

11

ISBN 978-602-18710-2-7

The Indonesian
Society of
Hematology
Medical
Oncology



ISHMO



CABANG SURABAYA

Naskah Lengkap

Surabaya

Hematologi Onkologi Medik Update-XII

[SURABAYA HOM UPDATE - XII]

**Toward Brighter Management of Hemato Oncology
in Asian Region From Bench to Clinical Practice**

Ballroom Sheraton Hotel,
13-14 Juni 2014

EDITOR :

Ami Ashariati

Made Putra Sedana

Ugroseno

M. Noor Diansyah

Daftar Isi

1. Daftar Kontributor	ii
2. Daftar Moderator	iii
3. Sambutan Ketua Panitia Pelaksana HOM - Update XII	iv
4. Sambutan Ketua PERHOMPEDIN Surabaya	v
5. Diagnostic Approach and Management of Hemolytic Anemia Prof.Dr. Soebandiri, SpPD-KHOM	1
6. The New Treatment of Immunologik Thrombositopenik Purpura (ITP) Prof.DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM	11
7. The Medical Management of Hemophilia Dr. Made Putra Sedana, SpPD-KHOM	18
8. The Role of Radiotherapy in Brain Tumor Dr. Dyah Erawati, Sp.Rad (Onk)	27
9. The Role of Temozolamide in Management of High Grade Glioma DR.Dr. Ugroseno Yudho B., SpPD-KHOM	35
10. Metastatic CNS in HER2 Positive Breast Cancer: Focus: the role of Combination HER2-Targeted Therapy with Hormonal Prof.DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM	41
11. Management of Febrile Neutropenia in Adult Cancer Patients Dr. Made Putra Sedana, SpPD-KHOM	49
12. Multiple Myeloma Orthopaedic Implications DR.Dr. Ferdiansyah, Sp.OT, FICS	56
13. Bortezomib in the Initial Treatment of Multiple Myeloma DR.Dr. Ugroseno Yudho B., SpPD-KHOM	67
14. Safety and Efficacy of Bortezomib in the Multiple Myeloma Prof.DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM	75
15. Medical Management of Colorectal Cancer Dr. Made Putra Sedana, SpPD-KHOM	81

THE NEW TREATMENT OF IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA (ITP)

Ami Ashariati

Division of Hematology and Medical Oncology
Department of Internal Medicine
Airlangga University School of Medicine – Dr. Soetomo Hospital
Surabaya

ABSTRACT

Primary immune thrombocytopenia (ITP) is an acquired immune mediated disorder characterized by isolated thrombocytopenia, defined as a peripheral blood platelet count less than $150 \times 10^9/L$, and the absence of any underlying cause. In Europe, adult ITP has an incidence of 1.6 to 3.9 cases per 100,000 per year with increasing incidence with older age and equal for the sexes except in the mid-adult years (30-60 years), when the disease is more prevalent in women.

Signs and symptoms vary widely. ITP in adults typically has an insidious onset, with no preceding viral or other illness, and has a chronic course. Many cases of ITP in adults are diagnosed incidentally after a routine complete blood cell count. In adults, the symptoms and signs are highly variable and range from the fairly common asymptomatic patient with mild bruising and mucosal bleeding (eg, oral or gastrointestinal tract) to frank hemorrhage from any site, the most serious of which is intracranial. The severity of thrombocytopenia correlates to some extent but not completely with the bleeding risk. Additional factors (e.g., age, lifestyle factors, uraemia) affect the risk and should be evaluated before the appropriate management is determined.

Diagnosis of ITP is one of exclusion, when the history, physical examination, complete blood count and examination of peripheral blood smear do not suggest other aetiology for the thrombocytopenia. The peripheral blood count reveals isolated thrombocytopenia and normal red cell and white cell indices. If significant bleeding occurs there may be anaemia proportional to the degree of bleeding with possible iron deficiency. The peripheral blood smear reveals normal to large platelets in size and no abnormalities should be seen in red and white cell morphology. Bone marrow examination is currently not routinely conducted in patients with typical ITP presentations but reserved to selected cases such as those with an atypical presentation.

