

Analyse der Entwicklung der Verschreibungspraxis von Schmerz- und Schlafmedikamenten zwischen 2013 und 2018 in der Schweiz

Autoren

Maria M. Wertli

Ulrike Held

Andri Signorell

Eva Blozik

Jakob M. Burgstaller

Die Studie wurde im Auftrag des Bundesamts für Gesundheit (BAG) durchgeführt

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Maria M. Wertli

Universitätsspital für Allgemeine Innere Medizin

Inselspital

Freiburstrasse 16p

3010 Bern

Zusammenfassung

Hintergrund: Zwischen 2006 und 2013 nahm der Verbrauch von Schmerzmitteln, insbesondere auch starken Opioiden, in der Schweiz deutlich zu. In der aktuellen Studie wurde die weitere Entwicklung des Schmerzmedikamentenverbrauchs analysiert. Zudem wurde auch der Verbrauch von Schlafmitteln (Benzodiazepine) analysiert.

Methode: Retrospektive Analyse von Krankenversicherungsdaten der Jahre 2013 bis 2018. Vergütete Schmerzmedikamente wurden auf die Schweizer Bevölkerung alters- / geschlechtskorrigiert hochgerechnet.

Resultate: Deutlich zugenommen hatte der alters- und geschlechtskorrigierte Verbrauch von Metamizol (+51% Bezüge/100'000 Personen) und Gabapentin / Pregabalin (+46% Bezüge/100'000 Personen). Der Bezug von starken Opioiden nahm ebenfalls um 42% zu, wobei das Ausmass Zunahme der Dosis (+11%) und Behandlungstage (+14%) etwas geringer war. Starke Opioiden wurden in 85.8% für nicht-tumorassoziierte Behandlungen eingesetzt. Ebenfalls nur in einem geringen Ausmass nahmen die Bezüge von Paracetamol (+4% Bezüge), Muskelrelaxantien (+11% Bezüge) und Migränemedikamenten (+6% Bezüge) zu. Ein leichter Rückgang konnte bei Coxiben, NSAID, Schlafmitteln und schwachen Opioiden beobachtet werden. Bei Schlafmedikamenten zeigte sich ein Rückgang von 9% in den Bezügen. Opioiden wurden in <20% im Rahmen einer aktiven Tumorerkrankung verwendet.

Schlussfolgerung: Während der Verbrauch von nicht-opioidhaltigen Medikamenten stabil oder rückläufig war, nahm der Verbrauch an starken Opioiden zwischen 2013 und 2018 weiter zu. Ebenfalls deutlich zugenommen hat der Gebrauch von Gabapentinen/Pregabalin sowie Metamizol. Schlafmedikamente wurden weniger

häufig verwendet. Die Hintergründe und die Konsequenzen der weiteren Zunahme der Verschreibung von starken Opioiden, Metamizol und Gabapentinen/Pragabalin ist unklar und sollte in weiteren Studien untersucht werden. Insbesondere ist es unklar, inwiefern die Zunahme in der Verschreibung von starken Opioiden zu einer Zunahme an iatrogenen Opioidabhängigkeiten führt.

Hintergrund der Studie

Weltweit nimmt der Verbrauch an Schmerzmedikamenten zu. Akute Schmerzen werden vor allem bei Tumorerkrankungen in Abhängigkeit der Schmerzintensität gemäss der sogenannten «Schmerzleiter» der World Health Organization (WHO) behandelt (1, 2). Bei milden und moderaten Schmerzen sind nicht-opioidhaltige Schmerzmedikamente die erste Wahl. Schwache Opioide werden eingesetzt, wenn die nicht-opiathaltigen Schmerzmedikamente nicht ausreichen. Starke Opioide wiederum werden erst bei starken Schmerzen eingesetzt, wenn andere Medikamente nicht ausreichen (2). Die Schmerzleiter wurde ursprünglich für die tumorassoziierten Schmerzen entwickelt und wird heute auch bei nicht-tumorassoziierten Schmerzen angewendet.

Die Schmerztherapie hat zum Ziel die Lebensqualität zu verbessern. Lange ging man davon aus, dass starke Opioide, da sie stärker wirken sollen, auch die bessere Wahl zur Verbesserung der Schmerzen und Lebensqualität sind. Immer mehr Studien zeigen aber, dass Opioide bei chronischen, nicht-tumorassoziierten Schmerzen nicht wirksamer sind als nicht-opioidhaltige Schmerzmedikamente (3-5), jedoch mehr Nebenwirkungen aufweisen. Häufig beklagte Nebenwirkungen, die die Lebensqualität reduzieren, sind Obstipation, Schwindel, Verwirrung sowie das Suchtpotential (5-7). Behandlungsempfehlungen raten daher bei chronischen nicht-tumorassoziierten Schmerzen starke Opioide nur einzusetzen, wenn andere Medikamente nicht ausreichend wirken oder nicht eingesetzt werden können (8-10).

Trotz dieser zurückhaltenden Empfehlung werden starke Opioide zunehmend auch bei nicht-tumorassoziierten Schmerzen eingesetzt. Vor allem in den USA und Kanada ist es durch den liberalen Einsatz zu einer Opioidepidemie gekommen (11-13). In Europa basieren Analysen zum Opioidverbrauch in erster Linie auf

Verkaufszahlen, die jeder Staat an das International Narcotics Control Board (INCB) liefert (14). In den Verkaufszahlen zeigt sich auch in Europa ein starker Anstieg des Verbrauchs von starken Opioiden (15, 16). Die Schweiz weist im internationalen Vergleich sehr hohe Opioidverbrauchszahlen auf (17). Dies ist darauf zurückzuführen, dass seit den 1990er Jahren Opioiden, die in Substitutionsprogrammen verwendet werden, von der Krankenkasse vergütet und damit in der Statistik enthalten sind. Wie viele der Opioiden aber für die Schmerztherapie verschrieben werden ist unklar.

Eine Studie von Helsana-Versicherungsdaten zeigte, dass der ambulante Verbrauch von starken Opioiden sich zwischen dem Jahr 2006 und dem Jahr 2013 mehr als verdoppelte (18). Die Opioiden wurden in erster Linie in der Behandlung von nicht-tumorassoziierten Schmerzen eingesetzt (19). Im gleichen Zeitraum nahm aber auch der Verbrauch an nicht-opioidhaltigen Schmerzmedikamenten zu (18). Der Verbrauch der verschiedenen Substanzen variierte in verschiedenen Kantonen. Die Schwelle, Schmerzmedikamente einzunehmen, scheint in der Schweizer Bevölkerung insgesamt tiefer im Vergleich zu früheren Befragungen. In einer Befragung von 2017 gaben 24% der Befragten an, in den letzten 7 Tagen ein Schmerzmittel eingenommen zu haben (20). Der Anteil an Personen, die ein Schlaf-, Beruhigungsmittel oder Antidepressiva einnahmen, lag bei 5%.

Die vorliegende Studie untersuchte die Entwicklung des Verbrauchs von Schmerzmedikamenten und Schlafmedikamenten zwischen 2013 und 2018. Weiter wurde untersucht, inwieweit Opioiden in Zusammenhang mit einer aktiven Tumorerkrankung eingesetzt wurden. Dazu wurden durch die Helsana vergütete Medikamente im Zeitraum 2013 bis 2018 untersucht.

Methode

Studiendesign

Analyse von Rückforderungsbelegen in der Datenbank der Helsana Krankenversicherung. Die Helsana versichert rund 1.2 Millionen Personen in der Schweiz. In den meisten Kantonen ist ein repräsentativer Anteil bei der Helsana versichert. Die Datenbank enthält für alle versicherten Personen soziodemographische Informationen, das Versicherungsmodell und ambulante Abrechnungsdaten wie Medikamentenbezüge und Kosten.

Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Fälle mit Vergütungen von folgenden Medikamentengruppen: NSAID, Coxibe, Metamizol, Paracetamol, Migränemedikamente, Gabapentine / Pregabalin, Muskelrelaxantien, schwache und starke Opioide, Schlafmedikamente (Hypnotika). Die Medikamente wurden anhand der WHO ATC Codes identifiziert und gruppiert. Die Definitionen sind in **Tabelle 1** zusammengefasst.

Tabelle 1: Übersicht und Definitionen der Medikamentengruppen

| | | |
|--|---|--|
| Nicht-opioidhaltige Schmerzmedikamente | Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAID) | M01AB01, M01AB05, M01AB08, M01AB11, M01AB15, M01AB55, M01AC01, M01AC02, M01AC05, M01AE01, M01AE02, M01AE14, M01AE17, M01AE52, M01AG01, M01AX17 |
| | Cox-2 Hemmer (Coxibe) | M01AH01, M01AH05 |
| | Metamizol | N02BB02, N02BB02, N02BB02 |
| | Paracetamol | N02BE01 |
| | Migräne Medikamente | N02BE01, N02CC01, N02CC02, N02CC03, N02CC04, N02CC05, |

| | | |
|-------------------|---|---|
| | | N02CC06, N02CC07, N02CX07, N02CX08 |
| | Gabapentin / Pregabalin | N03AX12, N03AX16 |
| Opioide | Schwache Opioide (Morphin Konversions- faktor ≤ 0.3) | N02AA08, N02AA59, N02AA59, N02AX01, N02AX02, N02AX02, N02AX02, N02AX02, N02AX06, N02AX06, N02AX52 |
| | Starke Opioide (Morphin Konversions-faktor >0.3) | N02AA01, N02AA03, N02AA04, N02AA05, N02AA55, N02AB02, N02AB03, N02AE01, N02AF02, N07BC01, N07BC02 |
| Muskelrelaxantien | | M03BX04, M03BX02 |
| Schlafmedikamente | Hypnotika und andere (Barbiturate: N05CA, N05CB wurden keine in der Datenbank identifiziert (keine Vergütungen erfolgt)) | Benzodiazepin Derivate N05CD01-03, 06-08 Benzodiazepin-verwandte Medikamente N05CF01 (Zopiclon), N05CF02 (Zolpidem) Andere: N05CC01 (Melatonin), N05CM02 (Clomethiazol) |

Ausgeschlossen wurden alle Personen, die Opioide im Rahmen eines Substitutionsprogramms bezogen hatten. Wir identifizierten Substitutionsprogramme mit den dafür spezifischen Codes, die in den Rechnungen verwendet wurden. Dazu gehörten die Tarmed Position 00.0155 sowie spezifische Codes für Substitution in Apotheken und Substitutionszentren. Alle Patienten, bei denen mindestens einmalig ein entsprechender Code detektiert wurde, wurden ausgeschlossen. Zudem schlossen wir Patienten, die Heroin in Form von Diamorphin erhielten (ATC-Code N07BC06 Diaphin®), aus. Weitere Produkte, die sowohl für die Substitution wie auch für die Schmerztherapie eingenommen werden, sind Sevre-Long® (Morphin, N02AA01), Subutex® (N07BC01) und Temgesic® (N02AE01, beide Buprenorphin), oder L-Polamidon® (N07BC05) und Ketalgin® (N07BC02, beide Methadon). Diese Medikamente verblieben in der Analyse, solange nicht ein Substitutionscode

detektiert wurde. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Personen in der Annahme einer "off-label" Opiatsubstitution, wenn wiederholte Bezüge von Subutex® sublingual die Tagesdosis 640mg Morphin Äquivalenzdosis überschritten oder wenn substitutionstypischen Bezugsmuster oben erwähnter Substanzen vorlagen (z.B. tägliche Abgabe einer unveränderten unüblich hohen Dosis über längere Zeit).

Endpunkte

Anzahl der vergüteten Bezüge einer Medikamentenklasse pro 100'000 Personen pro Jahr: die Zahl der vergüteten Bezüge wurden auf die Schweizer Bevölkerung hochgerechnet, wobei für Geschlecht, Alter und Wohnkanton korrigiert wurde.

Kumulative Dosierung der vergüteten Medikamentenklasse pro 100'000 Personen pro Jahr: die Dosierung wurde auf die Schweizer Bevölkerung hochgerechnet und für Geschlecht, Alter und Wohnkanton standardisiert. Die Berechnung der Dosierung konnte nur für Medikamentenklassen mit gleichem Wirkstoff erfolgen (für Paracetamol, Metamizol, schwache und starke Opiode).

Behandlungstage einer Medikamentengruppe pro 100'000 Personen pro Jahr: vergütete Medikamente wurden anhand der WHO definierten Standard Tagesdosis in Behandlungstage umgerechnet. Die WHO definierte eine Tagesdosis (defined daily dose = DDD) basierend auf einer angenommenen durchschnittlichen Erhaltungsdosis für die Hauptindikationen eines Medikaments (21). Die Tagesdosen sind somit international vergleichbar. Behandlungstage wurden aus der Gesamtdosierung durch die Tagesdosis geteilt. Die Behandlungstage wurden auf die Schweizer Bevölkerung hochgerechnet und für Geschlecht, Alter und Wohnkanton korrigiert.

Definitionen

Morphin Äquivalenz Dosen (MED): Opiode haben je nach Wirkstoff eine unterschiedliche Potenz. Um die Präparate vergleichen zu können, wurde sie daher in sogenannte Morphin Äquivalenz Dosen (MED) umgerechnet. Dazu wurde die Stärke jedes Opioids (gemäss Angaben des Herstellers) mit dem entsprechenden Konversionsfaktor in MED umgerechnet. Die vollständige Dosis wurde dann berechnet, indem die Zahl der Tabletten pro Packung mit der MED pro Tablette multipliziert wurde. MED sind berechnete Äquivalenzwerte und können vom individuellen Wirkprofil abweichen, da diese genetisch und aufgrund der Pharmakodynamik bei jedem Menschen anders sind. Für die Umrechnungsfaktoren wendeten wir, falls verfügbar, Angaben der Swissmedic an oder konsultierten die CONSORT Klassifikation (CONsortium to Study Opioid Risks and Trends (22)).

Opioidpflaster wurden separat betrachtet, da sie den Wirkstoff über mehrere Tage abgeben. Bei Fentanylpflastern wurde die MED Dosis in der Annahme berechnet, dass das Pflaster die Dosis kontinuierlich über 72 Stunden abgibt. Die MED Dosis in Mikrogramm pro Stunde wurde daher $\times 72 \text{ Stunden} \times \text{Anzahl Pflaster pro Packung} \times 112.5$ [Fentanyl Konversionsfaktor] / 1000 berechnet. Beispielsweise war die totale MED in mg für eine Packung mit 10 Pflastern à 12 Mikrogramm pro Stunde: $[12\text{mcg} \times 72\text{h} \times 10 \text{ Pflaster} \times 112.5]/1000 = 972\text{mg}$. Für Buprenorphinpflaster wurde die Wirkdauer von 96 Stunden angenommen: $\text{mcg/h gemäss Packung} \times 96 \text{ Stunden} \times \text{Anzahl Pflaster pro Packung} \times 91.67$ [Buprenorphin Konversionsfaktor]/1000.

