



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Identifying and evaluating patterns of prescription opioid use and associated risks in Ontario, Canada

Gomes, T.

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Gomes, T. (2017). Identifying and evaluating patterns of prescription opioid use and associated risks in Ontario, Canada

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <http://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

Summary

Samenvatting

Background

Opioid prescribing and related adverse events have been described as a public health emergency in Canada as the rate of opioid use continues to rise, and fatal overdoses claim the lives of thousands of Canadians each year. The development of effective programs and policies in this area relies on regulators, clinicians and governmental officials having access to evidence outlining the scope of the problem, the risks associated with opioid use, and the impact (intended and otherwise) of any interventions that are implemented. In Ontario, large, population-based administrative health databases have been linked to death data from the Office of the Chief Coroner to allow for the rapid undertaking of research that addresses these priorities. This thesis outlines the results of a program of research designed to inform the following core objectives:

1. To describe patterns of opioid use across Ontario
2. To highlight clinically meaningful risks of opioid-related adverse events
3. To evaluate the impact and potential unintended consequences of policy changes that have been implemented in Canada.

Part II

Part II of this thesis (**Chapters 3 and 4**) reports the findings of descriptive studies designed to characterize patterns in fatal opioid overdoses in Ontario.

In **Chapter 3**, we presented a descriptive study on opioid-related deaths in Ontario between 1991 and 2010, and estimated the burden of this early loss of life using years of life lost (YLL). We found that the rate of opioid-related deaths increased by 242% over the 20 year study period, almost two-thirds (64.4%) of decedents were men, and the average age at time of death was 42 years. The estimated YLL due to premature death involving opioids increased three-fold between 1992 (7,006 years) and 2010 (21,927 years). The proportion of all deaths attributable to opioids also increased significantly within each age group studied. By 2010, 1 in 170 deaths in Ontario was attributable to opioids, and in the subgroup of young adults (aged 25 to 34 years), 1 in 8 deaths was attributable to opioids. This study was the first to characterize the burden of opioid related deaths using coronial records, and helped highlight the impact of accidental early loss of life due to opioid overdoses in Ontario.

In **Chapter 4** we expanded on the work presented in **Chapter 3** by examining temporal trends and clinical characteristics of opioid-related deaths with and

without concomitant alcohol use. Among the 6,702 opioid-related deaths from 1993 to 2013, we found that the proportion with alcohol involvement became lower over time, falling from 37.8% of all opioid-related deaths in 1993 to 21.9% in 2013. This was largely a consequence of increased rates of accidental opioid-related deaths not involving alcohol, which rose 615% from 3.9 deaths per million in 1993 to 28.1 deaths per million in 2013. Accidental deaths involving alcohol also increased over the study period, but to a much smaller degree, rising 174% and reaching 8.2 deaths per million in 2013. Among those opioid-related deaths involving alcohol, the median blood alcohol concentration (BAC) in post-mortem toxicology was 0.14g/dL, a level lower than those generally found to cause death by acute alcohol intoxication, but high enough to lead to clinically relevant physiological and behavioural effects. Furthermore, other drugs were regularly identified in post-mortem toxicology, including benzodiazepines and tricyclic antidepressants. The findings of this study highlight the avoidable nature of a large proportion of opioid-related deaths in Ontario, and the high degree of concomitant use of alcohol and other CNS depressants at time of death.

Part III

Part III (**Chapters 5, 6, and 7**) investigates the relationship between opioid use and adverse events, including fatal overdose and road trauma.

In **Chapter 5**, we report the findings of a nested case-control study among a cohort of Ontario residents aged 15 to 64 years who were dispensed a prescription opioid reimbursed through the provincial public drug program. After extensive multivariate adjustment, we found that daily doses exceeding the threshold described in the 2010 Canadian clinical guidelines (200 MME) were associated with a nearly threefold increase in the odds of opioid-related mortality compared to low daily doses (<20 MME; aOR 2.88; 95% CI 1.79 to 4.63). Importantly, even moderately high daily doses (50-199 MME) were associated with a doubling of the odds of opioid-related death. These findings carry considerable implications as they show a clear association between opioid doses advised by clinical practice guidelines and the risk of fatal overdose.

