

6-30-2022

Effectivity of Opioid Rotation Compared to Opioid Combination for Cancer Pain: An Evidence Case Report

Edward Faisal

ivisi Psikosomatik dan Paliatif, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Shafira Puspadina

Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Rudi Puranto

Divisi Psikosomatik dan Paliatif, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Hamzah Shatri

hshatri@gmail.com

Follow this and additional works at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi>

Recommended Citation

Faisal, Edward; Puspadina, Shafira; Puranto, Rudi; and Shatri, Hamzah (2022) "Effectivity of Opioid Rotation Compared to Opioid Combination for Cancer Pain: An Evidence Case Report," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 9: No. 2, Article 7.

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol9/iss2/7>

This Original Article is brought to you for free and open access by UI Scholars Hub. It has been accepted for inclusion in Jurnal Penyakit Dalam Indonesia by an authorized editor of UI Scholars Hub.

Efektivitas Rotasi Opioid Dibandingkan Kombinasi Opioid untuk Mengobati Nyeri Kanker: Laporan Kasus Berbasis Bukti

Effectivity of Opioid Rotation Compared to Opioid Combination for Cancer Pain: An Evidence Case Report

Edward Faisal¹, Shafira Puspadina², Rudi Putranto¹, Hamzah Shatri¹

¹Divisi Psikosomatik dan Paliatif, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

²Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:

Hamzah Shatri. Divisi Psikosomatik dan Paliatif, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia- Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo. Jln. Pangeran Diponegoro No.71, Jakarta 10430, Indonesia. Email: hshatri@gmail.com, psikosomatik.paliatif@gmail.com

ABSTRAK

Nyeri adalah gejala utama pada pasien kanker yang perlu diatasi segera karena dapat menurunkan kualitas hidup. Kekhawatiran atau tidak efektifnya penggunaan satu jenis opioid membuat klinisi perlu memahami bagaimana rotasi opioid. Untuk itu, studi kasus berbasis bukti ini disusun untuk mengetahui tentang efektivitas rotasi opioid dan kombinasi opioid untuk tata laksana nyeri kanker melalui penelusuran literatur pada tiga database. Pencarian dilakukan di Pubmed, Cochrane *library*, dan EBSCO sesuai dengan pertanyaan klinis. Dari 24 studi yang didapat, hanya satu yang memenuhi kriteria dan kemudian dinilai secara kritis. Studi tersebut mendapati bahwa pasien baik pada kelompok rotasi (*fentanyl transdermal*) maupun kombinasi (*oral oxycodone* dan *fentanyl transdermal*) masing-masing mengalami penurunan skor nyeri secara berturut dari 2,9 menjadi 2,0 ($p=0,22$) dan 3,0 menjadi 1,8 ($p<0,06$). Selain itu, kesuksesan terapi tercapai pada 11 pasien di kelompok rotasi dan 12 pasien di kelompok kombinasi ($p=0,98$). Berdasarkan studi tersebut, dapat disimpulkan bahwa rotasi opioid sama efektifnya dengan kombinasi opioid dalam mengatasi nyeri pada pasien kanker.

Kata Kunci: Efektif, kombinasi opioid, nyeri kanker, rotasi opioid

ABSTRACT

Pain is the main symptom in cancer patients that needs to be addressed immediately because it can reduce the quality of life. Concern or the ineffectiveness of using one type of opioid makes it necessary for clinicians to understand how to rotate opioids. Therefore, this evidence-based case report was conducted to identify the effectiveness of opioid rotation and combined opioids for the cancer pain management through a literature search on three databases. Literature searching was performed by using Pubmed, Cochrane *library*, and EBSCO according to clinical inquiries. Of the 24 studies obtained, only one study met the criteria and was then critically assessed. The study found that pain score in both opioid rotation group (*fentanyl transdermal*) and combined opioids group (*oral oxycodone* and *fentanyl transdermal*) was decreased from 2.9 to 2.0 ($p=0.22$) and 3.0 to 1.8 ($p<0.06$), respectively. In addition, therapeutic success was achieved in 11 patients in the opioid rotation group and 12 patients in the combined opioids group ($p=0.98$). Based on the study, it can be concluded that opioid rotation is as effective as combined opioids in managing pain in cancer patients.

