

Usage abusif des opiacés et dépendance : conséquences en anesthésie-réanimation

Hakim Khiter¹ ; Valeria Martinez¹

¹Service d'anesthésie, Hôpital Raymond Poincaré, Garches, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, F-92380 France

¹INSERM, U-987, Hôpital Ambroise Paré, Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur, F-92100 France; Université Versailles Saint-Quentin, F-78035 France.

Auteur responsable de la correspondance :

Pr Valeria Martinez

valeria.martinez.aphp@gmail.com

Conflits d'intérêts

Valeria Martinez : Grunenthal, Aspen, Mylan

Hakim Khiter : aucun conflit d'intérêt

Points essentiels

- La notion de mésusage d'un médicament antalgique opioïde correspond à tout usage en dehors des conditions fixées par l'AMM.
- L'addiction est une maladie définie par le DSM-5 de l'American Psychiatric Association.
- La tolérance correspond à une perte progressive d'effet, d'où la nécessité d'augmenter les doses pour conserver les mêmes effets.
- Environ 1 patient sur 4 est sous opioïdes en préopératoire.
- L'usage du tabac, la consommation de drogues illicites, l'intensité de la douleur, la dépression, ainsi qu'une plus grande insatisfaction à l'égard de la vie est associée à la consommation d'opioïdes en préopératoire.
- Les patients sous opioïdes en préopératoire sont plus vulnérables à la douleur. Ils ont des résultats chirurgicaux plus médiocres et un taux de complications plus important.
- Les patients à plus haut risque sont ceux qui consomment plus de 120 mg de morphine par jour depuis plus de 3 mois.
- La toxicomanie aux opioïdes en préopératoire est le facteur prédictif le plus puissant de l'overdose aux opioïdes en postopératoire.
- Il est important de détecter ces patients dès la consultation d'anesthésie et de définir leur profil de consommation (durée, posologie) et clinique (douleur équilibrée ou non).
- La stratégie périopératoire doit être individualisée. Elle nécessite la mise en place d'un suivi et d'un lien avec la médecine de ville.

1. Introduction

Selon le rapport de l'Agence nationale de sécurité du médicament, la consommation des antalgiques opioïdes a augmenté en France sur les dix dernières années. Cette augmentation s'inscrit dans la politique d'amélioration de la prise en charge de la douleur, notamment des plans ministériels de lutte contre la douleur ayant été mis en place depuis 1998. Entre 2006 et 2017, la prescription d'opioïdes forts a augmenté d'environ 150%. La situation n'est pas comparable avec celle observée aux Etats-Unis et au Canada, mais elle est sous haute surveillance. L'Amérique du Nord est frappée d'une crise de santé publique sans précédent appelée crise des opioïdes, et il a été observé que le temps périopératoire est une période clé à haut risque dans l'introduction d'opioïdes au long cours. Plusieurs cohortes de grandes envergures en Amérique, mais également en France, ont rapporté que l'introduction d'opioïdes en postopératoire chez des patients naïfs aux opioïdes était associée à leur poursuite 3 mois après l'intervention chez à 3 à 5 % d'entre eux [1-3]. De façon parallèle, de plus en plus de patients sont sous opioïdes en préopératoire. Cette situation pose la question des problèmes spécifiques de prise en charge de ces patients, ainsi que de l'augmentation des complications postopératoires. Ce texte a pour objectif de faire la synthèse de la littérature sur l'usage abusif d'opioïdes en péri-opératoire et de répondre à la question suivante : quelles sont conséquences en anesthésie-réanimation ? Après avoir rappelé la définition de l'usage abusif et de la dépendance, il sera abordé dans une première partie, les conséquences en anesthésie-réanimation. La deuxième partie apportera un éclaircissement sur la prise en charge optimale pour ces patients.

