Zeitschrift: Mycologia Helvetica

Herausgeber: Swiss Mycological Society

Band: 3 (1988-1990)

Heft: 1

Artikel: Bedeutung des Silibinins in der Behandlung der Amatoxinvergiftung

Autor: Flammer, R.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-1036527

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 10.12.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

MYCOLOGIA HELVETICA

Vol. 3 No 1

pp.149-158

1988

(Manuskript eingegangen am 10. Dezember 1987)

BEDEUTUNG DES SILIBININS IN DER BEHANDLUNG DER AMATOXINVERGIFTUNG

R. FLAMMER, Fichtenstrasse 26, CH-9303 Wittenbach SG

Zusammenfassung: Der Autor erörtert die Bedeutung des Leberschutzpräparates Silibinin (Legalon-SIL Ampullen) im Rahmen der Therapie von Amatoxinvergiftungen.

Summary: The author discusses the therapeutical position of Silibinin - a liver protecting agent - in the treatment of Amanita poisoning.

Résumé: L'auteur démontre la valeur thérapeutique de la Silibinine - un nouveau médicament, qui protège le foie contre les amatoxines - dans le cadre du traitement antiphalloïdien.

Riassunto: L'autore discute il valore terapeutico dell'effetto protettore sul fegato della silibinina nel trattamento antifalloideo.

Einleitung

Im August 1987 wurde an einer Pressekonferenz in Ascona Legalon-SIL vorgestellt. Dank dem neuen Lebertherapeutikum der Firma Madaus, Köln, soll die Mortalität der Amatoxinvergiftung drastisch gesenkt werden können. So berichtete Csomos (1987) über die Ergebnisse einer konsequenten Behandlung mit Silibinin an drei ungarischen Kliniken. Die Erfolge lassen aufhorchen: An der Kinderklinik der Universität Budapest

wurden in der Zeit von 1960-1983 76 Kinder wegen Knollenblätterpilzvergiftungen behandelt. 24 Kinder starben, was einer Mortalität von 31% entspricht. Ab 1984 wurden 14 Kinder mit Silibinin behandelt: Mortalität 0%. Von 20 mit Silibinin behandelten Erwachsenen an der Koranyi-Notfallklinik in Budapest starben nur 2: Mortalität 6.6%. Im Vergleich zu einer früheren Behandlungsgruppe von 37 Patienten, die noch mit Thicotsäure und Penicillin behandelt wurden, liess sich die Mortalität um 17.8% senken.

Buffoni et al. (1986), die 18 Kinder zwischen 3 und 13 Jahren ohne Silibinin behandelten, verzeichneten eine Mortalität von 33%. Sie zweifeln an der Wirksamkeit der angewandten Methoden und kommen zum Schluss: "E quindi possibile che i pazienti siano guariti o deceduti indipendentemente dalle terapie praticate". Zilker (1987), der Silibinin in sein Therapiekonzept einbaut, teilt den Pessimismus seiner italienischen Kollegen: "Bisher ist jede Therapieform den Nachweis der Wirksamkeit schuldig geblieben". Floersheim et al. (1982) fanden in ihrer Sammelstatistik aus den Jahren 1971-1980 unter 205 Fällen einiger grosser westeuropäischer Kliniken eine Gesamtmortalität vom 22.4% (Kinder unter 10 Jahren 51.3%, Vergiftete über 10 Jahren 16.5%). Statistisch wirksam seien nur Penicillin, hyperbarer Sauerstoff und eventuell Silibinin (es wurden allerdings nur wenige Patienten mit Silibinin behandelt).

Wie erklärt sich dieses breite Spektrum zwischen Hoffnung und Resignation? Bevor auf diese Frage näher eingegangen wird, werden zunächst die Therapiegrundlagen der Amatoxinvergiftung unter besonderer Berücksichtigung des Silibinins abgehandelt und einige Probleme der Statistik aufgeworfen.

Therapiegrundlagen der Amatoxinvergiftung

Aus einer Gegenüberstellung von Fakten und Imponderabilien lassen sich die Therapieprinzipien ableiten.