Keywords: Cancer pain, combined opioid, effective, opioid rotation

PENDAHULUAN

Kanker merupakan salah satu masalah kesehatan yang dihadapi baik secara internasional maupun nasional. Di Asia Tenggara, kanker menduduki urutan ke-8 sedangkan di Indonesia terjadi peningkatan prevalensi dari 1,4 per 1.000 penduduk di tahun 2013 menjadi 1,79 per 1000 penduduk pada tahun 2018.¹ Nyeri adalah salah satu gejala somatik yang paling sering dialami oleh pasien dengan keganasan, insidennya mencapai 50-90%.^{2,3}

Nyeri berdasarkan *International Association for Study of Pain* (IASP) merupakan sensasi tidak menyenangkan yang dirasakan pasien berkaitan dengan potensi atau cedera jaringan.⁴ Perhatian khusus pada nyeri kanker perlu diberikan agar kualitas hidup pasien meningkat. Pada sebuah meta-analisis, dilaporkan bahwa nyeri kanker dapat terjadi saat menjalani terapi kanker (59%), saat penyakit dalam kondisi fase lanjutan (64%), dan setelah mendapatkan terapi kuratif (33%).⁵ Nyeri juga dapat menyebabkan gangguan psikis, antara lain gangguan kecemasan dan rasa nyaman, penurunan kualitas hidup, juga dapat menyebabkan gangguan pada hubungan pasien dengan keluarga dan/atau *caregiver*.⁶ Selain masalah fisik dan psikis, masalah sosial dan spiritual menjadi bagian penting dalam tata laksana nyeri.⁷

Tata laksana optimal nyeri merupakan salah satu pilar utama untuk pasien kanker dan dalam peningkatan kualitas hidup pasien. Tata laksana ini juga harus dilakukan secara berkelanjutan serta dihindari tindakan yang tidak invasif agar tidak menambah penderitaan pasien.⁸ Prinsip terapi nyeri kanker adalah tercapainya kondisi pasien tidak mengalami nyeri, pasien dapat beraktivitas seperti biasa, minimal terapi tanpa efek samping atau risiko kecanduan, serta *mood* pasien tetap terjaga dalam kondisi baik.⁹ Tata laksana nyeri yang dianut secara umum adalah algoritma anak tangga dari *World Health Organization* (WHO), dengan metode ini 71-100% kasus nyeri dapat ditata laksana dengan adekuat.¹⁰

Hal yang menyebabkan nyeri tidak bisa diatasi adalah persepsi pasien karena kekhawatiran akan adiksi/kecanduan, serta nyeri tidak menjadi prioritas utama pada pasien kanker bagi para pemberi layanan kesehatan.^{11,12} Selain itu, efek samping dan overdosis dapat terjadi pada pasien yang memiliki riwayat melakukan penyalahgunaan opioid.¹³ Efek samping yang paling sering ditemukan pada penggunaan kronis opioid adalah hiperalgesia terinduksi opioid.¹⁴ Efek samping lainnya yang dapat terjadi yaitu *sedation* berlebihan, depresi napas, hiperkapnia, perburukan tekanan intrakranial, mual, dan vomitus.¹⁵ Hanya 30% nyeri kanker dan diberi opioid kuat masih belum mengalami perbaikan, timbul efek samping opioid,

atau terjadi keduanya.¹⁶

Opioid itu sendiri merupakan pilihan analgesik yang paling baik dan paling sering digunakan pada nyeri kanker. Titrasi dosis dimulai dari dosis terkecil kemudian ditingkatkan sampai dosis minimum paling efektif dan dosis maksimal yang dapat ditoleransi.¹⁷ Opioid digunakan untuk terapi nyeri derajat sedang dan berat pada pasien kanker. Bagi pasien yang nyerinya tidak teratasi dengan menggunakan analgesik non-opioid, maka harus segera dikonversi menjadi terapi menggunakan opioid. Sebab, pasien kanker menjadi menurun kualitas hidupnya jika nyeri tidak teratasi atau tata laksana nyeri di bawah standar.¹⁸⁻²¹

