

**Opioidit ja niihin liittyvät bentsodiatsepiinilöydökset
päihdekäytössä oikeuskemiallisesti tutkituissa vainajissa
Suomessa 2000–2008**

Margareeta Häkkinen, LK

Helsinki 20.8.2010

Tutkielma

margareeta.hakkinen@helsinki.fi

Ohjaaja: FT, dos. Ilkka Ojanperä

HELSINGIN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

Hjelt-instituutti, Oikeuslääketieteen osasto

Tiedekunta/Osasto – Fakultet/Sektion – Faculty Lääketieteellinen tiedekunta		Laitos – Institution – Department Hjelt-instituutti	
Tekijä – Författare – Author Margareeta Häkkinen			
Työn nimi – Arbetets titel – Title Opioidit ja niihin liittyvät bentsodiatsepiinilöydökset päihdekäytössä oikeuskemiallisesti tutkituissa vainajissa Suomessa 2000-2008			
Oppiaine – Läroämne – Subject Lääketiede			
Työn laji – Arbetets art – Level Tutkielma	Aika – Datum – Month and year 20.8.2010	Sivumäärä – Sidoantal - Number of pages 38	
Tiivistelmä – Referat – Abstract <p>Opioidien päihdekäyttöön liittyy usein muiden aineiden, kuten bentsodiatsepiinien, sekakäyttöä. Tutkimuksessa selvitetään kvantitatiivisesti, mitä bentsodiatsepiineja liittyy Suomessa vainajien verinäytteistä tehtyihin opioidilöydöksiin ja kuinka suurina pitoisuuksina opioideja ja bentsodiatsepiineja löytyy. Erikseen tarkastellaan opioidi- ja bentsodiatsepiinimyrkytyksiä sekä buprenorfiini-, tramadoli-, kodeiini- ja metadonimyrkytyksiä. Myrkytystapauksista löytyvien opioidi- ja bentsodiatsepiinipitoisuuksien mediaaneja sekä alkoholilöydöksiä ja opioidi- ja bentsodiatsepiinilöydösten lukumääriä verrataan muista syistä kuolleiden vastaaviin arvoihin.</p> <p>Tapauksia, joissa oli opioidilöydös verinäytteessä, oli yhteensä 1363. Enemmän kuin yhtä opioidia löytyi koko aineiston tapauksista 15 %:sta, myrkytyksissä 8-27 %:sta. Bentsodiatsepiineja löytyi koko aineiston tapauksista 75 %:sta, myrkytyksistä 81-86 %:sta. Eniten löytyi diatsepaamiryhmän bentsodiatsepiineja sekä tematsepaamia, alpratsolaamia ja oksatsepaamia. Myrkytyksissä useiden aineiden pitoisuudet olivat suurempia kuin muissa kuolinsyissä. Pelkät yksittäisten aineiden pitoisuudet eivät kuitenkaan välttämättä paljasta aineiden vaarallisuutta sekakäytössä, sillä buprenorfiini- ja metadonipitoisuuksien mediaanit olivat näiden aineiden myrkytyksissäkin hoitoalueilla. Buprenorfiini- ja metadonimyrkytyksissä tematsepaamipitoisuudet olivat pienempiä kuin muissa kuolinsyissä, joten tematsepaamin yhteiskäyttö opioidien kanssa voi olla vaarallisempaa kuin muiden bentsodiatsepiinien. (148 sanaa)</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Analgesics, Opioid; Benzodiazepines; Drug Users; Forensic Toxicology; Poisoning			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information			

Sisällys

1	Johdanto.....	1
2	Opioidien ja bentsodiatsepiinien farmakologiaa.....	2
3	Aineisto.....	4
3.1	Aineiston kerääminen.....	4
3.2	Aineiston rajoitukset.....	5
4	Menetelmät.....	7
4.1	Aineiden analysointi.....	7
4.2	Tilastolliset menetelmät.....	9
5	Tulokset.....	9
5.1	Opioidi- ja bentsodiatsepiinilöydökset.....	9
5.2	Opioidi- tai bentsodiatsepiinimyrkytykset.....	11
5.3	Buprenorfiinimyrkytykset.....	13
5.4	Tramadolimyrkytykset.....	17
5.5	Kodeiinimyrkytykset.....	19
5.6	Metadonimyrkytykset.....	21
5.7	Ikäluokkien väliset erot.....	22
5.8	Kuolemanluokkien väliset erot.....	23
6	Pohdinta.....	24
6.1	Löydökset ja pitoisuudet.....	24
6.2	Buprenorfiinimyrkytykset.....	26
6.3	Tramadolimyrkytykset.....	29
6.4	Kodeiinimyrkytykset.....	30
6.5	Metadonimyrkytykset.....	31
6.6	Pitoisuuserot eri ikäluokissa ja kuolemanluokissa.....	33
7	Yhteenveto.....	34
	Lähteet.....	36

1 Johdanto

Suomessa huumeisiin liittyvissä kuolemantapauksissa yleisin huumeryhmä on opioidit (1-3). Opioideihin liittyvät kuolemat ovat yleensä monen aineen yhteismyrkytyksiä, jolloin mukana on usein bentsodiatsepiineja ja alkoholia (1-5). Opioidien ja bentsodiatsepiinien terapeuttisen, toksisen ja letaalin pitoisuuden rajoja on vaikea erottaa. Päivittäisessä käytössä bentsodiatsepiineja ja opioideja kohtaan kehittyy toleranssi, jolloin annokset kasvavat jopa 10–100-kertaisiksi. Toleranssin kehittäneet käyttäjät sietävät isoja annoksia hyvin. Toleranssi on osasy siihen, miksi eläviltä voi löytyä paljon suurempia huumeipitoisuuksia kuin huumeen yliannostukseen kuolleilta. Ongelmia päihdekäytössä voi tulla myös esimerkiksi siinä, että katukaupasta hankittu aine ei ole puhdasta, jolloin sen pitoisuus voi olla erilainen kuin käyttäjä luulee. (6,7)

Bentsodiatsepiineja löytyy usein oikeuskemiallisissa määrityksissä, etenkin lääkeaine- tai huumemyrkytystapauksissa, mutta ne ovat harvoin ensisijainen löydös myrkytysten kannalta (8). Alkoholin ja bentsodiatsepiinien käytön lisääntyminen voi selittää kuolemantapauksissa usein esiintynyttä sekakäyttöä (8), lisäksi useissa tutkimuksissa varoitetaan bentsodiatsepiinien ja opioidien yhteiskäytön riskeistä. Buprenorfiinin ja bentsodiatsepiinien samanaikainen käyttö on todettu vaaralliseksi, koska se lamaa hengitystä (9) ja heikentää suorituskykyä (10). Bentsodiatsepiinit ovat CYP3A4-entsyymin substraatteja, joten ne tarvitsevat CYP3A4-entsyymin toimintaa erityyäkseen metabolian kautta pois elimistöstä (11). Buprenorfiini on todettu CYP3A4-entsyymin heikoksi inhibiittoriksi (11), jolloin buprenorfiinin samanaikainen käyttö nostaa bentsodiatsepiinien pitoisuuksia, koska ne eivät erity niin nopeasti kuin ilman buprenorfiinin vaikutusta. On myös epäilty, että tramadoli voisi olla buprenorfiinin tapaan heikko CYP3A4-inhibiittori (12,13).

On tiedossa, että bentsodiatsepiineja käytetään paljon yhdessä opioidien ja muiden lääkkeiden kanssa (1-3,14-20) ja yhdistelmät voivat olla fataaleja (9-13). Toistaiseksi ei ole kuitenkaan kvantitatiivista tietoa siitä, mitä bentsodiatsepiineja käytetään Suomessa samanaikaisesti opioidien kanssa ja minkälaisina määrinä. Tämä tutkimus perustui aikaisempia tutkimuksia laajempaan aineistoon, joten löydöksiä pystyttiin tutkimaan

kvantitatiivisesti ja tarkastelemaan erikseen erilaisia alaryhmiä, kuten eri opioidien aiheuttamia myrkytyksiä. Tutkimuksen tavoitteena oli paljastaa, kuinka suurina pitoisuuksina ja kuinka usein bentsodiatsepiineja löytyi opioideja käyttäneiden vainajien verestä. Lisäksi selvitettiin, kuinka usein löydöksiin liittyi alkoholia. Opioidi- ja bentsodiatsepiinimyrkytyksissä löydettyjen aineiden pitoisuuksia verrattiin muihin kuolinsyihin kuolleista mitattuihin pitoisuuksiin. Erityisesti perehdyttiin nykyään Suomessa yleisimpiin väärinkäytettyihin opioideihin buprenorfiiniin, tramadoliin, kodeiiniin ja metadoniin sekä näiden aineiden aiheuttamiin myrkytyksiin. Tutkimuksen tavoitteena oli keskittyä etenkin päihteiden väärinkäyttäjien kuolemiin, joten aineisto rajattiin 14-44-vuotiaisiin. Tuloksilla voi olla merkitystä, kun annetaan suosituksia lääkkeiden määräämisestä ja opioidien käyttäjien lääkehoidoista.

2 Opioidien ja bentsodiatsepiinien farmakologiaa

Suomessa käytettäviä opioideja ovat mm. buprenorfiini, morfiini, kodeiini, oksikodoni, dekstropropoksifeeni, tramadoli, fentanyyli ja metadoni. Kodeiini, tramadoli ja dekstropropoksifeeni ovat analgeettiselta teholtaan heikkoja opioideja. Kodeiinia käytetään lievän ja keskivaikean kivun hoidossa sekä hillitsemään yskänärsytystä. Kodeiinia on Suomessa saatavilla vain ibuprofeenin tai parasetamolin kanssa yhdistelmävalmisteina sekä joissakin yskänlääkkeissä. Kodeiini on aihiolääke, jonka vaikutus tulee morfiinin kautta, kun kodeiini metaboloituu morfiiniksi. Tramadolia käytetään keskivaikean kivun hoidossa. Tramadoli vaikuttaa opioidireseptoreiden lisäksi estämällä noradrenaliinin ja serotoniinin takaisinottoa. Dekstropropoksifeenia voidaan käyttää lievän ja keskivaikean kivun hoidossa, mutta kapean terapeuttisen leveyden, heikon analgeettisen tehon ja väärinkäytön vuoksi dekstropropoksifeenin käyttö on Suomessa nykyisin vähäistä. Dekstropropoksifeeni potensoi erittäin voimakkaasti alkoholin vaikutuksia, joten pienetkin yliannokset yhdessä alkoholin kanssa voivat pysäyttää hengityksen. Kipulääkkeinä heikoilla opioideilla on kattovaikutus, eli tietyn annoksen jälkeen teho ei lisäännä. (6,7)

Buprenorfiini on keskivahva opioidi. Buprenorfiini on opioidireseptoreiden osittaisagonisti ja osittaisantagonisti, joten se alkaa isoilla annoksilla kumota omaa ja

muiden opioidien vaikutuksia. Näin ollen buprenorfiinia ei saisi käyttää yhdessä muiden opioidien kanssa. Buprenorfiinia käytetään opioidiriippuvaisten korvaushoidossa, mutta kivun hoidossa sen käyttö on vähentynyt väärinkäytön takia. (6,7) Buprenorfiini onkin nykyään yleisin Suomessa huumeena käytettävä opioidi (1-4). Morfiini, heroini, oksikodoni, metadoni ja fentanyyli ovat vahvoja opioideja, joilla ei ole kattovaikutusta. Heroini metaboloituu niin nopeasti, ettei sitä sellaisenaan löydy kuoleman jälkeen, vaan se muuttuu 6-monoasetyylimorfiiniksi ja edelleen morfiiniksi, joten heroinin käyttäjiltä löytyy verestä yleensä morfiinia. Buprenorfiini on lähes korvannut heroinin Suomessa päihdekäytössä. Morfiinia, fentanyyliä ja oksikodonia käytetään kipulääkkeenä keskivaikean ja vaikean kivun hoidossa. Metadonia käytetään kivun hoidossa ja opioidiriippuvaisten korvaushoidossa. (6,7)

Väärinkäytössä eri opioideilla on erilaiset profiilit. Buprenorfiinia käytetään päihdekäytössä suonensisäisesti, metadonia suun kautta tai suonensisäisesti ja tramadolia ja kodeiinia suun kautta (6). Buprenorfiini on tehdasvalmisteista, joten sen pitoisuus on injektoidessa helpommin hallittavissa kuin esimerkiksi heroinin. Toisaalta, kun käytetään samanaikaisesti muita lääkkeitä, jotka voivat potentoida toisiaan, yhteiskäyttö ei enää välttämättä ole hallinnassa.

Bentsodiatsepiineista ja niiden kaltaisista vaikuttavista aineista tässä tutkimuksessa oli mukana alpratsolaami, demoksepaami, desmetyylidiatsepaami, diatsepaami, fenatsepaami, klobatsaami, klonatsepaami, klooridiatsepoksidi, loratsepaami, midatsolaami, nitratsepaami, oksatsepaami, tematsepaami, tsolpideemi ja tsopikloni. Aineistossa ei ollut yhtään löydöstä norklobatsaamista, triatsolaamista eikä tsaleplonista. Kokonaan aineiston ulkopuolelle jätettiin myös bromatsepaami, lormetatsepaami, flunitratsepaami ja desmetyyliflunitratsepaami, koska näitä ei Suomessa ole saatavilla, joten löydökset ovat hyvin harvinaisia eivätkä kuvastaisi lääkkeiden väärinkäyttöä Suomessa.