Gesicherte Erkenntnisse:

- Die Latenzzeit bis zum Auftreten der Brechdurchfälle ist typisch. In der Regel schwankt sie zwischen 8-12 Stunden, in einzelnen Fällen zwischen 4-20 Stunden. Ausnahmen: Mischgerichte, die neben amatoxinhaltigen Pilzen Giftpilze enthalten, die zu Früherbrechen führen.
- Amatoxine werden im Magendarmtrakt nur langsam und in geringen Mengen resobiert. Der Amatoxinspiegel dürfte ähnlich wie beim Hund noch in der Latenzphase nach etwa drei Stunden sein Maximum erreichen und bleibt dann während etwa 18 Stunden ziemlich konstant infolge andauernder Resorption aus dem Magendarmtrakt. Die Resorptionsrate beim Hund nur 1% liegt beim Menschen sicher deutlich höher (Faulstich 1980).
- Hauptangriffsziel der Amatoxine ist die RNA-Polymerase B in der Leberzelle. Zerstörung des Zellkerns und Blockierung der Eiweiss-Synthese sind die wesentlichen Folgen. Die Tubuluszellen der Nieren sind wesentlich weniger empfindlich und werden erst nach 48 Stunden insuffizient.
- Amatoxine werden in grossen Mengen beim Hund bis zu 90% durch die Nieren ausgeschieden. Infolge der Brechdurchfälle trocknet jedoch der Organismus aus. Die Urinproduktion wird eingestellt, und somit zirkulieren die Amatoxine im Kreislauf.
- Beachtliche Giftmengen werden durch die Brechdurchfälle eliminiert. Auch nach längerem Erbrechen und nach massiven Durchfällen finden sich im Magen- oder Darminhalt immer noch Pilzfragmente.
- Eine bedeutende Rolle spielt der enterohepatische Kreislauf. Die aus dem Darm resorbierten Amatoxine gelangen via Pfortader in die Leber, werden von der Leberzelle in die Galle ausgeschieden, erreichen über die Gallenwege den Zwölffingerdarm und werden erneut resorbiert.
- Nach etwa 20 Stunden verschwinden die Amatoxine im Blut allmählich, im Urin fallen sie stark ab, bleiben jedoch nach 48 Stunden in 80% der Fälle noch nachweisbar (Velvart & Schlatter-Lanz 1982).

- Durch Zufuhr von Flüssigkeit (Rehydratation) und wassertreibende Mittel (forcierte Diurese) lässt sich die Amatoxinausscheidung wieder in Gang setzen.
- Tierkohle absorbiert Amatoxine.
- Über eine Duodenalsonde lässt sich der enterohepatische Kreislauf unterbrechen. Mit dieser Methode lassen sich beträchtliche Amatoxinmengen eliminieren. Wird die Galle beim Hund über eine Gallenfistel nach aussen abgeführt, treten keine Todesfälle auf (Faulstich & Fauser 1980).
- Über einen Kohlefilter bei der Blutwäsche (Hämoperfusion) werden Amatoxine dem Kreislauf entzogen. Entsprechende Wirkungen zeigen Hämodialyse, Plasmapherese, Peritonealdialyse und Hämofiltration.
- Silibinin und Penicillin vermögen die Leberzelle zu schützen, indem sie die Diffusion des Toxins durch die Zellmembran hemmen.
- Frühbehandlung in der Latenzphase (Selbstversuche, frühzeitig aufgedeckte Suizidversuche, zufällige Diagnose in der Latenzphase) zeigen in der Regel eine gute Prognose (Bastien 1984, Clarmann 1977, Zilker 1987).
- Die diagnostische und therapeutische Latenzzeit ist immer noch sehr lang und schwankt zwischen 6 und 60 Stunden.

Diesen Fakten müssen jedoch einige Imponderabilien entgegengestellt werden:

- Im Einzelfall ist die resorbierte Giftmenge nicht bekannt. Eine Korrelation zwischen Höhe des Blutspiegels und Schwere der Vergiftung ist nicht gesichert. Hingegen kann aus der Amatoxinmenge im Urin auf die Schwere der Vergiftung geschlossen werden. Mengen, die 25 ng/ml in den ersten 18 Stunden und 50 ng/ml nach 18-24 Stunden nicht überschreiten, berechtigen zu einer guten Prognose (Tox-Zentrum Zürich 1985).

- Ob ein irreversibler Leberschaden nach einem ersten Durchgang der Amatoxine durch die Leber oder erst nach wiederholten Durchgängen im Sinne eines Summationseffektes entsteht, ist bis anhin noch nicht geklärt.
- Der Begriff "schwere Vergiftung" ist verwirrend. In der Frühphase spricht man besser von potentiell schweren oder gar tödlichen Vergiftungen. Infolge der häufig bedenklich langen diagnostischen und therapeutischen Latenzzeit gelangen die Patienten in das folgenschwere Sekundärstadium. Als Beispiel sei die Malaria tropica angeführt. Sie wird erst durch die verzögerte oder verpasste Diagnose zum schweren Fall.
- Die Beurteilung der Wirksamkeit der Verfahren zur Giftelimination und der Effizienz der Medikamente wird erschwert durch die Polypragmasie, eine Eskalation von medikamentösen Einsätzen. Die Vielzahl der therapeutischen Elemente verunmöglicht die Erfassung der Wirksamkeit der einzelnen Komponenten. Eine strikte Abgrenzung unter Berücksichtigung des Zeitfaktors (Frühfälle: Latenzphase, Behandlungsbeginn nach 2-4-6-...-24 Stunden, Spätfälle: mehr als 24 Stunden) könnte einige der ungeklärten Fragenkomplexe entwirren.

