

Perbandingan Profil Keamanan Tenofovir dan Telbivudin terhadap Fungsi Ginjal pada Pasien Hepatitis B di Indonesia

Comparison of Renal Safety of Tenofovir and Telbivudine in Chronic Hepatitis B Patients: A Real World Study in Indonesia

Rino Alvani Gani

Divisi Hepatobilier, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia.

Korespondensi:

Rino Alvani Gani, Divisi Hepatobilier, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo, Jln. Pangeran Diponegoro 71, Jakarta 10430, Indonesia. Email: personally@yahoo.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Tenofovir disoproksil fumarat (tenofovir) dan telbivudin merupakan dua analog nukleos(t)ida yang tersedia untuk terapi pasien hepatitis B. Tenofovir telah diketahui sebagai agen nefrotoksik pada pasien HIV, namun masih menjadi kontroversi pada pasien hepatitis B kronik. Di lain sisi, telbivudin memiliki efek proteksi terhadap fungsi ginjal dan bahkan meningkatkan estimasi laju filtrasi glomerulus (eLFG). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil keamanan terhadap fungsi ginjal dari tenofovir dan telbivudin pada pasien hepatitis B kronik di Indonesia.

Metode. Penelitian ini menggunakan desain studi kohort retrospektif pada pasien hepatitis B kronik yang mendapat terapi tenofovir atau telbivudin dalam rentang waktu Januari 2013–Desember 2016. Pasien yang mempunyai eLFG awal <60 mL/menit/1,73 m² sebelum mulai terapi, mengalami perubahan regimen, *lost to follow up*, atau meninggal dalam 1 tahun tidak diikutsertakan dalam penelitian ini. Data kreatinin serum yang dinilai adalah data pada minggu ke-24 dan 48 setelah pemberian tenofovir atau telbivudin.

Hasil. Sebanyak 68 pasien dalam terapi tenofovir dan 62 pasien dalam terapi telbivudin dimasukkan penelitian ini. Kadar kreatinin serum meningkat pada kelompok tenofovir dari 0,88 (simpang baku [SB] 0,17) mg/dL pada awal studi menjadi 0,93 (SB 0,22) mg/dL setelah 24 minggu ($p = 0,02$) dan cenderung *plateau* setelah penggunaan selama 48 minggu. Namun, pada kelompok telbivudin, kadar kreatinin serum menurun dari 0,85 (SB 0,21) mg/dL pada awal menjadi 0,80 (SB 0,18) mg/dL pada minggu ke-48 ($p = 0,003$).

Simpulan. Tenofovir berhubungan dengan peningkatan kadar kreatinin serum dan penurunan eLFG pada pasien hepatitis B kronik dengan eLFG ≥ 60 mL/menit/1,73 m².

Kata Kunci: Fungsi ginjal, Hepatitis B, Telbivudin, Tenofovir

ABSTRACT

Introduction. Tenofovir disoproxil fumarate (tenofovir) and telbivudine are two available nucleos(t)ide analogue (NA) for the treatment of chronic hepatitis B (CHB) patients. Tenofovir has been known as a nephrotoxic agent in HIV patients, but still controversy in CHB patients. On the other hand, telbivudine had a renal protective effect and increased estimated glomerular filtration rate (eGFR). This study aimed to address the renal safety of tenofovir and telbivudine in Indonesian patients.

Method. A retrospective cohort study design was conducted in CHB patients who prescribed with tenofovir or telbivudine from January 2013 to December 2016. Patients who had baseline eGFR <60 mL/min/1.73 m², change the regimen, lost to follow up, or died within a year were excluded in this study. Creatinine serum data evaluated were creatinine serum in week-24 and week-48 after the administration of tenofovir or telbivudine.

Results. Among CHB patients, 68 and 62 patients that prescribed with tenofovir or telbivudine, respectively, were enrolled in this study. Serum creatinine level was increased in tenofovir group from 0.88 (SD 0.17) mg/dL at baseline to 0.93 (SD 0.22) mg/dL after 24 weeks ($p = 0.02$), but creatinine trend to reach plateau after 48 weeks. However, in telbivudine group, serum creatinine level was decreased from 0.85 (SD 0.21) mg/dL at baseline to 0.80 (SD 0.18) mg/dL after 48 weeks ($p = 0.003$).