Die Episodendauer einer Opioidbehandlung wurde kategorisiert in akut (<90 Tage), subakut (≥ 90 bis <120 Tage und <10 Bezüge), chronisch (≥ 90 Tage und ≥ 10 Bezüge oder ≥ 120 Tage aber <365 Tage) und sehr chronisch (≥ 365 Tage) (30). Die Bezugsdauer berechnete sich bei mehreren Bezügen aus den Anzahl Tagen

zwischen zwei Bezügen. Beim letzten Bezug wurde die Dauer der Einnahme anhand der letzten Tagesdosierung berechnet (Anzahl Tage = bezogene Gesamtdosis geteilt durch die Tagesdosis). Eine Episode dauerte vom Tag des Erstbezugs bis zum berechneten Einnahmeende des letzten Bezugs. Bei einem einmaligen Bezug wurde die definierte Tagesdosis der WHO zur Berechnung der Episodendauer verwendet (DDD, vergl. Endpunkte).

Tumorassoziierter Opioidgebrauch: In einer Subgruppenanalyse wurde untersucht, ob der Opioidverbrauch im Rahmen einer aktiven Tumorerkrankung oder für andere Ursachen erfolgte. Behandlungen im Rahmen von Tumorerkrankungen wurden identifiziert, indem in den Daten nach Abrechnungs-codes für Therapien von Tumorerkrankungen (Medikamente (ATC-Codes) oder Behandlungen (Tarmed-Positionen), **Tabelle 2**), die im Zeitrahmen von 3 Monaten vor bis 3 Monaten nach Beginn der Opioidtherapie, gesucht wurde. Episoden, bei denen keine entsprechende Therapie identifiziert wurde, wurden als nicht-tumorassoziert definiert.

Tabelle 2: Definition einer Tumorbehandlung

| Grundlage | Codes |
|---|--|
| ATC Kode für Behandlungen einer Tumorerkrankung | L01AA, L01AB, L01AC, L01AD, L01AG, L01AX, L01BA (except L01BA01), L01BB, L01BC, L01CA, L01CB, L01CC, L01CD, L01CX, L01DA, L01DB, L01DC, L01XA, L01XB, L01XC, L01XD, L01XE, L01XX, L01XY, L03AA, A04AA, L02BA, L02BB, L02BG (ausser L02BG02), L02BX |
| Tarmed Positionen | 32.01.01: Bestrahlung 32.0010: Konsultation für eine Bestrahlung 32.03 – 32.09 Radioonkologisch spezifische Positionen 32.0410 1. 32.0440 1 32.04 15.0590 Bronchoskopie mit Entfernung von endobronchialen Gewebe mit Argon Beamer 15.06 Stent Implantation während einer Bronchoskopie 19.039 Stent Implantation während einer Gastroskopie 19.084 Stent Implantation im Pankreas |

Co-Medikamente bei Opioideneinnahme: die gleichzeitige Einnahme (Co-Medikation) von anderen Medikamenten wurde auf Basis von Empfehlungen von Guidelines kategorisiert und analysiert (9):

- Medikamenten, die von Guidelines nicht empfohlen sind:
Benzodiazepine (N05BA) und Stimulantien (N06B).
- Medikamente, die von den Guidelines empfohlen werden (z.B. Behandlung von Nebenwirkungen von Opioiden): Medikamente gegen Obstipation (z.B., Sterculia, Lactulose, Magnesium Carbonat; A06A), Antiemetika (z.B., Ondansetron; A04A) und propulsive Medikamente (z.B., Metoclopramid, Domperidon; A03F).
- Empfohlene Schmerzmedikamente gemäss WHO Schmerzleiter.

Statistische Methode

Deskriptive Statistiken für kontinuierliche Parameter wurden als Median und Interquartilsabstand angegeben, oder mit Prozenten für kategorielle Parameter. Unterschiede in der mittleren Lage zwischen Gruppen wurden mittels Kruskal-Wallis Test, Fishers Exaktem Test (Vergleich von zwei Gruppen) oder Chi-Quadrat-Test (Vergleich von drei oder mehr Gruppen) untersucht. Die jährliche Zahl der vergüteten Medikamente und die kumulativen Dosen in Milligramm und die Behandlungstage wurden auf 100'000 Personen extrapoliert. Die Werte wurden nach Alter (Risikoausgleichs-Altersklassen: 0-18, 19-25, 26-30, [5-Jahres Strata bis 90 Jahre], >90 Jahre), Geschlecht und Kanton stratifiziert. Alle statistischen Analysen wurden mit der Statistik Software R durchgeführt (<https://www.r-project.org/>) (23).

Resultate

Beschreibung der analysierten Medikamentenbezüge

Insgesamt wurden 12'758'560 Medikamentenbezüge bei 952'261 Personen in den Jahren 2013 bis 2018 analysiert. Ausgeschlossen wurden 3'522 Personen, die für eine mögliche Substitutionsbehandlung qualifizierten. In **Tabelle 3** ist die Übersicht der analysierten Medikamentenbezüge für jede Substanzklasse zusammengefasst. Am meisten Bezüge erfolgten für NSAID (rund 3.8 Mio.), gefolgt von Paracetamol (2.96 Mio.), Metamizol (1.3 Mio.), Schlafmedikamente (1.5 Mio., davon 94% Benzodiazepine und Benzodiazepin ähnliche Substanzen) und schwache Opiode (1 Mio.). Insgesamt 884'000 Bezüge starker Opiode wurden eingeschlossen. Die Anzahl durchschnittliche Bezüge pro Person waren am höchsten für Schlafmedikamente (8.9), Gabapentin /Pregabalin (8.6), starke Opiode (7.3) und Migränemedikamente (7.1). Für alle Medikamentengruppen war der Anteil der Frauen grösser als der der Männer (zwischen 56 und 77%). Das mediane Alter war am höchsten bei starken Opioiden (68 Jahre), Gabapentine / Pregabalin (65 Jahre), Coxibe (63 Jahre) und Schlafmedikamente (62 Jahre). Die Mehrheit der Bezüge erfolgten von Personen, die in einem Deutschschweizer Kanton wohnten. Der Anteil an Metamizol Bezügen war am tiefsten in einem französischsprachigen (4%) und italienischsprachigen (3%) Kanton. Starke Opiode wurden ebenfalls mehrheitlich in der Deutschschweiz abgegeben (83.5%), in 13% in der Westschweiz und in 3.5% in der Italienisch sprachigen Schweiz.

Tabelle 3: Übersicht aller analysierten Medikamentenbezüge zwischen 2013 und 2018

