

ELTROMBOPAG THERAPY IN CASES OF APLASTIC ANEMIA: A CASE REPORT

Gede Resha Wisadianta^{1*}, Ngakan Ketut Wira Suastika²

¹Dokter Umum, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSPTN Udayana, Bali, Indonesia

²Departemen/KSM Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSPTN Udayana, Bali Indonesia

[*Email Korespondensi: gederesha38@gmail.com]

Abstract: *Eltrombopag Therapy In Cases Of Aplastic Anemia: A Case Report.* Management of cases of aplastic anemia is challenge. The definitive treatment is bone marrow transplantation, but it is expensive, the complication rate is high and the success rate is still low. Recent evidence shows that eltrombopag therapy responds to thrombocytopenic conditions, and even other cytopenia. We report an 18 years old man with aplastic anemia with severe pancytopenia. The patient showed an inadequate response to therapy with eltrombopag therapy for three months of therapy.

Keyword: Anemia aplastic, Cytopenia, Eltrombopag, Pancytopenia Trombocytopenia

Abstrak: Terapi Eltrombopag Pada Kasus Anemia Aplastis : Laporan Kasus.

Penatalaksanaan kasus anemia aplastik masih merupakan tantangan. Pengobatan definitif adalah transplantasi sumsum tulang, tetapi tatalaksana ini mahal dan tingkat komplikasinya tinggi serta tingkat keberhasilannya masih rendah. Bukti terbaru menunjukkan bahwa terapi eltrombopag merespons kondisi trombositopenik, dan bahkan sitopenia lainnya. Kami melaporkan seorang pria berusia 18 tahun dengan anemia aplastik dengan pansitopenia berat. Pasien menunjukkan respon yang tidak adekuat terhadap terapi dengan terapi eltrombopag selama tiga bulan terapi.

Kata kunci: Anemia aplastik, Sitopenia, Eltrombopag, Pansitopenia, Trombositopenia

PENDAHULUAN

Anemia aplastik adalah sindrom kegagalan hematopoietik primer kronik pada sumsum tulang. Kondisi ini terjadi karena adanya cedera yang menyebabkan berkurangnya atau tidak adanya prekursor hematopoietik di dalam sumsum tulang (Ding SX. *et al.*, 2018). Insiden dan usia rata-rata saat diagnosis bervariasi menurut geografi, berkisar dari 1,5 sampai sekitar tujuh kasus per juta penduduk/tahun. Rasio angka kejadian pria dan wanita sekitar 1:1. Meskipun anemia aplastik terjadi pada semua kelompok umur, puncak insiden ditemukan pada kelompok usia remaja dewasa (Vaht K. *et al.*, 2017).

Tatalaksana anemia aplastik pada pasien muda (kurang dari 50 tahun) dengan kesehatan yang baik dan

derajat penyakit yang berat harus menjalani transplantasi sel hematopoietik alogenetik sebelum terapi immunosupresif awal. Pasien yang lebih tua (50 tahun atau lebih) dengan kesehatan yang baik dan pasien muda tanpa donor dapat menerima terapi immunosupresif dosis penuh menggunakan eltrombopag, *anti thymocyte globulin* (ATG), siklosporin A, dan prednisone (Young NS, 2018). Salah satu kendala tatalaksana menggunakan terapi ATG atau transplantasi sumsum tulang adalah biaya yang tinggi dan tidak semua senter kesehatan dapat melakukannya. Terapi Eltrombopag adalah agonis non-peptida trombopoietin yang meningkatkan jumlah trombosit dan mengaktifkan jalur transduksi sinyal

intraseluler untuk meningkatkan proliferasi dan diferensiasi sel progenitor sumsum (Thota S., 2017).

Bukti klinis penggunaan eltrombopag pada pasien anemia aplastik, dari penelitian yang dilakukan Hwang YY dan kawan-kawan pada pasien anemia aplastik didapatkan bahwa respon secara umum penggunaan eltrombopag adalah 83%, pada penelitian tersebut juga didapatkan bahwa didapatkan efikasi yang lebih baik penggunaan eltrombopag pada pasien anemia aplastik secara rutin (Hwang YY *et al.*, 2022). Kondisi ini menunjukkan bahwa eltrombopag memiliki potensi sebagai salah satu terapi anemia aplastik selain penggunaan transplantasi sumsum tulang atau terapi ATG. Mengingat prognosis pasien anemia aplastik bergantung dengan tatalaksananya. Sebagian besar pasien yang tidak diobati meninggal dalam waktu satu tahun akibat komplikasi terkait penyakit (Moore CA *et al.*, 2022).