Bentsodiatsepiineja käytetään ahdistuneisuushäiriöiden hoitoon, vähentämään kouristuksia, lihasten relaksointiin, rauhoittavina ja unilääkkeinä. Ne ovat yksin käytettyinä turvallisia, mutta ne potentioivat alkoholin, opioidien ja esimerkiksi antipsykoottien ja monien masennuslääkkeiden vaikutuksia. Bentsodiatsepiineja

käytetään usein päihtymistarkoituksessa yhdessä muiden lääkkeiden ja alkoholin kanssa vahvistamaan näiden vaikutuksia. Bentsodiatsepiineistä anksiolyytteinä käytetään etenkin alpratsolaamia, klooridiatsepoksidia, klonatsepaamia, klobatsaamia, diatsepaamia, loratsepaamia ja oksatsepaamia. Unilääkkeinä käytetään etenkin tematsepaamia, midatsolaamia, nitratsepaamia, oksatsepaamia, triatsolaamia sekä bentsodiatsepiinien kaltaisesti vaikuttavia tsaleplonia, tsolpideemiä ja tsopiklonia. Kouristusten hoitoon käytetään erityisesti diatsepaamia, nitratsepaamia, klobatsaamia ja klonatsepaamia. (6,7)

Huumausaineina käytetään eniten sellaisia bentsodiatsepiineja, joilla on nopea vaikutuksen alku. Suomessa myytävistä aineista suurin väärinkäyttöriski on ranskalaisen aineiston mukaan diatsepaamilla, keskisuuri väärinkäyttöriski on alpratsolaamilla ja klonatsepaamilla ja muilla riski on alhainen (21). Englantilaisessa aineistossa diatsepaamilla ja tematsepaamilla oli suurempi väärinkäyttöriski kuin muilla lääkeaineilla, joita olivat antihistamiinit, antidepressantit, tsopikloni ja tsolpideemi (22). Alpratsolaamista oli ulkomaisessa aineistossa niin vähän havaintoja, ettei sitä voitu analysoida tilastollisesti (22).

3 Aineisto

3.1 Aineiston kerääminen

Aineistona käytettiin Helsingin yliopiston Hjelt-instituutin oikeuskemian yksikön kuolintapausten aineistoa, jossa kuolintapaukset oli kirjattu oikeuskemian tietokantaan välillä 1.1.2000–31.12.2008. Aineisto sisältää kaikki Suomessa tapahtuneet kuolemat, joissa on tehty oikeuskemiallinen tutkimus. Aineistoa varten kerättiin niistä henkilöistä, joilta oli ruumiinavauksessa löytynyt verestä jotain opioidia, oikeuskemian yksikön tietojärjestelmästä seuraavat tiedot: ikä, sukupuoli, kuolinsyy, kuolemanluokka, veren alkoholipitoisuus, bentsodiatsepiini- ja opioidilöydökset ja -pitoisuudet sekä kuolemaan tai kuolinolosuhteisiin liittyvät lisätiedot, kuten oikeuslääkärin arvio siitä, mikä lääkeaine oli kuoleman tärkein löydös. Kuolinsyy oli ICD-luokituksen mukainen. Kuoleman luokka voi olla joko epäselvä, henkirikos, itsemurha, lääkinnällinen kuolema, sairaus tai

tapaturma. Lisäksi tutkittiin tarvittaessa yksittäistapauksista, mitä muita lääkeaineita vainajasta löytyi, esimerkiksi silloin kun haluttiin varmistaa, oliko pelkkä opioidi vainajan ainoa lääkeainelöydös vai löytyikö hänestä muitakin lääkkeitä kuin opioideja tai bentsodiatsepiineja.

Oikeuskemiallisia tutkimuksia tehtiin tutkimuksen ajanjaksolla 53340 tapaukselle. Näissä tapauksissa oli 3715 vainajaa, joista löytyi vähintään yhtä opioidia koko tutkimusaikana. Näistä otettiin mukaan kaikki 14-44-vuotiaat, joita oli yhteensä 1363 tapausa. Aineisto rajattiin alle 45-vuotiaisiin, koska tavoitteena oli tarkastella huumeiden päihdekäyttöä. Huumeiden käyttö on yleisintä Suomessa alle 30-vuotiaiden keskuudessa (4,5,8). Toisaalta opioideja ja bentsodiatsepiineja käytetään monien sairauksien hoidossa ilman huumaustarkoitusta, ja nämä sairaudet painottuvat yleensä vanhempiin ikäryhmiin. Nuorin päihdemyrkytykseen kuollut oli aineistossa 14-vuotias. Aineistosta poistettiin alle 14-vuotiaat lapset, joita oli yhteensä 15, koska heillä kaikilla ensisijainen kuolinsyy oli sairaus tai tapaturma, joita oli lääkitty opioideilla, eikä kyse ollut opioidien päihdekäytöstä.

3.2 Aineiston rajoitukset

Lääke- ja huumausainemyrkytyksissä on usein kysymyksessä monen eri aineen ja mahdollisesti myös alkoholin aiheuttama yhteismyrkytys, joten varsinainen kuoleman aiheuttanut aine ei aina ole yksiselitteisen selvä. Tässä tutkimuksessa aineiston jakamisessa opioidi- tai bentsodiatsepiinimyrkytyksiksi sekä buprenorfiini-, tramadoli- ja kodeiinimyrkytyksiksi käytettiin oikeuslääkärin arviota siitä, mikä oli ollut myrkytyksen tärkein löydös. Yleensä tämä oli aine, jonka pitoisuus oli suurin hoidolliseen pitoisuuteen verrattuna, ellei tapaustietojen perusteella ollut syytä olettaa muuta.

Opioideista ja bentsodiatsepiineista kirjattiin verestä mitattu pitoisuus, jos se oli ilmoitettu. Joissakin tapauksissa aineistossa ei ollut pitoisuuden arvoa, vaan pelkkä tieto siitä, että ainetta oli kvalitatiivisesti löytynyt. Tällaisissa tapauksissa näytettä on voinut olla hyvin niukasti tai aineen pitoisuus on voinut jäädä alle kvantitointirajan. Näissä

tapauksissa löydös on laskettu mukaan kvalitatiivisena positiivisena löydöksenä, mutta kvantitatiivisiin pitoisuuksien tunnuslukuihin sillä ei ole ollut merkitystä.

Morfiini on kodeiinin ja heroiinin metaboliatuote (6,7). Puhdasta morfiinia käytetään lähinnä kivun hoidossa sairaaloissa, mutta ei juurikaan päihteenä (23). Jos samasta tapauksesta löytyi sekä kodeiinia että morfiinia, morfiinilöydös poistettiin, ellei kyseessä ollut heroiinimyrkytys tai tapaustiedoista selvinnyt, että potilas oli käyttänyt myös morfiinia.

Faasi I:n metaboliassa diatsepaami metaboloituu desmetyylidiatsepaamiksi, tematsepaamiksi ja oksatsepaamiksi. Klooridiatsepoksidi metaboloituu demoksepaamiksi, joka metaboloituu desmetyylidiatsepaamiksi ja oksatsepaamiksi. Tematsepaami metaboloituu oksatsepaamiksi ja oksatsepaami erittyy pelkkänä oksatsepaamina.(6) Tässä tutkimuksessa demoksepaami, klooridiatsepoksidi, desmetyylidiatsepaami ja diatsepaami yhdistettiin yhdeksi muuttujaksi, jota jatkossa kutsutaan diatsepaamiryhmäksi, koska yhteisten metaboliareittien vuoksi voi olla vaikea tietää, mitä ainetta on otettu. Diatsepaamin ja desmetyylidiatsepaamin pitoisuudet laskettiin yhteen, koska molemmat ovat aktiivisia, niiden farmakologinen profiili on samanlainen (6) ja lisäksi niiden on osoitettu tuottavan samansuuruisia pitoisuuksia veressä (24). Jos demoksepaamia tai klooridiatsepoksidia löytyi, mutta diatsepaamia tai desmetyylidiatsepaamia ei, yhteiselle diatsepaamiryhmän muuttujalle annettiin positiivinen arvo ilman pitoisuutta.

Kun oli syytä epäillä, että oksatsepaami- tai tematsepaamilöydös ei ollut itsenäinen löydös vaan metaboliatuote, löydös jätettiin pois aineiston analysoinnista. Oksatsepaamin ja tematsepaamin pitoisuudet käytiin läpi tapauskohtaisesti, jotta pystyttiin päättämään, olivatko ne itsenäisiä löydöksiä. Jos oksatsepaamin tai tematsepaamin pitoisuus oli yli 10 kertaa pienempi kuin diatsepaamiryhmän pitoisuus, oksatsepaamia tai tematsepaamia ei pidetty omina löydöksinään vaan metaboliatuotteina (25). Oksatsepaami tulkittiin lisäksi itsenäiseksi löydökseksi silloin, kun oksatsepaamin pitoisuus oli yli 10 kertaa tematsepaamin pitoisuus (25). Laskennallisten rajojen lisäksi huomioitiin tapahtumatiedot ja pienemmätkin pitoisuudet laskettiin omiksi löydöksiksi, jos tapahtumakuvauksen perusteella oli syytä olettaa, että kyseistä ainetta oli käytetty omana valmisteena.

Alpratsolaami metaboloituu 1-hydroksialpratsolaamiksi, klonatsepaami 7-aminoklonatsepaamiksi, midatsolaami 1-hydroksimidatsolaamiksi, nitratsepaami 7-aminonitratsepaamiksi ja triatsolaami 1-hydroksitriatsolaamiksi (6,25). Näistä aineista pitoisuudet kirjattiin kanta-aineen pitoisuuksien mukaan, mutta jos metaboliitista oli tiedossa pitoisuus tai se, että metaboliittia oli, mutta kanta-ainetta ei, merkittiin kanta-aineen löydös kvalitatiivisesti positiiviseksi. Metaboliittien pitoisuuksia ei huomioitu, koska 7-aminometaboliitit ovat inaktiivisia, hydroksimetaboliittien aktiivisuus on pienempi kuin kanta-aineen ja lisäksi metaboliittien pitoisuudet ovat kanta-ainetta pienempiä (25).

Tässä tutkimuksessa verrattiin eri aineiden mediaanipitoisuuksia kyseisten aineiden terapeutisiin alueisiin. Terapeutin alueen yläraja on toksikologian laboratorion käyttämä viitearvo, joka auttaa oikeuslääkärää lääkepitoisuuden tulkinnassa. Terapeutin alueen ylärajoja on vaikea tarkasti soveltaa postmortem-aineistoon, koska pitoisuustiedot perustuvat yleensä eläviltä otettujen näytteiden lääkeainepitoisuuksiin, joista monet on mitattu seerumista tai plasmasta. Eri lääkeaineet jakautuvat verisolujen ja plasman välille sekä elimistön kudoksiin eri tavoin (26), joten kokoverestä mitatut pitoisuudet eivät välttämättä ole kovin hyvin vertailukelpoisia plasma- tai seerumipitoisuuksien kanssa. Lisäksi sama pitoisuus voi olla tottumattomalle käyttäjälle toksinen, mutta ainetta pitempään käyttäneellä, toleranssin kehittäneellä käyttäjällä terapeuttisella alueella (6).

4 Menetelmät

4.1 Aineiden analysointi

Oikeuskemian yksikön vuosina 2000-2008 kirjattujen kuolemantapausten joukosta kerättiin ne tapaukset, joissa ns. putkiverinäytteestä oli löydetty jotain opioidia. Putkiverinäyte sisälsi säilöntaineena 1 % natriumfluoridia, joten näytteen pitoisuusmääritykset olivat luotettavampia, sillä natriumfluoridi estää mikrobien kasvun.

Tämä on tärkeää, sillä monet opioidit ja bentsodiatsepiinit ovat hyvin labiileja ja hajoavat mikrobin vaikutuksesta (26). Lisäksi kuoleman jälkeen aineet voivat uudelleenjakautua elimistön eri kudoksiin (26). Putkiverinäyte otettiin aina perifeerisestä laskimosta, mieluiten reisilaskimosta, joka sijaitsee kaukana mahansisällöstä, suolistosta, keuhkoista, maksasta, sydäimestä ja muista kudostasastoista, joihin aineet jakautuvat epätasaisesti. Näytteet säilytettiin jääkaappilämpötilassa (4 ± 3 °C) muulloin paitsi Oikeuskemian yksikköön tapahtuneen kuljetuksen aikana. Näytteet vietiin saapumisen jälkeen alkoholimääritykseen ja sen jälkeen niistä tehtiin lääkeaine- ja huumemääritykset.

Opioidipitoisuudet mitattiin kaasukromatografia-massaspektrometrimenetelmällä, buprenorfiinipitoisuudet nestekromatografia-massaspektrometrimenetelmällä ja bentsodiatsepiini- ja etanolipitoisuudet kaasukromatografiamenetelmällä. Mittausmenetelmät säilyivät samanlaisina koko tutkimusaikana. Toksikologian laboratorio on Mittatekniikan keskuksen (FINAS) akkreditoima testauslaboratorio vuodesta 1997.