2. Différents tableaux cliniques

Il faut distinguer différents tableaux cliniques liés à l'utilisation des opioïdes au long cours : le mésusage, l'addiction, la dépendance physique et psychique, l'hyperalgésie induite par les opioïdes. Ces différents tableaux ont une définition bien précise, ils peuvent exister de façon isolée ou coexister chez un même individu.

Abus, mésusage et addiction

L'abus signifie une prise à des doses supérieures à celles prescrites, pour obtenir des effets psychoactifs majorés (relaxation, sédation, défonce ou encore soulagement plus efficace de la douleur, etc.). La notion de mésusage d'un médicament antalgique opioïde correspond à tout usage en dehors des conditions fixées par l'AMM, que l'on retrouve dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) d'un médicament. Ce mésusage peut être aussi bien le fait du prescripteur (prescription en dehors de l'indication, non-respect d'une contre-indication...) que du patient (recherche d'un effet psychotrope non antalgique. . .). C'est une notion plus large que celle d'addiction qui elle répond à des critères diagnostiques très précis, définis dans la CIM-10 de l'OMS ou le DSM-5 de l'American Psychiatric Association. L'existence d'une addiction est le plus souvent caractérisée par l'existence d'un « craving », ou envie irréprensible de consommer, en dehors de la recherche d'un effet antalgique et malgré les conséquences délétères (somatiques, psychologiques et sociales) de cette consommation. Ainsi, l'addiction à un médicament antalgique sous-entend un mésusage, l'inverse n'étant pas toujours vrai.

La prévalence de l'addiction aux opioïdes antalgiques chez les patients douloureux chroniques a fait l'objet de nombreuses études, notamment dans les pays anglo-saxons, mais ces études rapportent une grande hétérogénéité des résultats selon les modalités d'évaluation. Les risques d'addiction sont faibles et estimés à 0,27 % dans une méta-analyse évaluant les opioïdes en ouvert après 6 mois d'administration chez des patients sélectionnés (sans risque d'addiction ou de

mésusage à l'inclusion). La synthèse des cohortes évaluant le traitement sur un plus long terme que les méta-analyses, rapporte un taux d'addiction variant de 0 à 2,8, un taux d'abus de 0 à 1,3 % et un taux de mésusage allant de 0 à 63 % avec une médiane de 14 % (tableau 1). En France, la consommation d'opioïdes de palier 2 a diminué entre 2006 et 2015 du fait du retrait sur le marché du Dextropoxyphène. Parallèlement, on note une augmentation de consommation des opioïdes de palier 3 par le biais d'une augmentation de prescription d'oxycodone et de patch de Fentanyl, les opioïdes de palier 3 étant les psychotropes les plus fréquemment obtenus par chevauchement de prescriptions [4]. Le nombre de patients présentant un mésusage des opioïdes est stable, estimé à 200 000 personnes depuis plusieurs années (d). Or, ce nombre est probablement sous-estimé. Dans une étude réalisée dans 2263 pharmacies françaises, les patients achetant de la codéine avouaient un abus dans 0,85 % des cas et une dépendance dans 17,8 % des cas. La situation n'est donc pas comparable à celle observée outre-Atlantique, mais reste préoccupante [5].

Dépendance et tolérance

Le terme de « dépendance » ou « dépendance pharmacologique » désigne les processus de tolérance, c'est-à-dire l'accoutumance du cerveau et du reste de l'organisme envers le médicament, aboutissant à une perte progressive d'effet ou la nécessité d'augmenter les doses pour conserver les mêmes effets. La dépendance, bien différente de l'addiction, est définie généralement par l'existence d'un syndrome de sevrage à l'arrêt brutal du médicament. Si elle peut toucher de nombreux patients qui ont pris des morphiniques au long cours, elle est dans la plupart des cas réversible avec une décroissance lente et raisonnée, sans conséquence pour la santé des patients.

