UNIVERSITY OF HELSINKI

https://helda.helsinki.fi

Odottamaton myrkytyskuolema vuodeosastolla

Goebeler, Sirkka; Kriikku, Pirkko

2022
Laaketieteellinen Aikakauskirja Duodecim
http://hdl.handle.net/10138/563050
Goebeler, S & Kriikku, P 2022, 'Odottamaton myrkytyskuolema vuodeosastolla', Duodecim, Vuosikerta. 138, Nro 13-14, Sivut 1257-1260. < https://www.duodecimlehti.fi/xmedia/duo/duo16902.pdf >

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository. https://helda.helsinki.fi
This is an electronic reprint of the original article.
This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.
Please cite the original version.

VERTAISARVIOITU
KOLLEGIALT GRANSKAD
PEER-REVIEWED
www.tsv.fi/tunnus

Sirkka Goebeler ja Pirkko Kriikku

Odottamaton myrkytyskuolema vuodeosastolla

Keski-ikäinen alkoholiriippuvainen potilas oli hoidossa terveyskeskuksen vuodeosastolla muuhun sairauteensa liittyen. Potilas poistui osastolta pariksi tunniksi. Osastolle palattuaan aiemmin hyväkuntoinen potilas meni hetkellisesti huonokuntoiseksi mutta toipui nopeasti. Keskustelussa ilmeni, että hän oli osastolta poistuttuaan ottanut muutaman ylimääräisen kipulääketabletin. Tuntien kuluttua hänet kuitenkin löydettiin vuoteestaan kuolleena. Oikeuslääketieteellisessä ruumiinavauksessa todettiin usean keskushermostoon vaikuttavan lääkeaineen aiheuttama myrkytystila. Tapausselostuksella haluamme kiinnittää huomiota lääkemyrkytysten monimuotoiseen ilmenemiseen sekä myrkytysoireiden pitkäkestoisuuteen ja fluktuoimiseen.

Tilastokeskuksen tuoreen julkistuksen mukaan vuonna 2020 noin 500 ihmistä kuoli Suomessa myrkytyksiin, joista noin 200 oli alkoholimyrkytyksiä (1). Myrkytyskuolemat kohdistuvat pääosin työikäisiin, ja suurin piirtein saman verran työikäisiä ihmisiä vuosittain tarvitsee myrkytyksen vuoksi sairaalahoitoa (2).

Tavallinen suomalainen myrkytyskuolema tapahtuu terveydenhuollon ulkopuolella (3,4). Osa myrkytyspotilaista kuitenkin kuolee lääkärin hoidossa niin alkoholi- kuin muihinkin myrkytyksiin. Myrkytyksen hoito voi olla yleistä elintoimintojen ylläpitoa ja potilaan huolellista seurantaa tai spesifistä ja kohdistua esimerkiksi tunnetun lääkkeen odotettuihin haittavaikutuksiin. Usein haasteena on potilaan esitietojen puuttuminen tai virheellisyys. Potilas voi tulla hoitoon lähes vailla taustatietoja yleistilan jo heikennyttyä. Taustatiedoissa voi olla viitteitä myrkytystilasta, mutta tieto myrkytyksen aiheuttajasta on usein epävarma.

Jos kuolema on aiheutunut tai sen epäillään aiheutuneen myrkytyksestä, kuolemansyyn selvitystapa on lain nojalla oikeuslääketieteellinen (5). Tämä tarkoittaa yleensä oikeuslääketieteellistä ruumiinavausta, jonka yhteydessä vainajan muun tutkimisen lisäksi otetaan näytteitä oikeuskemiallisiin tutkimuksiin myrkytystilan selvittämiseksi.