Pada laporan kasus ini kami akan membahas pengalaman kami dalam tatalaksana anemia aplastik dengan eltrombopag, terutama dalam respon terapi.

KASUS

Pasien laki laki usia 18 tahun datang ke RSPTN Udayana Bali pada tanggal 20 Maret 2023 dengan keluhan lemas sejak 4 hari sebelum masuk rumah sakit. Tidak dikeluhkan adanya perdarahan baik pada kulit, mukosa, saluran cerna. Keluhan demam juga tidak dirasakan pasien. Pasien memiliki riwayat terdiagnosis Anemia Aplastik sejak 4 bulan sebelumnya dan memiliki riwayat tranfusi *packed red cell* dan trombosit konsentrat. Pemeriksaan vital sign dalam batas normal, konjungtiva anemis ditemukan, dan tidak ditemukan adanya epistaksis, ptekie maupun hematoma.

Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan hasil *white blood cell count* (WBC) $2,12 \times 10^3/\mu\text{L}$, hemoglobin (HB) 7,4 g/dL, hematokrit (HCT) 22%,

platelet (PLT) $9 \times 10^3/\mu\text{L}$. Pasien sudah beberapa kali dilakukan Pemeriksaan darah lengkap karena kondisinya. Pada tabel 1 dapat dilihat perjalanan Pemeriksaan darah pasien. Pemeriksaan *Bone Marrow Puncie* didapatkan hasil hiposelular dengan penurunan aktivitas sistem eritroid, myeloid dan megakariosit.

Penderita mendapat terapi metilprednisolon dengan dosis 2mg/kgbb dan dilakukan *tapering dose*. Respon steroid tidak begitu memuaskan sehingga sparing dengan imunosupresan siklosporin 50 mg. Selama 3 bulan terapi respon yang dihasilkan juga tidak adekuat dimana penderita tetap memerlukan tranfusi 1 – 2 minggu sekali. Ditambahkan terapi eltrombopag 50 mg per hari selama 3 bulan, terapi metilprednisolon 4 mg tiap 12 jam dan siklosporin 50 mg/hari dilanjutkan. Respon terapi yang diharapkan dengan WCB $2,12 \times 10^3/\mu\text{L}$, HB 7,4 g/dL dan PLT $9 \times 10^3/\mu\text{L}$ juga tidak adekuat sehingga terapi eltrombopag dihentikan. Tatalaksana berfokus terhadap terapi suportif.

PEMBAHASAN

Tatalaksana utama anemia aplastik adalah mencari penyebab yang mendasari dan melakukan terapi pada penyebabnya. Selain melakukan terapi pada penyebab maka perlu dilakukan perawatan suportif seperti profilaksis/pengobatan infeksi dan pemberian transfusi (HB < 7 mg/dL atau PLT < 10.000/mikroliter atau < 50.000/microliter dengan perdarahan aktif). Pasien juga telah diberikan terapi suportif seperti tranfusi PRC dan TC karena anemia berat dan trombosit yang rendah (Hwang YY *et al.*, 2022). Pasien juga telah dilakukan evaluasi dari pemberian tranfusi dengan hasil yang cukup baik setelah tranfusi, tetapi kondisi kembali berulang setelah beberapa saat. Karena kondisi tersebut perlu adanya terapi lainnya yang dapat diberikan pada pasien (Georges GE *et al.*, 2018).

Tabel 1. Hasil Pemeriksaan Darah Perifer Pasien

Parameter	Tanggal pemeriksaan									
	24/1	26/1	1/2	3/2	16/2	18/2	22/2	1/3	15/3	20/3
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	2,41	1,5	1,59	1,15	1,35	0,72	1,35	2,32	2,78	2,12
HB (g/dL)	6,5	9,2	9,0	7,0	7,4	9,4	9,7	9,2	8,7	7,4
PLT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	3	32	4	30	5	20	8	19	7	9

Pada pasien yang tidak ditemukan penyebab reversibel, pengobatan tergantung pada usia dan ketersediaan donor. Pada pasien usia kurang dari 40 tahun dan dengan donor yang tersedia (*HLA matched sibling*) maka terapi utama adalah transplantasi sumsum tulang (Young NS, 2018). Tetapi bila usia diatas 40 tahun atau tidak ditemukan *HLA matched sibling* untuk transplantasi maka dapat dimulai terapi steroid dan imunosupresan, bila tidak menunjukkan respon yang baik maka dapat ditambahkan eltrombopag. Bila pasien memberikan respon yang baik maka terapi akan dilanjutkan dan diobservasi, tetapi bila tidak memberikan respon maka dapat diberikan terapi imunosupresan lini ke dua atau transplantasi *Matched Unrelated Donor* (MUD) (Moore CA *et al.* 2022).