Probleme der Statistik

Statistiken stammen aus grossen Spitalzentren. Ihr Patientengut stellt eine negative Selektion dar bestehend aus meist verschleppten Spätfällen aus einer bestimmten Region. Die primären Ziele der Therapie - Giftelimination und Leberschutz - wurden bereits verpasst. Aus ethischen Gründen muss dennoch auf das ganze Arsenal therapeutischer Möglichkeiten zurückgegriffen werden. Dazu gesellt sich der Kampf gegen eine Vielzahl sekundärer Komplikationen wie Blutungsgefahr, Elektrolytentgleisungen, Nierenversagen, Infekte, Kreislaufkomplikationen. Die Statistik wird überfordert, und die deprimierenden Ergebnisse beweisen lediglich, dass man zu spät gekommen ist. Im Verlauf der letzten 7 Jahrzehnte liess sich die Mortalität von etwa 50% auf 10% reduzieren, und sie scheint momentan auf diesem Niveau stehen zu bleiben. Zweifellos ist dieser

Erfolg zum Teil auf die Fortschritte der Intensivmedizin zurückzuführen, da bei den Spätfällen die Methoden der Giftelimination kaum mehr wirksam sind.

Silibinin - eine neue Hoffnung?

Silibinin ist ein Extrakt aus der Mariendistel Silybum marianum. Es kommt als intravenöse Infusion zur Anwendung: 20 mg Silibinin pro kg Körpergewicht und Tag, verteilt auf 4 Infusionen von jeweils 2 Stunden Dauer. Die Behandlung sollte so früh wie möglich beginnen und über 4 Tage konsequent ausgedehnt werden. Bei schweren Vergiftungen können die Dosen ohne Bedenken bis zu 50 mg pro kg Körpergewicht gesteigert werden. Werden Methoden der Blutwäsche wie Hämoperfusion eingesetzt, ist zu bedenken, dass dabei das Medikament aus dem Kreislauf entfernt wird. Sie dürfen deshalb nur im infusionsfreien Intervall eingesetzt werden.

Eine Ampulle Legalon-SIL enthält 75.5 mg Silibinin-C-2',3-dihydrogensuccinat-Dinatriumsalz, entsprechend 50 mg Silibinin. Die Behandlung eines Erwachsenen erfordert 120 Ampullen. Kostenpunkt rund 3000.- sfr. Nebenwirkung: in einzelnen Fällen Hitzegefühl während der Infusion.

Wie wirkt Silibinin (Madaus GmbH 1987) ?

Die Diffusion der Amatoxine in die Leberzelle wird dosisabhängig gehemmt. Ein Vorzug des Medikamentes besteht darin, dass es wie die Amatoxine im enterohepatischen Kreislauf zirkuliert. Durch die Hemmung der Amatoxinaufnahme wird das Ausmass des Leberschadens reduziert, und es kommt zu einer Vermehrung der DNA (Desoxyribonucleinsäure), der r-RNA (Ribonucleinsäure) und zu einer Steigerung der Eiweiss-Synthese. Durch Verabreichung von Silibinindihydrogensuccinat in einer Dosis von 50 mg/kg intravenös bei Hunden 5 und 24 Stunden nach der Vergiftung konnte der Anstieg der Leberfermente GOT und GPT deutlich reduziert und der Abfall der Prothrombinzeit (Quick) vermindert werden. Prothrombin wird in der Leber gebildet. Durch Hemmung der Prothrombinsynthese treten die gefürchteten Blutungskomplikationen auf. Während in einem unbehandelten Kollektiv 4 von 12 Hunden an der

Vergiftung starben, überlebten alle mit Silibinin behandelten Hunde.