Laadimme tämän tapausselostuksen oikeuslääketieteellisen kuolemansyyn selvityksen yhteydessä saatujen tietojen pohjalta. Tiedossamme ei esimerkiksi ole, olivatko potilaan lääkkeet lääkärin hänelle määräämiä tai mitkä olivat lääkkeiden käyttöaiheet. Tarkoituksenamme on ennen kaikkea kuvata myrkytyskuoleman tilannetta eikä esimerkiksi arvioida potilaan lääkityksen tai hoidon onnistumista, saati esittää, kuinka kuolema olisi voitu välttää. Myrkytyskuolemana tämä tapaus on kuoleman aiheuttaneiden tekijöiden osalta tavallinen, poikkeavaa on ainoastaan se, että kuolema tapahtui terveydenhuollon toimipisteessä.

Oma potilas

Keski-ikäinen potilas sairasti alkoholiriippuvuutta, C-hepatiittia sekä tyypin 2 diabetesta ja tähän liittyvää hermovauriota. Hänelle oli kehittynyt suolivaurion jälkeen suolifisteli. Potilas hakeutui hoitoon äkillisten vatsaoireiden vuoksi, jolloin todettiin ohutsuolitukos. Se leikattiin päivystystoimenpiteenä. Potilas toipui leikkauksesta muuten hyvin, mutta leikkaushaava tulehtui, ja hänet otettiin sen vuoksi uudelleen osastohoitoon. Hän sai mikrobilääkkeitä, ja haavaa hoidettiin paikallisesti.

Noin viikon osastohoidossa oltuaan potilas poistui osastolta ilmoittamatta eräänä aamupäivänä ja palasi

Duodecim 2022;138:1257–60

TAULUKKO. Kuolemansyyhyn merkittyjen lääkeaineiden pitoisuudet, tavanomaiset hoitoalueet ja tulosten merkitys.

Lääke	Pitoisuus veressä (reisilaskimo)	Pitoisuus virtsassa	Tavanomainen Terapeuttinen pitoisuus veressä
Buprenorfiini	1,4 µg/l	32 µg/l	0,5–10 µg/l[14]
Norbuprenorfiini	0,68 µg/l	2,6 µg/l	–
Naloksoni	7,2 µg/l	140 µg/l	10–30 µg/l[15]
Tulkinta: Veren buprenorfiinin ja norbuprenorfiinin pitoisuuksien suhde on > 1, mikä viittaa äskettäiseen nauttimiseen. Terapeuttisen alueen pitoisuus voi olla toksinen, jos henkilöllä ei ole aineelle toleranssia tai jos buprenorfiinia nautitaan yhdessä muiden keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa. Kuolemaan johtaneissa buprenorfiinimyrkytyksissä on tavallista, että veren buprenorfiinipitoisuus on pieni. Tämä saattaa liittyä lääkkeen uudelleenjakautumiseen elimistössä tai palautumattomaan aivovaurioon, jossa kuolema tapahtuu vasta tunteja myrkytystilan jälkeen.			
Pregabaliini	14 mg/l	Posit	2,8–8,3 mg/l[16]
Gabapentiini	18 mg/l	Posit	2–6 mg/l[17]
Tulkinta: Gabapentinoidien pitoisuudet ylittävät tavanomaisen hoitoalueen merkittävästi.			
Diatsepaami	0,11 mg/l	Posit	0,1–2,5 mg/l[18]
Desmetyylidiatsepaami	0,47 mg/l	Posit	–
Tematsepaami	0,025 mg/l	Posit	–
Oksatsepaami	< 0,020 mg/l	Posit	–
Tulkinta: Diatsepaamin ja sen aineenvaihduntatuotteiden desmetyylidiatsepaamin, tematsepaamin ja oksatsepaamin pitoisuudet sopivat kuvattuun lääkehoitoon.			