Buprenorfiinin ja fentanyylin kvantitointiraja oli 0,2 µg/l ja muiden opioidien 0,02 mg/l. Opioidien laajennettu mittausepävarmuus oli 30 %. Bentsodiatsepiineista klonatsepaamin ja loratsepaamin kvantitointiraja oli 0,01 mg/l, alpratsolaamin, desmetyylidiatsepaamin, diatsepaamin, midatsolaamin, oksatsepaamin, tematsepaamin ja tsopiklonin kvantitointiraja oli 0,02 mg/l, fenatsepaamin 0,03 mg/l, nitratsepaamin 0,05 mg/l ja klobatsaamin ja tsolpideemin 0,1 mg/l. Diatsepaamin ja klobatsaamin laajennettu mittausepävarmuus oli 25 %, alpratsolaamin, fenatsepaamin, klonatsepaamin, midatsolaamin, nitratsepaamin, oksatsepaamin ja tematsepaamin 30 % ja desmetyylidiatsepaamin, loratsepaamin, tsolpideemin ja tsopiklonin 40 %.

Etanolin kvantitointiraja oli 0,20 ‰, mutta tässä tutkimuksessa katsottiin alkoholilöydös positiiviseksi, jos alkoholia oli veressä 0,50 ‰ tai enemmän, koska raja on käytössä esimerkiksi Suomessa rattijuoppouden rajana ja sitä pidetään yleisesti humalatilan alarajana. Etanolin mittausepävarmuus oli 3 %.

4.2 Tilastolliset menetelmät

Opioidien ja bentsodiatsepiinien pitoisuuksien jakaumat olivat hyvin vinot, joten koko aineiston tunnuslukuina käytettiin keskiarvojen sijaan mediaaneja 95 %:n luottamusväleineen sekä kvartiili- ja vaihteluvälejä. Kvartiiliväli on 25 % ja 75 % kvartiilin väli, jolle sijoittuu puolet havaintoarvoista. Vaihteluväli on pienimmän ja suurimman arvon väli. (27)

Myrkytyskuolemissa eri aineiden pitoisuusjakaumien sijaintien erilaisuutta testattiin kaksisuuntaisella Mann-Whitneyn U-testillä, jonka testisuureen laskenta perustui 10000 Monte Carlo –simulaatioon. Tutkimuksessa käytetty tilastollinen merkitsevyystaso oli $p < 0,05$. Useamman ryhmän vertailussa, kuten aineiden mediaanipitoisuudet eri ikäluokkien ja kuolemanluokkien välillä, käytettiin kaksisuuntaisia Kruskal-Wallis testisuureita, jotka perustuivat 10000 Monte Carlo -simulaatioon. Kun eroja ryhmien välillä löytyi, käytettiin Bonferroni-korjaukseen perustuvaa Dunnin monivertailutestiä selvittämään, minkä ryhmien välillä erot olivat merkitseviä (28). Tilastolliset analyysit tehtiin SPSS-ohjelman versiolla 15.0, paitsi Dunnin monivertailutesti, joka laskettiin käsin Microsoft Office Excel 2003–ohjelmaa apuna käyttäen.

5 Tulokset

5.1 Opioidi- ja bentsodiatsepiinilöydökset

Tapauksia, joissa oli opioidilöydös verinäytteessä, oli yhteensä 1363. Opioidi- ja bentsodiatsepiinilöydösten lukumäärät, veripitoisuuksien mediaanit luottamusväleineen, kvartiilivälit ja vaihteluvälit sekä terapeuttisen alueen ylärajat ovat Taulukossa 1.

Taulukko 1. Tutkitut opioidit ja bentsodiatsepiinit ja niiden pitoisuudet verinäytteissä.

N_{kvant} tarkoittaa sellaisten aineen löydösten määrää, joista on tarkka pitoisuuden arvo tiedossa. N_{kval} tarkoittaa kvalitatiivista tietoa siitä, että ainetta on löytynyt, mutta sille ei ole pitoisuuden arvoa.

Aine	N_{kvant}	N_{kval}	Mediaani- pitoisuus (luottamusväli) (mg/l) ¹	Kvartiiliväli (mg/l) ¹	Vaihtelu- väli (mg/l) ¹	Terap. alueen yläraja (mg/l) ¹
Buprenorfiini	391	0	1,3 (1,1...1,4)	0,67...2,5	0,02...100	10
Dekstropoksifeeni	89	0	3,5 (2,6...4,4)	1,8...6,45	0,1...80	0,75
Fentanyyli	43	1	10 (6...14)	4...19	0,33...90	10
Kodeiini	396	6	0,25 (0,17...0,39)	0,04...1,2	0,02...34	0,1
Metadoni	102	1	0,35 (0,3...0,5)	0,2...0,7	0,06...2,0	1,0
Morfiini	134	0	0,2 (0,15...0,22)	0,09...0,3	0,02...9,7	0,12
Oksikodoni	89	10	0,09 (0,07...0,13)	0,04...0,24	0,01...1,6	0,1
Tramadoli	349	6	1,5 (1,0...1,9)	0,5...4,6	0,1...140	0,6
Alpratsolaami	227	24	0,06 (0,05...0,07)	0,03...0,1	0,01...0,6	0,02
Diatsepaamiryhmä	753	20	0,28 (0,23...0,3)	0,1...0,6	0,02...4,8	2,5
Fenatsepaami	2	2	0,075 (0,05...0,1)	0,05...0,1	0,05...0,1	
Klobatsaami	1	0	0,2			0,6
Klonatsepaami	17	65	0,02 (0,02...0,04)	0,02...0,035	0,01...0,2	0,08
Loratsepaami	27	2	0,04 (0,03...0,05)	0,02...0,06	0,01...0,7	0,24
Midatsolaami	22	5	0,05 (0,04...0,1)	0,04...0,13	0,01...0,6	0,2
Nitratsepaami	2	2	0,4 (0,3...0,5)	0,3...0,5	0,3...0,5	0,1
Oksatsepaami	207	0	0,2 (0,2...0,3)	0,09...0,8	0,02...5,0	1,4
Tematsepaami	309	0	0,3 (0,2...0,3)	0,09...0,6	0,02...7,0	0,9
Tsolpideemi	10	2	0,35 (0,004...1,7)	0,18...1,275	0,004...1,7	0,15
Tsopikloni	70	4	0,3 (0,2...0,5)	0,076...0,6	0,02...7,3	0,1

¹ Buprenorfiinin ja fentanyylin yksikkö on µg/l.

Opioidilöydöstapauksista löytyi vain yksi opioidi 85,3 %:ssa tapauksista. Kaksi opioidia löytyi 13,9 %:sta, kolme opioidia 0,8 %:sta ja neljä opioidia 0,1 %:sta. Bentsodiatsepiineja löytyi 75,0 %:sta tapauksista, yhtä bentsodiatsepiinia löytyi 31,2 %:sta, kahta 33,7 %:sta, kolmea 9,0 %:sta, neljää 1,0 %:sta ja viittä 0,1 %:sta.

Vain yhtä opioidia, mutta ei bentsodiatsepiineja eikä alkoholia, löytyi yhteensä 14,2 %:sta. Näissä tapauksissa opioidien mediaanipitoisuudet eivät eronneet tilastollisesti merkitsevästi koko aineiston mediaanipitoisuuksista.

Alkoholia löytyi yli 0,5 promillea 35,2 %:ssa tapauksista. Naisia oli aineistossa 19,1 %. Aineistossa oli 14-19-vuotiaita 6,4 %, 20-24-vuotiaita 20,4 %, 25-29-vuotiaita 18,0 %, 30-34-vuotiaita 18,4 %, 35-39-vuotiaita 17,2 % ja 40-44-vuotiaita 19,6 %.

5.2 Opioidi- tai bentsodiatsepiinimyrkytykset

Tapauksia, joissa ensisijaisena kuoleman aiheuttaneena aineena oli opioidi tai bentsodiatsepiini, oli 739. Näistä 34 tapauksessa bentsodiatsepiini oli arvioitu kuoleman pääaiheuttajaksi, lopuissa opioidi. Viiden opioidin ja neljän bentsodiatsepiinin kvantitatiivisesti mitatut pitoisuudet olivat tilastollisesti merkitsevästi suurempia opioidi- tai bentsodiatsepiinimyrkytyksissä kuin muihin kuolinsyihin kuolleilla (Taulukko 2).

Opioideja ja bentsodiatsepiineja löytyi lukumäärältään enemmän niiltä, joiden kuolinsyy oli opioidi- tai bentsodiatsepiinimyrkytys kuin muiden kuolinsyiden tapauksista ($p < 0,001$). Vain yhtä opioidia löytyi opioidi- ja bentsodiatsepiinimyrkytyksiin kuolleista 80,8 %:sta, muista kuolinsyistä 90,4 %:sta. Kahta opioidia löytyi vastaavaasti 18,0 ja 9,0 %:sta ja kolmea tai neljää 1,0 ja 0,6 %:sta. Opioidi- tai bentsodiatsepiinimyrkytyksiin kuolleista 81,2 %:sta löytyi bentsodiatsepiineja, muista syistä kuolleista 67,6 %:sta. Yhtä bentsodiatsepiinia löytyi 29,8 %:sta myrkytyksistä ja 32,9 %:sta muista kuolinsyistä, kahta bentsodiatsepiinia vastaavasti 38,7 ja 27,7 %:sta ja kolmea tai useampaa bentsodiatsepiinia 12,7 ja 7,0 %:sta.

Myrkytyskuolemissa 7,8 %:ssa tapauksista, mikä oli koko tutkimusaineistosta 3,1 %, löytyi vain yhtä opioidia eikä ollenkaan bentsodiatsepiineja eikä alkoholia. Koska näissä tapauksissa yksittäisten opioidilöydösten lukumäärä oli pieni, tilastollisesti merkitseviä eroja aineiden pitoisuuksille myrkytyskuolemissa ilman muita lääkkeitä tai alkoholia käyttäneiden ja muitakin pähteitä käyttäneiden opioidipitoisuuksien välille ei tullut.

Taulukko 2. Tutkittujen opioidien ja bentsodiatsepiinilöydösten lukumäärät ja verestä löydettyjen pitoisuuksien mediaanit, kun kuolinsyynä oli joko opioidi- tai bentsodiatsepiinimyrkytys tai muu syy, sekä Mann-Whitneyn U-testin p-arvo sille, että edellä mainittujen kuolinsyyryhmien pitoisuuksien jakaumat erosivat toisistaan. Tilastollisesti merkitsevästi eroavat mediaanipitoisuudet on kursivoitu.

Aine	Opioidi- tai bentsodiatsepiinimyrkytykset		Muut kuin opioidi- tai bentsodiatsepiinimyrkytykset		p
	N	Mediaani (mg/l) ¹	N	Mediaani (mg/l) ¹	
Buprenorfiini	223	1,3	168	1,3	0,752
<i>Dekstropropoksifeeni</i>	73	4	16	0,8	<0,001
Fentanyyli	22	14	21	6	0,057
<i>Kodeiini</i>	226	0,76	170	0,09	<0,001
Metadoni	57	0,4	45	0,3	0,596
<i>Morfini</i>	102	0,21	32	0,08	<0,001
<i>Oksikodoni</i>	34	0,27	64	0,08	<0,001
<i>Tramadoli</i>	173	3,8	176	0,6	<0,001
<i>Alpratsolaami</i>	160	0,07	67	0,05	0,038
<i>Diatsepaamiryhmä</i>	440	0,3	313	0,2	0,032
Fenatsepaami	2	0,08	0		
Klobatsaami	0		1	0,2	
Klonatsepaami	12	0,02	5	0,02	0,999
<i>Loratsepaami</i>	15	0,05	12	0,03	0,048
Midatsolaami	13	0,05	9	0,06	0,962
Nitratsepaami	1	0,5	1	0,3	1,000
Oksatsepaami	132	0,3	75	0,2	0,070
<i>Tematsepaami</i>	206	0,3	103	0,2	0,034
Tsolpideemi	8	0,35	2	0,85	1,000
Tsopikloni	38	0,35	32	0,25	0,25

¹ Buprenorfiinin ja fentanyylin yksikkö on µg/l.

5.3 Buprenorfiinimyrkytykset

Kuoleman tärkeimpänä löydöksenä oli buprenorfiini 182 tapauksessa. Buprenorfiinimyrkytyksissä buprenorfiinipitoisuus oli muuta aineistoa merkitsevästi suurempi ja tematsepaami- ja kodeiinipitoisuudet pienempiä (Taulukko 3).

Taulukko 3. Opioidien ja bentsodiatsepiinien verestä mitattujen pitoisuuksien mediaanit buprenorfiinimyrkytyksissä ja muissa kuolinsyissä sekä näiden eroavaisuuksien p-arvot.

Aine	Buprenorfiinimyrkytykset		Muut kuin buprenorfiinimyrkytykset		p
	N	Mediaani (mg/l) ¹	N	Mediaani (mg/l) ¹	
<i>Buprenorfiini</i>	182	1,4	209	1,2	0,022
Dekstropropoksifeeni	0		89	3,5	
Fentanyyli	0		43	10	
<i>Kodeiini</i>	7	0,03	389	0,26	0,011
Metadoni	0		102	0,35	
Morfiini	0		134	0,2	
Oksikodoni	1	0,04	97	0,11	0,456
Tramadoli	7	0,6	342	1,5	0,240
Alpratsolaami	53	0,06	174	0,06	0,164
Diatsepaamiryhmä	107	0,29	646	0,28	0,732
Fenatsepaami	0		2	0,08	
Klobatsaami	0		1	0,2	
Klonatsepaami	4	0,02	13	0,02	0,659
Loratsepaami	3	0,05	24	0,04	0,330
Midatsolaami	2	0,32	20	0,05	0,607
Nitratsepaami	0		2	0,4	
Oksatsepaami	29	0,3	178	0,2	0,880
<i>Tematsepaami</i>	48	0,15	261	0,3	0,014
Tsolpideemi	1	0,2	9	0,4	
Tsopikloni	7	0,2	63	0,3	

¹ Buprenorfiinin ja fentanyylin yksikkö on µg/l.