| | NSAID | Coxibe | Paracetamol | Metamizol | Migräne | Gabapentin / Pregabalin | Opioide schwach | Opioide stark | Muskelrelaxantien | Schlafmittel |
|-------------------|------------------------------|---------------|----------------|----------------|--------------|-------------------------|-----------------|---------------|-------------------|--------------|
| | Anzahl (%) oder Median [IQR] | | | | | | | | | |
| Bezüge total | 3'769'570 | 225'621 | 2'961'356 | 1'293'029 | 242'640 | 471'142 | 1'005'055 | 884'895 | 371'868 | 1'533'384 |
| Personen: n | 785'413 | 67'945 | 654'599 | 334'609 | 34'226 | 55'842 | 215'769 | 120'764 | 163'191 | 181'577 |
| Bezüge pro Person | 4.8 | 3.3 | 4.5 | 3.9 | 7.1 | 8.6 | 4.7 | 7.3 | 2.3 | 8.9 |
| Female | 441'275 (56) | 44'546 (65.6) | 380'701 (58) | 193'657 (58) | 26'604 (78) | 34'166 (61) | 125'530 (58) | 71'773 (59) | 94'207 (58) | 109'824 (61) |
| Alter | 48 [33; 65] | 63 [50; 75] | 52 [34; 70] | 57 [39, 73] | 43 [31, 53] | 65 [51, 77] | 58 [42, 73] | 68 [52, 81] | 49 [37, 63] | 62 [47, 75] |
| Deutschweiz§ | 585'830 (75) | 48'032 (71) | 461'747 (71) | 298'435 (89) | 25'385 (74) | 38'824 (70) | 145'745 (68) | 99'939 (83) | 113'182 (69) | 126'412 (70) |
| Westschweiz§ | 148'573 (19) | 12'403 (18) | 145'461 (22) | 21'987 (7) | 7'004 (21) | 11'990 (22) | 55'081 (26) | 16'243 (14) | 37'770 (23) | 41'169 (23) |
| Tessin§ | 51'010 (7) | 7'510 (11) | 47'391 (7) | 14'187 (4) | 1'837 (5) | 5'028 (9) | 14'943 (7) | 4'582 (4) | 12'239 (8) | 13'996 (8) |
| Deutschweiz# | 2'819'832 (75) | 160'117 (71) | 1'947'356 (66) | 1'193'970 (92) | 177'720 (73) | 326'559 (69) | 687'054 (68) | 738'515 (84) | 257'825 (69) | 932'958 (61) |
| Westschweiz# | 682'466 (18) | 41'848 (19) | 786'402 (27) | 54'993 (4) | 50'037 (21) | 101'437 (22) | 243'887 (24) | 115'057 (13) | 86'659 (23) | 456'499 (30) |
| Tessin# | 267'272 (7) | 23'656 (11) | 227'598 (8) | 44'066 (3) | 14'883 (6) | 43'146 (9) | 74'114 (7) | 31'323 (4) | 27'384 (7) | 143'927 (9) |

§Anzahl Personen in einem Wohnkanton einer Sprachregion

#Anzahl Bezüge in einem Wohnkanton einer Sprachregion

Entwicklung des Medikamentengebrauchs zwischen 2013 und 2018

Wurden die Medikamentenbezüge auf die Schweizer Bevölkerung hochgerechnet und nach Geschlecht und Alter korrigiert, ergab sich zwischen 2013 und 2018 folgendes Bild (**Tabelle 4**): Eine deutliche Zunahme zu verzeichnen war bei Metamizol (+51% Bezüge, +81% Behandlungstage und +81% Dosis in mg pro 100'000 Personen) und Gabapentin / Pregabalin (+46% Bezüge, +37% Behandlungstage). Ebenfalls zugenommen haben die Bezüge von starken Opioiden (+42% Bezüge, +14% Behandlungstage und +11% Dosis in MED). In einem geringeren Ausmass zugenommen haben der Verbrauch von Paracetamol (+4% Bezüge, +3% Behandlungstage und +3% Dosis in mg), Muskelrelaxantien (+11% Bezüge, +1% Behandlungstage) und Migränemedikamenten (+6% Bezüge, +11% Behandlungstage). Ein leichter Rückgang bei den Bezügen konnte bei Coxiben (-4%), NSAID (-2%), und schwachen Opioiden (-10%) beobachtet werden. Bei Schlafmedikamenten (Hypnotika) zeigte sich ein Rückgang (-9% Bezüge, -17% Behandlungstage). Bei den Schlafmedikamenten wurden in erster Linie Benzodiazepinen oder benzodiazepinähnlicher Medikamente verwendet, wobei der Anteil leicht von 94.2% auf 91.9% der Bezüge / 100'000 Personen abnahm.

**Tabelle 4: Entwicklung der alters- und geschlechtskorrigierten
Medikamentenbezüge zwischen 2013 und 2018 in der Schweizer Bevölkerung**

| Pro 100'000 Personen | | 2013 | 2018 | 2018 - 2013 Absolut | 2018 - 2013 In % |
|-------------------------|--------------------|-----------|-----------|---------------------------|---------------------|
| Paracetamol | Anzahl Bezüge | 41'086 | 42'898 | 1'812 | 4.4% |
| | Behandlungstage | 648'681 | 668'091 | 19'410 | 3.0% |
| | Dosis in 1000 mg* | 1'946'045 | 2'004'276 | 58'231 | 3.0% |
| Metamizol | Anzahl Bezüge | 13'487 | 20'326 | 6'839 | 50.7% |
| | Behandlungstage | 75'954 | 137'321 | 61'367 | 80.8% |
| | Dosis 1000 mg* | 227'863 | 411'963 | 184'100 | 80.8% |
| Coxibe | Anzahl Bezüge | 3'063 | 2'951 | -112 | -3.7% |
| | Behandlungstage | 160'962 | 149'964 | -10'998 | -6.8% |
| NSAIDs | Anzahl Bezüge | 54'410 | 53'104 | -1'306 | -2.4% |
| | Behandlungstage | 1'053'631 | 1'020'336 | -33'295 | -3.2% |
| Migräne Medikamente | Anzahl Bezüge | 3'597 | 3'812 | 215 | 6.0% |
| | Behandlungstage | 56'858 | 63'191 | 6'333 | 11.1% |
| Gabapentin / Pregabalin | Anzahl Bezüge | 5'265 | 7'691 | 2'426 | 46.1% |
| | Behandlungstage | 119'534 | 163'781 | 44'247 | 37.0% |
| Schwache Opioide | Anzahl Bezüge | 14'578 | 13'147 | -1'431 | -9.8% |
| | Behandlungstage | 149'345 | 136'268 | -13'077 | -8.8% |
| | Dosis MED 1000 mg* | 7'685.2 | 8'026.6 | 341 | 4.4% |
| Starke Opioide | Anzahl Bezüge | 9'249 | 13'149 | 3'900 | 42.2% |
| | Behandlungstage | 167'077 | 189'940 | 22'863 | 13.7% |
| | Dosis MED 1000 mg* | 19'490.1 | 21'681.0 | 2'191 | 11.2% |
| Muskelrelaxantien | Anzahl Bezüge | 5'308 | 5'878 | 570 | 10.7% |
| | Behandlungstage | 103'063 | 104'087 | 1'024 | 1.0% |
| Schlafmittel | Anzahl Bezüge | 22'323 | 20'217 | -2'106 | -9.4% |
| | Behandlungstage | 721'491 | 597'223 | -124'268 | -17.2% |

*Totale Dosis pro Jahr

Während bei schwachen Opioiden die Bezüge (-10%) und Behandlungstage (-9%) zurück gingen, nahm die Gesamtdosis in Morphinäquivalenten um +4% zu, was auf die vermehrte Verschreibung von Tapentadol in höheren Dosierungen zurückzuführen ist (**Tabelle 5**). Der Verbrauch von Tramadol (Bezüge -15%) und Codein (Bezüge -11%) gingen deutlich zurück. Die Bezüge bei den starken Opioiden nahmen insbesondere für Oxycodon (+92%), Hydromorphon (+87%) und Morphin (+39%) deutlich zu. Im Jahre 2016 wurde Oxycodon am häufigsten bezogen.

Entwicklung des Medikamentengebrauchs über die Zeit

Der Verbrauch von Gabapentin / Pregabalin, Metamizol und starken Opioiden nahm über die Zeit kontinuierlich zu (**Abbildung 1 A-C**). Die Zunahme war in den meisten Kantonen zu beobachten.