In **Chapter 6**, we used a design similar to the one employed in **Chapter 5** to explore the relationship between opioid dose and motor vehicle accidents (MVAs). In this study, we used data from emergency departments in Ontario to identify individuals injured in an MVA who were also being dispensed opioids. Among 549,878 eligible adult patients, we identified 5,300 people injured in an MVA. In our

primary analysis among all MVA injuries (regardless of whether the person injured was driving the vehicle), we found no association between prescribed opioid dose and injury. However, in a secondary analysis among drivers, we found that doses exceeding 20 MME were associated with a 20-42% increased odds of road trauma compared to those dispensed less than 20 MME daily. Although we did not observe a clear dose-response relationship, the findings are consistent with driver simulation studies, and suggest that moderate and high doses of opioids can impair drivers and lead to important risks of injury from motor vehicle accidents.

Finally, in **Chapter 7**, we again employed a nested case-control design to explore risks of opioid-related deaths. In this study among adults dispensed opioids through the provincial drug program, we explored whether concomitant use of gabapentin – an anticonvulsant commonly used with opioids as an adjunct for the treatment of chronic pain – increased the risk of opioid-related death. After multivariate adjustment (including adjustment for prescribed opioid dose), we found that co-prescription of opioids and gabapentin was associated with a 49% increased odds of opioid-related death compared to use of opioids alone (aOR 1.49; 95% CI 1.18 to 1.88). These findings likely reflect both a pharmacodynamic and pharmacokinetic interaction between opioids and gabapentin through enhanced respiratory depression and increased gabapentin bioavailability. Importantly, in a sensitivity analysis testing the specificity of our findings, we found no such association with co-prescribed NSAIDs (aOR 1.14; 95% CI 0.98 to 1.32). This study highlights an important drug-drug interaction with considerable clinical consequences, because almost half of gabapentin recipients in Ontario received at least one concomitant opioid prescription and nearly 1 in 10 opioid users had recently received a prescription for gabapentin.

Part IV

Part IV (**Chapters 8 through 11**) explores the impact of changes to opioid availability, the introduction of tamper-deterrent formulations, and provincial legislation on inappropriate opioid prescribing and adverse events. In particular, **Chapters 8 and 9** use population-based data across Canada to explore how differing availability of long-acting oxycodone formulations across the United States-Canada border led to changes in dispensing patterns that may be indicative of cross-border drug trafficking. In **Chapters 10 and 11**, we then explore the impact of the Canadian opioid prescribing guidelines and Ontario's Narcotics Safety and Awareness Act (NSAA) on trends in opioid prescribing and overdose.

In August 2010, a tamper-deterrent form of long-acting oxycodone was introduced in the United States that was not introduced in Canada until February 2012. In **Chapter 8**, we investigated the impact of this differential access to OxyContin® on dispensing patterns from pharmacies close to the 6 highest volume United States-Ontario border crossings. Over 3.5 million OxyContin® tablets were dispensed in these regions over the 23 month study period, equivalent to more than 5,200 tablets each day. Among 5 of the border crossings we investigated (captured in 4 dispensing regions), dispensing of OxyContin® remained stable over our study period. However, near the Detroit-Windsor Tunnel, the rate of OxyContin® dispensing increased immediately following the introduction of tamper-deterrent forms in August 2010 in the United States, and continued to rise until warnings of potential drug-seeking behaviour were sent to prescribers and pharmacies in the region in March and April of 2011. In total, we estimated that the elevated dispensing rate led to approximately 250,000 additional OxyContin® tablets being dispensed near the Detroit-Windsor Tunnel between August 2010 and November 2011.

In November 2012, Health Canada authorized the marketing of generic non-tamper-deterrent long-acting oxycodone. In contrast, the United States Food and Drug Administration did not approve these generic formulations. In **Chapter 9**, we explore whether the differential availability of non-tamper-deterrent forms of long-acting oxycodone led to increased sales in Canada near the United States border. In this study, we investigated dispensing patterns for long-acting oxycodone close to 113 border crossings in 50 dispensing regions across Canada. In contrast with our findings in **Chapter 8**, we found no substantial fluctuations in dispensing patterns for long-acting oxycodone in any of the regions studied. Small increases were observed in four Ontario border crossings (Feree Pelee, Rainy River, Buffalo-Queenston, and Detroit Windsor Tunnel), however the increases did not occur until long after the introduction of generic long-acting oxycodone and were associated with only a small rise in the number of tablets dispensed. No increases were observed in any other border crossings studied. In sensitivity analyses, we found no indication of increased long-acting oxycodone dispensing in larger cities close to the United States-Canada border, or among a subgroup of regions bordering High Intensity Drug Trafficking Areas in the United States.

