

FARMAKOKINETIKA TENOFOVIR DISOPROFIL FUMARATE DAN TENOFOVIR ALAFENAMIDE PADA PASIEN HEPATITIS B: SYSTEMATIC REVIEW

Lisma Dewi

Program studi S1 Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Udayana, Bukit Jimbaran Bali

Email: lismadewi101103@gmail.com

ABSTRAK

Hepatitis B merupakan masalah kesehatan global yang serius dengan sekitar 296 juta penderita di seluruh dunia. Tenofovir merupakan lini pertama dalam pengobatan hepatitis B, namun memiliki permeabilitas membran yang buruk dan bioavailabilitas oral rendah sehingga dikembangkan dalam bentuk *prodrug* yaitu Tenofovir Disoproxil Fumarat (TDF) dan Tenofovir Alafenamide (TAF). Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis dan membandingkan profil farmakokinetika TDF dan TAF pada pasien hepatitis B melalui pendekatan *systematic review*. Metode penelusuran artikel dilakukan melalui database PubMed dan Google Scholar dalam rentang waktu 20 tahun terakhir dengan kata kunci spesifik farmakokinetik, tenofovir, TDF, TAF dan hepatitis B. Dari 217 artikel yang ditemukan, 3 artikel memenuhi kriteria inklusi untuk ditelaah. Hasil menunjukkan TAF memiliki stabilitas plasma yang lebih baik sehingga dapat mengirimkan metabolit aktif lebih efisien ke hepatosit dengan konsentrasi intraseluler yang lebih tinggi pada dosis yang lebih rendah dibandingkan TDF. Konsentrasi sistemik TAF yang lebih rendah juga mengurangi risiko efek samping terutama nefrotoksitas. Dapat disimpulkan bahwa TAF memiliki profil farmakokinetika yang lebih menguntungkan dibandingkan TDF dalam pengobatan hepatitis B.

Kata Kunci: Farmakokinetik, Tenofovir Disoproxil Fumarat, Tenofovir Alafenamide, hepatitis B

ABSTRACT

Hepatitis B is a serious global health problem with approximately 296 million patients worldwide. Tenofovir is the first line in the treatment of hepatitis B, but it has poor membrane permeability and low oral bioavailability so it was developed in the form of prodrugs namely Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) and Tenofovir Alafenamide (TAF). This study aims to analyze and compare the pharmacokinetic profile of TDF and TAF in hepatitis B patients through a systematic review approach. The article search method was carried out through PubMed and Google Scholar databases within the last 20 years with specific keywords pharmacokinetics, tenofovir, TDF, TAF and hepatitis B. Of the 217 articles found, 3 articles met the inclusion criteria for review. Results showed that TAF has better plasma stability and thus can deliver active metabolites more efficiently to hepatocytes with higher intracellular concentrations at lower doses than TDF. The

Article History

Received: Juni 2025

Reviewed: Juni 2025

Published: Juni 2025

Plagiarism Checker No 234

Prefix DOI : Prefix DOI :

10.8734/Nutricia.v1i2.365

Copyright : Author

Publish by : Nutricia



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

lower systemic concentration of TAF also reduces the risk of side effects especially nephrotoxicity. It can be concluded that TAF has a more favorable pharmacokinetic profile than TDF in the treatment of hepatitis B.

Keywords: *Pharmacokinetics, Tenofovir Disoproxil Fumarate, Tenofovir Alafenamide, hepatitis B*