Pada kasus telah dilakukan tatalaksana sesuai dengan pedoman yang ada. Pasien saat ini belum dapat dilakukan transplantasi sumsum tulang sehingga pasien diberikan terapi imunosupresan dan eltrombopag. Imunosupresan yang diberikan pada kasus adalah Siklosporin (Moore CA *et al.* 2022).

Eltrombopag memiliki sifat imunomodulator penting yang dapat memperbaiki sitopenia yang terjadi karena imunologis. Pada anemia aplastic terdapat disregulasi imun penting, seperti defisit sel T regulator, peningkatan ekspresi sitokin proinflamasi dan protein terkait (TH1 dan TH17), peningkatan sekresi interleukin-2, interferon- γ , dan tumor necrosis factor- α (TNF α), dan peningkatan sel T sitotoksik CD8 + oligoklonal (Scheinberg P. 2018). Penggunaan Eltrombopag dapat mengatasi kelainan ini dengan

meningkatkan toleransi lingkungan melalui peningkatan sel T dan B regulator, sekresi TGF- β , memperbaiki gangguan diferensiasi sel dendritik, dan penurunan interferon- γ serta TNF α (Sadallah S dkk. 2014). Efek ini terutama telah dijelaskan pada kondisi ITP, tetapi menurut referensi terbaru kondisi serupa juga terjadi pada anemia apalstik. Selain itu, trombosit itu sendiri mungkin memiliki sifat imunomodulator yang membantu mengendalikan imunitas pada anemia aplastik dan pemulihan sel darah lainnya. Alvarado dkk menjelaskan bahwa eltrombopag dapat menghindari efek inhibitor interferon- γ pada *Hematopoetic Stem Cell* dan memberi sinyal kepada c-MPL untuk meningkatkan efek stimulasi (Sadallah S dkk. 2011). Dalam eksperimental yang sama, diremukan TPO dihambat oleh interferon- γ dengan membentuk pensinyalan penghalang heterodimer melalui c-MPL dan aktivasi sel target berikutnya. Selanjutnya, eltrombopag dalam strukturnya merupakan tulang punggung chelator yang memobilisasi besi intraseluler, menghasilkan penurunan beban besi total. Laporan pada anemia aplastik telah menunjukkan penurunan progresif kadar feritin dengan penggunaan eltrombopag secara terus menerus. Meskipun terdapat ada laporan yang menunjukkan manfaat besi dalam memperbaiki sitopenia pada Anemia Aplastik, manfaat langsungnya belum ditetapkan. Namun demikian, pengurangan beban besi tubuh total pada pasien dengan tranfusi berulang diperlukan untuk menghindari komplikasi dan mungkin, berkontribusi untuk pemulihan sumsum tulang (Alvarado LJ dkk. 2017).

Mekanisme kerja pasti eltrombopag pada anemia aplastik

masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa eltrombopag dapat merangsang hematopoiesis meskipun tingkat trombopoietin endogen tinggi. Namun, tidak jelas apakah kondisi ini terjadi pada tingkat *hematopoietic stem cell* atau pada sel progenitor yang lebih matang. Dengan demikian, terlepas dari mekanisme molekulernya, eltrombopag diduga dapat mempertahankan hematopoiesis dan menunda sistem imun agar tidak menyerang *hematopoietic stem cell* (Zhao X *et al.* 2018). Selanjutnya, selain tindakan stimulasi langsung pada hematopoiesis, eltrombopag mungkin berkontribusi pada efek immunosupresif ATG plus siklosporin. Sebuah studi baru-baru ini menunjukkan bahwa dengan mengikat ke domain transmembran dari reseptor trombopoietin, eltrombopag mencegah efek penghambatan interferon- γ dengan mengganggu interaksi antara trombopoietin endogen dan reseptor serumpunnya (yaitu, berfungsi sebagai reseptor umpan) (Alvarado LJ dkk. 2019).