Hyperalgésie induite par les opioïdes

L'hyperalgésie induite par les opioïdes désigne une augmentation de la perception de la douleur causée par une sensibilisation centrale par l'utilisation des opioïdes. Le patient présente des douleurs non soulagées par les opioïdes, celle-ci augmente malgré l'augmentation des opioïdes et s'étendent au-delà de la douleur initiale et peuvent diffuser à l'ensemble du corps. La fréquence de HIO cliniquement significative n'est pas bien connue chez un patient sous opioïdes au long cours. Sa reconnaissance est primordiale et les cas cliniques rapportent sa disparition lors de l'arrêt de l'opioïde.

3. Incidence de l'utilisation des opioïdes en pré-opératoire

Le pourcentage de patients qui reçoivent des opioïdes pour traiter des douleurs chroniques a considérablement augmenté au cours de ces dernières années. Les cohortes américaines montrent une prévalence importante de patients sous opioïdes en pré-opératoire, allant de 4,4 % à 23,8 % selon la chirurgie. En France, nous retrouvons des chiffres similaires dans l'audit de 2018 ALGOSFAR. Parmi les 3000 patients inclus, 26 % ont une prescription d'opioïdes faibles en pré-opératoire et 8 % d'opioïdes forts. Les chirurgies les plus concernées sont l'orthopédie avec 23,8 % de patients sous opioïdes [6, 7] et la neurochirurgie avec 17 %. L'analyse en sous-groupes rapporte des profils de consommation très différents : la majorité (27 %) avait une utilisation minimale, 7,7 % une utilisation intermittente et 2,7 % une consommation chronique [8]. Les opioïdes les plus couramment utilisés aux Etats-Unis sont l'hydrocodone (59,4 %), le tramadol (21,2 %) et le chlorhydrate d'oxycodone (18,3 %) [7]. L'usage du tabac, la consommation de drogues illicites, l'intensité de la douleur, la dépression, ainsi qu'une plus grande insatisfaction à

l'égard de la vie étaient associés de manière indépendante à la consommation d'opioïdes en pré-opératoire [7].

4. Quelles sont les conséquences de l'utilisation préopératoire d'opioïdes ?

Cette consommation préopératoire d'opioïdes a des conséquences directes sur la récupération postopératoire. Il a été rapporté une plus grande vulnérabilité à la douleur, à la fois en pré-opératoire avec une hyperalgésie à des stimuli expérimentaux en dehors de la zone opérée, mais également en postopératoire immédiat avec une plus grande consommation de morphiniques en salle de réveil et des scores douloureux plus importants [9]. Chez les patients ayant une douleur chronique sous opioïdes au long cours en pré-opératoire, il a été observé une trajectoire douloureuse décalée vers le haut en intensité sur les 15 premiers jours postopératoires [10] par rapport au patient douloureux chronique sans prise d'opioïdes. Cette hyperalgésie est observée non seulement avec des opioïdes forts, mais également avec des opioïdes faibles [9]. L'utilisation d'opioïdes en pré-opératoire augmente non seulement la sévérité de la douleur aiguë postopératoire, mais augmente également le risque de chronicisation de la douleur postopératoire d'un facteur 2 [11]. Plusieurs études ont rapporté des résultats de chirurgie plus médiocres chez les patients consommant des opioïdes en pré-opératoire, notamment après chirurgie du rachis [12-14] et en orthopédie [15]. Dans la chirurgie du canal lombaire étroit et les discectomies cervicales, les patients sous opioïdes en pré-opératoire présentaient des succès cliniques moindres en termes de douleur postopératoire, de consommation d'antalgiques, de niveau d'activité

physique, de qualité de vie et de reprise de travail [12, 14, 16]. Cependant, les patients qui parviennent à diminuer leur consommation d'opioïdes avant chirurgie d'arthroplastie (diminution de 50 % de la dose) ont des résultats cliniques sensiblement améliorés, comparables aux patients qui ne prennent pas d'opioïdes [17].

