



**Universiteit  
Leiden**  
The Netherlands

## **Dynamics of the opioid crisis in the Netherlands**

Bedene, A.

### **Citation**

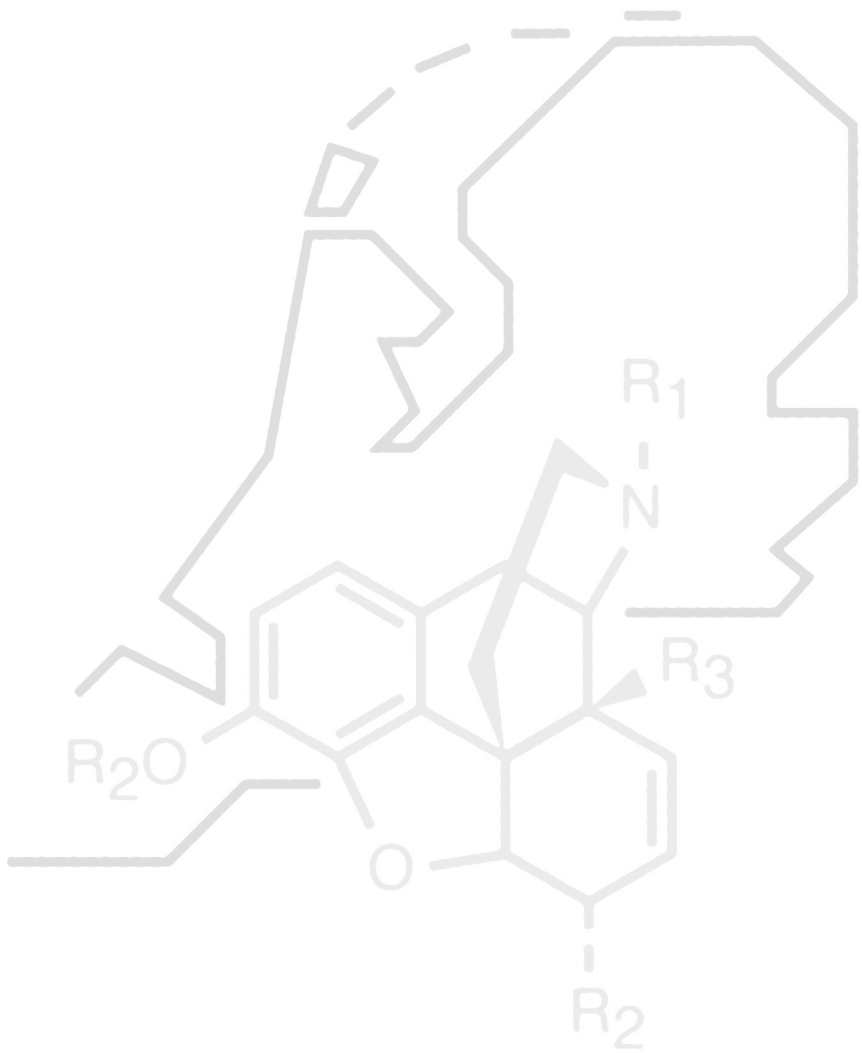
Bedene, A. (2024, May 23). *Dynamics of the opioid crisis in the Netherlands*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3754477>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3754477>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).



# CHAPTER 8

## SUMMARY AND CONCLUSION



In this thesis we aimed to investigate patterns of opioid use, prescribed and illicitly obtained, and concomitant hazards, such as hospital admission and death due to opioid poisoning, in the general population of the Netherlands. We also sought to explore the possible explanations for these patterns and other consequences, and to identify (sub)populations with a high probability of receiving an opioid prescription. We discussed our findings in the context of other European countries and the United States to gain perspective in the seriousness of the opioid crisis in the Netherlands.

## Summary of the main findings

In **Part 1**, we investigated the trends in prescribing of opioids and associated health outcomes, such as hospital admission and death due to opioid poisoning, unplanned ICU admission and all-cause mortality, in the general population of the Netherlands between 2013 and 2018. We also aimed to identify risk factors associated with opioid use and predictors of opioid-related side-effects. For this, we merged national registers on pharmacy claims, hospital admissions and mortality, with two large nation-wide surveys, and analyzed nation-wide individual patient data. The aims of this section were addressed in **Chapter 2**, **Chapter 3**, and **Chapter 4**.