Chapter 10 reports findings from an interventional time-series analysis of rates of opioid prescribing and overdose-related hospital visits in Ontario. Between 2003 and 2014, the rate of opioid prescribing in Ontario declined by 15.2%, and was significantly impacted by the publication of the Canadian clinical practice guidelines

($p=0.03$). The enactment of NSAA led to no further observed changes in these trends ($p=0.43$). In contrast, rates of opioid-related hospital visits increased 55% between 2003 and 2013, and were not impacted by the guidelines ($p=0.68$) or NSAA ($p=0.59$). Importantly, the prevalence of opioid prescribing at daily doses exceeding thresholds from clinical guidelines (200 MME) increased from 4.2% to a high of 10.0% at the end of 2011, before falling slightly to 8.7% in 2014. High dose opioid prescribing was most prevalent among long-acting opioid users, 41% of whom received more than 200 MME and almost 20% of whom received more than 400 MME in 2014. This study demonstrates that – although there was a small decline in the rate of opioid prescribing following the publication of Canadian guidelines – use of opioids at high doses remains common practice in Ontario. This may explain the continued pervasiveness of hospital visits for opioid toxicity over this time. These findings suggest that improvements in policies and programs related to opioid prescribing – particularly at high doses – are needed.

Finally, in **Chapter 11**, we investigate the impact of Ontario's Narcotics Safety and Awareness Act (NSAA) and its prescription monitoring program (Narcotics Monitoring System; NMS) in 2011 on inappropriate prescribing of monitored drugs among public drug beneficiaries in Ontario. Drug classes explored in this study included opioids, benzodiazepines and stimulants. Inappropriate prescribing was defined in our primary analysis as an early refill of a drug in the same class but issued by a different physician and dispensed at a different pharmacy than the original prescription. Overall, we found that 1.6% of opioid prescriptions, 0.4% of benzodiazepine prescriptions, and 0.7% of stimulant prescription met these criteria over our entire study period. Both enactment of the NSAA and introduction of the NMS resulted in significant reductions in the prevalence of prescriptions for opioids and other controlled substances that are highly likely to represent misuse. Although 1% of dispensed opioid prescriptions continued to meet this definition of potentially inappropriate use at the end of our study, the findings demonstrate that legislation and improved monitoring by healthcare professionals can have a measurable impact on potentially harmful prescribing behaviours.

Discussion

The prevalence of high dose opioid use has increased considerably over the past decade in Ontario, with approximately 2 in 5 long-acting opioid users being treated with doses that exceed 'watchful dose' thresholds established in national guidelines. This is particularly troubling given the strong association that we have

demonstrated between high dose opioid use and risk of adverse events including fatal overdoses and injury in motor vehicle accidents when driving. This risk is even higher when opioid are co-prescribed with gabapentin, another CNS depressant. In Ontario, rates of fatal opioid overdoses rose 242% between 1991 and 2010, posing an important public health burden. This is particularly concerning given the young age at which these overdoses occur, and their largely accidental nature. It is estimated that 1 in 8 deaths among young adults is due to an opioid overdose and 1 in 5 opioid-related deaths involved alcohol.

Ontario's Narcotics Safety and Awareness (NSAA) act led to statistically significant shifts in potentially inappropriate opioid prescribing, suggesting that this legislation and the accompanying prescription monitoring system (the Narcotics Monitoring System) had measurable impacts on prescribing and dispensing behaviour. However, despite this, we have observed no change in the rates of hospital visits for opioid toxicity attributable to this policy change.

These findings have important implications for provincial and national drug policy and clinical practice in Canada. In particular, the findings from our evaluation of the NSAA suggest that there are improvements that could be implemented to the NMS that may enhance its impact in Ontario, including expanded access of this monitoring system to clinicians at the time of prescribing. Furthermore, the relationship between opioid prescribing patterns and related adverse events can inform clinicians in their treatment of patients for chronic non-cancer pain (CNCP). In particular, these data suggest that clinicians should avoid using high dose opioids to treat CNCP, should warn their patients of potential negative impacts of opioid use on their driving, and should avoid concomitant use of opioids and gabapentin when possible.