In der folgenden Übersicht aus der Humanmedizin kommt der Fortschritt der letzten 7 Jahrzehnte zum Ausdruck. Der Vergleich muss allerdings mit Vorsicht interpretiert werden. Zur Zeit, als Alder (1960) seine Statistik machte (s.u.), gab es noch keine Intensivmedizin im heutigen Sinne, und sie war wahrscheinlich mit mehr Spätfällen belastet. Die Statistik von Floersheim et al. (1982) basiert zweifellos auf einer negatidurch primär schwere Vergiftungen Selektion, belastet verschleppte Spätfälle. Alder stellte fest, dass bei der Erfassung sämtlicher Vergiftungsfälle die Sterblichkeit naturgemäss niedriger war, da in den Spitälern - heute an den grossen Zentren - in erster Linie die schwersten Fälle zur Behandlung kamen. Die Krankenhausstatistiken zwischen 1905 und 1928 ergeben eine Sterblichkeit von 45.5 - 63% (Alder 1960)

Auszug aus Krankenhausstatistiken

Alder (1919-1958)	(1960)	288 Fälle	Sterblichkeit 30.2%
Floersheim et al. (1971-1980)	(1982)	205 Fälle	Sterblichkeit 22.4%
Ulbrich et al. (Legalon-SIL)	(in Vorb.)	201 Fälle	Sterblichkeit 10.0%

Diskussion

Silibinin darf als eine Bereicherung des medikamentösen Arsenals bezeichnet werden. Seine Wirksamkeit als Leberschutzpräparat ist gut dokumentiert. Die Diffusion der Amatoxine in die Leberzelle wird gehemmt, der Anstieg der Leberenzyme GOT und GPT und der bedrohliche, zu Blutungskomplikationen führende Abfall des Prothrombins gebremst. Versuche an Hunden und an perfundierten Schweinelebern wirken überzeugend. Die noch unveröffentlichte Studie der Legalon-SIL-Serie (Ulbrich & Seyffart in prep.) berechtigt zu einem vorsichtigen Optimismus. Silibinin scheint dem Penicillin in hohen Dosen überlegen zu sein und ist frei von schweren Nebenwirkungen. Ihm ist auch der Vorzug gegenüber der Thioctsäure (Dudova et al. 1980) einzuräumen, deren Wirkung fraglich und von allen Medikamenten am wenigsten erforscht ist.

Der Gefahr dass nun einseitig auf Silibinin gesetzt wird, muss energisch entgegengetreten werden. Es ist nicht mehr als ein ernst zu nehmender

Baustein im therapeutischen Gefüge, das auf Leberschutz und Giftelimination abzielt.

Eine weitere Gefahr besteht darin, dass die Medikation parallel zur Schwere der Krankheit eskaliert. Bei Verdacht auf ein Amatoxinintoxikation müssen alle Massnahmen unverzüglich und nicht schrittweise eingesetzt werden, selbst auf das Risiko hin, dass ein leichter Fall übertherapiert wird oder ein Verdachtsfall sich mit der RIA-Analyse in Blut und Urin nicht bestätigt. Jeder Verdachtsfall ist bis zum Eintreffen der RIA-Analyse wie eine Amatoxinvergiftung zu behandeln, unabhängig von der Schwere des Krankheitsbildes.

Folgende Massnahmen gelten als obligat:

- 1. Reichliche Flüssigkeitszufuhr (Rehydratation) zur Wiederingangsetzung der Amatoxinausscheidung durch die Nieren und wassertreibende Mittel (forcierte Diurese). Vorsicht ab 3. Tag, da sich nach dieser Zeit ein toxischer Nierenschaden abzuzeichnen beginnt.
- 2. Wiederholte Magenspülungen
- 3. Hohe Darmeinläufe
- 4. Verabreichung von Tierkohle
- 5. Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs durch Absaugen der amatoxinhaltigen Gallenflüssigkeit über eine Duodenalsonde.
- 6. Legalon-SIL (Silibinin) 20 mg/kg Körpergewicht und Tag verteilt auf 4 Infusionen über je 2 Stunden Dauer während 4 Tagen.
- 7. Hämoperfusion oder analoge Methode, wenn der Amatoxingehalt im Urin während der ersten 18 Stunden nach der Pilzmahlzeit 25 ng/ml und zwischen 18 und 24 Stunden 50 ng/ml übersteigt. Hämoperfusion im Intervall zwischen den Silibinininfusionen.
- 8. Penicillin in Dosen zwischen 0.5 bis 1.0 Mio E pro kg Körpergewicht und Tag gehört gegenwärtig zu obligaten Therapieplan, während die Gabe von Thioctsäure als fakultativ gilt.