The major goal for treatment of ITP is to provide a platelet count that prevents major bleeding rather than correcting the platelet count to normal levels. The management of ITP varies widely. First line treatment options include corticosteroids, intravenous immunoglobulin (IV Ig) and intravenous anti-D immunoglobulin (the latter only for non-splenectomised Rh(D) positive patients). Patients who fail to respond or

who relapse face the options of treatment with second line drug therapy or splenectomy but there is no clear evidence to support the best approach. Splenectomy can provide long term efficacy in around 60% of cases. Second line drug therapies include high dose dexamethasone or methylprednisolone, high dose IV Ig or anti-D Ig, vinca alkaloids and danazol, the immunosuppressants cyclophosphamide, azathioprine and cyclosporine or mycophenolate mofetil, and the anti CD-20 monoclonal antibody rituximab

ITP is a disease of increased platelet destruction but recent evidence suggests that suboptimal platelet production by suppression of megakaryocyte function also occurs. Thrombopoietin receptor (TPO-R) agonists activate the thrombopoietin receptor (c-Mpl) which is the primary factor that regulates platelet production. Treatment aimed at increasing the platelet production has become a potential treatment option and TPO-R agonists have been approved in the EU as second line therapy for the treatment of chronic ITP.

PENDAHULUAN

Purpura Trombositopenik Imunologik (PTI) semula adalah penyakit purpura trombositopenik yang penyebabnya tidak diketahui, ditandai dengan trombopeni akibat destruksi trombosit yang meningkat yang kemudian diketahui disebabkan oleh karena proses imunologik. PTI disebut juga Purpura Trombositopenik Autoimun atau Purpura Trombositopenik Immunologis.

Gejala klinis biasanya perlahan-lahan dengan riwayat mudah berdarah dengan trauma maupun tanpa trauma. Perdarahan spontan, baru terjadi bila jumlah trombosit dibawah 50.000/cmm. Bila terjadi perdarahan intrakranial merupakan kondisi yang fatal, resiko terjadinya perdarahan intrakranial sangat besar pada penderita dengan trombopeni berat, yaitu jumlah trombosit < 10.000/cmm. Diagnosis PTI ditegakkan dengan menyingkirkan faktor-faktor sekunder yang dapat menimbulkan trombopeni. Pada pemeriksaan aspirasi sumsum tulang, jumlah megakariosit normal atau meningkat, eritropoisis serta lekopoisis normal.

PATOGENESIS PTI

Dalam keadaan normal umur trombosit sekitar 10 hari, pada PTI umur trombosit memendek menjadi sekitar 2-3 hari atau bahkan hanya beberapa menit saja. Memendeknya umur trombosit ini disebabkan destruksi yang meningkat di limpa oleh karena proses imunologi, dan umur trombosit berhubungan dengan kadar antibodi platelet, bila kadarnya tinggi maka umur trombosit makin memendek.

Proses imunologis pada PTI diawali dengan adanya *Platelet Associated Antigen*, bila platelet ini berada dilimpa dan sumsum tulang, yang mana akhirnya merangsang pembentukan autoantibodi di dalam limpa, sumsum tulang serta jaringan limfoid yang lain. Selanjutnya imunoglobulin yang terbentuk akan meningkatkan *platelet associated antigen*. Adanya ikatan antara trombosit dan *platelet associated antigen* inilah yang menyebabkan destruksi trombosit.

Terjadinya proses imunologis atau destruksi trombosit komplemen. Komplemen yang berperan dalam proses ini adalah C_3 . Target antigen dari imunoglobulin ini adalah GPIIb/IIIa yang berada pada permukaan trombosit. Keadaan ini dapat pula mempengaruhi trombopoiesis bila antibodi melekat pada *megakaryocyte associated antigen*.

Limpa merupakan organ yang utama tempat terjadinya destruksi trombosit, hal ini disebabkan 1/3 jumlah darah terjadi *pooling* selain itu organ inilah tempat utama terjadi sintesis autoantibodi.