Rotasi opioid adalah suatu metode penggantian satu jenis opioid ke jenis lain. Pada rotasi opioid dilakukan perubahan/penggantian dari opioid kerja pendek ke opioid kerja panjang untuk memperbaiki kepatuhan dan kontrol nyeri.^{22,23} Metode ini dapat dilakukan saat terjadi efek samping atau ada kontra indikasi terhadap rute pemberian opioid (disfagia, ada kendala asupan oral, penggunaan sonde), atau bila ada keterbatasan disebabkan oleh pembiayaan atau regulasi di bidang asuransi kesehatan.⁹ Dalam tata laksana, nyeri rotasi opioid dilakukan pada 20-44% pasien dan hal ini dapat memperbaiki gejala hingga 40-80% kasus.^{24,25} Selain itu, opioid juga dapat digunakan untuk mengatasi nyeri non-kanker, yang penggunaannya saat ini masih terbatas.²⁶

Kombinasi opioid dalam tata laksana nyeri dapat dilakukan dan ini memungkinkan karena opioid memiliki mekanisme dan target reseptor yang berbeda dalam tata laksana nyeri. Harapannya adalah kedua jenis opioid yang berbeda dapat bekerja dengan mekanisme yang berbeda sehingga efek samping terkait dosis juga dapat dikurangi.¹⁷

Pada praktik di lapangan, keterbatasan penggunaan opioid menjadi hal yang perlu mendapat perhatian. Sistem jaminan kesehatan yang ada menyebabkan klinisi perlu memahami metode rotasi opioid atau metode kombinasi opioid. Menurut WHO, 80% penduduk dunia tidak memiliki akses terapi nyeri yang adekuat untuk derajat sedang-berat. Hal ini terjadi pada penduduk dengan negara ekonomi menengah ke bawah. Nyeri yang tidak teratasi pada kelompok ekonomi menengah kebawah ini paling banyak merupakan akibat dari nyeri kanker.^{18,19} Untuk itu, studi kasus berbasis bukti ini disusun untuk mengetahui efektivitas rotasi opioid dan kombinasi opioid untuk tata laksana nyeri kanker.

ILUSTRASI KASUS

Pria berusia 39 tahun datang berobat ke poliklinik dengan keluhan nyeri derajat berat (*visual analog*

scale/VAS 8) pada perut kanan atas. Selama ini pasien mengonsumsi *Morphin Immediate Release* (MIR) 10 mg bid dan dari poli hanya diizinkan diresepkan 10 tablet per bulan. Sudah tiga bulan pasien terdiagnosis kanker hati disertai dengan nyeri kanker yang dialami. Nyeri membuat pasien menjadi tidak bisa melakukan aktivitas sehari-hari dan banyak berbaring. Dari pemeriksaan fisik ditemukan tekanan darah 110/80 mmHg, frekuensi nadi 80 kali/menit, frekuensi pernapasan 16 kali/menit, suhu 36°C, SaO₂ 99% udara ruang, skala nyeri VAS 8/10, pada pemeriksaan abdomen teraba supel, serta hepar teraba 6 cm di bawah *arcus costa* dan limpa. Pasien kemudian menanyakan apakah sama efektifnya jika diganti dengan opioid lain atau dikombinasi dengan opioid lain untuk mengatasi nyeri yang terjadi.