Kuolemanluokittain tarkasteltuna buprenorfiinimyrkytyksissä oli selvästi eniten tapaturmia (Taulukko 4).

Taulukko 4. Buprenorfiinimyrkytysten ja muiden kuolinsyiden tapausten lukumäärät kuolemanluokittain.

Kuolemanluokka	Buprenorfiinimyrkytykset		Muut kuin buprenorfiinimyrkytykset	
	N	%	N	%
Ei määritely	0	0	2	0,2
Epäselvä	7	3,8	114	9,7
Henkirikos	0	0	21	1,8
Itsemurha	3	1,6	313	26,5
Lääkinnällinen	0	0	4	0,3
Sairaus	1	0,5	199	16,9
Tapaturma	171	94,0	528	44,7

Samanaikainen alkoholin ja opioidien käyttö oli yleisempää buprenorfiinimyrkytyksissä kuin muissa kuolinsyissä ($p < 0.001$). Alkoholilöydös oli positiivinen buprenorfiinimyrkytyksissä 58,2 %:ssa tapauksista, muissa kuolinsyissä 31,7 %:ssa.

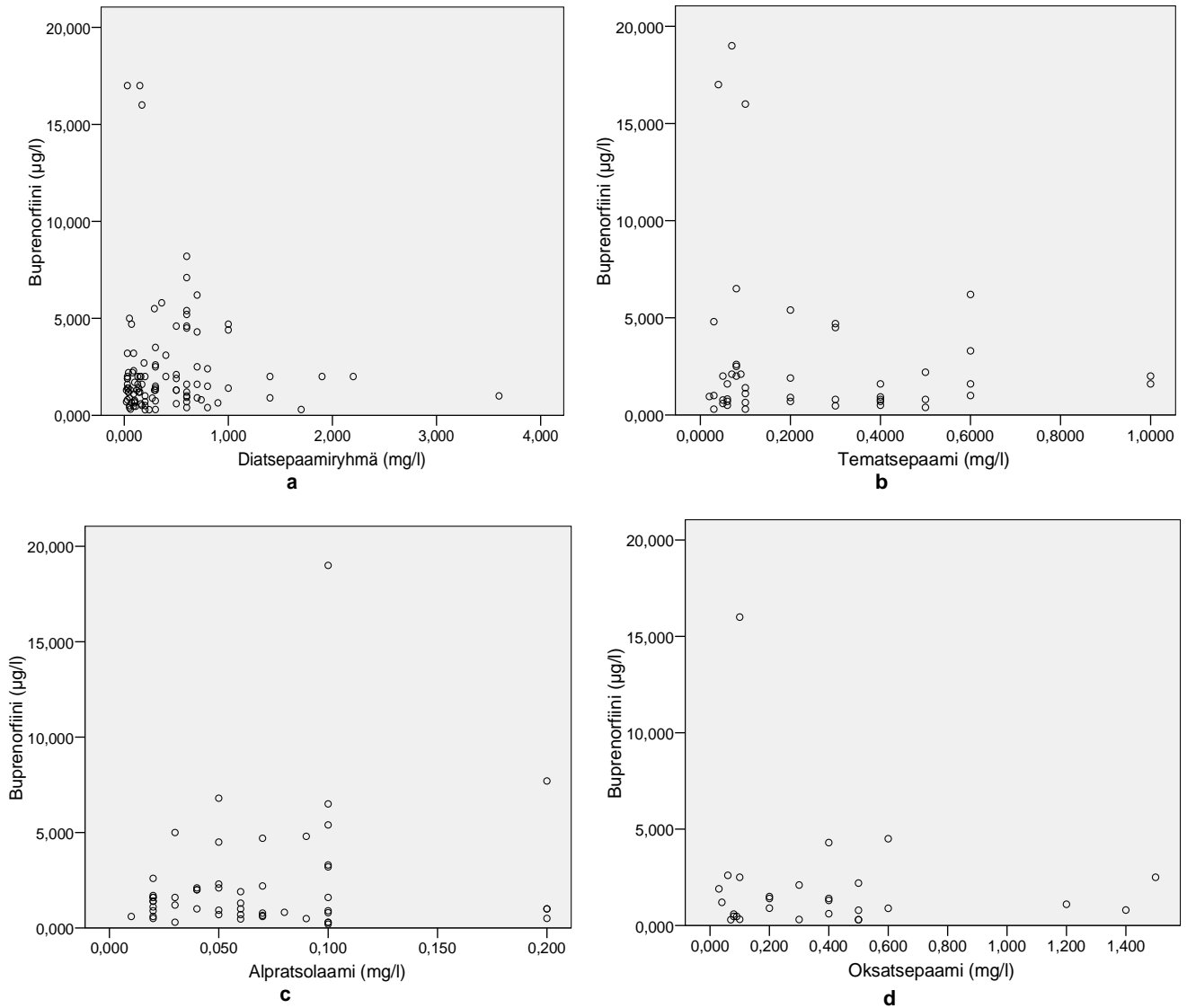
Kun kuolinsyynä oli buprenorfiinimyrkytys, useita eri opioideja käytettiin vähemmän kuin muussa aineistossa ($p = 0,003$). Buprenorfiinimyrkytyksissä 92,3 %:ssa oli mukana vain buprenorfiini eikä muita opioideja, toinen opioidi oli mukana 7,7 %:ssa. Muussa aineistossa 84,2 %:ssa oli käytössä vain yksi opioidi, 14,8 %:ssa kaksi opioidia ja 1 %:ssa kolme tai neljä opioidia.

Bentsodiatsepiineja käytettiin samanaikaisesti buprenorfiinimyrkytyksissä enemmän kuin muussa aineistossa ($p = 0,004$). Buprenorfiinimyrkytyksissä bentsodiatsepiinilöydös oli 82,4 %:ssa tapauksista, lopussa aineistossa 73,8 %:ssa. Jos bentsodiatsepiineja ei löytynyt, buprenorfiinipitoisuuden mediaani oli 1,35 $\mu\text{g/l}$, muussa aineistossa mediaani oli 1,2 $\mu\text{g/l}$, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Yhtä bentsodiatsepiinia löytyi buprenorfiinimyrkytyksissä 31,3 %:sta ja lopusta aineistosta 31,2 %:sta, kahta bentsodiatsepiinia vastaavasti 36,3 %:sta ja 33,3 %:sta ja kolmea tai useampaa bentsodiatsepiinia 14,8 %:sta ja 9,4 %:sta. Taulukossa 5 on löydösten lukumäärät ja pitoisuudet bentsodiatsepiineittain, kun bentsodiatsepiinilöydöksiä oli yksi, kaksi ja kolme tai enemmän.

Taulukko 5. Bentsodiatsepiinilöydösten lukumäärät ja mediaanipitoisuudet veressä buprenorfiinimyrkytyksissä.

Aine	1 bentsodiatsepiini- löydös		2 bentsodiatsepiini- löydöstä		3 tai useampi bentso- diatsepiinilöydös	
	N	Mediaani- pitoisuus (mg/l)	N	Mediaani- pitoisuus (mg/l)	N	Mediaani- pitoisuus (mg/l)
Alpratsolaami	18	0,055	18	0,05	17	0,06
Diatsepaamiryhmä	26	0,195	58	0,3	23	0,3
Fenatsepaami	0		0		0	
Klobatsaami	0		0		0	
Klonatsepaami	1	0,02	1	0,03	2	0,02
Loratsepaami	0		0		3	0,05
Midatsolaami	0		0		2	0,32
Nitratsepaami	0		0		0	
Oksatsepaami	5	0,4	18	0,3	6	0,2
Tematsepaami	8	0,095	22	0,09	18	0,3
Tsolpideemi	0		0		1	0,2
Tsopikloni	1	0,05	0		6	0,2

Kun tarkasteltiin buprenorfiinipitoisuuksien riippuvuutta eri bentsodiatsepiineista, havaittiin, että matalammilla buprenorfiinipitoisuuksilla diatsepaamiryhmän ja tematsepaamin pitoisuudet olivat silmämääräisesti suurempia kuin suurilla buprenorfiinipitoisuuksilla (Kuva 1). Alpratsolaamilla ja oksatsepaamilla selkeää eroa ei ollut havaittavissa. Muita bentsodiatsepiineja tai opioideja ei tutkittu, koska niistä oli alle 10 havaintoa. Kuvista on poistettu suurimmat buprenorfiinipitoisuuksien ääriarvot, rajana käytetty 20 µg/l on kaksi kertaa terapeuttisen alueen pitoisuus.



Kuva 1. Buprenorfiinin sekä diatsepaamiryhmän (a), tematsepaamin (b), alpratsolaamin (c) ja oksatsepaamin (d) verestä löydettyjen pitoisuuksien välinen riippuvuus.

Buprenorfiinimyrkytyksissä oli vain yksi tapaus, josta ei löytynyt mitään muita lääkkeitä tai alkoholia verestä. Kyseessä oli 15-vuotias poika, jonka kuolemanluokka oli tapaturma ja buprenorfiinipitoisuus oli 1,6 µg/l.

Buprenorfiinia ja alkoholia ilman mitään muita lääkkeitä tai huumeita löytyi neljästä tapauksesta. Näissä buprenorfiini- ja alkoholipitoisuudet olivat 7,8 µg/l ja 2,0 ‰, 1,7 µg/l ja 1,2 ‰, 2,3 µg/l ja 1,2 ‰ sekä 0,76 µg/l ja 2,7 ‰.

5.4 Tramadolimyrkytykset

Tramadoli oli ensisijaisena kuoleman aiheuttajana 115 tapauksessa. Näissä tapauksissa tramadoli- ja oksikodonipitoisuudet olivat tilastollisesti merkitsevästi korkeampia ja buprenorfiinipitoisuus matalampi kuin muissa kuolinsyissä (Taulukko 6).

Taulukko 6. Opioidien ja bentsodiatsepiinien verestä mitattujen pitoisuuksien mediaanit tramadolimyrkytyksissä ja muissa kuolinsyissä sekä näiden erilaisuutta kuvaavat p-arvot.

Aine	Tramadolimyrkytykset		Muut kuin tramadolimyrkytykset		p
	N	Mediaani (mg/l) ¹	N	Mediaani (mg/l) ¹	
<i>Buprenorfiini</i>	8	0,62	383	1,3	0,012
Dekstropropoksifeeni	1	1,2	88	3,5	0,337
Fentanyyli	0		43	10	
Kodeiini	15	0,16	381	0,26	0,222
Metadoni	2	0,24	100	0,35	0,337
Morfiini	2	0,28	132	0,2	0,710
<i>Oksikodoni</i>	4	0,38	94	0,1	0,046
<i>Tramadoli</i>	115	5,3	234	0,6	<0,001
Alpratsolaami	30	0,06	197	0,06	0,566
Diatsepaamiryhmä	61	0,2	692	0,29	0,238
Fenatsepaami	1	0,05	1	0,1	1,000
Klobatsaami	0		1	0,2	
Klonatsepaami	4	0,03	13	0,02	0,930
Loratsepaami	2	0,05	25	0,04	0,836
Midatsolaami	2	0,12	20	0,05	0,958
Nitratsepaami	0		2	0,4	
Oksatsepaami	23	0,2	184	0,2	0,918
Tematsepaami	40	0,3	269	0,3	0,779
Tsolpideemi	2	0,35	8	0,45	0,937
Tsopikloni	3	0,4	67	0,3	0,996

¹ Buprenorfiinin ja fentanyylin yksikkö on µg/l.

Koko aineistossa tramadolitapauksia, joissa oli buprenorfiinia, oli 26. Niissä tramadolipitoisuuden mediaani oli 1,35 mg/l ja buprenorfiinin 0,845 µg/l.

Kuolemanluokista tramadolimyrkytyksissä tapaturmia vähän yli puolet ja itsemurhia vajaa kolmasosa (Taulukko 7).

Taulukko 7. Tramadolimyrkytysten ja muiden kuolinsyiden tapausten lukumäärät kuolemanluokittain.

Kuolemanluokka	Tramadolimyrkytykset		Muut kuin tramadolimyrkytykset	
	N	%	N	%
Ei määritely	0	0	2	0,2
Epäselvä	16	13,9	105	8,4
Henkirikos	0	0	21	1,7
Itsemurha	36	31,3	280	22,5
Lääkinnällinen	0	0	4	0,3
Sairaus	0	0	199	16,0
Tapaturma	63	54,8	635	51,0

Tramadolimyrkytyksissä alkoholia oli yli 0,5 promillea harvemmin kuin muussa aineistossa ($p < 0,001$). Tramadolimyrkytyksessä alkoholia löytyi 14,5 %:ssa tapauksista, muussa aineistossa 37,2 %:ssa.

