eliminering af amatoksin såsom hæmodialyse, hæmoperfusion, plasmaferese og *molecular adsorbent recirculating system*, der er en modificeret dialysemetode, er eksperimentelle, men er beskrevet brugt i behandlingen [2, 8]. Dialyse benyttes som hidtil i den symptomatiske behandling i tilfælde af nyresvigt efter gældende indikationer.

En specifik antidot for amatoksin findes ikke. De mest anvendte kemoterapeutika, silibinin og penicillin G, menes at hæmme toksinoptag i hepatocytter og har hepatoprotektive egenskaber [2, 3, 11, 15]. Silibinin er førstevalgsbehandling og findes på antidotlager på hhv. Rigshospitalet og Aarhus Hospital. Dosis er empirisk fastlagt til startbolus på 5 mg/kg gi-

vet over den første time. Herefter kontinuert infusion af 20 mg/kg/døgn (voksne og børn) i de følgende 3-4 døgn. Silibinin findes til både peroralt og intravenøst brug. Alternativt, eller til silibinin er tilgængeligt, gives penicillin G i meget høje doser, 300.000 IE/kg/døgn, administreret i form af fire infusioner givet over to timer. Penicillin G er mindre effektivt end andre behandlingsalternativer [2, 8], men er let tilgængelig og er stadig en af de mest anvendte metoder, til man kan have silibinin klar. Nyere studier [2, 11] peger dog i retning af, at penicillin G bliver obsolet i behandlingen af amatoksinforgiftninger.

I øvrigt er behandlingen symptomatisk og består af forebyggelse samt korrektion af dehydrering og elektrolyt- og syre-base-forstyrrelser, som er opstået under forgiftningens gastrointestinale fase. Hvis der opstår koagulationsforstyrrelser, korrigeres de med f.eks. frisk frosset plasma, K-vitamin o.l. [2, 14]. Ved leverpåvirkning gives N-acetylcystein (NAC) som ved paracetamolforgiftning [2, 3, 11].

I in vitro-forsøg er det blevet påvist, at behandling med NAC reducerer det oxidative stress til samme niveau, som behandling med silibinin gør, men effekten er stadig omdiskuteret pga. begrænsede datamængder. De hepatoprotektive egenskaber ved NAC gør dog behandlingen rationel, og i nyere studier anbefales det at påbegynde behandling med NAC tidligt i forløbet [2, 11].

Ved fulminant leversvigt kan levertransplantation være sidste udvej. Timing er kritisk, og patienter med leverpåvirkning bør tidligt konfereres med Hepatologisk Afdeling på Rigshospitalet. Der er i litteraturen beskrevet flere forslag til kriterier for transplantation ved amanitinforgiftning. De hyppigst benyttede, også i Danmark, er King's College-kriterierne, der er baseret sig på alder, protrombintid og bilirubin [8].



TABEL 1

Inddeling af de kliniske manifestationer af amatoksinforgiftning.

Fase	Timer efter indtagelse	Symptomer
I	6-24	Gastroenteritislignende (kvalme, opkastninger og diarré) Evt. kompliceret af elektrolytforstyrrelser, hypotension og metabolisk acidose
II	24-36	Klinisk bedring med aftagende gastrointestinale symptomer, men med begyndende/subklinisk organpåvirkning Ved lever- og nyreskade ses f.eks. stigende aminotransferaseniveau, hvor enzymstigningen typisk topper 48-72 timer efter indtag
III	+ 36	Kan være alt fra forbigående, asymptomatisk organpåvirkning til fulminant lever- og/eller multiorgansvigt med hyperbilirubinæmi, koagulopati, nyreinsufficiens og dissemineret intravaskulær koagulation



FAKTABOKS

Grøn fluesvamp, *Amanita phalloides*, er almindeligt forekommende og en af Danmarks fem giftigste svampe.

Den skadelige effekt skyldes amatoksin.

Indtag kan medføre livstruende forgiftning som følge af organskade, særligt leverskade.

Håndtering af patienter med muligt indtag af grøn fluesvamp indebærer: identifikation af indtagen svamp, indtagen mængde og vurdering af patientens kliniske tilstand i øvrigt.

Behandlingen af grøn fluesvamp-forgiftning er p.t.:

gentagne doser aktivt kul, enten højdosispenicillin eller silibinin for hepatoprotektion, evt. N-acetylcysteindrop (samme rationale)

symptomatisk behandling.

De sværeste forgiftninger resulterer i organsvigt, og levertransplantation kan være sidste behandlingsmulighed.

Ved mistanke om amatoksineksponering anbefales det at konsultere Giftlinjen. Ved sikker forgiftning og begyndende organpåvirkning anbefales tidlig kontakt til et transplantationscenter mhp. varsling.