L'analyse d'une base de données américaine de plus de 16 millions de patients opérés de chirurgies majeures rapporte un taux de complications plus élevé chez les 94 903 patients (0,6 %) dépendants à la morphine en pré-opératoire. La durée de séjour est allongée de 2 jours (6 jours versus 4 jours), le taux de réadmission est augmenté (11,1 % versus 9,1 %), en particulier les réadmissions pour infections qui augmentent de 142 %. D'autres travaux ont montré également une augmentation du taux de reprises après pose de prothèses en orthopédie [18], ainsi qu'une augmentation des réadmissions pour cause de douleurs [19]. Globalement, le coût des hospitalisations est augmenté chez les patients sous opioïdes en pré-opératoire [20]. L'ensemble de ces complications sont dose-dépendantes [20]. Enfin, un mésusage des opioïdes en pré-opératoire est également associé à une augmentation de complications lors du séjour chirurgical [21], ainsi qu'un taux d'overdose passant de 0,1 à 1 % durant l'hospitalisation [20] [22]. La toxicomanie aux opioïdes en pré-opératoire est le facteur prédictif le plus puissant de l'overdose aux opioïdes en post-opératoire (OR 14,8).

5. Quelle est la prise en charge optimale de patients sous opioïdes en préopératoire ?

Compte tenu des nombreuses conséquences postopératoires néfastes de la prise d'opioïdes en préopératoire, de nombreux experts ont proposé le sevrage préopératoire en opioïdes. Cependant, cette position extrême ne repose pas sur suffisamment d'arguments scientifiques pour affirmer

que le sevrage préopératoire permettrait une réversibilité de ces conséquences. D'autre part, c'est oublier que cette prise d'opioïdes concerne une population plus fragile de patients, en proie à des douleurs chroniques dont l'intensité a mené à une prescription médicale d'opioïdes. Ensuite, c'est méconnaître la difficulté de la tâche du sevrage en opioïdes chez un patient douloureux. Cette réduction nécessite à la fois du temps qu'on a trop peu souvent en préopératoire, ainsi qu'un investissement médical important mobilisant des professionnels de différentes disciplines. Si cette approche peut s'envisager chez certains patients avec des profils bien particuliers (hyperalgésie aux opioïdes, traitement inefficace, mésusage ou addiction), elle ne correspond pas à la majorité des patients vus en consultation d'anesthésie. Un avis trop tranché sur la question sans les moyens d'y parvenir serait contreproductif. Cependant, la réflexion menée outre-Atlantique a conduit à la publication de nombreux avis d'experts et de recommandations sur l'optimisation de la prise en charge périopératoire des patients sous opioïdes [23]. Les principaux points sont résumés ci-dessous.

I. Définir le profil du patient

Plusieurs définitions de consommateurs d'opioïdes chroniques sont retrouvées dans la littérature. Ces définitions prennent en compte à la fois la durée de consommation et la quantité exprimée en « équivalent morphine ». La définition de Edlund (> 120 mg/j pendant > 91 jours) présente la valeur prédictive la plus élevée pour prédire la consommation d'opioïdes en postopératoire [24]. Pour d'autres, la catégorisation des consommateurs d'opioïdes est plus stricte et se divise en 3 profils : 1) patients naïfs aux opioïdes (pas de consommation d'opioïdes dans les 3 mois précédents la chirurgie), 2) patients exposés aux opioïdes (dose < 60 mg/j dans les 3 mois

précédant la chirurgie), 3) patients tolérants aux opioïdes (dose ≥ 60 mg/j dans les 7 jours précédant la chirurgie [23]. D'autres éléments sont également informatifs tels que le type de prise (ponctuelle, intermittente ou chronique) ainsi que l'évolution dans le temps de l'augmentation des doses. Le tableau clinique d'un patient avec une posologie stable pendant plusieurs mois avec une douleur maîtrisée n'est absolument pas le même que celui d'un patient avec des augmentations de doses accompagnées de douleurs non soulagées voire augmentées. Enfin, il est important de s'intéresser à l'étiologie de la douleur pour laquelle les opioïdes sont prescrits. La présence de douleurs diffuses ou multiples dont l'origine est mal comprise doit faire évoquer un tableau d'hyperalgésie diffuse induite par les opioïdes. Enfin, l'association de comorbidités psychiatriques et/ou la présence de mésusage ou d'addiction à d'autres substances (alcool, tabac) sont des facteurs importants de majoration du risque lié au patient (Tableau 2). Il existe des outils de dépistage du mésusage aux opioïdes. Le POMI est validé en français et son utilisation est simple (Tableau 3).