Future research should evaluate newly announced national and provincial drug policy strategies, including fentanyl patch-for-patch programs, the delisting of high strength opioid formulations, and revised Canadian prescribing guidelines. Furthermore, as pregabalin becomes more widely used in Ontario, a study assessing whether there is a similar drug-drug interaction between opioids and pregabalin is warranted.

Achtergrond

In Canada wordt het voorschrijven van opioïden en daaraan gerelateerde schadelijk bijwerkingen vaak gezien als een gevaar voor de volksgezondheid, omdat de omvang van het gebruik van opioïden maar blijft stijgen en fatale overdoseringen duizenden mensenlevens per jaar eist. De ontwikkeling van effectieve programma's en beleidsmaatregelen op dit gebied hangt af van de regulerende instanties, van klinici en van overheidsfunctionarissen die toegang hebben tot bewijzen ten aanzien van de omvang van het probleem, de risico's verbonden aan het opioïdgebruik en de effecten van uitgevoerde interventies. Voor de staat Ontario hebben we daarom grote databestanden met gezondheidszorg-gegevens van de bevolking gekoppeld met de gegevens over sterfgevallen van het Bureau van de Lijkschouwer. Dit proefschrift beschrijft de resultaten van een onderzoeksprogramma met de volgende kerndoelen:

1. Het beschrijven van patronen in het opioïdgebruik in Ontario, Canada
2. Aandacht vargen voor de klinisch relevante risico's van de opioïdgerelateerde bijwerkingen
3. Het evalueren van het effect en de mogelijk onbedoelde gevolgen van beleidsmaatregelen die in Canada werden geïmplementeerd.

Deel I

In deel I van dit proefschrift worden de achtergronden en de doelen van het onderzoek en van het proefschrift uiteengezet (Hoofdstuk 1: zie hierboven) en worden de gebruikte informatiebronnen in detail besproken (Hoofdstuk 2).

Deel II

In Deel II van dit proefschrift (**Hoofdstuk 3 en 4**) staan de resultaten van beschrijvende studies die uitgevoerd zijn om patronen in fatale opioïdoverdoseringen in Ontario te karakteriseren centraal.

In **Hoofdstuk 3** presenteerden we een beschrijvende studie over opioïdgerelateerde sterfgevallen in Ontario tussen 1991 en 2010 en de geschatte gevolgen van het voortijdige overlijden met behulp van de parameter "verloren levensjaren" ('years of life lost'; YLL). We vonden dat het aantal opioïd-gerelateerde sterfgevallen in deze periode van 20 jaar met 242% was gestegen; bijna tweederde (64,4%) van de overledenen was man en de gemiddelde leeftijd op het moment van overlijden was 42 jaar. De geschatte YLL ten gevolge van het vroegtijdig overlijden dat opi-

oïdgerelateerd was, verdrievoudigde tussen 1992 (7.006 verloren levensjaren) en 2010 (21.927 verloren levensjaren). Het deel van het totaal aantal sterfgevallen dat toegeschreven werd aan het gebruik opioïden was in elke leeftijdscategorie in 2010 significant hoger dan in 1992. In 2010, was 1 op de 170 sterfgevallen in Ontario toe te schrijven aan het gebruik van opioïden en in de subgroep van jonge volwassenen (25-34 jaar) was dit 1 op de 8 sterfgevallen. Deze studie was de eerste studie die de schade van opioïdgerelateerde sterfte met behulp van gegevens van de lijkschouwer karakteriseerde. De studie droeg bij aan duiden van het belang van fatale ongevallen ten gevolge van een opioïdoverdosering in Ontario.