In **Chapter 2**, we discovered an increasing trend in prevalence of opioid use in the Netherlands, with a concomitant increase in opioid-related hospital admission and deaths. By analyzing data from a repeated large national survey, we identified female sex, older age, lower socio-economic status, smoking, obesity, poor self-perceived health, depressive symptoms and loneliness, lower household income, being divorced and widowed to be associated with receiving an opioid prescription. Furthermore, survey respondents who reported having back pain, rheumatoid arthritis or fibromyalgia had a similar or slightly higher probability of receiving an opioid prescription than respondents who reported having cancer.

In the following **Chapter 3**, we explored the two possible explanations for the increasing trend in opioid prescribing and two probable consequences of it in the general Dutch population. For this, we utilized results from another national survey. We demonstrated no increase in prevalence and intensity of pain; however, we were able to confirm a decrease in prescriptions of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) as the most likely explanation for the increase in opioid use. The two consequences,

increased severity of opioid-related hospital admissions and increase in illegal opioid use, were both confirmed by our analysis.

In **Chapter 4** we aimed to investigate the relationship between prescription opioid use and a one-year risk of unplanned ICU admission and all-cause mortality to gain a broader perspective into many “hidden” effects of opioids. As an alternative explanation for the hypothesized positive association, we included socio-demographic variables, and co-morbidities in the analysis. To assure the correct sequence of events, meaning that opioids would always precede the observed two outcomes, we constructed Cox regression models where opioid exposure was entered as a time-varying variable, and all-cause mortality was considered a competing risk of unplanned ICU admission. Based on the constructed models and frequency analysis, we found an association between the use of prescription opioids and both outcomes. We also observed a positive association between the number of opioid prescriptions received and the risk of both outcomes, where having received five or more prescriptions yielded the highest estimates.

In **Part 2**, we aimed to explore possible explanations for the increase in the use of opioids in the Netherlands. Based on results obtained in **Chapter 3**, we understood that the prescribing rate of NSAIDs has decreased, but we did not yet understand why. So, in **Chapter 5**, we aimed to understand whether substituting NSAIDs for opioids, in order to prevent common NSAIDs-related side effects, such as gastrointestinal bleeding, is a successful public-health strategy. For this, we analyzed data from pharmacy claims register, hospital admission and death register of the total population of the Netherlands. Due to lack of details in the data that was available to us, we also included publicly available data by the Health Care Institute of the Netherlands for the collaboration with the Health Care Institute of Slovenia in **Chapter 6**. We concluded by reviewing existing evidence on the opioid epidemic in **Chapter 7**.

In **Chapter 5** we compiled a list of prescription medications of which the use can be linked to an increased risk of upper gastrointestinal bleeding, and removed their effects (partially or fully) on the risk of this outcome. Contrary to our hypothesis, we identified an increasing trend in the bi-annual and annual incidence of upper gastrointestinal bleeding associated with medication use. The trend remained even when the incidence of the outcome was investigated in a subpopulation where no one received a prescription for any of the high-risk medications. This led us to conclude that

another source of exposure to hazardous substances must exist, most probably over-the-counter NSAIDs medication, which conclusion was supported by our finding that young women showed a higher risk of the upper gastrointestinal bleeding than young men, where it is known that this is the group that buys most over the counter NSAIDs.

In **Chapter 6** we sought to compare the prevalence of prescription NSAIDs and opioid use, and explore their trends between 2013 and 2019 both in Slovenia and the Netherlands. To allow for a direct comparison between the two countries, we standardized the aggregated data of both countries by the direct method, using the 2013 population of the European Union as weights. We found higher prescription rates of both NSAIDs and opioids in Slovenia than in the Netherlands. However, while the trend for opioid prescriptions was decreasing in Slovenia, the trend was increasing in the Netherlands. For Slovenia, the majority of the opioids could be explained by tramadol, whereas, the majority of the increase in the Netherland was explained by oxycodone. This potent opioid is barely prescribed in Slovenia.

In **Chapter 7** we reviewed existing evidence on the United States opioid epidemic, with focus on the reasons behind the public health emergency. We also discussed different perspectives on the addictive potential of the opioids, including biochemical pathways, clinical presentation, with the focus on identifying vulnerable population. Based on our work with public health registers, we discussed struggles of pharmacoepidemiologic research of opioid safety. Last, we reviewed strategies that were undertaken in the US to combat the rising tide of opioid overdose deaths and we concluded with our expert opinion on best strategies to prevent a next opioid crisis.

In conclusion, the use of opioid is increasing in the Netherlands, which is reflected in an increase in complications associated with the use, such as hospital admission and death due to opioid poisoning. In addition to these direct hazards of opioid use, patients also face the risk of unplanned ICU admission and all-cause mortality. Dependent on socio-demographic characteristics and co-morbidities the risk of these outcomes may vary, but is unique to the general population of the Netherlands when compared to other countries.