PROGNOSE

Amatoksinforgiftede patienter udgør en meget heterogen gruppe, og der findes flere forskellige prognostiske faktorer. Heriblandt er mængden af indtaget amatoksin naturligtvis væsentlig, men også behandlings-delay, forgiftningsgraden (paraklinisk målt organpåvirkning), alder og behov for levertransplantation er relateret til prognosen.

Ubehandlet er mortaliteten ved amatoksinforgiftning op til 50%, hvilket kan reduceres til ca. 10% alene ved understøttende behandling, primært væskesubstitution og gentagne doser aktivt kul [2, 16]. Med mere målrettet behandling kan mortaliteten reduceres helt ned til 1,8% [15]. Da der ikke er konsensus om optimal behandlingsstrategi, får patienterne ofte individuel behandling, hvorfor det er vanskeligt at sammenligne de enkelte behandlinger i forhold til effekt på udfaldet.

KONKLUSION

Amatoksinforgiftning er den hyppigst forekommende fatale svampeforgiftning, og i Danmark er der siden 2006 hos Giftlinjen registreret op til ti tilfælde årligt. Ofte er forløbet relativt godartet, og der er udelukkende gastrointestinale symptomer, hvorfor der formodes at være en underrapportering af antallet af forgiftninger. Kendskab til symptomatologi og behandling i tilfælde af amatoksinforgiftning er vigtig pga. den forsinkede udvikling af alvorlige symptomer, herunder lever- og nyrepåvirkning med potentiel fatal udgang. Da det ikke er etisk forsvarligt at

lave randomiserede studier med forgiftningsspatienter, er behandlingsstrategierne baseret på dyreforsøg, empirisk viden og retrospektive studier. Ved mistanke om amatoksinforgiftning anbefales kontakt til Giftlinjen, både for at få foretaget korrekt identifikation af den mistænkte svamp, og fordi håndterings- og behandlingsinstrukser løbende ændres. Ved organpåvirkning anbefales det også tidligt at konferere med en højt specialiseret hepatologisk afdeling. Hjørnesteinen i håndteringen er imidlertid understøttende symptomatisk behandling, hvilket også er den af de kendte behandlingsmodaliteter, der har den største mortalitetsreduktion.

KORRESPONDANCE: Torsten R. Rudbæk, Lægerne Banepladsen, 5450 Otterup. E-mail: trahbek@hotmail.com

ANTAGET: 26. marts 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 17. juni 2013

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- www.naturstyrelsen.dk/Naturbeskyttelse/Artsleksikon/Svampe/ (27. feb 2013).
- Enjalbert F, Rapior S, Nouguié-Soulé J et al. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:715-57.
- www.giftlinjen.dk (3. jan 2013).
- Berger KJ, Guss DA. Mycotoxins revisited: Part I. *J Emerg Med* 2005;28:53-62.
- Berger KJ, Guss DA. Mycotoxins revisited: Part II. *J Emerg Med* 2005;28:175-83.
- Ferdinandson C, Winge Ø. Mykologisk eksursionsflora: vejledning til bestemmelse af danske storsvampe. 3. udgave. København: Foreningen til svampeskabernes fremme, 1978:179-81.
- Bøgevig S, Høgeberg LC, Dalhoff KP et al. Status and trends in poisonings in Denmark 2007-2009. *Dan Med Bull* 2011;58:A4268.
- Santi L, Maggioli C, Mastroberardino M et al. Acute liver failure caused by *Amanita phalloides* poisoning. *Int J Hepatol* 2012;2012:487480.
- Ward J, Kapadia K, Brush E et al. Amatoxin poisoning: case reports and review of current therapies. *J Emerg Med* 2013;44:116-21.
- Unverir P, Soner BC, Dedeoglu E, et al. Renal and hepatic injury with elevated cardiac enzymes in *Amanita phalloides* poisoning: a case report. *Hum Exp Toxicol* 2007;26:757-61.
- Nelson LS, Lewin NA, Howland MA et al. Goldfrank's toxicologic emergencies. 9th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2010:1522-39.
- Karlson-Stiber C, Persson H. Cytotoxic fungi – an overview. *Toxicol* 2003;42:339-49.
- Diaz JH. Evolving global epidemiology, syndromic classification, general management, and prevention of unknown mushroom poisonings. *Crit Care Med* 2005;33:419-26.
- Diaz JH. Syndromic diagnosis and management of confirmed mushroom poisonings. *Crit Care Med* 2005;33:427-36.
- 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;45:539-42.
- Pond SM, Olson KR, Woo OF et al. Amatoxin poisoning in northern California, 1982-1983. *West J Med* 1986;145:204-9.