In **Hoofdstuk 4** gaan wij dieper in op de resultaten die in **Hoofdstuk 3** werden gepresenteerd door de trends in de tijd en de klinische kenmerken van opioïdgerelateerde fatale ongevallen met en zonder gelijktijdig alcoholgebruik te onderzoeken. Bij de 6.702 opioïdgerelateerde fatale ongevallen tussen 1993 en 2013 vonden we dat het deel waarbij ook alcohol in het spel was in de tijd daalde van 37,8% in 1993 naar 21,9% in 2013. Dit was echter vooral het gevolg van de stijging van het aantal onbedoelde opioïd-gerelateerde fatale ongevallen waarbij geen alcohol was gebruikt; een groep die met 615% toenam van 3,9 sterfgevallen per miljoen in 1993 tot 28,1 per miljoen in 2013. Het aantal fatale ongevallen waarbij ook alcohol was gebruikt nam in de studieperiode ook toe, maar in veel mindere mate: een stijging van 174 % en 8,2 sterfgevallen per miljoen in 2013. Bij de opioïdgerelateerde sterfgevallen waarbij ook alcohol was gebruikt was de post-mortem mediane bloed alcohol concentratie (BAC) 0,14 g/dL, hetgeen een stuk lager is dan de waarden die in het algemeen gevonden worden bij een fatale acute alcohol-vergiftiging, maar hoog genoeg is om te leiden tot klinisch relevante fysiologische- en gedragseffecten. Daarnaast werden bij post-mortem toxicologisch onderzoek regelmatig andere stoffen geïdentificeerd, waaronder benzodiazepines en tricyclische antidepressiva. De bevindingen van dit onderzoek wijzen erop dat een groot deel van de opioïdgerelateerde sterfgevallen in Ontario kan worden vermeden. Omdat het voornamelijk om onbedoelde fatale opioïdgerelateerde doden gaat en omdat er vaak gelijktijdig gebruik gemaakt wordt van opioïde middelen en alcohol of andere "dempers" van het centrale zenuwstelsel op het moment van overlijden.

Deel III

In deel III (**Hoofdstukken 5, 6 en 7**) wordt de relatie tussen het gebruik van opioïden en de schadelijke effecten, waaronder fatale overdoseringen en zware verkeersongevallen met trauma, onderzocht.

In **Hoofdstuk 5** rapporteerden wij de resultaten van een 'nested case-control' studie in een cohort van (jong) volwassenen (15-64 jaar) inwoners van Ontario aan wie opioïden op recept waren verstrekt en die vergoed werden door het geneesmiddelenfonds van de staat Ontario. Na een uitgebreide multivariate bewerking vonden we dat dagelijkse doseringen, die de drempel van de Canadese klinische richtlijn uit 2010 overschreden (200 morfine milligram equivalenten: MME), leidde tot een bijna driekeer hogere kans op opioïdgerelateerde sterfte in vergelijking met lage dagelijkse doseringen (< 20MME: aOR=2,88; 95% CI 1,79-4,63). Een ander belangrijk gegeven is dat zelfs matig hoge dagdoseringen (50-199 MME) geassocieerd waren met een verdubbeling van de kans op opioïdgerelateerde sterfte. Deze bevindingen hebben belangrijke klinische implicatie: opioïddoseringen die door klinische richtlijnen geadviseerd worden verhogen het risico van een fatale overdosering!

In **Hoofdstuk 6** gebruikten we een vergelijkbaar studiedesign als in hoofdstuk 5 om de relatie tussen opioïddosering en motorvoertuigongevallen (MVO's) te onderzoeken. In deze studie hebben we gebruik gemaakt van gegevens van de afdelingen spoedeisende hulp in Ontario om personen te identificeren die gewond raakten bij een MVO en ook opioïden kregen verstrekt. Onder de 549.878 volwassen patiënten op de spoedeisende hulp die in aanmerking kwamen waren er 5.300 die gewond waren geraakt bij een MVO. In onze primaire analyse onder alle patiënten met MVO-letsel (slachtoffer of bestuurder) vonden we geen verband tussen de voorgeschreven opioïddosering en het letsel. In een secundaire analyse onder de bestuurders van de voertuigen vonden we dat een dosering > 20 MME geassocieerd was met een 20-42% verhoogde kans op een verkeerstrauma dan lagere doseringen. Hoewel we geen duidelijke dosis-respons relatie zagen, komen de bevindingen overeen met simulatiestudies die gericht waren op het goed kunnen besturen van een voertuig. De bevindingen suggereren dat opioïden zowel in matige als in hoge dosering de rijvaardigheid kunnen aantasten die bij ongevallen met motorvoertuigen kunnen leiden tot een verhoogd risico op letsel bij de bestuurder.