Pelkkää tramadolia ja alkoholia sisältäneitä tapauksia oli yksi itsemurhatapaus, jossa tramadolipitoisuus oli 20,0 mg/l ja alkoholia oli veressä 1,1 ‰. Pelkkää tramadolia ilman muita lääkkeitä tai alkoholia sisältäneitä tapauksia oli kolme, joissa tramadolipitoisuudet olivat 1,6 mg/l, 2,4 mg/l ja 8,1 mg/l.

Tramadolimyrkytyksissä oli mukana useampia eri bentsodiatsepiineja kuin muissa kuolinsyissä ($p = 0,02$). Bentsodiatsepiinilöydös oli tramadolimyrkytyksissä 85,5 %:ssa ja muissa kuolinsyissä 74,0 %:ssa. Yhtä bentsodiatsepiinia löytyi vastaavasti 34,2 %:sta tramadolimyrkytyksistä ja 30,9 %:sta muista kuolinsyistä, kahta bentsodiatsepiinia 40,2 %:sta ja 33,1 %:sta ja kolmea tai useampaa bentsodiatsepiinia 11,1 %:sta ja 10,0 %:sta.

5.5 Kodeiinimyrkytykset

Kodeiini oli kuoleman tärkein löydös 148 tapauksessa. Kodeiinimyrkytyksissä kodeiinin, diatsepaamiryhmän, oksatsepaamin ja tematsepaamin pitoisuudet olivat merkitsevästi suuremmat kuin muussa aineistossa (Taulukko 8).

Taulukko 8. Opioidien ja bentsodiatsepiinien verestä mitattujen pitoisuuksien mediaanit kodeiinimyrkytyksissä ja muissa kuolinsyissä sekä näiden erilaisuutta kuvaavat p-arvot.

Aine	Kodeiinimyrkytykset		Muut kuin kodeiinimyrkytykset		p
	N	Mediaani (mg/l) ¹	N	Mediaani (mg/l) ¹	
Buprenorfiini	7	0,7	384	1,3	0,577
Dekstropropoksifeeni	4	2,6	85	3,5	0,511
Fentanyyli	0		43	10	
<i>Kodeiini</i>	<i>146</i>	<i>1,4</i>	<i>250</i>	<i>0,07</i>	<i><0,001</i>
Metadoni	1	0,2	101	0,4	0,612
Morfiini	0		134	0,2	
Oksikodoni	0		98	0,11	
Tramadoli	21	1,9	328	1,5	0,763
Alpratsolaami	26	0,08	201	0,06	0,052
<i>Diatsepaamiryhmä</i>	<i>95</i>	<i>0,4</i>	<i>658</i>	<i>0,25</i>	<i><0,001</i>
Fenatsepaami	0		2	0,08	
Klobatsaami	0		1	0,2	
Klonatsepaami	3	0,02	14	0,02	0,690
Loratsepaami	5	0,1	22	0,04	0,061
Midatsolaami	1	0,1	21	0,05	0,680
Nitratsepaami	0		2	0,4	
<i>Oksatsepaami</i>	<i>40</i>	<i>0,5</i>	<i>167</i>	<i>0,2</i>	<i>0,009</i>
<i>Tematsepaami</i>	<i>56</i>	<i>0,6</i>	<i>253</i>	<i>0,2</i>	<i><0,001</i>
Tsolpideemi	2	0,8	8	0,35	
Tsopikloni	7	0,1	63	0,3	0,292

¹ Buprenorfiinin ja fentanyylin yksikkö on µg/l.

Kodeiinimyrkytyksissä oli melkein yhtä paljon itsemurhia kuin tapaturmia (Taulukko 9). Tapaturmia oli vähemmän ja itsemurhia enemmän kuin muissa kuolinsyissä.

Taulukko 9. Kodeiinimyrkytysten ja muiden kuolinsyiden tapausten lukumäärät kuolemanluokittain.

Kuolemanluokka	Kodeiinimyrkytykset		Muut kuin kodeiinimyrkytykset	
	N	%	N	%
Ei määritely	1	0,7	1	,1
Epäselvä	24	16,2	97	8,0
Henkirikos	0	0	21	1,7
Itsemurha	59	39,9	257	21,2
Lääkinnällinen	0	0	4	,3
Sairaus	0	0	200	16,5
Tapaturma	64	43,2	635	52,3

Alkoholia löytyi kodeiinimyrkytyksistä 37,7 %:sta ja muista kuolinsyistä 34,4 %:sta, ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Kodeiinimyrkytyksissä kaikissa tapauksissa esiintyi joko muita lääkkeitä tai alkoholia tai molempia. Koska kodeiinia myydään Suomessa vain ibuprofeenin tai parasetamolin kanssa yhdistelmävalmisteina sekä yskänlääkkeinä, parasetamolin ja ibuprofeenin voidaan olettaa näissä tapauksissa liittyvän kodeiinin käyttöön eikä niitä laskettu omiksi löydöksiksi. Pelkkää kodeiinia ja alkoholia ilman muita lääkkeitä löytyi viidestä tapauksesta. Näissä viidessä tapauksessa kodeiinia ja alkoholia löytyi 3,0 mg/l ja 0,52 ‰, 3,7 mg/l ja 0,57 ‰, 6,8 mg/l ja 1,1 ‰, 1,6 mg/l ja 2,1 ‰ sekä 1,4 mg/l ja 3 ‰.

Useita eri bentsodiatsepiinejä kodeiinimyrkytyksissä löytyi muuta aineistoa enemmän ($p < 0,001$). Kodeiinimyrkytyksissä oli bentsodiatsepiinilöydös 85,8 %:ssa, muissa kuolinsyissä 73,7 %:ssa. Vastaavasti vain yhtä bentsodiatsepiiniä löytyi 25,7 ja 31,9 %:sta, kahta bentsodiatsepiiniä 45,3 ja 32,3 %:sta ja kolmea tai useampaa bentsodiatsepiiniä 14,9 ja 9,5 %:sta.

5.6 Metadonimyrkytykset

Metadoni oli ensisijainen kuoleman aiheuttaja 48 tapauksessa. Metadonitapauksissa buprenorfiinin ja tematsepaamin pitoisuudet olivat tilastollisesti merkitsevästi alemmat kuin muussa aineistossa (Taulukko 10).

Taulukko 10. Opioidien ja bentsodiatsepiinien verestä mitattujen pitoisuuksien mediaanit metadonimyrkytyksissä ja muissa kuolinsyissä sekä näiden erilaisuutta kuvaavat p-arvot.

Aine	Metadonimyrkytykset		Muut kuin metadonimyrkytykset		P
	N	Mediaani (mg/l) ¹	N	Mediaani (mg/l) ¹	
<i>Buprenorfiini</i>	8	0,46	383	1,3	<0,001
Dekstropropoksifeeni	0		89	3,5	
Fentanyyli	2	2,3	41	12	0,093
Kodeiini	2	0,11	394	0,25	0,547
Metadoni	48	0,4	54	0,3	0,862
Morfiini	0		134	0,2	
Oksikodoni	2	0,21	96	0,11	0,964
Tramadoli	2	0,4	347	1,5	0,182
Alpratsolaami	10	0,06	217	0,06	0,865
Diatsepaamiryhmä	34	0,18	719	0,28	0,212
Fenatsepaami	1	0,1	1	0,05	1,000
Klobatsaami	0		1	0,2	
Klonatsepaami	0		17	0,02	
Loratsepaami	0		27	0,04	
Midatsolaami	2	0,15	20	0,05	0,194
Nitratsepaami	0		2	0,4	
Oksatsepaami	10	0,1	197	0,2	0,108
<i>Tematsepaami</i>	12	0,1	297	0,3	0,029
Tsolpideemi	0		10	0,35	
Tsopikloni	1	0,1	69	0,3	0,633

¹ Buprenorfiinin ja fentanyylin yksikkö on µg/l.

Metadonimyrkytyksissä oli kolme kuolemanluokaltaan epäselvää tapausta, loput olivat tapaturmia (Taulukko 11). Muissa kuolemansyissä tapaturmia oli noin puolet, seuraavaksi yleisimpiä kuolemanluokkia olivat itsemurhat ja sairaudet.

Taulukko 11. Metadonitapausten lukumäärät kuolemanluokittain.

Kuolemanluokka	Metadonimyrkytykset		Muut kuin metadonimyrkytykset	
	N	%	N	%
Ei määritelty	0	0	2	,2
Epäselvä	3	6,3	118	9,0
Henkirikos	0	0	21	1,6
Itsemurha	0	0	316	24,0
Lääkinnällinen	0	0	4	,3
Sairaus	0	0	200	15,2
Tapaturma	45	93,8	654	49,7

Useita opioideja löytyi metadonimyrkytyksistä useammin kuin muista kuolinsyistä ($p=0,011$). Metadonimyrkytyksistä löytyi yhtä opioidia 72,9 %:sta tapauksista, kahta opioidia 22,9 %:sta ja kolmea tai useampaa opioidia 4,2 %:sta. Muissa kuolinsyissä vastaavat luvut olivat 85,7 %, 13,5 % ja 0,8 %.

Kaikissa metadonimyrkytystapauksissa löytyi myös alkoholia tai muita lääkeaineita kuin metadonia. Alkoholia löytyi metadonimyrkytyksistä 29,2 %:sta ja muista kuolinsyistä 35,4 %:sta, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Bentsodiatsepiineja löytyi metadonimyrkytyksistä 83,3 %:sta: yksi bentsodiatsepiini 33,3 %:sta, kaksi bentsodiatsepiinia 31,3 %:sta ja kolme tai useampi bentsodiatsepiini 18,8 %:sta. Muissa kuolinsyissä vastaavat luvut olivat 74,7 %, 31,1 %, 33,8 % ja 9,8 %, mutta erot eivät olleet tilastollisesti merkitseviä.

5.7 Ikäluokkien väliset erot

Ikäluokan vaikutusta testattiin jakamalla aineisto kolmeen ikäryhmään: 14-24-vuotiaat (26,8 % tapauksista), 25-34-vuotiaat (36,4 %) ja 35-44-vuotiaat (36,8 %). Ikäluokittain tilastollisesti merkitseviä eroja oli metadonin mediaanipitoisuudessa ($p=0,023$),

tramadolín mediaanipitoisuudessa ($p=0,045$), bentsodiatsepiinien lukumäärässä ($p<0,001$) ja alkoholin löytymisessä ($p<0,001$).

Metadonipitoisuudet olivat keskimmaisessä ikäluokassa suuremmat kuin vanhimmassa ($p=0,023$). Keskimmaisessä ikäluokassa metadonipitoisuuden mediaani oli 0,5 mg/l ja vanhimman 0,2 mg/l. Tramadolipitoisuudet olivat nuorimmassa ikäluokassa suuremmat kuin vanhimmassa ($p=0,0087$). Nuorimman ikäluokan mediaani oli 2,3 mg/l ja vanhimman 0,8 mg/l.

Opioidien lisäksi löytynyt alkoholi oli nuorimmassa ikäluokassa harvinaisempi löydös kuin keskimmaisessä ($p=0,012$) ja vanhimmassa ikäluokassa ($p<0,001$). Useita eri bentsodiatsepiineja opioidien kanssa löytyi vähemmän nuorimmassa ikäluokassa kuin keskimmaisessä ($p=0,028$) ja vanhimmassa ($p=0,0049$).

5.8 Kuolemanluokkien väliset erot

Kuolemanluokittaisia tilastollisesti merkitseviä eroja mediaanipitoisuuksissa pystyttiin havaitsemaan lähinnä vain sairauksien, tapaturmien ja itsemurharyhmien välillä, koska epäselvien, lääkinnällisten ja henkirikosten ryhmissä oli yleensä hyvin vähän havaintoja.

Dekstropropoksifeenin mediaanipitoisuudessa oli eroa itsemurhien ja sairauksien välillä ($p=0,021$). Sairauksien ryhmässä dekstropropoksifeenin pitoisuuden mediaani oli 0,9 mg/l ja itsemurhien ryhmässä 4,3 mg/l. Morfiinipitoisuuksissa oli eroa sairauksien ja tapaturmien välillä ($p=0,007$) ja sairauksien ja itsemurhien välillä ($p=0,031$). Sairauksien ryhmässä morfiinipitoisuuksien mediaani oli 0,04 mg/l, tapaturmien ryhmässä 0,20 mg/l ja itsemurhien ryhmässä 0,23 mg/l. Tramadolipitoisuuksissa erosivat toisistaan kuolemanluokat sairaus ja tapaturma ($p<0,001$), sairaus ja itsemurhat ($p<0,001$) sekä sairaus ja epäselvä kuolinsyy ($p=0,004$). Sairauksien ryhmässä mediaani oli 0,5 mg/l, tapaturmien ryhmässä 2,0 mg/l, itsemurhien ryhmässä 2,1 mg/l ja epäselvien kuolinsyiden ryhmässä 2,2 mg/l.

Alpratsolaamipitoisuuksissa erosivat toisistaan sairaudet ja tapaturmat ($p=0,021$) ja itsemurhat ja tapaturmat ($p=0,040$). Sairauksissa mediaanipitoisuus oli 0,04 mg/l, tapaturmissa 0,06 mg/l ja itsemurhissa 0,1 mg/l. Oksatsepaamipitoisuuksissa erosivat toisistaan sairaudet ja itsemurhat ($p=0,0083$). Sairauksissa mediaani oli 0,1 mg/l ja itsemurhissa 0,5 mg/l. Tematsepaamipitoisuuksissa erosivat sairaudet ja itsemurhat ($p=0,011$) ja itsemurhat ja tapaturmat ($p=0,013$). Sairauksissa mediaani oli 0,1 mg/l, tapaturmissa 0,2 mg/l ja itsemurhissa 0,4 mg/l.