Vorläufig steht die Medizin trotz oder wegen des neuen Medikamentes wieder vor dem Dilemma der Polypragmasie. Die Palette hat sich um eine Möglichkeit erweitert. Statt ein Mittel weniger wird eines mehr verabreicht, was bereits wieder zu einer zusätzlichen Erschwerung bei der Beurteilung der Wirkung der einzelnen Komponenten führt.

Neben der Prophylaxe (Pilzkontrolle, Aufklärung) bleibt die Früherfassung einer Amatoxinintoxikation das zentrale Moment. Ärzte, Mykologen, Pilzkontrolleure und Bevölkerung müssen in dieser Richtung sensibilisiert werden. Und wenn auch in der Regel Amatoxinvergiftungen ihre typisch lange Latenzzeit aufweisen, so muss dennoch jeder Brechdurchfall nach Pilzgenuss - unabhängig von der Latenzzeit - bis zum Beweis des Gegenteils als amatoxinverdächtig eingestuft werden (Mischgerichte). Zu Früherbrechen führen nicht nur enterotoxische Pilze in Mischgerichten, die auch amatoxinhaltige Pilze enthalten. Auch Speisepilze - unverdorbene und verdorbene, gar und nicht gar gekochte - können nach kurzer Latenzzeit Erbrechen und Durchfälle auslösen, seien sie allergischer Natur oder eine Folge von Schwerverdaulichkeit.

Obwohl diese Doppelintoxikationen nur eine Minderzahl der Vergiftungen darstellen, darf eine kurze Latenzzeit nicht zum Ausschluss einer potentiell tödlichen Knollenblätterpilzvergiftung verleiten.

Nicht zu unterschätzen ist der Wert der Analyse von Pilzfragmenten und Sporen. Diese Untersuchungen müssen parallel zur RIA-Analyse laufen. In vielen Fällen lässt sich der Verdacht mittels mykologischer Analyse schneller erhärten als mit dem RIA-Test. Amanita-, Lepiota- und Galerina-Sporen sind bei Intoxikationen mit langer Latenzzeit wichtige Indizien für das Vorliegen einer Amatoxinvergiftung.

Literatur

Alder A.E. 1960. Die Pilzvergiftungen in der Schweiz während 40 Jahren. Schweiz. Zschr. f. Pilzkunde 38: 65-73.

Bastien P. 1984. Persönliche Mitteilung.

Buffoni L. et al. 1986. L'avvelenamento nell'infanzia da Amanita velenosa "mortale". Minerva Pediatr. 38: 1155-1179.

- Clarmann v.M. 1977. Diagnostik der klinischen Toxikologie. Habilitation München.
- Csomos G. 1987. Persönliche Mitteilung.
- Dudová V., Kubička J. and Veselský J. 1980. Thioctic acid in the treatment of *Amanita phalloides* intoxication. In: Amanita Toxins and Poisoning: 190-191. Verlag Gerhard Witzstrock, Baden-Baden, Köln, New York.
- Madaus Dr. GmbH & Co. 1987. Legalon-SIL Ampullen zur Behandlung von Leberintoxikationen durch Knollenblätterpilze. Köln.
- Faulstich H. 1980. Pharmacokinetics of Amatoxins in the Dog. In: Amanita Toxins and Poisoning: 88-89. Verlag Gerhard Witzstrock, Baden-Baden, Köln, New York.
- Faulstich H. and Fauser U. 1980. The Course of Amanita Intoxication in Beagle Dogs. In: Amanita Toxins and Poisoning: 115-123. Verlag Gerhard Witzstrock, Baden-Baden, Köln, New York.
- Flammer R. und Horak E. 1983. Giftpilze Pilzgifte. Kosmos Verlag Stuttgart.
- Floersheim G.L., Weber, O., Tschumi P. und Ulbrich M. 1982. Die klinische Knollenblätterpilzvergiftung (*Amanita phalloides*): prognostische Faktoren und therapeutische Massnahmen. Schweiz. med. Wschr.: 1164-1177.
- Tox-Zentrum Zürich. 1987. Zur Diagnostik und Therapie der Amanita-Vergiftungen. Schweiz. Ärztezeitung 68: 1493.
- Ulbrich M. und Seyffart G. (in Vorb.). Klinische Ergebnisse der Anwendung von Silibinin bei Knollenblätterpilzvergiftungen.
- Velvart J. und Schlatter-Lanz I. 1982. Vorgehen bei Vergiftungen mit Amanita phalloides. Schweiz. Ärztezeitung 63: 1483-1485.
- Zilker T. 1987. Diagnose und Therapie der Pilzvergiftungen (Teil II). Leber-Magen-Darm 17: 173-197