parin tunnin kuluttua. Hän sai osastolle palattuaan päivälääkkeet. Pian lääkkeiden annon jälkeen havaittiin tajunnantason heikkeneminen ja verenpaineen lasku sekä happivaje. Pupillit olivat pienet. Päivälääkkeissä oli ollut yksi tabletti diatsepaamia alkoholivieroitusoireiden estämiseksi mutta ei muita pääasiassa keskushermostoon vaikuttavia lääkeaineita. Potilaalle annettiin lisähappea, ja hänen tilanteensa korjaantui nopeasti. Potilas kertoi ottaneensa kotona kuusi lääketablettia kipuun lääkkeitä tarkemmin määrittelemättä. Pyynnöstä potilas luovutti hallussaan olleet pregabaliini- ja gabapentiinilääkkeet osastolle, ja illan lääkelistalta poistettiin kaikki keskushermostoa lamaavat lääkkeet. Alkometriin puhallus ei onnistunut hengityksen limaisuuden vuoksi alkuillasta, mutta ruokailussa ei ollut ongelmia. Vuoteessa istuen syödyn iltapalan jälkeen potilas kuitenkin löydettiin vuoteestaan kuolleena. Suussa oli oksennusta ja ruokamassaa.

Kuolemansyytä selvitettiin oikeuslääketieteellisellä ruumiinavauksella. Ruumiinavauksessa todettiin runsaasti mahansisältöä hengitysteissä. Lisäksi todettiin pitkäaikaisia muun muassa päihdekäyttöön liittyviä sairaustiloja, joihin ei liittynyt akutisoitumista.

Obduktionäytteissä kudoksissa ei ollut alkoholia. Bentsodiatsepiinijohdoksia veressä oli tavallinen lääkehoitoon sopiva pitoisuus. Sekä gabapentiinin että pregabaliinin veripitoisuus oli reilusti yli kaksinkertainen maksimaaliseen hoitopitoisuuteen nähden. Oksikodonia ja johdoksia todettiin vähän. Veressä ja virtsassa oli hoitoon sopiva pitoisuus buprenorfiinia, norbuprenorfiinia ja naloksonia. Lisäksi todettiin tavallisia hoitopitoisuuksia muun muassa metoklopramidia ja parasetamolia.

Kuolemansyyksi kirjattiin tapaturmainen buprenorfiinin, pregabaliinin, gabapentiinin sekä diatsepaamin aiheuttama myrkytys. Kuolemansyyhyn merkittyjen lääkeaineiden pitoisuudet, tavanomaiset hoitoalueet ja tulosten merkitys on esitetty **TAULUKOSSA**. Aikaa liiallisen lääkeannoksen nauttimisesta kuolemaan oli kulunut noin 6–8 tuntia.

Pohdinta

Osastohoidossa ollut potilas kuoli odottamatta, ja taustalla saattoi olla myrkytystila, joten kuolemaa tutkittiin oikeuslääketieteellisesti. Ruumiinavauksella ja lisätutkimuksilla voitiin selvittää kuolemansyytä, mutta lopulta mitään odottamatonta uutta ei ilmennyt. Todettiin samat pitkäaikaissairaudet, jotka oli jo aiemmin sairaushistoriaan kirjattu eikä sairauksiin liittynyt äkillisiä komplikaatioita. Kuolemaa oli edeltänyt mahansisällön henkeen vetäminen ruokailun jälkeen – kuten hoitopaikassa oli havaittu. Veressä ja virtsassa todettiin potilaalle hoidossa annettuja lääkkeitä sekä tämän hoidosta poistuttuaan ottamia lääkkeitä pitoisuuksina, jotka sopivat potilaan omaan kertomaan.

Kuolema oli ollut jo lähellä tunteja aiemmin tajunnantason yhtäkkiä heikettyä ja verenpaineen laskettua.

Olisiko potilaan kuolema ollut hoidolla estettävissä? Myrkytykset ovat vaikeita, jopa salakavalia. Jos oikeuslääkärin näkökulmasta tapahtumien kulku olikin selkeä ja todettu myrkytystila tavanomainen, hoitavan lääkärin tai sairaanhoitajan näkökulmastakaan tapahtumat eivät juuri poikenneet tavanomaisesta päihdepotilaan hoitopäivästä: poistui osastolta, tulikin takaisin, kertoi ottaneensa muutaman ylimääräisen lääkkeen, kunto romahti äkillisesti, mutta potilas toipui nopeasti. Olisiko ollut riittävästi perusteita asettaa potilas valvontaan? Kuinka pitkäksi aikaa?