Bentsodiatsepiinilöydösten määrissä erosivat sairaudet ja tapaturmat ($p<0,001$) ja sairaudet ja epäselvät kuolemanluokat ($p=0,0092$) siten, että sairauksiin kuolleista löytyi harvimminkin bentsodiatsepiineja opioidien kanssa. Alkoholilöydöksiä opioidien kanssa löytyi vähemmän sairauksien ryhmästä kuin tapaturmista ($p=0,001$) ja itsemurhista ($p<0,001$).

6 Pohdinta

6.1 Löydökset ja pitoisuudet

Ruotsissa on tutkittu kuolemanjälkeisiä lääkeainepitoisuuksia reisilaskimoista otetuista verinäytteistä vainajilta, jotka olivat kuolleet mihin tahansa kuolinsyyhyn (29). Tässä tutkielmassani mukana olleista aineista ruotsalaistutkimuksessa oli kodeiini, morfiini, tramadoli, alpratsolaami, diatsepaami, tsolpideemi ja tsopikloni. Alpratsolaamipitoisuuden mediaani oli tässä tutkimuksessa sama kuin ruotsalaistutkimuksessa, mutta muiden aineiden pitoisuudet tässä tutkimuksessa olivat suurempia. Ruotsalaistutkimuksessa vain alpratsolaamin ja tsolpideemin mediaanipitoisuudet olivat hoitoalueen yläpuolella, omassa tutkimuksessani muiden paitsi diatsepaamiryhmän mediaanit olivat hoitoalueen yläpuolella. (29) Ero tämän tutkimuksen ja ruotsalaistutkimuksen välillä voi johtua siitä, että tässä tutkimuksessa pyrittiin tutkimaan opioidien päihdekäyttöä, jolloin pitoisuudetkin olivat odotetusti suurempia.

Koko aineistossa opioideista dekstropropoksifeenin, kodeiinin, morfiinin ja tramadolin mediaanipitoisuudet olivat suurempia kuin terapeutitset pitoisuudet, bentsodiatsepiineista alpratsolaamin, nitratsepaamin, tsolpideemin ja tsopiklonin (Taulukko 1). Itsemurhatapauksissa lääkeainepitoisuudet olivat yleisesti kuolemanluokista isoimmat, joten suuri itsemurhien määrä voi osin selittää terapeutista aluetta suuremmat pitoisuudet. Dekstropropoksifeenilöydöksissä 57 %:ssa oli kuolinsyynä itsemurha. Tramadolilöydöksissä itsemurhia oli 33 % ja tapaturmia 39 %, kodeiinitapauksissa itsemurhia oli 32 % ja tapaturmia 39 %. Tramadoli ja kodeiini ovat heikkoja opioideja, joten niitä käytetään päihdetarkoituksessa suuria määriä ja usein muiden aineiden kanssa (8), jolloin tapaturmaisen yliannostuksen riski kasvaa. Morfiinilöydöksissä oli tapaturmia 75 %, mutta niistä iso osa oli heroiniemyrkytyksiä, joissa morfiinipitoisuudet ovat yleensä suuret.

Buprenorfiinin, oksikodonin ja metadonin mediaanipitoisuudet olivat aineistossa hoitoalueella. Fentanyylin mediaanipitoisuus oli sama kuin hoitoalueen yläraja. Fentanyylitapauksista 26 %:sta ja oksikodonitapauksista 30 %:sta ei löytynyt alkoholia, bentsodiatsepiinia eikä muita opioideja. Nämä olivat yleensä olleet sairaalahoidossa ennen kuolemaansa. Oksikodonin ja fentanyylin päihdekäyttöön liittyy yleensä useiden muiden aineiden sekakäyttöä (8). Sekakäyttö ja toisaalta sairaalahoidossa ennen kuolemaansa olleiden suuri määrä voivat selittää, miksi oksikodoni- ja fentanyylipitoisuudet eivät olleet hoitoalueen yläpuolella.

Metadonimyrkytyksissäkin metadonipitoisuudet olivat hoitoalueella eivätkä pitoisuudet olleet merkittävästi suurempia metadonimyrkytyksissä kuin muissa kuolinsyissä. Aikaisemmassa tutkimuksessa 35 metadonilöydöksestä 77 % oli alle toksisen pitoisuuden 1 mg/l (20). Toisessa tutkimuksessa 38 metadonitapauksen metadonipitoisuuksien keskiarvo oli 0,967 mg/l, mikä oli juuri alle toksisen pitoisuuden (16). Mediaania ei ollut annettu, mutta vinossa aineistossa se olisi ollut keskiarvoa pienempi. Tässä tutkimuksessa kaikkien metadonipitoisuuksien mediaani oli 0,4 mg/l. Edellä mainitut tutkimukset tukevat tämän tutkimuksen havaintoja siitä, että metadonin mediaanipitoisuudet eivät olleet vainajissa hoitoaluetta suurempia.

Koska buprenorfiinin mediaanipitoisuus oli opioidi- ja bentsodiatsepiinimyrkytyksissäkin hoitoalueella, tämä tukee käsityksiä siitä, että buprenorfiini voi olla tappava myös yliannosta pienemmillä annoksilla, etenkin, jos samanaikaisesti on käytetty muita lääkkeitä.

Tässä tutkimuksessa bentsodiatsepiinilöydöksiin liittyi aina vähintään yksi opioidi, ja usein oli käytetty useampaa kuin yhtä bentsodiatsepiinia samanaikaisesti, joten bentsodiatsepiinipitoisuuksien tulkinta on hankalaa. Esimerkiksi alpratsolaamin kanssa yli puolessa tapauksista löytyi opioidin lisäksi ainakin diatsepaamiryhmän aineita. Nitratsepaamista oli vain kaksi löydöstä, joista molemmissa kuolemanluokkana oli itsemurha. Tsolpideemitapauksista 80 % oli itsemurhia, tsopiklonitapauksista 53 %.

Aikaisemmissa tutkimuksissa on todettu, että diatsepaami, tematsepaami, alpratsolaami ja klonatsepaami ovat olleet väärinkäytetyimmät bentsodiatsepiinit (21,22). Suomessa klonatsepaamin käyttö on yleisesti vähäistä, mutta tässäkin tutkimuksessa eniten löydöksiä oli diatsepaamiryhmän bentsodiatsepiineista, tematsepaamista ja alpratsolaamista. Lisäksi yleisimpien löydösten joukkoon lukeutui tässä aineistossa oksatsepaami.

Alkoholilöydös oli positiivinen 35,2 %:ssa tapauksista. Tämä on huomattavasti enemmän kuin opioidiriippuvuuden korvaushoidossa olevien aineistossa Suomessa, joista alkoholin ongelmakäyttäjää on ollut 10 % vuosina 2000-2002 ja 18 % vuosina 2003-2005 (30).

6.2 Buprenorfiinimyrkytykset

Tässä tutkimuksessa buprenorfiini oli oikeuslääkärin arvion mukaan kuoleman tärkein aiheuttaja 47 %:ssa niistä tapauksista, joista buprenorfiinia löytyi. Aiemmin on raportoitu, että buprenorfiini on ollut varma tai todennäköinen kuoleman aiheuttaja 36 %:ssa buprenorfiinilöydöksiä sisältäneistä kuolemista 34 buprenorfiinitapauksen aineistossa (20). Oikeuslääkäreiden arviot ovat kuitenkin ainakin jossain määrin subjektiivisia. Jos vainajasta löytyy useita lääkeaineita, joista osa on hoitoalueella ja osa ei, oikeuslääkärin voi olla vaikea päätellä tärkeintä kuoleman aiheuttanutta löydöstä.

Tässä tutkimuksessa havaittiin, että buprenorfiinin mediaanipitoisuudet olivat myrkytyksissäkin hoitoalueella (Taulukko 3), joten on mahdollista, että buprenorfiinimyrkytysten määrää yleisesti hieman aliarvioidaan.

Ranskassa buprenorfiini on ollut pitkään käytössä heroiinin korvaushoidossa. Ranskassa on tutkittu buprenorfiinimyrkytyksiä neljällä aineistolla (17,18,20). Yhdessä bentsodiatsepiineja löytyi 80 % 39 tapauksesta (17), toisessa 77 % 78 tapauksesta (17), kolmannessa 69 % 13 tapauksesta (18) ja neljännessä 88 % 34 tapauksesta (20). Singaporessa 21 buprenorfiinikuolemassa 90 %:ssa oli käytetty bentsodiatsepiineja (14). Tulokset ovat samansuuntaiset tämän tutkimukseni kanssa, josta löytyi bentsodiatsepiinia 82 %:ssa tapauksista. Tässä tutkimuksessani joko alkoholia tai lääkkeitä oli kaikissa muissa paitsi yhdessä buprenorfiinimyrkytyksessä, jossa buprenorfiinipitoisuus oli kuitenkin terapeuttisella alueella. Kolmessa neljästä ranskalaisten tutkimuksista muita lääkkeitä oli mukana kaikissa tapauksissa (17) ja yhdessä tutkimuksessa kaikissa muissa paitsi yhdessä tapauksessa (18).

Buprenorfiinimyrkytyksistä 94 % oli tapaturmia (Taulukko 4). Muissa kuin buprenorfiinimyrkytyksissä tapaturmia oli alle puolet, seuraavaksi eniten oli itsemurhia ja sairauksia. Singaporen aineistossa tapaturmia oli 13 tapausta, sairauksiin kuolleita 6 ja itsemurhia 2 tapausta (14).

Pelkkää alkoholia ja buprenorfiinia oli tutkimuksessani neljässä tapauksessa, joissa veren buprenorfiinipitoisuudet olivat hoitoalueella ja alkoholipitoisuudet 1,2-2,7 ‰. Ranskalaisessa tutkimuksessa pelkkää alkoholia ja buprenorfiinia sisältäneissä neljässä tapauksessa muissa paitsi yhdessä buprenorfiinipitoisuudet olivat hoitoalueella ja alkoholipitoisuudet eivät yksinään olleet tappavan isoja, korkein oli 2,29 ‰ (18). Singaporen aineistossa yhdessä tapauksessa 21:stä löytyi buprenorfiinia, jonka pitoisuus oli hoitoalueella, alkoholia 0,8 ‰ eikä muita lääkkeitä. Tulokset olivat hyvin samantyyppisiä tutkimukseni kanssa.

Ranskalaisten buprenorfiinitapauksista alkoholia löytyi 26 %:sta (17), 31 %:sta (17), 1 %:sta (18) ja 29 %:sta (20), singaporelaisaineistossa 19 %:ssa (14). Tässä tutkimuksessani alkoholia oli buprenorfiinimyrkytyksissä ranskalaisia ja singaporelaisia

enemmän, 58 %:ssa. Buprenorfiinimyrkytyksissä alkoholilöydös oli positiivinen myös merkitsevästi useammin kuin muissa kuolinsyissä. Aiemminkin on todettu, että kansainvälisesti mitattuna Suomessa käytetään enemmän alkoholia huumeiden kanssa ainakin verrattuna muihin Pohjoismaihin (31). Ero muihin kuolinsyihin verrattuna voi selittyä sillä, että buprenorfiini on yleisin päihdekäytössä oleva opioidi Suomessa, ja päihdekäyttäjät ovat usein lääkkeiden ja alkoholin sekakäyttäjiä (8).

Muita opioideja käytettiin buprenorfiinimyrkytyksissä merkitsevästi harvemmin kuin muissa kuolinsyissä. Aineistossa ei ollut yhtään tapausta, jossa buprenorfiinimyrkytyksessä olisi löytynyt enemmän kuin yhtä opioidia buprenorfiinin lisäksi. Tulos on looginen, koska buprenorfiini on opioidireseptorin osittaisantagonisti, joten buprenorfiinin ja muiden opioidien yhteiskäyttö voi kumota muiden opioidien vaikutuksia eikä niitä kannata käyttää samanaikaisesti (6,7).

Buprenorfiinimyrkytyksissä kodeinilöydösten mediaani oli 0,03 mg/l, joka on kodeiinin terapeutisella alueella ja huomattavasti alhaisempi kuin kodeiinin koko aineiston mediaanipitoisuus 0,25 mg/l. Kodeinilöydöksiä oli buprenorfiinimyrkytyksissä vain seitsemässä tapauksessa ja kaikissa näistä mukana oli myös muita lääkkeitä tai huumeita, joten kodeiini on ollut buprenorfiinimyrkytyksissä vain yksi pieni löydös muiden joukossa.

Buprenorfiinimyrkytyksissä tematsepaamin pitoisuus oli tilastollisesti merkitsevästi pienempi kuin muissa kuolinsyissä (Taulukko 3). Aiemmin on raportoitu, että tematsepaami vaikuttaa muita bentsodiatepiinejä, ainakin diatsepaamia ja oksatsepaamia, toksisemmalta sekakäytössä (32,33). Tässä tutkimuksessani havaittu buprenorfiinimyrkytysten pienempi tematsepaamipitoisuus tukee aiempia havaintoja, koska pienempi annos tematsepaamia riittää olemaan fataali varsinkin yhdessä buprenorfiinin kanssa. Toisaalta tematsepaamin mediaanipitoisuudet olivat opioidi- ja bentsodiatsepiinimyrkytyksissä merkitsevästi suurempia kuin muissa kuolinsyissä (Taulukko 2). Tämä ero selittyy kuitenkin sillä, että opioidi- ja bentsodiatsepiinimyrkytyksissä on mukana paljon itsemurhia, jolloin pitoisuudet ovat yleensä muuta käyttöä huomattavasti isompia. Sen sijaan buprenorfiinimyrkytyksistä suurin osa oli buprenorfiinin väärinkäyttöön liittyviä tapaturmia.