In **Hoofdstuk 7** gebruikten we opnieuw een nested case-control studie om factoren te onderzoeken die de kans vergroten op opioïdgerelateerde sterfte. In deze studie onder volwassenen, die via het geneesmiddelenfonds van de provincie Ontario opioïden ontvingen, onderzochten we of het gelijktijdig gebruik van gabapentine - een anti-epilepticum dat vaak als aanvulling op opioïden gebruikt wordt bij de behandeling van chronische pijn - het risico op opioïdgerelateerde sterfte

verhoogde. Na multivariate correctie (inclusief de hoogte van de voorgeschreven opioïddosering) vonden we dat het voorschrijven van opioïden in combinatie met gabapentine geassocieerd was met een 49% hogere kans op opioïdgerelateerde sterfte in vergelijking met het gebruik van enkel opioïden (aOR 1,49; 95% CI 1,18-1,88). Deze bevindingen weerspiegelen waarschijnlijk zowel een farmacodynamische als een farmacokinetische interactie tussen opioïden en gabapentine via respectievelijk een toegenomen ademhalingsdepressie en een verhoogde biologische beschikbaarheid van gabapentine. Een ander belangrijk gegeven is dat een dergelijke associatie niet bestond voor gelijktijdig voorgeschreven NSAID's (aOR 1,14; 95% CI 0,98-1,32), hegeen wijst op een specifiek effect van gabapentine en niet van het gebruik van extra pijnstillers in het algemeen. Deze studie wijst op een belangrijke geneesmiddelen-interactie met aanzienlijke klinische gevolgen omdat in Ontario bijna de helft van de gabapentine-gebruikers ook ten minste één opioïd op recept voorgeschreven kreeg en omdat bijna 1 op de 10 opioïd-gebruikers recent ook gabapentine kreeg voorgeschreven.

Deel IV

in deel IV (**Hoofdstukken 8** tot en met **11**) onderzoeken we het effect van veranderingen in de beschikbaarheid in opioïden, de invoering van anti-misbruik formuleringen van opioïde pijnstillers (bijvoorbeeld vernalen van tabletten onmogelijk maken) en wetgeving tegen het oneigenlijk voorschrijven opioïden. In de **Hoofdstukken 8** en **9** wordt gebruik gemaakt van Canadese bevolkings-gegevens om te onderzoeken of de verschillen, die tussen de Verenigde Staten en Canada bestaan in de beschikbaarheid van langwerkende oxycodon-formuleringen, geleid hebben tot veranderingen in voorschrijfpatronen die indicatief zouden zijn voor de grensoverschrijdende drugshandel. In de **Hoofdstukken 10** en **11** onderzoeken we vervolgens het effect van de Canadese richtlijn over Voorgeschreven opioïden en de Verdovende middelen Veiligheid en Bewustzijns Wet (Narcotics Safety and Awareness Act; NSAA) van de staat Ontario op trends in het voorschrijven van opioïden en de daarmee verbonden overdoseringen.

In augustus 2010 werd in de Verenigde Staten en in februari 2012 werd in Canada een anti-misbruik formulering van langwerkend oxycodon geïntroduceerd. In **Hoofdstuk 8** onderzochten we het effect van deze differentiële beschikbaarheid van OxyContin® op het afgiftepatroon van apotheken die zich vlakbij de 6 meest gebruikte grensovergangen tussen de Verenigde Staten en Ontario bevonden. Gedurende de studieperiode van 23 maanden werden in deze regio's meer dan

3,5 miljoen OxyContin® tabletten afgeleverd, wat overeenkomt met meer dan 5.200 tabletten per dag. Bij 5 van de onderzochte grensovergangen (gedekt door 4 regio's met afgiftepunten) bleef de verstrekking van OxyContin® tijdens de studieperiode stabiel. Onmiddellijk na de introductie van de anti-misbruik formulering in augustus 2010 in de Verenigde Staten nam in de buurt van de Detroit-Windsor tunnel in Canada de verstrekking van OxyContin® sterk toe en deze toename ging door totdat de voorschrijvers en apotheken in de regio in maart en april van 2011 werden gewaarschuwd voor de aanwezigheid van Amerikanen die potentieel op zoek waren naar drugs. We schatten dat de verhoogde verstrekking in Canada in de buurt van de Detroit-Windsor tunnel tussen augustus 2010 en november 2011 heeft geleid tot een extra afgifte van in totaal ongeveer 250.000 OxyContin® tabletten.