II. Information et éducation

L'éducation préopératoire individualisée est importante afin de promouvoir des attentes communes en matière de gestion de la douleur. La période périopératoire est un moment privilégié pour sensibiliser le patient aux bénéfices et risques de l'utilisation des opioïdes au long cours. Une étude a montré le bénéfice d'anticiper l'arrêt des opioïdes en postopératoire. Les patients qui étaient informés qu'ils recevraient des opioïdes en postopératoire pour une durée limitée étaient plus nombreux à interrompre le traitement que ceux qui ne recevaient pas d'information [25].

III. Optimisation psychologique

Aucune étude n'a été retrouvée pour mesurer l'impact des traitements psychologiques sur les résultats périopératoires de patients sous opioïdes en préopératoire. Cependant, la présence de problèmes psychosociaux complexes et la fréquente association de comorbidités psychiatriques telles que la dépression, le stress post-traumatique, l'anxiété, les personnalités limites chez le patient sous traitement chronique aux opioïdes sont des éléments laissant penser que ces patients pourraient bénéficier d'une prise en charge psychologique préopératoire. Des techniques ciblées pour améliorer la résilience et les stratégies d'adaptation pourraient diminuer l'augmentation d'opioïdes en postopératoire, l'automédication ou encore la prise d'opioïdes pour des raisons autres que la douleur.

IV. Consultation spécialisée en douleur chronique

Il est recommandé d'adresser les patients les plus à risque vers une consultation spécialisée douleur au mieux en préopératoire, dans tous les cas en postopératoire. Des consultations douleurs multidisciplinaires périopératoires se sont développées au Canada et dans les pays scandinaves, et sont des exemples d'organisation du périopératoire réussi. Ces consultations dites « transitional pain clinic » proposent aux patients une prise en charge multidisciplinaire en amont de la chirurgie jusqu'à la récupération complète [26] ; leurs objectifs sont d'individualiser la prise en charge afin d'améliorer la récupération, d'éviter la chronicisation de la douleur et de poursuivre les opioïdes au long cours.

V. Analgésie multimodale périopératoire

L'analgésie multimodale doit être largement utilisée afin de diminuer la consommation d'opioïdes en postopératoire et les effets secondaires. Les associations d'analgésiques non opioïdes, notamment la combinaison de deux analgésiques avec en particulier les anti-inflammatoires, apportent l'épargne morphinique la plus importante [27]. L'analgésie locorégionale reste la technique la plus efficace pour gérer la douleur aiguë postopératoire, surtout la douleur déclenchée par le mouvement. Nous ne disposons pas de preuve concernant son bénéfice chez des patients sous opioïdes au long cours, mais son utilisation chez ces patients repose sur le bon sens clinique. Une littérature de plus en plus abondante semble confirmer que les techniques d'analgésie locorégionale préviendraient le développement des douleurs chroniques postopératoires [28]. Enfin, dans les populations « opioïdes dépendantes », le bénéfice de la kétamine a été évalué dans trois essais randomisés dans différents types de chirurgies (orthopédique, chirurgie du rachis et lithotripsie) [29-31] et son utilisation semble apporter un bénéfice important dans cette population plus vulnérable.