Destruksi trombosit terjadi secara cepat, secepat dengan proses pembentukannya. Hal ini terbukti bila penderita PTI, dilakukan transfusi trombosit akan cepat terjadi destruksi, atau bila darah penderita PTI ditransfusikan pada penderita normal maka akan terjadi trombositopeni dengan cepat. Hal ini terlihat pada penderita PTI yaitu terjadi *trun over trombosit* 5 x normal dan pada aspirasi sumsum tulang tidak jarang didapat peningkatan megakariosit. Yang memegang peran dalam menimbulkan perdarahan pada PTI diduga tidak saja tergantung jumlah trombosit tetapi juga fungsi trombosit dan kelainan vaskuler.

GEJALA KLINIS

Gejala biasanya timbul perlahan-lahan dengan riwayat mudah berdarah baik setelah adanya trauma maupun tanpa trauma. Pada umumnya bentuk perdarahan pada PTI adalah purpura pada kulit atau mukosa.

Tempat-tempat yang sering menimbulkan perdarahan mukosa antara lain di hidung, gusi, saluran makanan, serta traktus urogenital. Dapat dijumpai perdarahan pada retina atau konjungtiva tetapi sangat jarang dijumpai, sedangkan perdarahan sendi hampir tidak pernah dijumpai. Perdarahan spontan, baru terjadi bila jumlah trombosit dibawah 50.000/cmm. Bila terjadi perdarahan intrakranial merupakan kondisi yang fatal, resiko terjadinya perdarahan intrakranial sangat besar pada penderita dengan trombopeni berat, yaitu jumlah trombosit kurang dari 10.000/cmm.

Pemeriksaan fisik penderita PTI, biasanya keadaan umum baik, tidak didapatkan panas badan serta pembesaran limpa maupun hati. Gejala klinis bervariasi tergantung jumlah dan trombosit serta kadar antibodi platelet. Anemia baru didapatkan pada penderita dengan perdarahan yang sangat banyak.

DIAGNOSIS

Diagnosis PTI ditegakkan dengan menyingkirkan faktor-faktor sekunder yang dapat menimbulkan trombopeni misalnya SLE, obat-obatan, trombopenia post transfusi, leukemia. Adapun kriteria diagnosis adalah sebagai berikut :

1. Perdarahan atau purpura pada lebih dari satu lokasi
2. Tidak ada pembesaran limpa
3. Terdapat trombopenia dibawah 150.000/cmm pada pemeriksaan darah tepi
4. Pada pemeriksaan aspirasi sumsum tulang, jumlah megakariosit normal atau

- meningkat, eritropoiesis serta lekopoiesis normal.
5. Mungkin ditemukan antiplatelet antibodi positif
 6. Tidak ada penyakit lain yang menyebabkan trombopeni misalnya obat-obatan, sepsis, koagulasi intravaskuler diseminata, SLE, leukemia dan post transfusi.

Pada pemeriksaan darah lengkap didapatkan jumlah trombosit yang menurun serta dijumpai bentuk-bentuk trombosit dengan ukuran yang besar. Dapat dijumpai anemia akibat sekunder karena perdarahan. Pemeriksaan faal hemostasis, didapatkan retraksi bekuan dapat normal atau terganggu, waktu perdarahan memanjang serta pemeriksaan *Rumpel Leede* biasanya positif.

Pada pemeriksaan aspirasi tulang kadang didapatkan jumlah megakariosit yang meningkat. Pemeriksaan antibodi platelet hasilnya tergantung pada metode pemeriksaan, tidak semua memberikan hasil yang positif, 50% penderita didapatkan hasil positif. Pemeriksaan antibodi platelet dapat memberikan hasil positif palsu oleh karena adanya antibodi non spesifik pada penyakit-penyakit tertentu misalnya; sepsis, SLE, rematoid artritis, autoimun hemolitik anemia, dapat pula memberi hasil negatif palsu, hal ini disebabkan titer antibodi yang beredar dalam sirkulasi sangat rendah karena antibodi banyak terikat pada trombosit. Pada saat ini cara yang paling sensitif untuk mendeteksi kadar PA-IgG yaitu dengan teknik immunofluoresence. Dengan teknik ini sensitivitasnya adalah 92%, tetapi spesifisitasnya rendah yaitu sekitar 30%. Kadar antibodi platelet tidak berhubungan dengan derajat penyakit tetapi hanya digunakan untuk membantu diagnosis.