In november 2012 gaf 'Health Canada' toestemming voor de verkoop van generieke langwerkende anti-misbruik oxycodonformuleringen. De Amerikaanse 'Food and Drug Administration' keurde deze generieke formuleringen echter niet goed. In **Hoofdstuk 9** onderzoeken we of de differentiële beschikbaarheid van langwerkende anti-misbruik oxycodonformuleringen tot een hogere omzet leidde in het Canadese gebied dat grenst aan de Verenigde Staten. In deze studie hebben we de verstrekking van langwerkend oxycodon in 50 Canadese verstrekingsregio's in de buurt van 113 grensovergangen onderzocht. In tegenstelling tot onze bevindingen in **Hoofdstuk 8** vonden we in geen enkele van de onderzochte gebieden grote schommelingen in de verstrekking van langwerkend oxycodon. Bij vier grensovergangen in Ontario (Feriee Pelee, Rainy River, Buffalo-Queenston en de Detroit Windsor tunnel) werden kleine stijgingen waargenomen. Echter, de toename trad pas lang na de introductie van het generieke langwerkende oxycodon op en stond in verband met slechts een kleine stijging van het aantal afgegeven tabletten. In alle andere onderzochte grensovergangen werden geen stijgingen gezien. In sensitiviteitsanalyses vonden we geen aanwijzingen voor een toename in de verstrekking van langwerkend oxycodon in de grotere steden in de buurt van de grens tussen de Verenigde Staten en Canada of in een subgroep van regio's die grenzen aan gebieden in de Verenigde Staten met veel drugshandel.

Hoofdstuk 10 beschrijft de bevindingen van een interventie tijdreeksanalyse van het aantal voorgeschreven opioïden en ziekenhuisbezoeken in Ontario die gerelateerd waren aan een opioïdoverdosering. Tussen 2003 en 2014 daalde in Ontario het aantal voorgeschreven opioïden met 15,2% waarschijnlijk door de publicatie van de Canadese klinische praktijkrichtlijn ($p = 0,03$). De inwerking-treding van de Narcotics Safety and Awareness Act (NSAA) in 2010 leidde verder

niet tot waarneembare veranderingen in deze trend ($p = 0,43$). Het aantal opioïdgerelateerde ziekenhuis-bezoeken steeg daarentegen tussen 2003 en 2013 met 55% en werden noch door de richtlijn ($p = 0,68$) noch door de NSAA ($p = 0,59$) beïnvloed. Belangrijk is dat de percentage voorgeschreven opioïden in een dosering hoger dan aanbevolen in de klinische richtlijn (200 MME) steeg van 4,2% in 2003 naar een piek van 10,0% eind 2011, waarna het weer licht daalde naar 8,7% in 2014. Het voorschrijven van opioïden in hoge doseringen kwam het meeste voor bij gebruikers van langwerkende opioïden: in 2014 kreeg 41% van hen meer dan 200 MME en bijna 20% van hen kreeg meer dan 400 MME. Deze studie toont aan dat het in Ontario - al was er naar aanleiding van de publicatie van de Canadese richtlijn een kleine daling van het aantal voorgeschreven opioïden - de gangbare praktijk blijft om opioïden in hoge doseringen te gebruiken. Dit kan de gestage toename van het aantal ziekenhuisbezoeken voor opioïdbijwerkingen in deze periode verklaren. Deze bevindingen suggereren dat er verbeteringen nodig zijn in het beleid en de programma's die verband houden met het voorschrijven van - vooral in hoge doseringen - opioïden.

Tenslotte onderzoeken we in **Hoofdstuk 11** het effect van de NSAA van Ontario en het Narcotica Monitor Programma (Narcotics Monitoring System; NMS) uit 2011 op het oneigenlijk voorschrijven van gemonitorde geneesmiddelen aan de gebruikers van deze geneesmiddelen in Ontario. De in deze studie onderzochte groepen geneesmiddelen zijn opioïden, benzodiazepines en stimulerende middelen. Oneigenlijk voorschrijven was in onze primaire analyse gedefinieerd als de voortijdige verstrekking van een geneesmiddel uit dezelfde klasse door een andere arts en afgegeven door een andere apotheek dan op het oorspronkelijk recept vermeld was. Over het algemeen vonden we tijdens de studie 1,6% van de opioïdrecepten, 0,4% van de benzodiazepinerecepten en 0,7% van de stimulerende middelenrecepten aan deze criteria voldeed. Zowel de inwerkingtreding van de NSAA als de introductie van het NMS leidde tot een aanzienlijke daling van het aantal recepten voor opioïden en andere via de opiumwet gereguleerde stoffen hetgeen zeer waarschijnlijk op daarvoor bestaand misbruik wijst. Hoewel aan het einde van onze studie voor 1% van de afgegeven recepten voor opioïden deze definitie van potentieel oneigenlijk gebruik nog steeds gold, tonen de bevindingen aan dat de wetgeving en de betere monitoring door professionals in de gezondheidszorg een meetbaar effect kunnen hebben op het potentieel schadelijke voorschrijfgedrag.