VI. Gestion des opioïdes en périopératoire

La consommation d'opioïdes préopératoire est un facteur de risque de vulnérabilité ; les dernières recommandations douleur de la SFAR insistent sur ce point. Néanmoins, il n'est pas recommandé d'arrêter un traitement par opioïdes en préopératoire. Le traitement doit être poursuivi aux mêmes doses jusqu'au matin de l'intervention et après l'intervention. Si la prise orale est compromise en postopératoire, les doses équianalgésiques par voie intraveineuse sont proposées. En complément, des opioïdes à courte durée sont prescrits pour les douleurs postopératoires. Un suivi individualisé doit idéalement être proposé. L'analgésie multimodale reste la prise en charge la plus adaptée. Elle a montré l'épargne morphinique la plus importante [32]. Une utilisation très

large de l'analgésie locorégionale est à favoriser. Enfin, deux cas de figures peuvent se présenter : dans le premier cas, l'intervention chirurgicale traite la cause des douleurs, ainsi, l'objectif est une décroissance en opioïdes avec « zéro opioïdes » à court terme ; dans le second cas, la prise d'opioïdes au long cours n'a pas de lien avec la chirurgie, et l'objectif ici est un retour rapide à la dose préopératoire. Dans tous les cas, si ces objectifs ne sont pas atteints à la sortie du patient, un suivi est à organiser, au mieux en consultation spécialisée douleur. Enfin, la prescription d'opioïdes à la sortie de l'hôpital doit être adaptée à l'intensité et la durée de la douleur attendue par la chirurgie. Il faut éviter des prescriptions d'un nombre de boîtes non en adéquation avec la consommation. Une demande de seconde prescription dans les suites postopératoires doit être considérée comme un signal d'alarme et nécessite une évaluation précise de la demande. Les patients à haut risque devraient pouvoir bénéficier d'une prise en charge adaptée en centre d'évaluation de la douleur. Il est important d'anticiper la sortie du patient et d'entrer en contact avec le médecin prescripteur d'opioïdes en ambulatoire.

6. Conclusion

Environ un patient sur quatre est sous opioïdes en préopératoire. Ces patients sont plus vulnérables à la douleur, ils ont des résultats chirurgicaux plus médiocres et un taux de complications plus important. Ces patients doivent être détectés en préopératoire et leur profil de consommation doit être établi. Les patients à plus haut risque sont ceux qui consomment plus de 120 mg de morphine équivalent par jour depuis plus de trois mois. L'association de comorbidités psychiatriques et/ou une addiction associée sont des facteurs de risque de complications postopératoires. Il est recommandé d'adresser ces patients en consultation douleur.

SFAR - Le Congrès

Conférence d'actualisation

© 2019 - SFAR. Tous droits réservés.



Il est important d'anticiper la sortie du patient et d'entrer en contact avec le médecin prescripteur
d'opioïdes en ambulatoire

Tableau 1 : Facteurs de risques de mésusages les plus fréquemment répertoriés dans la littérature

<p>Les facteurs de risques sont les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> _ âge jeune ; _ sexe masculin ; _ maladie psychiatrique présente au moment de la prescription ; _ problèmes légaux et comportementaux chez les hommes ; _ antécédent de mésusage de substance ; _ antécédent d'addiction à l'alcool ; _ tabagisme actif ; _ consommation de produits illicites ; _ prescription d'opioïdes faibles > 1 DDD/j avant opioïdes forts.
--

DDD : defined daily dose correspond à la posologie quotidienne indiquée définie par l'OMS (<http://www.whooc.no/ddd>). Par exemple pour le tramadol le DDD est de 300 mg/jour.

Tableau 2 : Opioïdes en préopératoire : Quels sont les patients à haut risque ?