## Dutch summary

In dit proefschrift beoogden we patronen van opioïdengebruik, zowel voorgeschreven als illegaal verkregen, en bijkomende gevaren zoals ziekenhuisopname en overlijden als gevolg van opioïdenvergiftiging, te onderzoeken in de algemene bevolking van Nederland. Daarnaast hebben we zoveel mogelijk geprobeerd verklaringen voor deze patronen en andere gevolgen te verkennen en (sub)populaties met een hoog risico op het krijgen van een opioïderecept te identificeren. We bespraken onze bevindingen in de context van andere Europese landen en de VS om een beeld te krijgen van de ernst van de opioïden crisis in Nederland.

### Samenvatting van de belangrijkste bevindingen

In **Deel 1** onderzochten we trends in het voorschrijven van opioïden en daaraan gerelateerde gezondheidsuitkomsten, zoals ziekenhuisopname en overlijden als gevolg van opioïdevergiftiging, ongeplande IC-opnames en algemene mortaliteit. Voor dit gebruiken we de algemene bevolking van Nederland tussen 2013 en 2018. We wilden ook risicofactoren identificeren die verband houden met opioïdegebruik en voorspellers van opioïdegerelateerde bijwerkingen. Hiervoor combineerden we nationale registers van apothekclaims, ziekenhuisopnames en sterfte met twee grootschalige nationale enquêtes en analyseerden we nationale individuele patiëntgegevens. De doelstellingen van dit deel werden behandeld in **Hoofdstuk 2**, **Hoofdstuk 3** en **Hoofdstuk 4**.

In **Hoofdstuk 2** ontdekten we een toenemende trend in de prevalentie van opioïdegebruik in Nederland, met een gelijktijdige stijging van opioïdegerelateerde ziekenhuisopnames en sterfgevallen. Door gegevens van een vierjaarlijks uitgevoerde grootschalige nationale gezondheidsenquête te analyseren, identificeerden we vrouwelijk geslacht, oudere leeftijd, lager sociaal-economische status, roken, obesitas, zelfbeleefde slechte lichamelijke gezondheid, depressieve symptomen en eenzaamheid, lager huishoudinkomen, gescheiden zijn en het verlies van een echtgenoot als geassocieerd met het krijgen van een opioïderecept. Bovendien hadden ondervraagden die rugpijn, reumatoïde artritis of fibromyalgie rapporteerden, een vergelijkbare of iets hogere kans op het krijgen van een opioïderecept dan respondenten die meldden dat ze kanker hadden.



In **Hoofdstuk 3** onderzochten we mogelijke verklaringen voor de toenemende trend in het voorschrijven van opioïden en waarschijnlijke gevolgen ervan in de algemene Nederlandse bevolking. Hiervoor gebruikten we resultaten van een andere nationale enquête. We toonden geen toename aan in de prevalentie en intensiteit van pijn. We konden echter wel een afname in het aantal NSAID-voorschriften aanvoeren als de meest waarschijnlijke verklaring voor de toename van opioïdengebruik. Beide gevolgen, een toename van de ernst van opioïdegerelateerde ziekenhuisopnames en een toename van illegaal opioïdegebruik, werden bevestigd door onze analyse.

In **Hoofdstuk 4** beoogden we de relatie tussen het gebruik van voorgeschreven opioïden en het risico op ongeplande IC-opname enerzijds en overlijden binnen een jaar anderzijds te onderzoeken. Hiermee probeerden we om een breder perspectief te krijgen op de vele “verborgen” effecten van opioïden. Als alternatieve verklaring voor de veronderstelde positieve associatie, namen we sociodemografische variabelen en comorbiditeiten op in de analyse. Om de juiste volgorde van gebeurtenissen te waarborgen, wat betekende dat opioïden altijd de waargenomen twee uitkomsten zouden voorafgaan, construeerden we Cox-regressiemodellen waarbij opioïde-expositie werd ingevoerd als een variabele die in de tijd varieert, en overlijden door alle oorzaken werd beschouwd als een concurrerend risico van ongeplande IC-opname. Op basis van de geconstrueerde modellen en frequentieanalyse vonden we een associatie tussen het gebruik van voorgeschreven opioïden en beide uitkomsten. We observeerden ook een positieve correlatie tussen het aantal ontvangen opioïderecepten en het risico op beide uitkomsten, waarbij het ontvangen van vijf of meer recepten de hoogste schattingen opleverde.