PENDAHULUAN

Infeksi Hepatitis B (HBV) adalah masalah kesehatan masyarakat yang paling serius, dengan perkiraan 296 juta orang di seluruh dunia menderita infeksi kronis dan 820.000 kasus kematian pada tahun 2019 (Jeng dkk., 2023). Di Indonesia, prevalensi hepatitis cukup tinggi, dengan 7,1% orang mengidap hepatitis B dan 1% mengidap hepatitis C. Tanpa pengobatan yang efektif kasus hepatitis akan terus meningkat dan memberikan kontribusi terhadap sistem kesehatan dan ekonomi (Direktorat Jenderal Pelayanan Kesehatan, 2022). Hepatitis B disebabkan oleh infeksi virus yang disisipkan ke dalam DNA kemudian menyebabkan infeksi hati dan menyebabkan nekrosis hepatoseluler dan peradangan, dengan masa inkubasi 14-160 jam. Pengobatan Hepatitis B pada awalnya menggunakan interferon, kemudian diikuti dengan obat golongan baru, seperti nukleosida analog (NA) seperti lamivudin, dan pengobatan dengan obat baru, seperti tenofovir, entecavir, adenovir, dan telbivudine. Tenofovir adalah analog nukleotida yang menjadi lini terapi pertama pengobatan Hepatitis B yang paling banyak digunakan, telah terbukti efektif dalam menekan replikasi virus dengan profil keamanan yang dapat diterima (Yasykurah dkk., 2024).

Tenofovir adalah antiviral yang memiliki permeabilitas membran yang buruk dan ketersediaan hayati oral yang rendah, sehingga dibuatlah *prodrug* yaitu Tenofovir Alafenamide (TAF) dan Tenofovir Disoproxil Fumarat (TDF) untuk mengobati infeksi Hepatitis B (Kawuma dkk., 2023). Penelitian klinis menetapkan Tenofovir Alafenamide (TAF) sebagai pengganti yang lebih aman untuk Tenofovir Disoproxil Fumarat (TDF) yang sebelumnya digunakan dan dikaitkan dengan disfungsi tubulus ginjal proksimal dan penurunan kepadatan mineral tulang. Karakteristik farmakologis TAF berbeda dengan TDF karena jumlah obat aktif yang lebih besar masuk ke dalam sel target sementara jumlah yang jauh lebih kecil terdeteksi dalam sirkulasi umum (Di Perri, 2020).

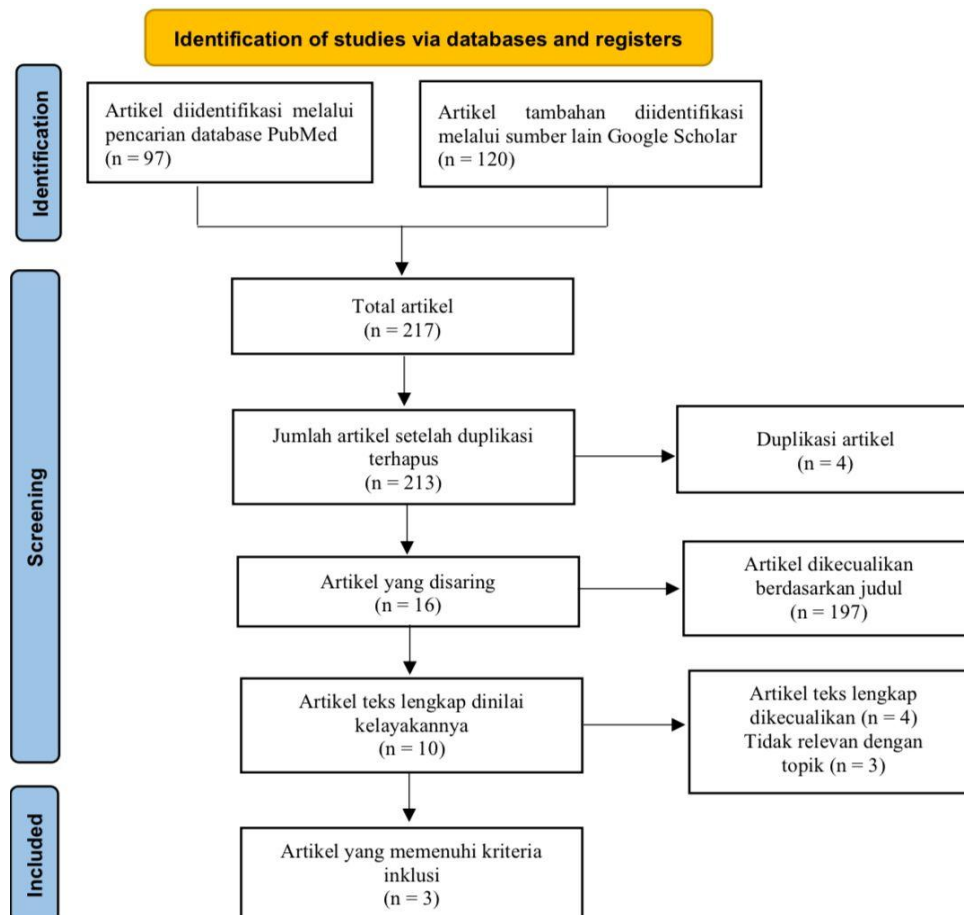
Meskipun sudah ada banyak penelitian yang membandingkan efektivitas farmakokinetik dari kedua *prodrug* ini, pemahaman yang komprehensif mengenai perbedaan profil farmakokinetik tenofovir disoproxil fumarat dan tenofovir alafenamide pada pasien Hepatitis B masih kurang. Penelitian sebelumnya yang berfokus pada profil farmakokinetik TDF dan TAF terhadap populasi di Afrika yang hidup dengan HIV (Kawuma dkk., 2023). Penelitian lainnya juga berfokus pada profil farmakokinetik salah satu *prodrug* dan hasil klinis seperti normalisasi ALT dan serokonversi HBeAg, tanpa menganalisis secara mendalam profil farmakokinetik TDF dan TAF pada pasien Hepatitis B (Wong dkk., 2019).