Discussie

De prevalentie van het gebruik van hoge doseringen opioïden in Ontario is in de loop van de afgelopen tien jaar fors gestegen en ongeveer 2 op 5 gebruikers van langwerkende opioïden staan op doseringen die hoger zijn dan de in de nationale richtlijn geadviseerde bovengrens. Dit is met name zorgwekkend vanwege de sterke associatie die we hebben aangetoond tussen het gebruik van een hoge dosis opioïde pijnstillers en het risico van bijwerkingen, waaronder fatale overdosering en letsel bij ongevallen met motorvoertuigen. Het risico op fatale overdoseringen is nog groter als opioïden worden gecombineerd met gabapentine. In Ontario, steeg het aantal fatale overdoseringen met opioïden tussen 1991 en 2010 met 242%; een belangrijke volksgezondheidsprobleem. Dit is met name zorgwekkend omdat het voornamelijk jonge mensen betreft en omdat het voornamelijk om onbedoelde overdoseringen gaat. Geschat wordt dat een opioïdoverdosering verantwoordelijk is voor 1 op de 8 sterfgevallen onder jongvolwassenen. Bij 1 op de 5 opioïd-gerelateerde sterfgevallen was er ook alcohol in het spel.

De invoering van de Narcotics Safety and Awareness Act (NSAA) in Ontario heeft geleid tot statistisch significante verschuivingen in potentieel oneigenlijk voorschrijfgedrag van opioïden hetgeen suggereert dat deze wetgeving en het bijbehorende monitoringssysteem (de Narcotics Monitoring System; NMS) aanzienlijke gevolgen heeft gehad voor het voorschrijfgedrag van artsen en de distributie van opioïden door apothekers. Desondanks hebben we geen beleidsgerelateerde veranderingen waargenomen in het aantal ziekenhuis-bezoeken voor ongewenste effecten van opioïden.

De bovenstaande bevindingen hebben belangrijke implicaties voor het Canadese drugsbeleid op provinciaal en landelijk niveau en voor de klinische praktijk. Vooral de resultaten van onze beoordeling van de NSAA suggereren dat er verbeteringen in de NMS aan te brengen zijn die de effectiviteit ervan in Ontario ken verhogen, inclusief een betere toegang tot het monitoringssysteem voor clinici tijdens het voorschrijven. Daarnaast kan de opgedane kennis over relatie tussen het voorschrijfpatroon van opioïden en de daaraan gerelateerde bijwerkingen artsen helpen bij de behandeling van patiënten met chronische pijn bij mensen zonder kanker (CNCP). Meer in het bijzonder suggereren onze bevindingen dat artsen het gebruik van hoge doseringen opioïden bij de behandeling van CNCP moeten vermijden, dat ze patiënten moeten waarschuwen voor de mogelijk negatieve gevolgen van het gebruik van opioïden op hun rijgedrag en moeten zij waar mogelijk het gelijktijdig gebruik van opioïden en gabapentine vermijden, terwijl ze hun patiënten ook moeten waarschuwen voor de risico's van gelijktijdig alcoholgebruik.

De onlangs aangekondigde nationale en provincials drugsstrategieën, inclusief de fentanylpleiteromruil programma's, het van de opiumlijst schrappen van opioïdformuleringen met hoge sterkte en de herziene Canadese voorschrijfrichtlijn, moeten wetenschappelijk geëvalueerd worden. Aangezien pregabaline op steeds grotere schaal in Ontario wordt gebruikt, is bovendien een studie naar de vraag gerechtvaardigd of er voor opioïden en pregabaline een geneesmiddel-interactie bestaat, die vergelijkbaar is met die tussen opioïden en gabapentine.