Conclusion. Tenofovir is associated with the increased of creatinine serum and decreased of eGFR in CHB patients with eGFR ≥ 60 mL/menit/1,73 m².

Keywords: Hepatitis B, Renal function, Telbivudine, Tenofovir

PENDAHULUAN

Prevalensi hepatitis B kronik di Indonesia berkisar antara 2,5-10% dan diklasifikasikan sebagai negara dengan tingkat endemisitas sedang-tinggi. Apabila pasien tidak mendapat tata laksana secara tepat, hepatitis B kronik dapat berkembang menjadi karsinoma sel hati (KSH), baik dengan ataupun tanpa sirosis hati, yang disebabkan oleh struktur domain X pada Virus Hepatitis B (VHB).¹ Salah satu tujuan dari terapi hepatitis B kronik adalah meningkatkan angka kesintasan melalui pencegahan perkembangan penyakit menjadi sirosis, KSH, dan kematian. Hingga saat ini, injeksi interferon dan oral analog nukleos(t)ida masih menjadi dua terapi utama pada pasien hepatitis B kronik.²

Analog nukleosida (lamivudin, telbivudin, dan entecavir) dan analog nukleotida (adefovir dan tenofovir) merupakan obat analog nukleos(t)ida yang tersedia di Indonesia sebagai terapi hepatitis B kronik saat ini. Pada sebagian besar kasus, penggunaan obat ini dapat diberikan jangka panjang untuk mencapai target ideal dari terapi hepatitis B kronik, yaitu hilangnya HBsAg. Namun, efek samping penggunaan jangka panjang ini menjadi perhatian para klinisi, terutama dalam hal perburukan fungsi ginjal.³

Sejak tenofovir disoproksil fumarat (tenofovir) disetujui sebagai tata laksana pasien HIV pada tahun 2001, beberapa studi telah melaporkan efek nefrotoksik dari tenofovir.^{4,5} Beberapa kasus mengenai efek nefrotoksik akibat tenofovir juga dilaporkan pada beberapa pasien hepatitis B kronik, mencakup sindrom Fanconi, nekrosis tubular akut, dan glomerulonefritis membranoproliferatif.⁶ Namun, pada studi komunitas hanya terdapat sedikit peningkatan kreatinin serum tanpa adanya efek samping serius dari fungsi ginjal.⁷ Sebuah penelitian *real-world* pada pasien hepatitis B kronik yang mendapat terapi tenofovir selama 36 bulan, melaporkan bersihan kreatinin dan kadar kreatinin serum relatif stabil selama pengobatan.⁸

Berbeda dengan tenofovir, penggunaan telbivudin jangka panjang sebagai terapi hepatitis B kronik telah dilaporkan berhubungan dengan perbaikan fungsi ginjal, terutama pada pasien dengan risiko tinggi mengalami gangguan fungsi ginjal (estimasi laju filtrasi glomerulus / eLFG 60-89 mL/menit/1,73 m², usia >50 tahun dan sirosis atau fibrosis signifikan).⁹ Pada sebuah studi meta-analisis, telbivudin berhubungan dengan proteksi fungsi ginjal (OR 2,99; IK 95% 1,41-4,56; p <0,01).¹⁰ Efek proteksi fungsi ginjal dari telbivudin masih terlihat walaupun telah dikombinasi dengan analog nukleos(t)ida lainnya.¹¹

Efek nefrotoksik dari tenofovir sebagai terapi pasien hepatitis B kronik masih kontroversial. Oleh karena itu, perlu adanya studi untuk membandingkan profil

keamanan terhadap fungsi ginjal dari telbivudin dan tenofovir pada pasien dengan eLFG ≥ 60 mL/menit/1,73 m². Sepengetahuan penulis, studi ini merupakan studi pertama yang melaporkan efek tenofovir dan telbivudin terhadap fungsi ginjal pada pasien hepatitis B kronik di Indonesia.