Telaah sistematis ini bertujuan untuk menganalisis dan membandingkan profil farmakokinetika Tenofovir Alafenamide (TAF) dan Tenofovir Disoproxil Fumarat (TDF) pada pasien Hepatitis B melalui pendekatan *systematic review* dengan fokus pada parameter farmakokinetika seperti bioavailabilitas, volume distribusi, waktu paruh, dan klirens. Kebaruan penelitian ini terletak pada analisis komprehensif aspek farmakokinetika kedua *prodrug* yang spesifik pada populasi pasien Hepatitis B. Data farmakokinetika yang dihasilkan akan membantu dalam memahami hubungan antara karakteristik farmakokinetika dengan efektivitas dan keamanan terapi, serta variabilitas respon antar individu.

METODE PENELITIAN

Telaah sistematis ini disusun dengan mengacu kepada panduan *Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analyses* (PRISMA) 2020. Kriteria inklusi dalam telaah sistematis ini adalah artikel penelitian dengan jenis artikel *Meta-Analysis*, *Observational Study*, *Randomized Controlled Trial* yang membahas terkait penggunaan tenofovir disoprofil fumarate dan tenofovir alafenamide pada pria dan wanita tanpa batasan umur. Penelusuran artikel dilakukan melalui *database* PubMed dan Google Scholar dalam rentang waktu publikasi 20 tahun, pencarian dibatasi pada jenis artikel tertentu dengan memanfaatkan operator *Boolean* pada *database*. Kata kunci spesifik yang digunakan yaitu, farmakokinetik, tenovofir, TDF, TAF dan hepatitis B dengan batasan bahasa yang digunakan adalah bahasa inggris serta cakupan area seluruh dunia.

Proses pemilihan artikel diawali dengan menghapus duplikasi dari seluruh artikel yang diperoleh. Aplikasi Mendeley digunakan dalam proses evaluasi dan pemilihan artikel yang sesuai dengan kriteria yang telah ditetapkan untuk menentukan eligibilitasnya. Informasi yang diekstraksi dari artikel disajikan dalam bentuk tabel yang memuat informasi seperti penulis artikel, tahun artikel, asal/negara artikel diteliti, jenis penelitian artikel, jumlah sampel/subjek yg diteliti, nama obat, dosis yang diuji, tempat penelitian, lama penelitian, parameter uji farmakokinetik yang diuji, hasil penelitian, dan hal-hal lain (seperti efek samping obat). Proses skrining dan ekstraksi informasi dari artikel-artikel yang dikaji dilakukan dengan menggunakan diagram alir PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*). Penggunaan diagram alir PRISMA bertujuan untuk memastikan transparansi dan kelengkapan dalam pelaporan hasil tinjauan literatur. Diagram alir penelusuran *database* dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Diagram Alir Penelusuran *Database*

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pencarian pertama diperoleh 97 judul artikel dari skringing *database* PubMed dan 120 judul artikel dari *database* Google Scholar. Jumlah artikel setelah proses duplikasi dan yang dikecualikan berdasarkan judul sebanyak 201 judul. Sebanyak 10 judul artikel dinilai kembali kelayakannya dan diperoleh sebanyak 3 artikel yang memenuhi kriteria inklusi. Tiga judul artikel yang ditetapkan untuk ditelaah. Data karakteristik artikel yang digunakan dapat dilihat pada tabel I.