Posologie des opioïdes	Comorbidité psychiatrique	Addictions	Douleur
Durée > 3 mois	Dépression	Alcool	Diffuse
Dose > 60 mg/j	Anxiété	Tabac	Multiples
Augmentation rapide	Stress post-traumatique		Origine mal précisée
Mésusage des opioïdes	Personnalité limite		

Tableau 3 : Questionnaire POMI (Prescription Opioid Misuse Index)

- 1) Vous arrive-t-il de prendre plus de médicaments (c'est-à-dire une dose plus importante) que ce qui vous est prescrit ?
- 2) Vous arrive-t-il de prendre plus souvent vos médicaments (c'est-à-dire de raccourcir le temps entre deux prises) que ce qui vous est prescrit ?
- 3) Vous arrive-t-il de faire renouveler votre traitement contre la douleur plus tôt que prévu ?
- 4) Vous arrive-t-il de vous sentir bien ou de « planer » après avoir pris votre médicament antalgique ?
- 5) Vous arrive-t-il de prendre votre médicament antalgique pour vous aider à faire face ou à surmonter des problèmes autres que la douleur ?

© 2019 - SFAR. Tous droits réservés.

6) Vous est-il est arrivé de consulter plusieurs médecins y compris les services d'urgence pour obtenir vos médicaments antalgiques ?

Plus d'une réponse « Oui » classifie l'individu ayant un comportement addictif débutant

Références

1. Clarke, H., et al., *Rates and risk factors for prolonged opioid use after major surgery: population based cohort study*. BMJ, 2014. **348**: p. g1251.
2. Fuzier, R., et al., *Analgesic drug consumption increases after knee arthroplasty: a pharmacoepidemiological study investigating postoperative pain*. Pain, 2014. **155**(7): p. 1339-45.
3. Sun, E.C., et al., *Incidence of and Risk Factors for Chronic Opioid Use Among Opioid-Naive Patients in the Postoperative Period*. JAMA Intern Med, 2016. **176**(9): p. 1286-93.
4. Hider-Mlynarz, K., P. Cavalie, and P. Maison, *Trends in analgesic consumption in France over the last 10 years and comparison of patterns across Europe*. Br J Clin Pharmacol, 2018. **84**(6): p. 1324-1334.
5. Rolland, B., et al., *[Misuse and dependence on prescription opioids: Prevention, identification and treatment]*. Rev Med Interne, 2017. **38**(8): p. 539-546.
6. Jiang, X., et al., *Chronic Opioid Usage in Surgical Patients in a Large Academic Center*. Ann Surg, 2017. **265**(4): p. 722-727.
7. Hilliard, P.E., et al., *Prevalence of Preoperative Opioid Use and Characteristics Associated With Opioid Use Among Patients Presenting for Surgery*. JAMA Surg, 2018. **153**(10): p. 929-937.
8. Vu, J.V., et al., *Classifying Preoperative Opioid Use for Surgical Care*. Ann Surg, 2018.
9. Hina, N., et al., *Hyperalgesia induced by low-dose opioid treatment before orthopaedic surgery: An observational case-control study*. Eur J Anaesthesiol, 2015. **32**(4): p. 255-61.
10. Chapman, C.R., et al., *Postoperative pain trajectories in chronic pain patients undergoing surgery: the effects of chronic opioid pharmacotherapy on acute pain*. J Pain, 2011. **12**(12): p. 1240-6.
11. VanDenKerkhof, E.G., et al., *Impact of perioperative pain intensity, pain qualities, and opioid use on chronic pain after surgery: a prospective cohort study*. Reg Anesth Pain Med, 2012. **37**(1): p. 19-27.
12. Lee, D., et al., *Preoperative Opioid Use as a Predictor of Adverse Postoperative Self-Reported Outcomes in Patients Undergoing Spine Surgery*. J Bone Joint Surg Am, 2014. **96**(11): p. e89.
13. Jonsson, B., *Patient-related factors predicting the outcome of decompressive surgery*. Acta Orthop Scand Suppl, 1993. **251**: p. 69-70.
14. Faour, M., et al., *Preoperative Opioid Use: A Risk Factor for Poor Return to Work Status After Single-level Cervical Fusion for Radiculopathy in a Workers' Compensation Setting*. Clin Spine Surg, 2018. **31**(1): p. E19-E24.
15. Morris, B.J., et al., *Preoperative opioid use associated with worse outcomes after anatomic shoulder arthroplasty*. J Shoulder Elbow Surg, 2016. **25**(4): p. 619-23.
16. Lawrence, J.T., et al., *Preoperative narcotic use as a predictor of clinical outcome: results following anterior cervical arthrodesis*. Spine (Phila Pa 1976), 2008. **33**(19): p. 2074-8.
17. Nguyen, L.C., D.C. Sing, and K.J. Bozic, *Preoperative Reduction of Opioid Use Before Total Joint Arthroplasty*. J Arthroplasty, 2016. **31**(9 Suppl): p. 282-7.