Tabelle 5: Entwicklung des alters-, geschlechts- und kantonskorrigierten Verbrauchs von starken und schwachen Opioiden zwischen 2013 und 2018 in der Schweiz

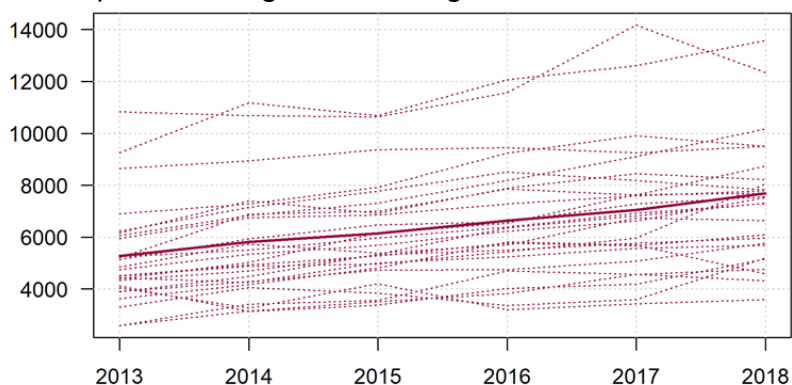
| | Pro 100'000 Personen | 2013 | 2018 | 2018 - 2013 Absolut | 2018 - 2013 In % |
|-------------------------|-----------------------|---------|---------|------------------------|---------------------|
| Schwache Opioide | | | | | |
| Tramadol | Anzahl Bezüge | 11'355 | 9'701 | -1'654 | -14.6% |
| | Behandlungstage | 109'561 | 93'121 | -16'440 | -15.0% |
| | Dosis in MED 1000 mg* | 6'573.2 | 5'587.3 | -986 | -15.0% |
| Tapentadol | Anzahl Bezüge | 277 | 911 | 634 | 228.9% |
| | Behandlungstage | 2'599 | 11'637 | 9'038 | 347.7% |
| | Dosis in MED 1000 mg* | 415.8 | 1'862.0 | 1'446 | 347.8% |
| Codein | Anzahl Bezüge | 2'952 | 2'640 | -312 | -10.6% |
| | Behandlungstage | 31'922 | 28'414 | -3'508 | -11.0% |
| | Dosis in MED 1000 mg* | 574.6 | 511.4 | -63 | -11.0% |
| Starke Opioide | | | | | |
| Fentanyl | Anzahl Bezüge | 2'823 | 3'084 | 261 | 9.2% |
| | Behandlungstage | 58'317 | 53'980 | -4'337 | -7.4% |
| | Dosis in MED 1000 mg* | 7'743.0 | 7'178.7 | -564 | -7.3% |
| Morphin | Anzahl Bezüge | 1'911 | 2'653 | 742 | 38.8% |
| | Behandlungstage | 34'153 | 44'356 | 10'203 | 29.9% |
| | Dosis in MED 1000 mg* | 3'231.7 | 4'161.0 | 929 | 28.8% |
| Buprenorphin | Anzahl Bezüge | 376 | 448 | 72 | 19.1% |
| | Behandlungstage | 11'175 | 11'548 | 373 | 3.3% |
| | Dosis in MED 1000 mg* | 1'362.3 | 1'338.1 | -24 | -1.8% |
| Methadon | Anzahl Bezüge | 230 | 289 | 59 | 25.7% |
| | Behandlungstage | 12'674 | 11'425 | -1'249 | -9.9% |
| | Dosis in MED 1000 mg* | 1'495.3 | 1'358.8 | -136 | -9.1% |
| Oxycodon | Anzahl Bezüge | 3'291 | 6'319 | 3'028 | 92.0% |
| | Behandlungstage | 44'664 | 61'022 | 16'358 | 36.6% |
| | Dosis in MED 1000 mg* | 5'024.7 | 6'864.9 | 1'840 | 36.6% |
| Hydromorphon | Anzahl Bezüge | 191 | 358 | 167 | 87.4% |
| | Behandlungstage | 4'778 | 7'280 | 2'502 | 52.4% |
| | Dosis in MED 1000 mg* | 475.5 | 726.8 | 251 | 52.8% |
| Pethidin | Anzahl Bezüge | 664 | 460 | -204 | -30.7% |
| | Behandlungstage | 867 | 325 | -542 | -62.5% |
| | Dosis in MED 1000 mg* | 138.6 | 52.0 | -87 | -62.5% |

Der Anteil Vergütungen für an Nicomorphin und Nalbuphin war minimal

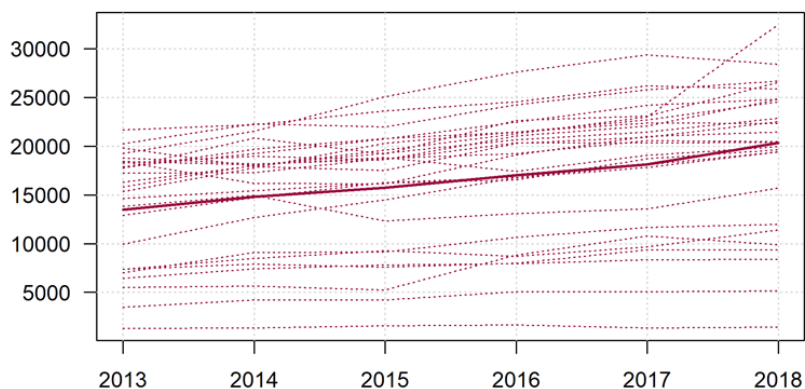
*Totale Dosis pro Jahr

Abbildung 1: Medikamente mit zunehmendem Verbrauch

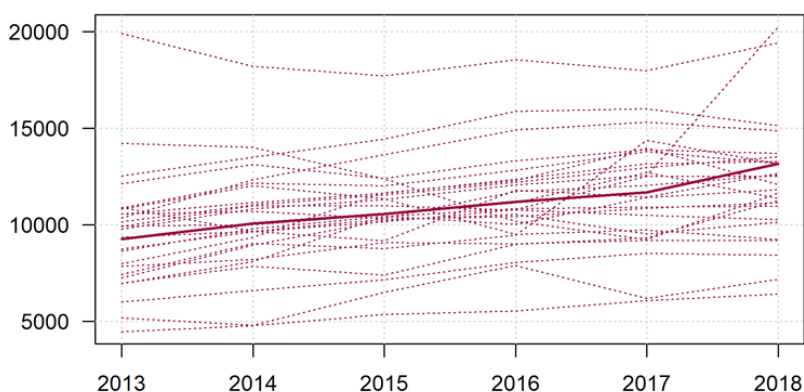
A: Gabapentin / Pregabalin Bezüge / 100'000 Personen



B: Metamizol Bezüge / 100'000 Personen



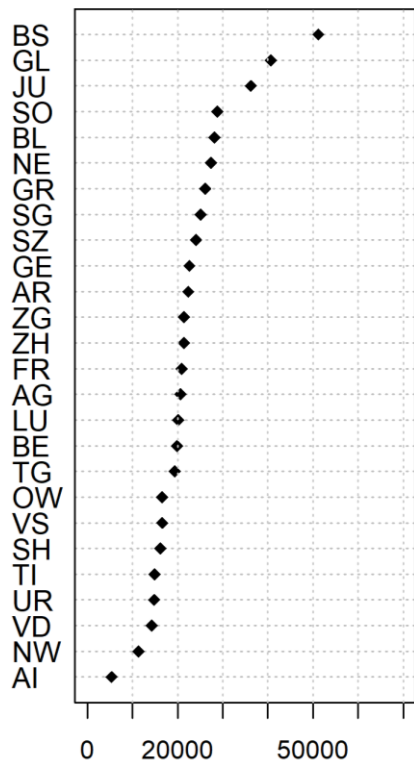
C: Starke Opiode Bezüge / 100'000 Personen



Angaben in alters-, geschlechts- und kantonskontrollierten Bezüge pro 100'000 Personen; Ausgezogene Linie: Mittelwert pro 100'000 Personen; gestrichelte Linien: Werte für einzelne Kantone

Die Zahl der alters-, geschlechts- und kantonskorrigierten Bezüge für starke Opioiden im Jahr 2018 (**Abbildung 2**) waren am höchsten in den Kantonen Base Stadt (BS), Glarus (GL), Jura (JU) und Solothurn (SO). Die tiefste Zahl der Bezüge wurde in den Kantonen Appenzell Innerrodern (AI), Nidwalden (NW), Waadt (VD) und Uri (UR) beobachtet.