PENGOBATAN

Pada prinsipnya pengobatan PTI adalah untuk menurunkan kadar PA-IgG, meskipun dahulu splenektomi merupakan terapi yang paling baik tetapi sejak 1950 terapi utama yang dianjurkan sebelum splenektomi adalah steroid. Peranan steroid adalah untuk menekan aktifitas fagosit makrofag di limpa, menekan sintesis autoantibodi, meningkatkan efektifitas sintesis trombosit serta memperbaiki resistensi vaskuler. Pada penderita yang responsif terhadap terapi steroid maka akan terjadi penurunan kadar autoantibodi dan peningkatan trombosit. Efek steroid pada umumnya terlihat setelah terapi 24-48 hari.

Steroid yang biasanya digunakan adalah prednison dan dosisnya 1 mg/kg, pada kasus yang berat diperlukan dosis yang lebih tinggi, bila diperlukan steroid parenteral dianjurkan memakai metil prednisolon sodium suksinat dengan dosis 0,75-1 gram/hari selama 3 hari.

Evaluasi pemberian steroid biasanya dilakukan setelah pengobatan 2-4 minggu, bila responsif dengan steroid dosis hendaknya diturunkan secara pelan-pelan sampai kadar trombosit stabil atau dipertahankan sekitar 50.000 /cmm. Adapun hasil terapi dengan steroid dibagi dalam 4 kelompok yaitu :

1. **Respon lengkap** : terdapat perbaikan klinis dan kenaikan trombosit mencapai 100.000/cmm atau lebih serta tidak terjadi trombopenia berulang bila dosis steroid diturunkan

2. **Respon parsial** : ada perbaikan klinis dan peningkatan trombosit mencapai 50.000/cmm tetapi kurang dari 100.000/cmm serta memerlukan terapi steroid dosis rendah untuk mencegah perdarahan dengan jangka waktu lebih 6 bulan.
3. **Respon minimal** : ada perbaikan klinis tetapi peningkatan trombosit tidak dapat mencapai 50.000/cmm atau masih ada perdarahan tetapi ada kenaikan trombosit dapat mencapai diatas 50.000/ cmm dan memerlukan terapi steroid dosis rendah dengan jangka waktu lebih dari 6 bulan.
4. **Tidak respon** : tidak ada perbaikan klinis dan kenaikan trombosit tidak bisa mencapai 50.000/cmm setelah terapi steroid dosis maksimal.

Bila terapi steroid dianggap gagal maka segera dianjurkan dilakukan splenektomi. Angka keberhasilan splenektomi sekitar 65-70%. Splenektomi bertujuan untuk mencegah terjadinya destruksi trombosit yang telah terliputi dengan antibodi serta menurunkan sintesa antibodi platelet.

Penderita yang refrakter terhadap terapi steroid dan splenektomi memerlukan terapi yang serius, mereka memerlukan terapi immunosupresif lain. Obat-obatan immunosupresif lain yang dilaporkan bermanfaat antara lain azatioprin, vinka alkaloid, danazol, dan celcept (mycophenolate mofetil) 2 x 1 g. Hasil terapi dari masing-masing regimen ini masih bervariasi dan sampai saat ini belum ada regimen mana yang dianggap paling baik. Demikian juga dengan pemakaian immunoglobulin hasilnya juga masih perlu penelitian lebih lanjut waktu sejak tahun 1981 dilaporkan bermanfaat untuk penderita PTI.

Thrombopoietin receptor agonists merupakan obat yang mempunyai mekanisme kerja menyerupai trombopoietin endogen untuk merangsang produksi trombosit di sumsum tulang. Thrombopoietin receptor agonists tidak mempunyai efek immunosupresif. Ada 2 macam yang sekarang beredar dipasaran, yang dalam bentuk tablet diminum secara oral yaitu **eltrombopag**, sedang romiplostim dalam bentuk injeksi (subkutan sekali perminggu).