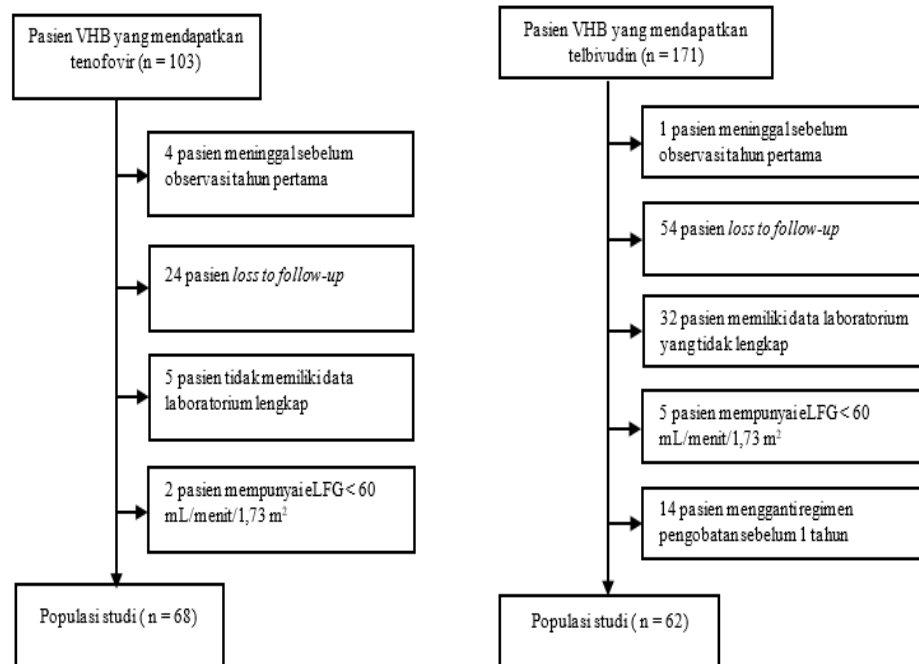
METODE

Penelitian ini menggunakan desain studi kohort retrospektif pada pasien hepatitis B kronik yang mendapat terapi telbivudin atau tenofovir dalam kurun waktu Januari 2013 hingga Desember 2016 di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo. Protokol penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Seluruh pasien yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diikuti selama 1 tahun setelah pemberian telbivudin atau tenofovir. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah (1) pasien telah meninggal sebelum observasi selesai; (2) data laboratorium yang tidak lengkap, (3) *lost to follow up*; (4) eLFG awal <60 mL/menit/1,73 m²; (5) perubahan regimen terapi sebelum satu tahun.

Karakteristik dasar pada demografi dan laboratorium yang dikumpulkan dari rekam medis antara lain usia, jenis kelamin, status HBsAg, status HBeAg, status anti HBe, serum DNA-VHB, nilai aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (AST), ureum, dan kreatinin. Evaluasi nilai kreatinin serum dilakukan pada minggu ke-24 dan minggu ke-48 setelah pemberian telbivudin atau tenofovir.

Penilaian profil keamanan terhadap fungsi ginjal menggunakan laju filtrasi glomerulus, yang sudah secara universal dianggap sebagai indikator paling baik untuk menilai fungsi ginjal. *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) telah merekomendasikan penggunaan eLFG menggunakan rumus *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI).¹² Penurunan fungsi ginjal didefinisikan sebagai penurunan eLFG dari awal terapi pada minggu-24 dan minggu-48. Peningkatan fungsi ginjal didefinisikan sebagai peningkatan eLFG dari nilai awal pada minggu-24 dan minggu-48.

Data numerik dipresentasikan sebagai rerata atau median berdasarkan uji normalitas terhadap distribusi data, sedangkan data kategorik dipresentasikan dalam frekuensi. Uji hipotesis terhadap dua kelompok data numerik dilakukan dengan *t test* bila data terdistribusi normal maupun uji *Mann-Whitney* bila distribusi data tidak normal. Seluruh analisis statistik menggunakan program SPSS 20.0.