Abbildung 2: Kantonale Bezüge von starken Opioiden im Jahr 2018

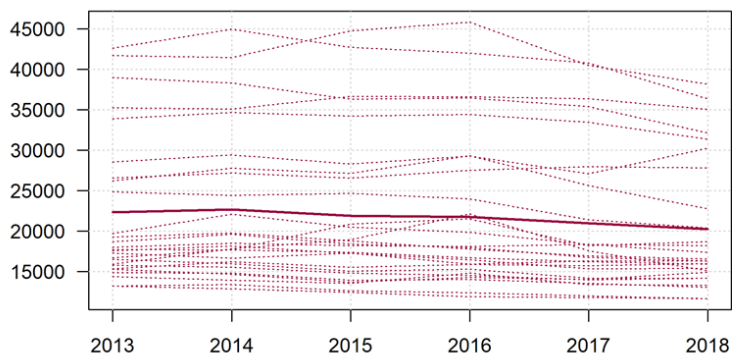


Angaben in alters-, geschlechts- und kantonskontrollierten Bezüge pro 100'000 Personen

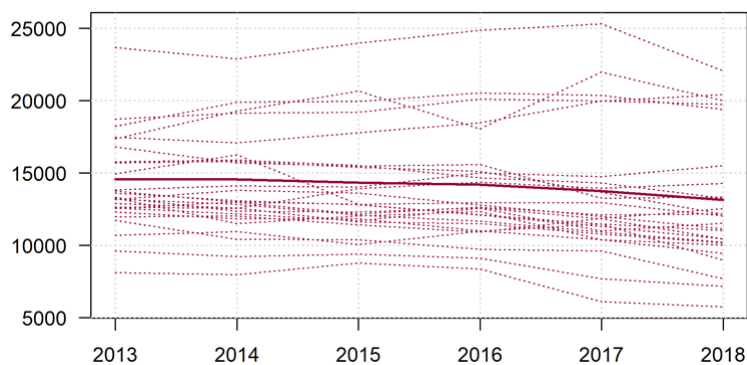
Der Verbrauch an Schlafmitteln und schwachen Opioiden nahm zwischen 2013 und 2018 kontinuierlich ab (**Abbildung 3 A-B**). Der Verbrauch von NSAID nahm bis 2016 leicht zu und dann deutlich ab (**Abbildung 3 C**).

Abbildung 3: Medikamente mit abnehmendem Verbrauch

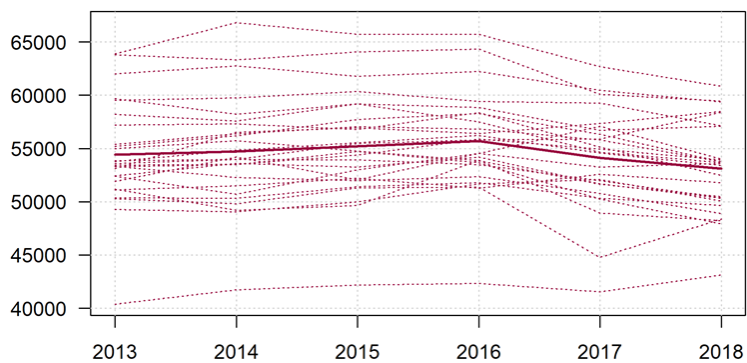
A: Schlafmedikamenten Bezüge pro 100'000 Personen



B: Schwache Opioid Bezüge pro 100'000 Personen



C: Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAIDs) Bezüge pro 100'000 Personen



Angaben in alters-, geschlechts- und kantonskontrollierten Bezüge pro 100'000 Personen: Ausgezogene Linie: Mittelwert pro 100'000 Personen; gestrichelte Linien: Werte für einzelne Kantone

Nicht-tumorassoziierter Opioidgebrauch in der Schweiz

Bei den 418'625 Opioidbezügen wurde genauer untersucht, ob diese im Zusammenhang mit einer aktiven Tumorerkrankung standen. Für alle Opiode (starke und schwache) konnten nur 7.6% in Zusammenhang mit einer aktiven Tumorerkrankung gebracht werden (**Tabelle 6**). In 92.4% fand sich keine tumorassoziierte Behandlung. Schwache Opiode alleine wurden in 5.7% bei einer aktiven Tumorerkrankung verwendet und meist bei nicht-tumorassoziiert Schmerzen verwendet (94.3%). Bei 85.8% der Bezüge von starken Opioiden fand sich keine aktive Tumorbehandlung. Bei Behandlungsepisoden mit zwei oder mehr Bezügen von Opioiden und mindestens einem starken Opioid, fand sich in 82.6% keine aktive Tumorbehandlung.

Der grösste Anteil der Opioidbezüge war für eine akute Behandlungsdauer (80% < 90 Tage). Akute Verschreibungen wurden vor allem bei schwachen Opioiden beobachtet. Wurden starke Opiode verschrieben, nahm der Anteil der chronischen und sehr chronischen Verwendung bei tumorassoziierten (36.1%) und nicht-tumorassoziierten Verwendungen (25.4%) zu.

Table 6: Analyse von tumor- und nicht-tumorassoziierten Verwendungen von Opioiden für alle Opioidbezüge zwischen Januar 2013 und Dezember 2018

| | Total | Tumorassoziiert | | Nicht tumorassoziiert | | p-Wert |
|-----------------------|----------------------|-----------------|---------------|-----------------------|----------------|--------|
| | | Schwache§ | Starke# | Schwache§ | Starke# | |
| | N (%) / median [IQR] | | | | | |
| Anzahl Bezüge | 418'625 (100) | 10'899 (2.6) | 20'862 (5.0) | 260'814 (62.3) | 126'050 (30.1) | |
| Schwache Opioide | 311'339 (74.4) | 10'899 (3.5) | 6'884 (2.2) | 260'814 (83.8) | 32'742 (10.5) | <0.001 |
| Starke Opioide | 146'912 (35.1) | - | 20'862 (14.2) | - | 126'050 (85.8) | <0.001 |
| Anteil ≥2 Bezüge\$ | 80'661 (19.3) | - | 14'028 (17.4) | - | 66'633 (82.6) | |
| Alter | 62 [47, 76] | 66 [51, 76] | 66 [52, 76] | 58 [44, 73] | 69 [53, 81] | <0.001 |
| Anteil Männer | 40.3% | 35.4% | 40.9% | 40.9% | 39.5% | <0.001 |
| Episodendauer Tage | 8 [4, 51] | 9 [5, 57] | 45.0 [3, 213] | 6 [5, 21] | 9 [2, 121] | <0.001 |
| Dauer der Episoder | | | | | | <0.001 |
| Akut | 335'503 (80.1) | 8'663 (79.5) | 12'484 (59.8) | 224'375 (86.0) | 89'981 (71.4) | |
| Subakut | 11'251 (2.7) | 333 (3.1) | 838 (4.0) | 6'045 (2.3) | 4'035 (3.2) | |
| Chronisch | 39'423 (9.4) | 1'090 (10.0) | 3'943 (18.9) | 19'403 (7.4) | 14'987 (11.9) | |
| Sehr chronisch | 32'448 (7.8) | 813 (7.5) | 3'597 (17.2) | 10'991 (4.2) | 17'047 (13.5) | |

§Bezüge von nur schwachen Opioiden

#Bezüge mit mindestens einem starken Opioid

\$Anteil mit mindestens zwei Bezügen und davon mindestens ein Bezug eines starken Opioids