Tabel 1. Data Karakteristik Artikel yang Digunakan

Informasi	N sampel	Jenis Penelitian	Nama obat	Dosis	Indikasi	Lama penelitian
Li dkk., 2021, China	72 subjek	<i>Randomized Controlled Trial</i> (RCT)	Tenofovir Alafenamide (TAF)	25 mg	<i>Chronic</i> Hepatitis B (CHB)	-
Huang dkk., 2010, USA	34 subjek	<i>Randomized Controlled Trial</i> (RCT)	Tenofovir Disoproxil Fumarat (TDF)	300 mg	Hepatitis B dan HIV	14 hari
Kim dkk., 2017, Korea Selatan	36 subjek	<i>Randomized Controlled Trial</i> (RCT)	Tenofovir Disoproxil Fumarat (TDF)	300 mg	<i>Chronic</i> Hepatitis B (CHB)	-

Artikel yang telah diketahui karakteristiknya kemudian ditelaah terkait parameter uji farmakokinetik yang digunakan dalam penelitian, hasil uji dan hasil lainnya seperti efek samping yang ditimbulkan. Hasil telaah yang telah dilakukan dapat dilihat pada tabel II.

Tabel 2. Data Parameter Uji dan Hasil Uji Penelitian dari Artikel

Informasi	Parameter Uji Farmakokinetik	Hasil Uji	Hasil Lain
Li dkk., 2021, China	AUC _{0-t} , AUC _{0-∞} , dan Cmax	AUC _{0-t} , AUC _{0-∞} dan Cmax berada dalam rentang 80.00% - 125.00%, yang memenuhi kriteria penerimaan bioekivalensi	Tidak ada
Huang dkk., 2011, USA	AUC ₀₋₂₄ , Cmax, C ₂₄ , Cl/F, Tmax, dan t _{1/2}	AUC ₀₋₂₄ meningkat sekitar 1500%. Cmax meningkat sekitar 12500%. Cmin meningkat sekitar 570%. <i>Oral Clearance</i> berkurang secara signifikan ($p < 0.0001$).	Tidak ada
Kim dkk., 2017, Korea Selatan	Cmax, AUC _{0-t} , AUC _{0-inf} , Tmax, t _{1/2} , dan Cl/F	Cmax 284,19 ± 73,99 ng/mL. AUC _{0-t} 2.039,10 ± 493,74 ng·h/mL. AUC _{0-inf} 2.251,90 ± 485,93 ng·h/mL. Median Tmax TDF 0,79 jam (rentang 0,5-2 jam). Rata-rata t _{1/2} 19,56 ± 3,47 jam. Cl/F 139,18 ± 28,91 L/jam.	Efek samping yang ringan.

Pada saat absorpsi stabilitas *prodrug* tenofovir di saluran pencernaan mempengaruhi ketersediaannya di lokasi penyerapan, sementara stabilitas di usus dan hati akan mempengaruhi jumlah yang dapat bertahan dalam sirkulasi darah. Stabilitas di usus menjadi faktor paling berpengaruh terhadap bioavailabilitas oral *prodrug* tenofovir. Dalam kondisi puasa, tenofovir disoproxil fumarate (TDF) memiliki bioavailabilitas oral 25% dengan Tmax 30 menit sampai 2 jam setelah pemberian oral (Hong dkk., 2022). Setelah pemberian dosis Tunggal TDF diserap dengan cepat dengan waktu untuk mencapai konsentrasi puncak (Tmax) berkisar antara 0,5-2 jam (Kim dkk., 2017) Tenofovir Alafenamide (TAF) lebih stabil dalam plasma daripada TDF yang dapat menyebabkan penurunan paparan plasma terhadap tenofovir. Stabilitas ini