Gambar 1. Alur seleksi sampel pada pasien VHB yang mendapatkan tenofovir dan telbivudin

HASIL

Karakteristik dasar terhadap data demografi dan laboratorium dapat dilihat pada Tabel 1. Median kadar kreatinin serum adalah 0,90 mg/dL dan 0,80 mg/dL pada kelompok tenofovir dan telbivudin dengan nilai $p > 0,05$.

Evaluasi serial kadar kreatinin serum pada kedua kelompok pada minggu ke-24 dan minggu ke-48 ditampilkan dalam Tabel 2. Kreatinin serum meningkat dari 0,88 (SB 0,17) mg/dL dari nilai dasar menjadi 0,94 (SB 0,26) mg/dL pada minggu ke-48 di kelompok tenofovir ($p = 0,008$), sementara pada kelompok telbivudin, kreatinin serum menurun dari 0,85 (SB 0,21) mg/dL dari nilai dasar menjadi 0,80 (SB 0,18) mg/dL setelah 48 minggu ($p = 0,003$). Kecenderungan yang serupa juga ditemukan pada eLFG. Estimasi LFG ditemukan menurun pada kelompok tenofovir dan meningkat pada kelompok telbivudin karena adanya hubungan inversi antara kadar kreatinin serum dengan nilai eLFG.

Perbandingan antara nilai eLFG awal dan eLFG pada akhir studi ditampilkan dalam Tabel 3. Dari 68 pasien di kelompok tenofovir, 27 pasien memiliki nilai eLFG awal 60-90 mL/menit/1,73 m² dan 41 pasien memiliki nilai eLFG awal >90 mL/menit/1,73 m². Penurunan eLFG ditemukan pada 14 pasien (20,59%) dan ditemukan meningkat pada 7 pasien (10,3%). Namun, pada kelompok telbivudin, sebanyak 18 pasien memiliki nilai eLFG awal 60-90 mL/menit/1,73 m² dan 44 pasien memiliki nilai eLFG awal >90 mL/menit/1,73 m². Penurunan nilai eLFG hanya ditemukan

pada 4 pasien (6,4%), sementara peningkatan nilai eLFG ditemukan pada 8 pasien (12,9%). Rerata perbedaan kadar kreatinin serum dan eLFG selama 48 minggu intervensi ditampilkan dalam Gambar 2 dan Gambar 3.

DISKUSI

Hubungan antara hepatitis B kronik dengan penurunan fungsi ginjal telah banyak diteliti. Sebuah penelitian berdasarkan populasi di Cina dengan jumlah sampel 6.854 orang melaporkan bahwa pasien yang terinfeksi VHB dengan peningkatan ALT berhubungan dengan penurunan eLFG dibandingkan dengan pasien yang tidak terinfeksi (OR 4,07; IK 95% 1,18-14,0; $p = 0,03$).¹³ Beberapa mekanisme telah ditemukan untuk menjelaskan bagaimana penurunan fungsi ginjal ini terjadi pada