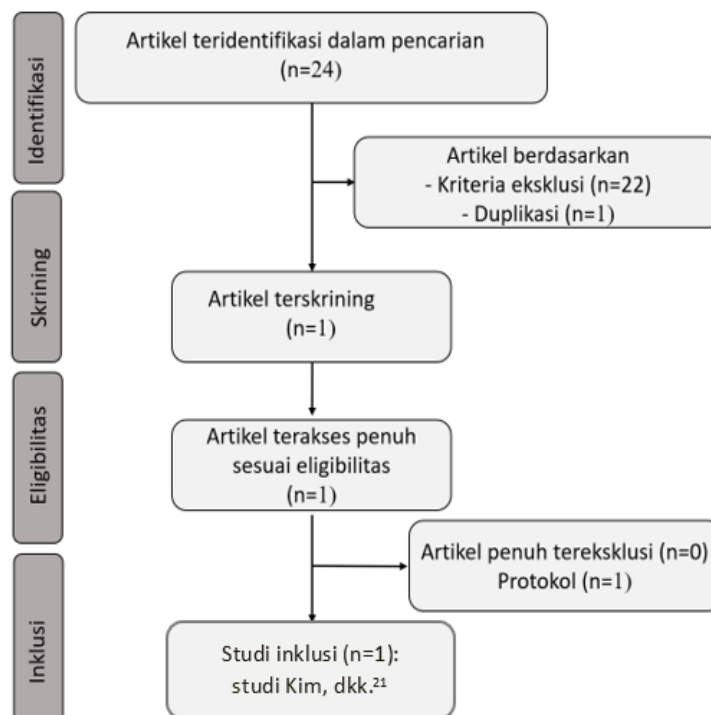
METODE

Pertanyaan klinis sejalan dengan *Patient-Intervention-Comparison-Outcome* (PICO) pada laporan kasus berbasis bukti ini adalah bagaimana efektivitas rotasi opioid dibandingkan kombinasi lebih dari satu jenis opioid terhadap nyeri kanker. Selanjutnya, dilakukan pencarian literatur pada tanggal 11 Januari 2022 menggunakan mesin pencarian dari PubMed, Cochrane, dan EBSCO (Gambar 1). Kata kunci yang digunakan adalah “efektivitas”, “nyeri kanker”, “kombinasi opioid”, dan “rotasi opioid” dikombinasikan dengan operator Boolean

“DAN” dan “ATAU”. Penelitian ini dibatasi selama 10 tahun terakhir. Artikel yang diperoleh disaring sesuai dengan kriteria seleksi yang telah ditentukan. Kriteria inklusi meliputi: (1) artikel penelitian termasuk meta-analisis, tinjauan sistematis, studi uji coba terkontrol secara acak tentang opioid; (2) populasi orang dewasa dengan kanker; (3) menentukan efektivitas rotasi opioid; (4) menentukan efektivitas kombinasi opioid. Sedangkan, kriteria eksklusi meliputi: (1) pasien non-kanker; (2) penggunaan anti inflamasi non-steroid (NSAID); (3) semua hasil studi kasus, laporan kasus, artikel ulasan, dan studi lain yang dilaporkan dalam bahasa selain bahasa Inggris dan tidak relevan dengan pertanyaan klinis sesuai PICO. Setelah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, setiap artikel akan dinilai validitas, kepentingan, dan keberlakuannya dengan menggunakan telaah kritis yang tersedia dari *Center of Evidence-Based Medicine* (CEEEM) di *University of Oxford* sesuai dengan jenis artikel yang diperoleh.

HASIL

Berdasarkan hasil pencarian di PubMed, Cochrane, dan EBSCO didapatkan 24 judul artikel kemudian dilakukan skrining dan didapatkan 1 artikel yang masuk kriteria inklusi dan eksklusi, yaitu studi Kim, dkk.²¹ Rangkuman jurnal tersebut dipresentasikan dalam Tabel 1 dan 2.