memungkinkan TAF untuk mengirimkan metabolit aktif lebih efisien ke hepatosit, sehingga menghasilkan konsentrasi intraseluler yang lebih tinggi pada dosis yang lebih rendah dibandingkan dengan TDF (Buti dkk., 2021). Distribusi dari tenofovir hanya sedikit yang terikat dengan protein plasma. Setelah pemberian oral, hanya metabolit tenofovir yang dapat terdeteksi dalam jaringan tubuh, sementara bentuk ester *prodrug* hanya ditemukan di area lambung dan usus (Li dkk., 2021). TAF mencapai konsentrasi intraseluler yang lebih tinggi dari metabolit aktif tenofovir difosfat yang sangat penting untuk aktivitas antivirusnya. Distribusi yang efisien ini dikaitkan dengan kemampuan TAF untuk menargetkan hepatosit lebih efektif daripada TDF (Wang dkk., 2021). Konsentrasi sistemik TAF yang lebih rendah mampu mengurangi risiko efek samping sistemik terutama nefrotoksisitas dan kehilangan kepadatan mineral tulang, dari pada penggunaan TDF (Childs-Kean dkk., 2018)

Proses metabolisme tenofovir terjadi melalui dua tahap, diawali dengan semua *prodrug* tenofovir (Tenofovir Alafenamide (TAF) dan Tenofovir Disoproxil Fumarat (TDF)) dimetabolisme menjadi tenofovir kemudian mengalami proses fosforilasi untuk membentuk tenofovir difosfat (TFV-DP) sebagai metabolit aktifnya (Huang dkk., 2011). Metabolisme utama TAF dilakukan di hati kemudian akan diubah menjadi bentuk aktif tenofovir difosfat yang mengarah ke efek antivirus yang lebih kuat. Metabolisme yang ditargetkan ini mengurangi paparan sistemik tenofovir serta meminimalkan potensi toksisitas (Childs-Kean dkk., 2018). Namun, TDF diubah menjadi tenofovir dalam aliran darah sehingga menghasilkan tingkat sistemik yang lebih tinggi dan toksisitas terkait. Tenofovir dieliminasi melalui sistem ginjal dengan 70-80% dosis dikeluarkan melalui urin dalam bentuk yang tidak mengalami perubahan. Sementara itu, sisanya sebesar 20-30% dieliminasi melalui sistem hepatobilier (Hong dkk., 2022). TDF dan TAF dieliminasi terutama melalui ginjal, tetapi paparan sistemik TAF yang lebih rendah menghasilkan gangguan ginjal yang lebih sedikit dibandingkan dengan TDF. Berdasarkan penelitian Cheng dkk (2023), telah menunjukkan bahwa pasien yang beralih dari TDF ke TAF mengalami peningkatan fungsi ginjal, yang diukur dengan perkiraan laju filtrasi glomerulus (eGFR).

KESIMPULAN

Telaah sistematis dari 3 artikel yang memenuhi kriteria inklusi menunjukkan bahwa Tenofovir Alafenamide (TAF) memiliki profil farmakokinetika yang lebih unggul dibandingkan Tenofovir Disoproxil Fumarat (TDF) dalam pengobatan Hepatitis B. TAF menunjukkan stabilitas plasma yang lebih baik sehingga memungkinkan pengiriman metabolit aktif yang lebih efisien ke hepatosit dengan konsentrasi intraseluler yang lebih tinggi meskipun diberikan dalam dosis yang lebih rendah. Metabolisme TAF yang ditargetkan di hati menghasilkan paparan sistemik yang lebih rendah, sehingga meminimalkan risiko efek samping terutama pada fungsi ginjal dan kepadatan mineral tulang. Sebaliknya, TDF yang dimetabolisme dalam aliran darah menghasilkan tingkat sistemik yang lebih tinggi dan potensi toksisitas yang lebih besar. Perbedaan profil farmakokinetika ini menunjukkan bahwa TAF dapat menjadi pilihan yang lebih aman dan efektif dalam pengobatan jangka panjang hepatitis B, terutama pada pasien dengan risiko gangguan ginjal atau tulang.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada institusi yang telah mendukung dan membantu dalam penyusunan artikel *systematic review* ini.