Mistä potilaan kuolema sitten aiheutui? Potilaalla ei ollut aiemmin tiedossa keskushermostoperäisiä sairauskohtauksia eikä sydänsairautta. Veren glukoositasapaino oli hallinnassa. Äkillinen myrkytyskuolema aiheutuu usein sydämen sähköisen toiminnan häiriöstä, aivojen sähköisen toiminnan häiriöstä ja kouristuksesta tai tajunnantason heikkenemisestä ja tähän liittyvästä hengitystoiminnan hiipumisesta. Jälkikäteen kuoleman mekanismia on usein vaikea osoittaa.

Potilas oli aspiroinut ennen kuolemaansa. Aspiraatiokuolemaan liittyy lähes aina joko nielun vaikea toimintahäiriö tai tajunnantason heikkeneminen. Myrkytyskuolema aiheutuu useimmiten aivojen tai sydämen toimintahäiriöstä, joita seuraa lopulta aivojen hapenpuute ja usein kouristus. Myrkytysten yhteydessä aspiraatio kuolemaa edeltävästi liittyykin usein juuri kouristamiseen eikä niinkään esimerkiksi pahoinvointiin.

Tunteja ennen potilaan kuolemaa oli todettu tajunnantason äkillinen heikkeneminen, verenpaineen lasku ja happivaje. Myöhemmin mainittiin, että potilas ei jaksanut puhaltaa alkometriin. Tajunnantason täytyi kuitenkin olla välillä kohtalaisen hyvä muun muassa ruokaillessa. Tällainen tapahtumakuvaus on tavallinen myös myrkytyskuolemissa kotona, jolloin läheinen saattaa kertoa hyvinkin tarkkaan, kuinka tajunnantaso on vaihdellut virkeän ja ei-herätettävissä olevan välillä päihdeannoksen ottamisen jälkeen ennen kuolemaa.

Lääkemyrkytyksille on tavallista, että henkilö on käyttänyt samanaikaisesti useita keskushermostoon vaikuttavia lääkeaineita. Lääkeaineiden toksisuudessa yksin tai yhteiskäytössä on suuria eroja. Esimerkiksi gabapentiinistä tiedetään, että vain noin kaksinkertainen hoitopitoisuus saattaa aiheuttaa myrkytysoireita joillain potilailla, kun taas toinen potilas voi olla oireeton, vaikka veressä olisi noin kymmenkertainen hoitopitoisuus (6,7). Samoin tiedetään, että pregabaliini- ja gabapentiinimyrkytyskuolemiin liittyy lähes aina muiden keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden samanaikainen käyttö (8).

Lopuksi

Myrkytyksistä lääkärin olisi hyvä muistaa ainakin, että suurin riski myrkytyskuolemaan on päihdekäyttäjällä (3,4,9). Moni tavallinen lääke on suurina pitoisuuksina tappava, ja myrkytyskuolema tapahtuu useimmiten jo aiemmin käytetyllä lääkkeellä tai päihteellä (10). Sama lääke- tai päihdepitoisuus voi toisella kerralla olla oireeton ja toisella tappava, ja usean samansuuntaisesti vaikuttavan lääkeaineen samanaikainen käyttö voi aiheuttaa vakavan myrkytystilan jo tavallisilla hoitoannoksilla (11). Joihinkin keskushermostoon vaikuttaviin lääkeaineisiin liittyy erityisen suuri kuolemanriski. Tällaisia ovat esimerkiksi opioidit, eteenkin yhdistettynä muihin keskushermostoa lamaaviin lääkkeisiin, ja erityisesti kun aineita käytetään parenteraalisesti. Potilaan seurannassa on olennaista muistaa, että lääkkeen ja muun päihteen myrkkyvaikutus voi olla aaltoileva useiden tuntien ja jopa vuorokausien ajan (12,13). ■