Gambar 1. Alur pencarian literatur

Tabel 1. Ringkasan studi

| Referensi | Design studi | Subjek | Intervensi | Kontrol | Luaran |
|-------------------------|-----------------|-------------------------------|--|--|---|
| Kim, dkk. ²¹ | Uji randomisasi | 50 pasien dengan kanker padat | Rotasi opioid (<i>fentanyl</i> transdermal) | Kombinasi opioid (oral <i>oxycodone</i> dan <i>fentanyl</i> transdermal) | Luaran primer: perubahan skor nyeri dan keberhasilan terapi |

Tabel 2. Telaah kritis studi Kim, dkk.²¹ berdasarkan *Centre of Evidence Based Medicine Universitas Oxford*

| Telaah kritis | Hasil | |
|---------------|--|----|
| Validitas | Apakah pasien dirandomisasi? | Ya |
| | Apakah kelompok sama saat awal studi? | Ya |
| | Selain intervensi, apa kedua kelompok mendapat terapi yang sama? | Ya |
| | Apa jumlah peserta dihitung dan dianalisis sejak awal? | Ya |
| | Luaran diukur dengan objektif dan <i>blind</i> ? | Ya |
| Hasil | Nyeri maksimal pada kelompok rotasi berkurang dari 6,2 (SB 2,2) pada saat awal studi menjadi 4,7 (SB 2,4) pada hari ke 8 ($p=0,03$), dengan penurunan 6,5 (SB 1,8) ke 4,8 (SB 2,1) pada kelompok kombinasi ($p<0,01$). Nilai nyeri juga berkurang signifikan pada kelompok rotasi (5,3 menjadi 3,4; $p=0,04$) dan kombinasi (4,7 menjadi 2,5; $p<0,01$). Rerata nilai nyeri pada kedua kelompok berkurang dari 2,9 menjadi 2,0 ($p=0,22$) dan 3,0 menjadi 1,8 ($p<0,06$) pada kelompok rotasi dan kombinasi. Rerata nilai nyeri berubah dari 4,5 ke 3,4; ($p=0,18$) dan 4,6 ke 2,9 ($p<0,01$), kesuksesan terapi tercapai pada 11 pasien di kelompok rotasi dan 12 pasien di kelompok kombinasi ($p=0,98$) | |
| Aplikabilitas | Apakah kelompok pasien sama? | Ya |
| | Apakah terapi mampu laksana? | Ya |
| | Apakah manfaat terapi melebihi risiko <i>harm</i> ? | Ya |

DISKUSI

Opioid bekerja melalui lebih dari satu reseptor μ . Reseptor opioid terdiri dari reseptor μ , δ , κ , dan reseptor ke empat untuk *nociceptin/orphanin* 17-polipeptida asam amino (*orphanin* FQ). Opioid memiliki selektivitas dan distribusi target reseptor yang beragam. Dalam satu kelompok opioid reseptor μ yang sejenis juga memiliki mekanisme kerja yang berbeda. Penggunaan beberapa jenis opioid dalam tata laksana nyeri kanker dilakukan dengan harapan terjadi mekanisme kerja yang berbeda. Walau berasal dari jenis reseptor μ opioid yang sama, diharapkan opioid berbeda yang digunakan bersamaan akan saling melengkapi. Selain itu, jika digunakan bersamaan maka dosis yang digunakan akan lebih rendah sehingga akan mengurangi efek samping.²⁷

Mekanisme kecepatan kerja obat juga menjadi salah satu rasionalisasi pemberian kombinasi jenis opioid seperti pada penelitian ini yang menggabungkan oksikodon oral dan *fentanyl* transdermal. *Fentanyl* transdermal memiliki waktu aksi kerja awal (*onset of action*) yang lebih lambat, yaitu 12-24 jam, sehingga untuk modifikasi dosis dapat lebih cepat tercapai apabila dikombinasikan dengan opioid kerja cepat seperti morfin atau tramadol oral.^{15,16} Namun, hingga saat ini praktik penggunaan dua jenis opioid kuat dalam waktu bersamaan dan dalam jangka waktu panjang sekaligus (bukan sebagai transisi) belum direkomendasikan. Rasionalisasi penggunaan kombinasi dua macam opioid kuat secara bersamaan belum cukup bukti dan berpotensi menimbulkan efek samping yang berat.^{28,29}