Tässä tutkimuksessa buprenorfiinimyrkytyksistä löydettiin selvästi eniten diatsepaamiryhmän bentsodiatsepiineja, seuraavaksi eniten löydettiin alpratsolaamia, tematsepaamia ja oksatsepaamia (Taulukko 5). Nämä olivat myös yleisimmin löydetty bentsodiatsepiinit koko aineistossa. Aiemmin on raportoitu, että buprenorfiinimyrkytyksissä on käytetty bentsodiatsepiineista eniten diatsepaamiryhmän aineita (14,18,20), oksatsepaamia (18) tai bromatsepaamia (20), jota ei ole Suomessa myynnissä.

6.3 Tramadolimyrkytykset

Ruotsissa on tutkittu 17 tramadoliin liittyvää kuolemantapausta, joissa tramadolia oli veressä selvästi toksinen määrä, yli 1 mg/g, ja kuolema oli tapaturma(19). Omassa tutkielmassani oli mukana kaikki tramadolilöydökset, mutta toisaalta ikä oli rajoitettu, koska tavoitteena oli keskittyä päihdekäyttöön. Tutkimuksessani tramadolimyrkytyksistä bentsodiatsepiinejä löytyi 86 %:sta, muita opioideja 19 %:sta, etanolia 15 %:sta ja kolmessa tapauksessa 115:sta ei ollut käytetty muita lääkkeitä tai alkoholia kuin tramadolia. Koko aineistosta bentsodiatsepiineja löytyi 80 %:sta, muita opioideja 25 %:sta ja etanolia 26 %:sta, tapaturmaisissa tramadolikuolemista bentsodiatsepiineja löytyi 83 %:sta, muita opioideja 31 %:sta ja etanolia 27 %:sta. Ruotsalaistutkimuksessa jokaisessa tapauksessa oli jotain muita lääkkeitä tai alkoholia, bentsodiatsepiineja löytyi 47%:sta, opioideja 53%:sta ja etanolia 47%:sta (19).

Ruotsalaistutkimuksessa oli mukana vain tapaturmaiset kuolemat, joissa tramadolia oli toksinen pitoisuus, joten tuloksia ei voi suoraan verrata tämän tutkimuksen tuloksiin. Bentsodiatsepiineja käytettiin tämän tutkimuksen aineistossa yleisemmin kuin ruotsalaistutkimuksessa, mutta opioideja ja etanolia vähemmän. Ruotsalaistutkimuksessa oli mukana kaikenikäiset tramadolimyrkytysten uhrit, mikä voi osaltaan selittää eroa, sillä vanhemmassa väestössä on usein monisairaampia, joilla voi olla esimerkiksi kipulääkkeenä useampi opioidi. Lisäksi tutkielmassani tramadolimyrkytyksistä itsemurhia oli 31,3 % tapauksista, ja itsemurhissa lääkkeiden pitoisuudet ovat yleensä huomattavasti korkeampia kuin tapaturmissa. Tämän tutkimuksen koko aineiston

tramadolipitoisuuden mediaani oli 1,5 mg/l. Tramadolimyrkytysten mediaani oli 5,3 mg/l, mutta pelkkien tapaturmaisten tramadolimyrkytysten mediaani 2,0 mg/l oli täsmälleen sama kuin ruotsalaisaineiston tramadolin mediaanipitoisuus (19).

Tässä tutkimuksessa tramadolimyrkytyksissä buprenorfiinipitoisuudet olivat pienemmät ja tramadolipitoisuudet suuremmat kuin muussa aineistossa. Tramadolimyrkytyksissä ja muissa tapauksissa, joissa oli buprenorfiinia mukana, tramadolipitoisuus oli pienempi kuin ilman buprenorfiinia, samoin buprenorfiinipitoisuus oli pienempi, jos samanaikaisesti oli käytetty tramadolia. On esitetty, että tramadolilla ja buprenorfiinilla olisi samantapaisia vaikutuksia CYP3A4-entsyymien inhibiittorina, jolloin tramadolilla olisi samanlainen yhteisvaikutus bentsodiatsepiinien kanssa kuin buprenorfiinilla (12,13). Tämä voisi olla yksi mahdollinen selitys sille, että tramadoli- ja buprenorfiinipitoisuudet olivat pienemmät kun niitä molempia esiintyi samassa tapauksessa.

6.4 Kodeiinimyrkytykset

Kodeiinipitoisuudet olivat merkitsevästi suurempia kodeiinimyrkytyksissä kuin muissa kuolinsyissä. Kodeiini on heikko opioidi, ja heikkoja opioideja otetaan yleensä suurempia määriä huumaustarkoituksessa (8). Toisaalta sillä on kattovaikutus, jolloin annosta suurentamalla huumaava vaikutus ei kasva, mutta haittavaikutukset, kuten hengityksen lamaantuminen, pahenevat annoksen noustessa (6).

Kodeiinin käyttöön on raportoitu liittyvän monien aineiden sekakäyttöä (15). Omassa tutkimuksessani ei ollut yhtään tapausta 148 kodeiinimyrkytyksestä, joissa olisi ollut kyse puhtaasta kodeiinilöydöksestä ilman muita lääkkeitä, vaan kodeiinimyrkytykseksi katsottiin tapaukset, joissa lääkäri oli kirjannut kuolinsyiksi kodeiinimyrkytyksen. Australiassa tutkittiin 107 huumeisiin liittyvää kuolemaa vuosilta 1989-1994, joissa vainajasta löytyi kodeiinia (15). Tapauksista kuusi luokiteltiin kodeiinin aiheuttamiksi myrkytyksiksi, näistä kolmesta ei löytynyt alkoholia eikä muita lääkkeitä kuin kodeiinia, parasetamolia tai morfiinia (15).

Tässä tutkimuksessani kodeiinimyrkytyksiksi luokiteltujen tapausten kodeiinin mediaanipitoisuus oli 1,4 mg/l ja koko aineiston kodeiinipitoisuuksien mediaani oli 0,25 mg/l. Australialaistutkimuksessa vapaan kodeiinin mediaani oli kuudelle kodeiinimyrkytykselle 0,9 mg/l ja muulle aineistolle 0,4 mg/l (15). Ruotsalaisessa tutkimuksessa 25 myrkytyskuolemassa kodeiinin mediaanipitoisuus oli 1,1 mg/l (24). Kaikki nämä pitoisuudet olivat yli kodeiinin terapeuttisen pitoisuuden, jonka yläraja on 0,1 mg/l. Tässä tutkimuksessa kodeiinimyrkytyksistä useimmin löytyneet bentsodiatsepiinit olivat diatsepaami 64 %, oksatsepaami 27 % ja tematsepaami 33 %. Australialaistutkimuksessa luvut olivat samansuntaiset, mutta hieman pienemmät: diatsepaami 48 %, oksatsepaami 21 % ja tematsepaami 19 % (15). Bentsodiatsepiineista oli australialaistutkimuksessa annettu vain keskiarvot, joista diatsepaamin keskiarvo oli hoitoalueella, oksatsepaamin keskiarvo hoitoalueen ylärajalla ja tematsepaamin keskiarvo hieman hoitoalueen yläpuolella (15). Koska pitoisuuksien jakaumat olivat vinoja myös australialaistutkimuksessa, mediaanit olisivat hieman pienempiä ja luultavasti hoitoalueella. Omassa tutkimuksessani diatsepaamin, oksatsepaamin ja tematsepaamin pitoisuudet olivat hoitoalueilla, mutta kuitenkin tilastollisesti merkitsevästi korkeammat kuin muussa aineistossa (Taulukko 8). Eroa selittänee kodeiinimyrkytyksissä havaittu suurempi itsemurhien osuus (Taulukko 9).

6.5 Metadonimyrkytykset

Tässä tutkimuksessa metadoni oli oikeuslääkärin arvion mukaan ensisijainen kuolinsyy 47,1 %:ssa niistä kuolemantapauksista, joissa oli metadonilöydös. Aikaisemmissa tutkimuksissa on saatu samaa suuruusluokkaa olevia tuloksia: metadonin on arveltu olleen kuoleman tärkein aiheuttaja 44,7 %:ssa tapauksista (16) ja varma tai todennäköinen kuoleman aiheuttaja 40 %:ssa tapauksista (20). Metadonimyrkytyksissä tässä tutkimuksessa mukana oli aina muiden lääkkeiden tai alkoholin sekakäyttöä. Aikaisemmassa 35 metadonitapauksen tutkimuksessa muita lääkkeitä löytyi kaikista muista paitsi yhdestä tapauksesta (20).

Metadonimyrkytyksissä metadoni oli ainoa opioidilöydös 72,9 %:ssa tapauksista, kahta opioidia löytyi 22,9 %:sta ja kolmea tai useampaa opioidia 4,2 %:sta. Yhdysvalloissa

tehdystä 38 metadonitapauksen tutkimuksessa metadoni oli ainoa opioidilöydös 67,8 %:ssa tapauksista (16), mikä oli lähellä tämän tutkimuksen tulosta. Toinen opioidi oli morfiini muissa paitsi yhdessä tapauksessa, jossa oli morfiinin lisäksi fentanyylilöydös, morfiinilöydös näissä tapauksissa oli todennäköisesti useimmiten peräisin heroiinista (16). Omassa tutkimuksessani löytyi kuitenkin vähemmän muita opioideja kuin ranskalaistutkimuksessa (20), jossa vain 40 %:ssa tapauksista oli käytetty metadonin lisäksi muita opioideja, 51,4 %:ssa löytyi kahta opioidia ja 28,6 %:ssa kolmea tai useampaa opioidia.

Bentsodiatsepiineja löytyi tämän tutkielman aineistosta 83,3 %:sta, ranskalaistutkimuksesta 74,3 %:sta (20) ja yhdysvaltalaisesta vain 28,9 %:sta (16). Tutkielmani aineistossa selvästi eniten bentsodiatsepiinilöydöksiä oli diatsepaamiryhmästä, muut yleisimmin löytyneet bentsodiatsepiinit olivat alpratsolaami, oksatsepaami ja tematsepaami. Ranskalaistutkimuksessa useimmin käytetyt bentsodiatsepiinit olivat diatsepaami, desmetyylidiatsepaami ja bromatsepaami (20). Yhdysvaltalaisesta tutkimuksesta lähes kaikki löydökset olivat diatsepaamilöydöksiä (16).

Buprenorfiinin ja tematsepaamin mediaanipitoisuudet olivat metadonimyrkytyksissä merkitsevästi pienemmät kuin muissa kuolinsyissä (Taulukko 10). Buprenorfiinia löytyi tämän tutkimuksen metadonimyrkytyksistä 8 tapauksesta. Ranskalaisessa tutkimuksessa oli 9 tapausta, joissa verestä löytyi sekä buprenorfiinia että metadonia (20). Näistä tapauksista kaikissa muissa paitsi yhdessä buprenorfiinipitoisuudet olivat hyvin pieniä, kvantitointirajan alapuolella (20), joten tulos on samansuuntainen tämän tutkimukseni kanssa. Koska lähes kaikki metadonitapaukset olivat tässä tutkimuksessa tapaturmia, voidaan päätellä, että tematsepaamin alhaisempi pitoisuus liittyy metadonimyrkytyksissä, kuten buprenorfiinimyrkytyksissäkin, siihen, että tematsepaami saattaa olla muita bentsodiatsepiineja toksisempi (32,33).

6.6 Pitoisuuserot eri ikäluokissa ja kuolemanluokissa

Nuorempia ikäryhmiä pidetään todennäköisimpinä väärinkäyttäjinä kuin vanhempia (3,4). Tutkimukseni perusteella 14-24-vuotiaista löytyi kuitenkin harvemmin useita eri bentsodiatsepiineja ja alkoholia opioidien kanssa kuin sitä vanhemmista ikäluokista. Sen sijaan ikä ei ollut kovin merkitsevä tekijä löydettyjen aineiden pitoisuuksissa, sillä vain kahden aineen kohdalla ikäluokkien välillä oli merkitsevä ero. Metadonipitoisuudet olivat 25-34-vuotiailla suurempia kuin 35-44-vuotiailla ja tramadolipitoisuudet olivat 14-24-vuotiailla suurempia kuin 35-44-vuotiailla.

Kuolemanluokkien välisiä eroja oli monen aineen kohdalla vaikea havaita, koska havaintoja saattoi olla joissain luokissa vähän, joten vaikka eroa mediaaneissa näyttäisi olevankin, tilastollisesti siitä ei tule merkitsevää. Sairauksissa, itsemurhissa ja tapaturmissa oli yleensä eniten havaintoja. Monesti sairauksissa oli pienempi pitoisuus kuin itsemurhissa tai tapaturmissa. Toisaalta, vaikka buprenorfiinista oli opioideista eniten havaintoja, tässä tutkimuksessa ei pystytty osoittamaan tilastollisesti, että buprenorfiinipitoisuuksissa olisi ollut eroa eri kuolemanluokkien kesken, kun taas dekstropropoksifeenille, morfiinille ja tramadolille eroja löytyi.