In **Deel 2** beoogden we mogelijke verklaringen te verkennen voor de toename van het gebruik van opioïden in Nederland. Gebaseerd op resultaten verkregen in Hoofdstuk 3 begrepen we dat de voorschrijving van NSAID's was afgenomen, maar we begrepen nog niet waarom. Dus, in **Hoofdstuk 5**, beoogden we te begrijpen of het vervangen van NSAID's door opioïden, om veelvoorkomende bijwerkingen van NSAID's, zoals gastro-intestinale bloeding, te voorkomen een succesvolle volksgezondheidsstrategie is. Hiervoor analyseerden we gegevens uit het register voor geneesmiddelen vergoedingen, het ziekenhuisopname- en het sterfteregister van de totale bevolking van Nederland. Vanwege het gebrek aan details in de voor ons beschikbare gegevens, namen we ook openbaar beschikbare gegevens van het Zorginstituut Nederland op

voor de samenwerking met het Zorginstituut Slovenië in **Hoofdstuk 6**. We sloten af door bestaand bewijs over de opioïdenepidemie te herzien in **Hoofdstuk 7**.

In **Hoofdstuk 5** stelden we een lijst samen van voorgeschreven medicijnen waarvan het gebruik kan worden gekoppeld aan een verhoogd risico op bloedingen in het bovenste maag-darmkanaal en verwijderden hun effecten (gedeeltelijk of volledig) op het risico van uitkomst. In tegenstelling tot onze hypothese identificeerden we een toenemende trend in de tweejaarlijkse en jaarlijkse incidentie van bloedingen in het bovenste maag-darmkanaal in verband met medicijngebruik. De trend bleef zelfs bestaan wanneer de incidentie van de uitkomst werd onderzocht in een subpopulatie waar niemand een recept kreeg voor een van de medicijnen met een hoog bloedingsrisico. Dit leidde ons tot de conclusie dat er een andere bron van blootstelling aan gevaarlijke stoffen moet bestaan, hoogstwaarschijnlijk vrij verkrijgbare NSAID-medicatie, wat werd ondersteund door jonge vrouwen die een hoger risico hadden op bloedingen in het bovenste maag-darmkanaal dan jonge mannen.

In **Hoofdstuk 6** wilden we de prevalentie van voorgeschreven NSAID's en opioïdengebruik vergelijken en hun trends tussen 2013 en 2019 tussen Slovenië en Nederland verkennen. Om een directe vergelijking tussen de twee landen mogelijk te maken, standaardiseerden we de geaggregeerde gegevens van beide landen volgens de directe methode, met behulp van de bevolking van de Europese Unie van 2013 als gewichten. We vonden een hogere voorschrijfratio van zowel NSAID's als opioïden in Slovenië dan in Nederland. Terwijl de trend voor opioïdenrecepten afnam in Slovenië, was de trend stijgend in Nederland. Voor Slovenië kon de meerderheid van de opioïden worden verklaard door tramadol, terwijl de meerderheid van de toename in Nederland werd verklaard door oxycodon. Dit krachtige opioïde wordt nauwelijks voorgeschreven in Slovenië.

In **Hoofdstuk 7** herzagen we bestaand bewijs over de opioïdenepidemie in de Verenigde Staten, met de focus op de redenen achter de noodsituatie in de volksgezondheid. We bespraken ook verschillende perspectieven over het verslavende potentieel van opioïden, inclusief biochemische routes, klinische presentatie, met de focus op het identificeren van kwetsbare bevolkingsgroepen. Op basis van ons werk met registers voor de volksgezondheid bespraken we de uitdagingen van het farmaco-epidemiologisch onderzoek naar de veiligheid van opioïden. Tot slot bespraken we strategieën die in de VS zijn ondernomen om de toenemende golf van overdoses door

opioïden te bestrijden, en we concludeerden met ons deskundig advies over de beste strategieën om een volgende opioïden crisis te voorkomen.

Samenvattend neemt het gebruik van opioïden toe in Nederland. Dit blijkt duidelijk uit de toename van complicaties geassocieerd met het gebruik, zoals ziekenhuisopname en overlijden als gevolg van opioïdenvergiftiging. Naast deze directe gevaren van opioïdengebruik lopen patiënten ook het risico op ongeplande IC-opname en algemene mortaliteit. Afhankelijk van sociodemografische kenmerken en comorbiditeiten kan het risico van deze uitkomsten meer uitgesproken zijn, maar het is uniek voor de algemene bevolking van Nederland in vergelijking met andere landen.