Studi dari Kim, dkk.²¹ merupakan studi uji klinis terandomisasi dua fase yang terdiri dari sampel 50 orang pasien nyeri kanker kronik yang tidak terkontrol yang dirawat di perawatan paliatif. Pasien yang awalnya menggunakan *Morphine Immediate Release* (MIR) kemudian diubah preparat opioid dan dikelompokkan menjadi dua kelompok, yaitu: 1) kelompok dengan *fentanyl* transdermal; 2) kelompok kombinasi oksikodon oral dan *fentanyl* transdermal. Pada studi ini, di luar intervensi yang diberikan, pemberian anti nyeri non-opioid atau kortikosteroid dapat diberikan sesuai dosis konstan yang telah digunakan pasien sebelumnya. Luaran dinilai menggunakan kuesioner yang menilai keparahan nyeri berdasarkan *numerical rating scale* (NRS) dan gangguan terkait aktivitas sehari-hari. Kemudian, kuesioner dibandingkan sesudah tujuh hari terapi dan dilihat keberhasilan terapinya.

Rentang dosis awal tetap yang digunakan adalah sama antara kedua kelompok, kemudian pada satu kelompok dilakukan rotasi dan kelompok yang lain dilakukan penambahan jenis opioid golongan berbeda. Pada studi Kim, dkk.²¹ tersebut, didapatkan perbaikan yang signifikan setelah diberikan terapi selama tujuh hari pada kedua kelompok, baik yang dengan terapi kombinasi (62%) dan yang dilakukan rotasi opioid (42%). Umumnya, nyeri akan membaik dalam waktu tujuh hari pada sebanyak 46% kasus dan akan membaik dalam waktu 30 hari sebanyak 10% kasus.³⁰

Penurunan derajat nyeri, yang menggunakan NRS pada studi ini hasilnya adalah signifikan, yaitu kelompok

rotasi opioid menunjukkan perubahan dari 5,3 menjadi 3,4; sedangkan kelompok kombinasi opioid dari 4,7 menjadi 2,5. Rerata NRS pada nyeri derajat ringan menurun dari 2,9 menjadi 2,0 pada kelompok rotasi opioid dan dari 3,0 menjadi 1,8 pada kelompok kombinasi. Dosis median *fentanyl* yang digunakan pada studi Kim, dkk.²¹ adalah 50 (rentang 25-200) mcg/jam untuk kelompok rotasi opioid dan 25 (rentang 25-100) mcg/jam pada kelompok kombinasi. Dosis oksikodon yang digunakan pada kombinasi terapi adalah 30 (rentang 20-80) mg/hari.

Pada kasus ini, dapat dicari dosis yang konstan selama 24 jam kemudian dilakukan rotasi opioid, dari MIR menjadi *fentanyl* subkutan sebagai dosis rejatan. Kedua hal (rotasi opioid dan/atau kombinasi opioid) tersebut dapat diaplikasikan pada pasien karena sesuai dengan hasil studi Kim, dkk.²¹ dan sama efektifnya.

Studi Kim, dkk.²¹ juga membahas efek samping yang terjadi pada kelompok kombinasi dan rotasi opioid. Efek samping didapatkan sama pada kedua kelompok, akan tetapi untuk konstipasi lebih minimal pada kelompok pasien yang dilakukan rotasi opioid.