Indikasi Eltrombopag (REBOZET) terutama untuk pasien PTI kronis yang telah refrakter terhadap kortikosteroid, immunoglobulin, atau splenektomi. REBOZET harus digunakan hanya pada pasien dengan PTI dengan derajat trombocytopenia yang berat dan kondisi klinis dengan resiko tinggi perdarahan. REBOZET seharusnya tidak digunakan untuk membuat jumlah platelet normal. Dosis 50 mg sekali sehari, kebutuhan dosis seharusnya ditera sesuai individu berdasarkan pada jumlah trombosit pasien, umumnya pasien dari Asia, dosis Rebozet sebaiknya dimulai dengan dosis rendah 25 mg sekali sehari.

Dose adjustments of Rebozet :

Platelet count	Dose adjustment or response
< 50,000/ μ	Following at least 2 weeks of therapy Increase daily dose by 25 mg to a maximum of 75 mg/day.
\geq 50,000/ μ l to \leq 150,000/ μ l	Use lowest dose of eltrombopag and/or concomitant ITP treatment to maintain platelet counts that avoid or reduce bleeding.
> 150,000/ μ l to \leq 250,000/ μ l	Decrease the daily dose by 25 mg. Wait 2 weeks to assess the effects of this and any subsequent dose adjustments.
> 250,000/ μ l	Stop eltrombopag; increase the frequency of platelet monitoring to twice weekly. Once the platelet count is \leq 100,000/ μ l, reinstitute therapy at a daily dose reduced by 25 mg.

Efek samping Rebozet yaitu katarak, ALT meningkat, DVT-emboli paru, trombopenia, anemia, artralgia, pneumonia.

PROGNOSIS

Ada beberapa faktor yang mempengaruhi prognosis yaitu antara lain usia penderita, jumlah trombosit, kadar antibodi platelet dan lama timbulnya keluhan. Pada penderita umur muda, umumnya prognosinya lebih baik. Jumlah trombosit selain mempengaruhi dalam respon terapi, juga merupakan faktor prediktif menentukan resiko perdarahan intrakranial, penderita dengan jumlah trombosit < 20.000/cmm maka resiko perdarahan intrakranial makin meningkat, resiko ini akan meningkat pada usia lanjut. Kadar antibodi dapat membantu menentukan respon terapi terhadap steroid dan splenektomi menurunkan kadar antibodi menunjukkan respon terapi yang baik.

Prognosis jelek pada penderita PTI yang refrakter terhadap pengobatan steroid, splenektomi maupun immunosupresif yang lain, mortalitasnya sekitar 16%. Penyebab kematian penderita PTI adalah perdarahan intrakranial, sepsis post splenektomi atau post terapi immunosupresif.

DAFTAR PUSTAKA

- Boediwarsono, Soebandiri, Sugianto, Ashariati A, Sedana MP, Ugroseno.** Idiopatik Trombositopenik Purpura (ITP). Pada Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Rumah Sakit Pendidikan Dr. Soetomo Surabaya. Editor: Tjokroprawiro A, Setiawan PB, Santoso D, Soegianto D. AUP; 2007; hal. 184-188.
- Stasi R, and Provan D.** Management of Immune Thrombocytopenic Purpura in Adults. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:504-522.
- Nakhoul IN, Kozuch P, Varma M.** Management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006;4(2):136-144.
- Li J, Yang C, Xia T, et al.** Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. *Blood* 2001;98(12):3241-3248.
- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al.** Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113(11):2386-2393.
- Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, et al.** The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. *Am J Hematol* 2010;85(3):174-180.
- Cines DB, Bussel JB.** How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2005;106(7):2244-2251.
- Provan D, Stasi R, Newland AC, et al.** International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115(2):168-186.
- Cines DB, Liebman HA.** The immune thrombocytopenia syndrome: a disorder of diverse pathogenesis and clinical presentation. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009;23(6):1155-1161.
- Aerts E, Derbyshire L, Dooley F, Kelly M.** Immune Thrombocytopenia. A Practical Guide for Nurses and Other Allied Healthcare Professionals. 2011 European Group for Blood and Marrow Transplantation.

--- oOo ---