18. Jain, N., et al., *Prediction of Complications, Readmission, and Revision Surgery Based on Duration of Preoperative Opioid Use: Analysis of Major Joint Replacement and Lumbar Fusion*. J Bone Joint Surg Am, 2019. **101**(5): p. 384-391.
19. Dasinger, E.A., et al., *Preoperative opioid use and postoperative pain associated with surgical readmissions*. Am J Surg, 2019.
20. Gupta, A., et al., *Opioid Abuse or Dependence Increases 30-day Readmission Rates after Major Operating Room Procedures: A National Readmissions Database Study*. Anesthesiology, 2018. **128**(5): p. 880-890.
21. Menendez, M.E., D. Ring, and B.T. Bateman, *Preoperative Opioid Misuse is Associated With Increased Morbidity and Mortality After Elective Orthopaedic Surgery*. Clin Orthop Relat Res, 2015. **473**(7): p. 2402-12.
22. Cauley, C.E., et al., *Predictors of In-hospital Postoperative Opioid Overdose After Major Elective Operations: A Nationally Representative Cohort Study*. Ann Surg, 2017. **265**(4): p. 702-708.
23. Edwards, D.A., et al., *American Society for Enhanced Recovery and Perioperative Quality Initiative Joint Consensus Statement on Perioperative Management of Patients on Preoperative Opioid Therapy*. Anesth Analg, 2019.
24. Oleisky, E.R., et al., *Comparing different chronic preoperative opioid use definitions on outcomes after spine surgery*. Spine J, 2019.
25. Holman, J.E., et al., *The effect of preoperative counseling on duration of postoperative opiate use in orthopaedic trauma surgery: a surgeon-based comparative cohort study*. J Orthop Trauma, 2014. **28**(9): p. 502-6.
26. Clarke, H., *Transitional Pain Medicine: novel pharmacological treatments for the management of moderate to severe postsurgical pain*. Expert Rev Clin Pharmacol, 2016. **9**(3): p. 345-9.
27. Martinez, V., et al., *Non-opioid analgesics in adults after major surgery: systematic review with network meta-analysis of randomized trials*. Br J Anaesth, 2017. **118**(1): p. 22-31.
28. Zhou, J., et al., *Efficacy and safety of multimodal analgesic techniques for preventing chronic postsurgery pain under different surgical categories: a meta-analysis*. Sci Rep, 2017. **7**(1): p. 678.
29. Dahi-Taleghani, M., et al., *Effect of intravenous patient controlled ketamine analgesia on postoperative pain in opium abusers*. Anesth Pain Med, 2014. **4**(1): p. e14129.
30. Gharaei, B., et al., *Opioid-sparing effect of preemptive bolus low-dose ketamine for moderate sedation in opioid abusers undergoing extracorporeal shock wave lithotripsy: a randomized clinical trial*. Anesth Analg, 2013. **116**(1): p. 75-80.
31. Loftus, R.W., et al., *Intraoperative ketamine reduces perioperative opiate consumption in opiate-dependent patients with chronic back pain undergoing back surgery*. Anesthesiology, 2010. **113**(3): p. 639-46.
32. Memtsoudis, S.e.a., *Association of Multimodal Pain Management Strategies with Perioperative Outcomes and Resource Utilization*. . Anesthesiology. March 2018. anesthesiology, 2018. **in press**.