Rotasi opioid adalah hal yang aman untuk dilakukan dengan menggunakan dua langkah. Pertama, menurunkan 25-50% opioid yang baru akan digunakan secara oral, sementara dosis tetap untuk transdermal. Kedua, melakukan penyesuaian dosis (ditambah atau diturunkan) 15-30% dari dosis untuk kondisi khusus (usia, hiperalgesia, dan gejala lainnya).³¹

Secara praktis, klinisi akan menghadapi kondisi tidak ideal dan keterbatasan pilihan opioid dalam mengatasi nyeri derajat sedang-berat pada pasien kanker. Dengan adanya informasi berbasis bukti, diharapkan klinisi dapat melakukan rotasi opioid atau melakukan kombinasi opioid dalam mengatasi nyeri. Klinisi juga perlu mempelajari dan mengetahui pilihan terapi farmakologis dan non-farmakologis lain dalam terapi nyeri kanker.³²

Kelebihan menggunakan studi Kim, dkk.²¹ pada laporan kasus berbukti ini yaitu studi dilakukan dengan desain studi uji klinis terandomisasi dua fase. Studi dilakukan dengan golongan opioid sebagai pembandingnya (bukan plasebo), sehingga dapat dievaluasi dengan hasil lebih efektif. Dosis awal yang digunakan relatif setara dan dikonversi dari MIR sebelum dilakukan intervensi. Kedua kelompok ini memiliki hasil kontrol nyeri dan kepuasan pasien yang setara. Namun demikian, kekurangannya yaitu pada studi Kim, dkk.²¹ cukup banyak partisipan yang tidak mengisi kuesioner evaluasi tujuh hari karena alasan yang tidak dijelaskan dan langsung dikelompokkan sebagai gagal terapi. Kasus mortalitas yang terjadi saat dilakukan uji klinis rotasi opioid pada pasien kanker lambung

langsung diekskusi. Selain itu, keterbatasan lainnya dari laporan kasus berbasis bukti ini yaitu hanya didapat satu studi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

SIMPULAN

Rotasi opioid sama efektif dengan kombinasi opioid dalam tata laksana nyeri kanker. Pendekatan ini bisa dilakukan dengan pedoman pilihan anti nyeri opioid dengan dosis ekuivalennya sesuai dengan pedoman *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*. Untuk studi berikutnya, disarankan agar dilakukan penelitian lebih lanjut dalam tata laksana nyeri kanker yang membandingkan efektivitas rotasi opioid dan terapi kombinasi opioid dengan jenis *preparate* opioid berbeda (waktu mulai kerja obat dan waktu paruh).

DAFTAR PUSTAKA

1. Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit, Kementerian Kesehatan RI. Penyakit kanker di Indonesia berada pada urutan 8 di Asia Tenggara dan urutan 23 di Asia. Jakarta: P2P Kemenkes RI; 2019.
2. Dima D, Tomuleasa C, Frinc I, Pasca S, Magdo L, Berindan-Neagoe I, et al. The use of rotation to fentanyl in cancer-related pain. *J Pain Res.* 2017;10:341–8.
3. Jack B, Chapman L. Cancer pain assessment and management. *Br J Cancer.* 2004;91(3):605.
4. Merskey H BN. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Washington, D.C: IASP Press; 1994.
5. van den Beuken-van Everdingen MHJ, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: A systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol.* 2007;18(9):1437–49.
6. te Boveltdt N, Vernooij-Dassen M, Burger N, Ijsseldijk M, Vissers K, Engels Y. Pain and its interference with daily activities in medical oncology outpatients. *Pain Physician.* 2013;16(4):379–89.
7. World Health Organization. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2018.
8. Sarzi-Puttini P, Vellucci R, Zuccaro SM, Cherubino P, Labianca R, Fornasari D. The appropriate treatment of chronic pain. *Clin Drug Investig.* 2012;32(suppl 1):21–33.
9. Swarm RA, Paice JA, Anghelescu DL, Are M, Bruce JY, Buga S, et al. Adult cancer pain, version 3. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2019;17(8):977–1007.
10. Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, Stute P, Lehmann KA, Grond S. Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: A longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain.* 2001;93(3):247–57.
11. King S, Forbes K, Hanks GW, Ferro CJ, Chambers EJ. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: A European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. *Palliat Med.* 2011;25(5):525–52.
12. Abu-odah H, Molassiotis A, Liu J. Challenges on the provision of palliative care for patients with cancer in low- and middle-income countries: a systematic review of reviews. *BMC Palliat Care.* 2020;19(55):1–16.
13. McPherson ML, Walker KA, Davis MP, Bruera E, Reddy A, Paice J, et al. Safe and Appropriate Use of Methadone in Hospice and Palliative Care: Expert Consensus White Paper. *J Pain Symptom Manage.* 2019;57(3):e4.
14. Hino C, Ran-Castillo D, Akhtari M, Cao H, Silvestre J. Role of ketamine and opioid rotation in the management of opioid induced hyperalgesia in a patient with acute promyelocytic leukemia. *J Oncol Pharm Pract.* 2022; 2022:10781552221074285.