Kegagalan terapi pada pasien ini diduga berhubungan dengan kondisi pasien. Seperti yang diketahui pada pasien usia muda maka terapi transplantasi merupakan pilihan utama. Diduga akibat usia ini mempengaruhi efek atau kinerja terapi eltrombopag sehingga terjadi kegagalan terapi (Georges GE *et al.* 2018). Selain itu kondisi lain yang berperan adalah mekanisme kerja dari eltrombopag. Eltrombopag bekerja dengan memperbaiki sistem imun pasien, patogenesis dari terjadinya anemia aplastik tidak hanya karena gangguan sistem imunitas, kerusakan diduga dapat terjadi karena kerusakan homeostatis sel T, kerusakan fungsi telomerase, kerusakan sitogenik dan adanya mutasi (Lichtman, AM *et al.* 2017). Walaupun berbagai teori menyatakan kondisi autoimun memiliki peran yang besar, tetapi patogenesis pasti dari anemia aplastik masih perlu dipelajari. Kondisi lainnya adalah derajat beratnya penyakit pasien, seperti yang diketahui pasien termasuk

dalam derajat sangat berat, sehingga memang tatalaksana pada kasus ini akan lebih efektif bila melakukan transplantasi sumsum tulang (Shallis RM dkk. 2018).

Eltrombopag sendiri sudah dibuktikan dari beberapa penelitian memiliki efikasi yang signifikan baik dalam tatalaksana pasien dengan anemia aplastik. Salah satu penelitian *randomized controlled trial* (RCT) yang dilakukan Latour dkk (2022), yang membagi menjadi 2 kelompok pasien yang mendapat immunosupresan dan kelompok immunosupresan ditambah eltrombopag. Didapatkan hasil pada kelompok immunosupresan ditambah eltrombopag mengalami respon komplisit yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok immunosupresan saja. Sehingga dari penelitian itu disimpulkan adanya penambahan terapi eltrombopag akan meningkatkan kecepatan dan kekuatan dari respon terapi pasien anemia aplastik tanpa memberikan tambahan efek toksik. Penelitian lain yang dilakukan Lengline dkk mengenai penggunaan eltrombopag pada pasien anemia aplastik mendapatkan kesimpulan eltrombopag memiliki efikasi yang signifikan baik pada sebagian besar pasien dengan anemia aplastik. Dari penelitian tersebut didapatkan eltrombopag mampu memperbaiki hematopoiesis ketiga jalur hematologi pada setengah pasien (Patel BA dkk.2022).

Pada penelitian yang dilakukan Latour RP dan kawan-kawan, tentang uji fase 3 penggunaan eltrombopag pada pasien anemia aplastik. Dosis penggunaan eltrombopag pada anemia aplastik berdasarkan dari umur pasien. Pada pasien dewasa usia diatas 12 tahun mendapat dosis 150 mg per hari. Tetapi pada Asia timur atau Asia Tenggara dosis diturunkan 50% karena alasan perbedaan genetik yang berhubungan dengan perbedaan farmakokinetik. Sehingga pada daerah Indonesia dosis yang disarankan adalah 75 mg tiap 24 jam dan diberikan selama 3 sampai 6 bulan. Didapatkan hasil bahwa penambahan eltrombopag ke terapi immunosupresif standar

meningkatkan laju, kecepatan, dan kekuatan respons hematologi di antara pasien yang sebelumnya tidak diobati dengan anemia aplastik berat, tanpa efek toksik tambahan. Sehingga penggunaannya dapat dipertimbangkan pada pasien dengan anemia aplastik. Pada kasus telah diberikan eltrombopag sejak Januari 2023 dengan dosis 50 mg tiap 24 jam. Pasien sudah mendapat terapi eltrombopag selama 3 bulan tetapi belum menunjukkan respon yang diharapkan. Pasien beberapa kali masih harus rawat inap untuk mendapat transfusi PRC dan TC setelah memulai terapi eltrombopag dan imunosupresan. Pada kasus terapi akan lebih optimal bila dosis eltrombopag ditingkatkan atau melakukan transplantasi sumsum tulang (Latour dkk. 2022).