SIRKKA GOEBELER, LT, dosentti, oikeuslääketieteen erikoislääkäri, johtava asiantuntija
Oikeuslääkintäyksikkö, Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL)

PIRKKO KRIIKKU, FT, oikeuskemisti, vieraileva tutkija
Oikeuskemiayksikkö, Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL)
Oikeuslääketieteen osasto, Helsingin yliopisto
Twitter: @PirkkoKriikku

TEEMAN ERIKOISTOIMITTAJAT
Tuomas Lilius ja Pirkko Kriikku

VASTUUTOIMITTAJA
Annikka Kalliokoski

KIRJALLISUUTTA

1. Tilastotieto. Kuolemansyyt. Helsinki: Tilastokeskus 2021. www.stat.fi.
2. Korpilahti U, Koivula R, Doupi P, ym. Turvallisesti kaiken ikää: koti- ja vapaa-ajan tapaturmien ehkäisyn ohjelma 2021-2030 sekä selvitys kustannuksista. Helsinki: Sosiaali- ja terveysministeriön julkaisuja 2020:33. http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-00-8343-4.
3. Lapatto-Reiniluoto O, Vuori E, Hoppu K, ym. Fatal poisonings in Finland during the years 2004–2009. Hum Exp Toxicol 2013;32:600–5.
4. Koskela L, Raatiniemi L, Bakke HK, ym. Do pre-hospital poisoning deaths differ from in-hospital deaths? A retrospective analysis. Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2017;25:48.
5. Laki kuolemansyyn selvittämisestä 459/1973. www.finlex.fi.
6. Zand L, McKian KP, Qian Q. Gabapentin toxicity in patients with chronic kidney disease: a preventable cause of morbidity. Am J Med 2010;123:367–73.
7. Verma A, St Clair EW, Radtke RA. A case of sustained massive gabapentin overdose without serious side effects. Ther Drug Monit 1999;21:615–7.
8. Elliott SP, Burke T, Smith C. Determining the toxicological significance of pregabalin in fatalities. J Forensic Sci 2017;62:169–73.
9. Hempstead K. Manner of death and circumstances in fatal poisonings: evidence from New Jersey. Inj Prev 2006;12 Suppl 2:ii44–8.
10. Kriikku P, Ojanperä I. Pregabalin and gabapentin in non-opioid poisoning deaths. Forensic Sci Int 2021;324:110830.
11. Hall AJ, Logan JE, Toblin RL, Kaplan JA, ym. Patterns of abuse among unintentional pharmaceutical overdose fatalities. JAMA 2008;300:2613–20.
12. Keyal N, Shrestha GS, Pradhan S, ym. Olanzapine overdose presenting with acute muscle toxicity. Int J Crit Illn Inj Sci 2017;7:69–71.
13. Schuri U, von Cramon D. Spontaneous activity of autonomic functions in coma due to drug overdose. Arch Toxicol 1979;42:199–205.
14. Schultz M, Schmoldt A. A compilation of therapeutic and toxic plasma drug concentrations. Anaesthesis 1994;43:835–44.
15. Meyer FP. Indicative therapeutic and toxic drug concentrations in plasma: a tabulation. Int J Clin Pharm Ther 1994;32:71–81.
16. Berry D, Millington C. Analysis of pregabalin at therapeutic concentrations in human plasma/serum by reversed-phase HPLC. Ther Drug Monit 2005;27:451–6.
17. Baselt RC. Disposition of toxic drugs & chemicals in man. Chemical toxicology Institute 2000.
18. Jack DB. Handbook of clinical pharmacokinetic data. Lontoo: Palgrave Macmillan 1992.

SIDONNAISUUDET

Sirkka Goebeler: Ei sidonnaisuuksia

Pirkko Kriikku: Luottamustoimet (huumekuolemien kansallinen avainasiantuntija, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), Nordic Association for Forensic Toxicologists (NAFT), Alkoholi-, huume- ja rahapelitutkimusen seura (AHR))