TEpisodendauer akut <90 Tage; subakut ≥90 bis <120 Tage und <10 Bezüge; chronisch ≥90 Tage und ≥10 Bezüge oder ≥120 Tage aber <365 Tage; sehr chronisch ≥365 Tage

Gebrauch von anderen Medikamenten

Antiemetika und Laxativa, die bei der Verschreibung v.a. starker Opioide empfohlen sind, wurden bei der Mehrheit der tumorassoziierten Verwendungen eingesetzt, während dies bei weniger als 50% der nicht-tumorassoziierten Verwendungen beobachtet wurde (**Tabelle 7**). Gleichzeitig mit starken Opioiden wurden Schlafmittel (Benzodiazepine) in 29.5% (tumorassoziierter Gebrauch) und 17.1% (nicht-tumorassoziierter Gebrauch) verschrieben. Der Anteil an Personen mit Schlafmittelbezügen nahm bei zwei oder mehr Bezügen von mindestens einem starken Opioid (tumorassoziiert 40%, nicht-tumorassoziiert 28%) zu. Stimulantien wurden sehr selten verschrieben.

Die Kombination von Opioiden mit nicht-opioidhaltigen Medikamenten wurde häufig beobachtet. Der gleichzeitige Gebrauch zum Beispiel von Paracetamol lag bei starkem Opioidgebrauch bei 60.8% (tumorassoziierter Gebrauch) und 42.4% (nicht-tumorassoziierter Gebrauch).

Tabelle 7: Gleichzeitige Verschreibung anderer Medikamente

| | Total | Tumor | | Nicht tumorassoziiert | | p-Wert |
|-------------------|---------|-----------|---------|-----------------------|---------|--------|
| | | Schwache§ | Starke# | Schwache§ | Starke# | |
| Anzahl Bezüge | 418'625 | 10'899 | 20'862 | 260'814 | 126'050 | |
| Antiemetika | 24.3% | 37.9% | 76.8% | 10.7% | 42.6% | <0.001 |
| Propulsiva | 11.9% | 15.6% | 42.2% | 6.1% | 18.6% | <0.001 |
| Antispasmodika | 0.2% | 0.2% | 0.3% | 0.2% | 0.2% | <0.001 |
| Laxativa | 18.2% | 17.3% | 46.6% | 8.0% | 34.6% | <0.001 |
| Benzodiazepine | 12.5% | 14.2% | 29.5% | 8.8% | 17.1% | <0.001 |
| Stimulantien | 0.3% | 0.2% | 0.6% | 0.2% | 0.3% | <0.001 |
| Paracetamol | 37.0% | 45.8% | 60.8% | 32.1% | 42.4% | <0.001 |
| Metamizol | 23.4% | 24.1% | 51.4% | 16.3% | 33.4% | <0.001 |
| NSAID | 43.1% | 43.3% | 43.8% | 47.9% | 33.0% | <0.001 |
| Muskelrelaxantien | 11.1% | 12.3% | 15.8% | 11.5% | 9.4% | <0.001 |

§Bezüge von nur schwachen Opioiden

#Bezüge mit mindestens einem starken Opioid

Diskussion

Die Analyse des Gebrauchs von Schmerzmedikamenten zeigte in den Jahren 2013 bis 2018 eine unterschiedliche Entwicklung der verschiedenen Substanzklassen. Während der Verbrauch von NSAID, Coxiben und schwachen Opioiden stabil oder wenig rückläufig war, zeigte sich ein deutlicher Anstieg im Gebrauch von Metamizol und Gabapentin / Pregabalin. Ebenfalls weiter zugenommen hat der Gebrauch von starken Opioiden, wobei der Anstieg von 42% der Bezüge und 14% der Behandlungstage zwischen 2013 und 2018 im Vergleich zur Studie der Jahre 2006 bis 2013 tiefer lag (Bezüge +121%, Behandlungstage +117%) (18). In den USA war zwischen 2006 und 2018 ein Rückgang des Gebrauchs von starken Opioiden zu verzeichnen (24). Entgegen unseren Resultaten fand eine Studie in einer Schweizer Notfallstation eines Universitätsspitals zwischen 2013 und 2017 keine Zunahme der Verschreibungen von Opioiden und keine Zunahme an Personen, die Opioide einnahmen (25). Möglicherweise ist dies darauf zurück zu führen, dass in der Studie nicht zwischen starken und schwachen Opioiden unterschieden wurde und es sich um ein anderes Patientenkollektiv handelte.

Die aktuelle Studie zeigt insgesamt einen Rückgang im Verbrauch von Schlafmitteln. Der Rückgang ist vergleichbar mit einem Rückgang, wie er in Nordamerika beobachtet wurde (26). Dieser Befund zeigt, dass Initiativen (z.B. Smarter Medicine (27)) um Benzodiazepine zurückhaltender zu verschreiben, eine Wirkung zeigen. Verschiedene Initiativen haben zu einer Reduktion von Benzodiazepin Gebrauch im Spital gezeigt (28). Dieser Effekt scheint sich auch in den Grundversorgerpraxen fortzusetzen.

Bisher war es unklar, ob starke Opiode in erster Linie bei tumorassoziierten Schmerzen eingesetzt würden. Die vorliegende Analyse bestätigt, dass starke Opiode in erster Linie nicht in Zusammenhang mit einer Tumortherapie Verwendung fanden. In mehr als 80% fand sich keine aktive Tumorbehandlung. Die Verschreibungsindikation (z.B. Schmerztherapien bei Unfällen/Operationen, palliative Situationen) kann in der vorliegenden Studie nicht weiter differenziert werden und sollte in weiteren Studien analysiert werden. Der beobachtete Anstieg von Metamizol (+51% Bezüge pro 100'000 Personen) und Gabapentin / Pregabalin (+46% Bezüge) weist auf den Bedarf an effektiven Schmerztherapien und ein Ausweichen auf nicht-opioidhaltige Substanzen hin. Interessant dabei ist, dass der Gebrauch an Coxiben und NSAID rückläufig war. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass diese Medikamente bei älteren Menschen häufig aufgrund der Nebenwirkungen wesentlich zurückhaltender eingesetzt werden können. Interessant war zudem eine deutliche Zunahme von Tapentadol bei den schwachen Opioiden (+229% Bezüge pro 100'000 Personen). Tapentadol war 2012 neu in die Spezialitätenliste aufgenommen worden und wird als nebenwirkungsärmere Alternative zu anderen Opioiden beworben.

Limitationen

In der vorliegenden Studie wurden nur Medikamente, die auch von der Versicherung vergütet wurden, untersucht. Medikamente, die von den Personen selber bezahlt wurden, sind nicht enthalten. Der Verbrauch von Substanzen, die frei erhältlich sind (z.B. Paracetamol, NSAID) kann dadurch unterschätzt werden. Regionale Unterschiede können teilweise durch eine zu geringe Versicherungsabdeckung beeinflusst sein (z.B. Kantone Jura / Glarus) und sollten daher mit Vorsicht interpretiert werden. Ein weiterer Punkt, der in der Interpretation der Studienresultate berücksichtigt werden muss, ist, dass die Studie keine Aussage

über die klinische Indikation der Medikamentenverschreibung und die Schmerzstärke von Personen machen kann. Insbesondere kann nicht zwischen dem Gebrauch von Opioiden bei palliativen Situation oder zur Schmerztherapie unterschieden werden. Offizielle Substitutionsprogramme wurden mit unserem Algorithmus der Datenabfrage ausgeschlossen. Die Abgrenzung zwischen Opioidsubstitution und Schmerztherapie ist in der klinischen Praxis häufig aber nicht eindeutig und Substitutionen, die nicht registriert sind wurden in der aktuellen Studie möglicherweise nicht vollständig erfasst.