DAFTAR PUSTAKA

Buti, M., Marcos-Fosch, C., dan Esteban, R, 2021, Nucleos(t)ide analogue therapy: The role of tenofovir alafenamide. *Liver International : Official Journal of the International*

- Association for the Study of the Liver*, 41(1), 9-14.
- Childs-Kean, L. M., Egelund, E. F., dan Jourjy, J, 2018, Tenofovir Alafenamide for the Treatment of Chronic Hepatitis B Monoinfection. *Pharmacotherapy*, 38(10), 1051-1057.
- Direktorat Jenderal Pelayanan Kesehatan, 2022, *Hepatitis: Jenis, penyebab, gejala, dan pengobatan*. Kementerian Kesehatan tersedia di https://yankes.kemkes.go.id/view_artikel/1993/hepatitis-jenis-penyebab-gejala-dan-pengobatan (diakses pada Desember 2024).
- Di Perri, G, 2020, Tenofovir alafenamide revisited. *Le Infezioni in Medicina*, 28(4), 525-533.
- Hong, X., Cai, Z., Zhou, F., Jin, X., Wang, G., Ouyang, B., dan Zhang, J, 2022, Improved pharmacokinetics of tenofovir ester prodrugs strengthened the inhibition of HBV replication and the rebalance of hepatocellular metabolism in preclinical models. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 932934.
- Huang, F., Scholl, P., Huang, D. B., MacGregor, T. R., Taub, M. E., Vinisko, R., Castles, M. A., & Robinson, P, 2011, Concomitant administration of BILR 355/r with emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate increases exposure to emtricitabine and tenofovir: a randomized, open-label, prospective study. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 108(3), 163-170.
- Jeng, W.-J., Papatheodoridis, G. V, dan Lok, A. S. F, 2023, Hepatitis B. *Lancet (London, England)*, 401(10381), 1039-1052.
- Kawuma, A. N., Wasmann, R. E., Sinxadi, P., Sokhela, S. M., Chandiwana, N., Venter, W. D. F., Wiesner, L., Maartens, G., dan Denti, P, 2023, Population pharmacokinetics of tenofovir given as either tenofovir disoproxil fumarate or tenofovir alafenamide in an African population. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 12(6), 821-830.
- Kim, Y. K., Choi, M. J., Oh, T. Y., Yu, K.-S., dan Lee, S, 2017, A comparative pharmacokinetic and tolerability analysis of the novel orotic acid salt form of tenofovir disoproxil and the fumaric acid salt form in healthy subjects. *Drug Design, Development and Therapy*, 11, 3171-3177.
- Li, Q., Jia, L., Hu, W., Dong, S., dan Cai, C, 2021, Bioequivalence Evaluation of Two Formulations of Tenofovir Alafenamide Tablets in Healthy Subjects Under Fasting and Fed Conditions. *Drug Design, Development and Therapy*, 15, 2551-2562.
- Wang, T., Smith, D. A., Campbell, C., Mokaya, J., Freeman, O., Salih, H., McNaughton, A. L., Cripps, S., Várnai, K. A., Noble, T., Woods, K., Collier, J., Jeffery, K., Davies, J., Barnes, E., dan Matthews, P. C, 2021, Hepatitis B virus (HBV) viral load, liver and renal function in adults treated with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) vs. untreated: a retrospective longitudinal UK cohort study. *BMC Infectious Diseases*, 21(1), 610.
- Wong, W. W. L., Pechivanoglou, P., Wong, J., Bielecki, J. M., Haines, A., Erman, A., Saeed, Y., Phoon, A., Tadrous, M., Younis, M., Rayad, N. Z., Rac, V., Janssen, H. L. A., dan Krahn, M. D, 2019, Antiviral treatment for treatment-naïve chronic hepatitis B: systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Systematic Reviews*, 8(1), 207.
- Yasykurah, M. M., Dalila, V. F., Nugrahani, B. D., Bulkis, N., & Ananta, M. N. F. (2024). Penatalaksanaan Hepatitis B: Kajian Pustaka. *Jurnal Kesehatan Tambusai*, 5(4), 10467-10476.