15. Kvolik S, Koruga N, Skiljic S. Analgesia in the neurosurgical intensive care unit. *Front Neurol*. 2022;12:1–8.
16. Fine PG, Portenoy RK. Establishing “best practices” for opioid rotation : conclusions of an expert panel. *J Pain Symptom Manage*. 2009;38(3):418–25.
17. Mercadante S. Opioid combination: rationale and possible clinical applications. *Opioid Comb Ration possible Clin Appl*. 2013;2(4):189–96.
18. Morita T, Tei Y, Inoue S. Agitated terminal delirium and association with partial opioid substitution and hydration Title. *J Palliat Med*. 2003;4:557–63.
19. Connor SR, Bermedo MCS, Baxter S, Beckwith SK, Clark D, Cleary J, et al. *Global atlas of palliative care at the end of life*. Geneva: World Health Organization; 2014.
20. Seya MJ, Gelders SFAM, Achara OU, Milani B, Scholten WK. A first comparison between the consumption of and the need for opioid analgesics at country, regional, and global levels. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2011;25(1):6–18.
21. Kim HJ, Kim YS, Park SH. Opioid rotation versus combination for cancer patients with chronic uncontrolled pain: A randomized study. *BMC Palliat Care*. 2015;14(1):1–6.
22. Knotkova H, Fine PG, Portenoy RK. Opioid Rotation: the science and the limitations of the equianalgesic dose table. *J Pain Symptom Manage*. 2009;38(3):426–39.
23. Indelicato RA, Portenoy RK. Opioid rotation in the management of refractory cancer pain. 2002;20(1):348–52.
24. Häuser W, Bock F, Engeser P, Tölle T, Willweber-Strumpfe A, Petzke F. Long-term opioid use in non-cancer pain. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(43):732–40.
25. Quigley C, Vora RR. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;3:CD004847.
26. Schellekens AFA, Veldman SE, Suranto ESD, van Rijswijk SM, van der Wal SEI, Schene AH, et al. Beneficial effects of opioid rotation to buprenorphine/naloxone on opioid misuse, craving, mental health, and pain control in chronic non-cancer pain patients with opioid use disorder. *J Clin Med*. 2021;10(16):1–13.
27. Smith M. Differences between and combinations of opioids revisited. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008;5:596–601.
28. Shinjo T, Okada M. The opioid combination of transdermal fentanyl and sustained release morphine for refractory cancer pain--a case report. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2005;32(12):1997–2000.
29. Marinangeli F, Aloisio L. Improved cancer pain treatment using combined fentanyl-TTS and tramadol. *Pain Pr*. 2007;7:307–12.
30. Babu KM, Brent J, Juurlink DN. Prevention of opioid overdose. *N Engl J Med*. 2019;380(23):2246–55.
31. Treillet E, Laurent S, Hadjiat Y. Practical management of opioid rotation and equianalgesia. *J Pain Res*. 2018;11:2587–601.
32. Morriss WW, Roques CJ. Pain management in low- and middle-income countries. *BJA Educ*. 2018;18(9):265–70.