Pada kasus pasien sejak awal merupakan indikasi untuk dilakukan transplantasi sumsum tulang. Tetapi pada praktis klinisnya transplantasi sumsum tulang di Indonesia masih belum dapat dikerjakan secara rutin. Kondisi ini yang menyebabkan pasien mendapat terapi imunosupresan dan eltrombopag hingga saat ini. Diharapkan kedepannya transplantasi sumsum tulang dapat dikerjakan secara rutin terutama pada pasien dengan anemia aplastik

KESIMPULAN

Telah dilaporkan pasien laki-laki 18 tahun dengan diagnosis anemia aplastik. Pada kasus pasien sejak awal merupakan indikasi untuk dilakukan transplantasi sumsum tulang, tetapi karena pada praktis klinisnya transplantasi sumsum tulang di Indonesia masih belum dapat dikerjakan secara rutin. Pasien diberikan terapi imunosupresan dan eltrombopag, akan tetapi respon yang terjadi belum optimal, karena derajat penyakit yang berat dan kemungkinan anemia aplastik pada pasien tidak sepenuhnya terjadi akibat gangguan imunitas. Diperlukan suatu kriteria untuk dapat memprediksi respon terapi pada pasien dengan anemia aplastik.

DAFTAR PUSTAKA

- Alvarado LJ, Andreoni A, Huntsman HD, dkk. 2017. Heterodimerization of TPO and IFN γ impairs human hematopoietic stem/progenitor cell signaling and survival in chronic inflammation. *Blood*;130(suppl 1):4
- Alvarado LJ, Huntsman HD, Cheng H, dkk. 2019. Eltrombopag maintains human hematopoietic stem and progenitor cells under inflammatory conditions mediated by IFN- γ . *Blood*;133:2043-2055
- Ding SX, Chen T, Wang T, dkk. 2018. The Risk of Clonal Evolution of Granulocyte Colony-Stimulating Factor for Acquired Aplastic Anemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Haematol*;140(3):141-145
- Georges GE, Doney K, Storb R. 2018. Severe aplastic anemia: allogeneic bone marrow transplantation as first-line treatment. *Blood Adv*. Aug 14;2(15):2020-2028
- Hwang YY, Chan TSY, Chan FHY, dkk. 2022. Eltrombopag as frontline treatment of aplastic anaemia in routine practice: implications on cost and efficacy. *Ann Hematol*. Jun;101(6):1163-1172.
- Lichtman, AM, Kaushansky K, Prchal JT, dkk. 2017. *Aplastic Anemia. William Manual of Hematology Edisi ke sembilan*; 33 – 42
- Moore CA, Krihnan K. *Aplastic Anemia*. NCBI. 2022. Tanggal akses: 18 April 2023. Dapat diakses pada: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534212-/#_NBK534212_pubdet
- Patel BA, Groarke EM, Lotter J, dkk. 2022. Long-term outcomes in patients with severe aplastic anemia treated with immunosuppression and eltrombopag: a phase 2 study. *Blood*. Jan 6;139(1):34-43
- Peffault de Latour R, Kulasekararaj A, Iacobelli S, dkk. 2022. Severe Aplastic Anemia Working Party of

- the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Eltrombopag Added to Immunosuppression in Severe Aplastic Anemia. *N Engl J Med.* Jan 6;386(1):11-23
- Sadallah S, Amicarella F, Eken C, dkk. 2014. Ectosomes released by platelets induce differentiation of CD4+T cells into T regulatory cells. *Thromb Haemost*;112(6):1219-1229.
- Sadallah S, Eken C, Martin PJ, Schifferli JA. 2011. Microparticles (ectosomes) shed by stored human platelets downregulate macrophages and modify the development of dendritic cells. *J Immunol*;186(11):6543-6552.
- Scheinberg P. 2018. Activity of eltrombopag in severe aplastic anemia. *Blood Adv.* Nov 13;2(21):3054-3062.
- Shallis RM, Ahmad R, Zeidan AM. 2018. Aplastic anemia: Etiology, molecular pathogenesis, and emerging concepts. *Eur J Haematol.* Dec;101(6):711-720. doi: 10.1111/ejh.13153. Epub 2018 Oct 10. PMID: 30055055.
- Thota S, Patel BJ, Sadaps M, dkk. 2017. Therapeutic outcomes using subcutaneous low dose alemtuzumab for acquired bone marrow failure conditions. *British Journal of Haematology.*
- Vaht K, Göransson M, Carlsson K, dkk. 2017. Incidence and outcome of acquired aplastic anemia: real-world data from patients diagnosed in Sweden from 2000-2011. *Haematologica.* Oct;102(10):1683-1690
- Young NS. 2018. Aplastic Anemia. *N Engl J Med.* Oct 25;379(17):1643-1656
- Zhao X, Feng X, Wu Z, dkk. 2018. Persistent elevation of plasma thrombopoietin levels after treatment in severe aplastic anemia. *Exp Hematol* ;58:39-43