Itsemurhissa ja tapaturmissa opioidien kanssa löytyneille bentsodiatsepiinipitoisuuksille löytyi tilastollisesti merkitsevä ero alpratsolaamilla ja tematsepaamilla, joilla tapaturmaryhmässä pitoisuudet olivat pienempiä kuin itsemurhissa. Itsemurhan ja tapaturman ero ei välttämättä ole selkeä kuolemanluokkaa määritettäessä, ellei ole tiedossa aikaisempia itsemurhapuheita tai -yrityksiä tai jäähyväiskirjettä. Tematsepaamin on arveltu olevan muita bentsodiatsepiineja vaarallisempi useissa tutkimuksissa. Verrattaessa tematsepaamia, oksatsepaamia ja ryhmää muut, joka sisälsi diatsepaamin, klonatsepaamin, flunitratsepaamin ja nitratsepaamin, tematsepaami todettiin vaarallisimmaksi (32). Toisessa tutkimuksessa tematsepaami todettiin vaarallisemmaksi kuin diatsepaami ja klooridiatsepoksidi (33). Toisaalta alpratsolaami todettiin vaarallisimmaksi myrkytyksien aiheuttajiksi elävien yliannostuksissa tutkimuksessa, jossa verrattiin alpratsolaamia, diatsepaamia ja muitten bentsodiatsepiinien ryhmää, johon kuului bromatsepaami, klobatsaami, flunitratsepaami, loratsepaami, nitratsepaami, oksatsepaami, tematsepaami ja triatsolaami (34). Tutkimuksessani havaittu

alpratsolaamin ja tematsepaamin merkitsevästi suurempi pitoisuus itsemurhissa kuin tapaturmissa tukee aikaisempia tutkimuksia näiden aineiden vaarallisuudesta. Itsemurhissa pitoisuudet ovat suurimpia, koska kuolema on ollut aineiden oton päämäärä, tapaturmissa sen sijaan kuolema on tullut pienemmillä annoksilla, vahingossa. Muiden aineiden kuin alpratsolaamin ja tematsepaamin välillä merkitsevää eroa itsemurhien ja tapaturmien välillä aineiden mediaanipitoisuuksissa ei ollut. On kuitenkin muistettava, että kaikissa bentsodiatsepiinilöydöksissä oli tässä tutkimuksessa mukana myös ainakin yksi opioidi ja mahdollisesti muitakin lääkeaineita, joten pelkkien bentsodiatsepiinien vaikutusta tällä tutkimuksella ei pystytä osoittamaan.

7 Yhteenveto

Yhteenveto tutkimuksen tärkeimmistä tuloksista on Taulukossa 12. Itsemurhien osuus selittää pitoisuuslöydöksiä siten, että itsemurhissa usein pitoisuudet ovat muita kuolinsyitä suurempia. Kodeiini- ja tramadolimyrkytyksissä useiden aineiden mediaanipitoisuudet olivatkin merkitsevästi suurempia kuin muissa kuolinsyissä. Sen sijaan buprenorfiini- ja metadonimyrkytyksissä, jotka olivat pääasiassa tapaturmia, pitoisuudet olivat pienempiä. Tematsepaamin kohdalla tämän oletettiin viittaavan siihen, että aine olisi muita bentsodiatsepiineja vaarallisempi yhdessä opioidien kanssa. Verrattuna muihin kuolinsyihin kuin myrkytyksiin, buprenorfiinimyrkytyksissä löytyi harvemmin muita opioideja kuin buprenorfiinia, metadonimyrkytyksissä taas löytyi useammin muitakin opioideja kuin metadonia. Kuitenkin metadonimyrkytyksistäkin vain 27 %:ssa tapauksista löytyi useampia opioideja. Bentsodiatsepiinilöydöksiä oli myrkytyksissä yleensä enemmän kuin muissa kuolinsyissä.

Taulukko 12. Yhteenveto buprenorfiini-, tramadoli- ja kodeiinimyrkytyksistä. Pitoisuudet tarkoittavat merkitsevästi muista kuolinsyistä eroavien aineiden mediaanipitoisuuksia. Nuolet kuvaavat vertailua muihin kuolemansyihin kuin kunkin aineen myrkytyksiin. ↔ tarkoittaa, että arvo ei eroa tilastollisesti muista kuolinsyistä.

	Buprenorfiini- myrkytykset	Tramadoli- myrkytykset	Kodeiini- myrkytykset	Metadoni- myrkytykset
Ikä, keskiarvo	27,5	28,8	32,4	29,5
Itsemurhien osuus, %	1,6	31,3	39,9	0
Vain 1 opioidi, %	92,3 ↑	81,2 ↔	84,5 ↔	72,9 ↓
Bentsodiatsepiini- löydös, %	82,4 ↑	85,5 ↑	85,8 ↑	83,3 ↔
1 bentsodiatsepiini, %	31,3 ↔	34,2 ↔	25,7 ↔	33,3 ↔
2 tai useampi bentsodiatsepiini, %	51,1 ↑	51,3 ↑	60,2 ↑	50,1 ↔
Alkoholilöydös positiivinen, %	58,2 ↑	14,5 ↓	37,7 ↔	29,2 ↔
Pitoisuudet	Buprenorfiini ↑ Kodeiini ↓ Tematsepaami ↓	Buprenorfiini ↓ Oksikodoni ↑ Tramadoli ↑↑	Kodeiini ↑↑ Oksatsepaami ↑ Tematsepaami ↑ Diatsepaami- ryhmä ↑	Buprenorfiini ↓ Tematsepaami ↓

Tutkimus käsitteli opioidien ja bentsodiatsepiinien väärinkäyttöä, joten ainakaan kaikki vainajista löydetty lääkkeet eivät olleet lääkärin heille määräämiä. Tutkimuksen tuloksista voi kuitenkin olla apua opioideja käyttävien potilaiden hoidon suunnittelussa ja lääkkeiden määräämisessä. Tutkimus osoitti, että bentsodiatsepiinien läsnäolo lisää opioidien toksisuutta, vaikka bentsodiatsepiinit yksin käytettyinä olisivatkin turvallisia. Lisäksi opioidien ja bentsodiatsepiinien yhteiskäyttö ja käyttöympäristö näyttävät määräävän niiden vaarallisuutta enemmän kuin yksittäisten aineiden pitoisuudet.

Tämän tutkimuksen aineiston yksittäisiin tapauksiin voidaan perehtyä tarkemmin toisessa tutkimuksessa, jos halutaan tietoja esimerkiksi muidenkin lääkkeiden kuin opioidien ja bentsodiatsepiinien yhteiskäytöstä. Metadonin osalta vuoteen 2008 päättyvä aineisto ei ollut ihanteellinen, sillä metadonin päihdekäyttö ja metadonimyrkytykset ovat vasta muutamana viime vuotena alkaneet lisääntyä Suomessa (8). Metadonimyrkytysten osalta tutkimusta kannattaisikin jatkaa päivitetyllä aineistolla parin vuoden kuluttua.

Lähteet

- (1) Vuori E, Ojanperä I, Nokua J, Ojansivu R. Oikeuskemiallisesti todetut myrkytyskuolemat Suomessa 2000 ja 2001. *Lääkärilehti* 2003;58:3403-3407.
- (2) Vuori E, Ojanperä I, Nokua J, Ojansivu R. Oikeuskemiallisesti todetut myrkytyskuolemat Suomessa 2002-2004. *Lääkärilehti* 2006;61:2339-2344.
- (3) Vuori E, Ojanperä I, Nokua J, Ojansivu R. Oikeuskemiallisesti todetut myrkytyskuolemat Suomessa vuosina 2005-2007. *Suomen Lääkärilehti* 2009;64:3187-3195.
- (4) EMCDDA. Huugetilanne Suomessa 2006. Kansallinen huumevuosiraportti EMCDDA:lle. 2006.
- (5) EMCDDA. Huumausainetilanne Suomessa 2003. Kansallinen huumausainevuosiraportti. 2003.
- (6) Brunton LL, Lazo JS, Parker KL editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed.: McGraw-Hill; 2005.
- (7) Koulu M, Tuomisto J. Farmakologia ja toksikologia. 7th ed. Kuopio: Medicina; 2007.
- (8) Salasuo M, Vuori E, Piispa M, Hakkarainen P. Suomalainen huumekuolema 2007. Poikkitieteellinen tutkimus oikeuslääketieteellisistä kuolinsyyasiakirjoista. 2009.
- (9) Nielsen S, Taylor DA. The effect of buprenorphine and benzodiazepines on respiration in the rat. *Drug Alcohol Depend.* 2005;79:95-101.
- (10) Lintzeris N, Mitchell TB, Bond AJ, Nestor L, Strang J. Pharmacodynamics of diazepam co-administered with methadone or buprenorphine under high dose conditions in opioid dependent patients. *Drug Alcohol Depend.* 2007;91:187-194.
- (11) Ibrahim RB, Wilson JG, Thorsby ME, Edwards DJ. Effect of buprenorphine on CYP3A activity in rat and human liver microsomes. *Life Sci.* 2000;66:1293-1298.

- (12) Clarot F, Gouille JP, Vaz E, Proust B. Fatal overdoses of tramadol: is benzodiazepine a risk factor of lethality?. *Forensic Sci.Int.* 2003;134:57-61.
- (13) Clarot F, Pierre Goullé J, Vaz E, Proust B. Tramadol–benzodiazepines and buprenorphine–benzodiazepines: two potentially fatal cocktails? *J.Clin.Forensic Med.* 2003;10:125-126.
- (14) Lai SH, Yao YJ, Lo DS. A survey of buprenorphine related deaths in Singapore. *Forensic Sci.Int.* 2006;162:80-86.
- (15) Gerostamoulos J, Burke MP, Drummer OH. Involvement of codeine in drug-related deaths. *Am.J.Forensic Med.Pathol.* 1996;17:327-335.
- (16) Karch SB, Stephens BG. Toxicology and pathology of deaths related to methadone: retrospective review. *West.J.Med.* 2000;172:11-14.
- (17) Kintz P. Deaths involving buprenorphine: a compendium of French cases. *Forensic Sci.Int.* 2001;121:65-69.
- (18) Kintz P. A new series of 13 buprenorphine-related deaths. *Clin.Biochem.* 2002;35:513-516.
- (19) Tjäderborn M, Jönsson AK, Hägg S, Ahlner J. Fatal unintentional intoxications with tramadol during 1995-2005. *Forensic Sci.Int.* 2007;173:107-111.
- (20) Pirnay S, Borron SW, Giudicelli CP, Tourneau J, Baud FJ, Ricordel I. A critical review of the causes of death among post-mortem toxicological investigations: analysis of 34 buprenorphine-associated and 35 methadone-associated deaths. *Addiction* 2004;99:978-988.
- (21) Pradel V, Delga C, Rouby F, Micallef J, Lapeyre-Mestre M. Assessment of abuse potential of benzodiazepines from a prescription database using 'doctor shipping' as an indicator. *CNS Drugs* 2010;24:611-620.
- (22) Jaffe JH, Bloor R, Crome I, Carr M, Alam F, Simmons A, et al. A postmarketing study of relative abuse liability of hypnotic sedative drugs. *Addiction* 2004;99:165-173.
- (23) Jääskeläinen M, Rönkä S, Wahlfors L. Päihdetilastollinen vuosikirja 2009 : Alkoholi ja huumeet. Helsinki: Terveyden ja hyvinvoinnin laitos; 2009.
- (24) Druid H, Holmgren P. A compilation of fatal and control concentrations of drugs in postmortem femoral blood. *J Forensic Sci* 1997;42:79-87.
- (25) Baselt RC. *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man.* Foster City, California: Biomedical Publications; 2008.
- (26) Drummer OH. Postmortem toxicology of drugs of abuse. *Forensic Sci.Int.* 2004;142:101-113.

- (27) Armitage P, Berry G. Statistical Methods in Medical Research . 3rd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1994.
- (28) Dunn OJ. Multiple comparisons using rank sums. *Technometrics* 1964;6:241-252.
- (29) Jones AW, Holmgren A. Concentration distributions of the drugs most frequently identified in post-mortem femoral blood representing all causes of death. *Med. Sci. Law* 2009;49:257-273.
- (30) Vormaa H, Sokero P, Turtiainen S, Katila H. Opioidiriippuvuuden korvaushoito HYKS:n päihdepsykiatrian yksikössä 2003-2005. *Suomen Lääkärilehti* 2009;20:1835-1857.
- (31) Steentoft A, Teige B, Holmgren P, Vuori E, Kristinsson J, Hansen AC, et al. Fatal poisoning in Nordic drug addicts in 2002. *Forensic Sci.Int.* 2006;160:148-156.
- (32) Buckley NA, Dawson AH, Whyte IM, O'Connell DL. Relative toxicity of benzodiazepines in overdose. *BMJ* 1995;310:219-221.
- (33) Koski A, Ojanpera I, Vuori E. Alcohol and benzodiazepines in fatal poisonings. *Alcohol.Clin.Exp.Res.* 2002;26:956-959.
- (34) Isbister GK, O'Regan L, Sibbritt D, Whyte IM. Alprazolam is relatively more toxic than other benzodiazepines in overdose. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 2004;58:88-95.