Bedeutung für die Forschung

Die Bedeutung der Zunahme im Gebrauch von starken Opioiden im Hinblick auf eine mögliche iatrogene Suchtentwicklung müsste in weiteren Studien untersucht werden. Die aktuelle Studie kann dazu keine Antworten liefern, da Informationen zur Indikation der Verschreibung fehlen. Weiter sollte untersucht werden, ob die Zunahme in der Verschreibung von Gabapentin / Pregabalin und Metamizol zu unerwünschten Nebeneffekten führen.

Schlussfolgerung

Während der Verbrauch von nicht-opioidhaltigen Medikamenten stabil oder rückläufig war, nahm der Verbrauch an starken Opioiden zwischen 2013 und 2018 weiter zu. Ebenfalls deutlich zugenommen hat der Gebrauch von Gabapentinen/Pragabalin sowie Metamizol. Schlafmedikamente wurden weniger häufig verwendet. Die Hintergründe und die Konsequenzen der weiteren Zunahme der Verschreibung von starken Opioiden, Metamizol und Gabapentinen/Pragabalin ist unklar und sollte in weiteren Studien untersucht werden. Insbesondere ist es unklar, inwiefern die Zunahme in der Verschreibung von starken Opioiden zu einer iatrogenen Opioidabhängigkeit führt.

Referenzen

1. WHO Expert Committee on Cancer Pain Relief and Active Supportive Care. Cancer pain relief and palliative care: report of a WHO expert committee 1990; ([meeting held in Geneva from 3 to 10 July 1989]):[84 p.].
2. World Health Organization. Traitement de la douleur cancéreuse: complétée par une analyse des problèmes liés à la mise à disposition des opioïdes 1997:[57-68 pp.]. Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/41973>.
3. Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Balog C, Benyamin R, Boswell M, et al. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part I--evidence assessment. Pain physician. 2012;15(3 Suppl):S1-65.
4. Furlan A, Sandoval J, Mailis Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2006;174(11):1589-94.
5. Friedman BW, Dym AA, Davitt M, Holden L, Solorzano C, Esses D, et al. Naproxen With Cyclobenzaprine, Oxycodone/Acetaminophen, or Placebo for Treating Acute Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial. Jama. 2015;314(15):1572-80.
6. Eriksen J, Sjogren P, Bruera E, Ekholm O, Rasmussen NK. Critical issues on opioids in chronic non-cancer pain: an epidemiological study. Pain. 2006;125(1-2):172-9.
7. Hojsted J, Kurita GP, Kendall S, Lundorff L, de Mattos Pimenta CA, Sjogren P. Non-Analgesic Effects Of Opioids: The Cognitive Effects of Opioids in Chronic Pain of Malignant and Non-Malignant Origin. An Update. Curr Pharm Des. 2012.
8. Manchikanti L, Kaye AM, Knezevic NN, McAnally H, Slavin K, Trescot AM, et al. Responsible, Safe, and Effective Prescription of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines. Pain Physician. 2017;20(2s):S3-s92.
9. Nuckols TK, Anderson L, Popescu I, Diamant AL, Doyle B, Di Capua P, et al. Opioid prescribing: a systematic review and critical appraisal of guidelines for chronic pain. Ann Intern Med. 2014;160(1):38-47.

10. O'Brien T, Christrup LL, Drewes AM, Fallon MT, Kress HG, McQuay HJ, et al. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. *Eur J Pain*. 2017;21(1):3-19.
11. Manchikanti L, Helm S, Fellows B, Janata J, Pampati V, Grider J, et al. Opioid epidemic in the United States. *Pain physician*. 2012;15(3 Suppl):ES9-E38.
12. UNODC. The non-medical use of prescription drugs, policy direction issues - Policy direction issues Vienna: UNODC United nations office on Drugs and Crime; 2011. Available from: http://www.unodc.org/docs/youthnet/Final_Prescription_Drugs_Paper.pdf.
13. Manchikanti L, Atluri S, Hansen H, Benyamin RM, Falco FJ, Helm li S, et al. Opioids in chronic noncancer pain: have we reached a boiling point yet? *Pain physician*. 2014;17(1):E1-10.
14. Pain & Policy Studies Group (PPSG). Opioid Consumption Data Madison, WI 53706: Pain & Policy Studies Group (PPSG); [cited 2012 November 27]. Available from: <http://www.painpolicy.wisc.edu/opioid-consumption-data>.
15. Hider-Mlynarz K, Cavalie P, Maison P. Trends in analgesic consumption in France over the last 10 years and comparison of patterns across Europe. *British journal of clinical pharmacology*. 2018;84(6):1324-34.
16. Ruchat D, Suter MR, Rodondi P, Berna C. Consommation d'opioïdes entre 1985 et 2015 : chiffres suisses et mise en perspective internationale. *Rev Med Suisse* 2018;14:1262 - 6.
17. Bosetti C, Santucci C, Radrezza S, Erthal J, Berterame S, Corli O. Trends in the consumption of opioids for the treatment of severe pain in Europe, 1990-2016. *Eur J Pain*. 2018.
18. Wertli MM, Reich O, Signorell A, Burgstaller JM, Steurer J, Held U. Changes over time in prescription practices of pain medications in Switzerland between 2006 and 2013: an analysis of insurance claims. *BMC Health Serv Res*. 2017;17(1):167.
19. Wertli MM, Held U, Signorell A, Steurer J, Blozik E, Burgstaller JM. Opioid prescription in Switzerland: appropriate co-medication use in cancer and non-cancer pain. *Pain physician*. 2019;accepted for publication.
20. Jede zweite Person nimmt in der Schweiz wöchentlich Medikamente zu sich [press release]. Neuchâtel: Bundesamt für Statistik (BfS)2019.
21. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013 Oslo, Norway2013 [cited 2013 April 1].

16:[Available from:

http://www.whooc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf.

22. Korff MV, Saunders K, Thomas Ray G, Boudreau D, Campbell C, Merrill J, et al. De facto long-term opioid therapy for noncancer pain. *The Clinical journal of pain*. 2008;24(6):521-7.

23. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Core Team,; 2020 [cited 2020. Available from: <http://www.R-project.org/>.

24. Jannace KC, Giordano NA, Thelus R, Mukherjee DV, Tilley ML, Highland KB. A Time-series Analysis of the Association Between Occupational Health Policies and Opioid Prescription Patterns in United States Active Duty Military Service Members from 2006 to 2018. *Journal of occupational and environmental medicine*. 2020.

25. Gaertner K, Wildbolz S, Speidel V, Exadaktylos AK, Hautz WE, Müller M. Prevalence and practice of opioid prescription at a Swiss emergency department: 2013-2017. *Swiss medical weekly*. 2020;150:w20202.

26. Brett J, Maust DT, Bouck Z, Ignacio RV, Mecredy G, Kerr EA, et al. Benzodiazepine Use in Older Adults in the United States, Ontario, and Australia from 2010 to 2016. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2018;66(6):1180-5.

27. Schweizerische Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin S. Top-5-Liste im stationären Bereich 2016. Available from: <https://www.smartermedicine.ch/de/top-5-listen/stationaere-allgemeine-innere-medizin.html>.

28. Del Giorno R, Greco A, Zasa A, Clivio L, Pironi M, Ceschi A, et al. Combining prescription monitoring, benchmarking, and educational interventions to reduce benzodiazepine prescriptions among internal medicine inpatients; a multicenter before and after study in a network of Swiss Public Hospitals. *Postgraduate medicine*. 2018;130(7):627-36.