Tabel 1. Karakteristik dasar pasien

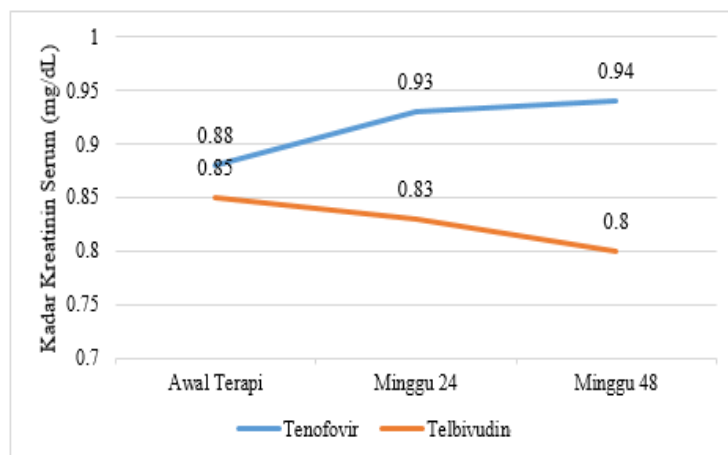
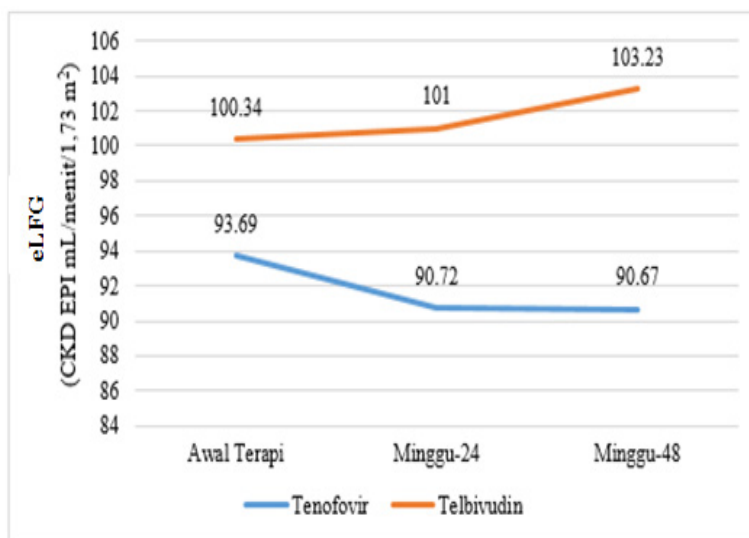
Variabel	Kelompok tenofovir (n=68)	Kelompok telbivudin (n=62)
Usia (tahun), rerata (simpang baku [SB])	61 (SB 7,32)	46 (9,03)
Pria, n (%)	52 (76,5)	46 (74,2)
HBeAg positif, n (%)	23 (33,8)	15 (24,2)
Anti Hbe positif, n (%)	27 (14)	22 (35,5)
VHB-DNA, median (rentang)	3,22 x 10 ⁵ (1,0 x 10 ³ –1,18 x 10 ⁹)	6,23 x 10 ⁵ (1,0 x 10 ⁰ –9,89 x 10 ⁹)
AST (U/L), median (rentang)	46 (19–301)	44 (18–219)
ALT (U/L), median (rentang)	54 (14–994)	38 (13–298)
Ureum (mg/dL), median (rentang)	21 (10–49)	22 (11–44)
Kreatinin (mg/dL), median (rentang)	0,90 (0,60–1,20)	0,80 (0,40–1,30)

Tabel 2. Kadar serum kreatinin awal, minggu ke-24 dan minggu ke-48

	Data dasar, (rerata (SB))	Minggu ke-24 (rerata (SB))	Minggu ke-48 (rerata (SB))	Rerata perbedaan dari kadar awal ke minggu-24	Nilai p	Rerata perbedaan dari kadar awal ke minggu-48	Nilai p
Kelompok tenofovir (n = 68)							
Kreatinin serum, mg/dL	0,88 (0,17)	0,93 (0,22)	0,94 (0,26)	+ 2,33	0,02	+ 2,60	0,008
eLFG, mL/menit/1,73 m ²	93,69 (16,56)	90,72 (18,19)	90,67 (20,89)	- 2,65	0,008	- 2,18	0,029
Kelompok telbivudin (n=62)							
Kreatinin serum, mg/dL	0,85 (0,21)	0,83 (0,19)	0,80 (0,18)	- 0,81	0,418	- 3,01	0,003
eLFG, mL/menit/1,73 m ²	100,34 (16,70)	101,0 (15,65)	103,23 (14,74)	+ 1,30	0,19	+ 2,06	0,039

Tabel 3. Tingkat eLFG awal dan akhir penelitian

eLFG awal	eLFG akhir			Total
	<60	60-90	>90	
Kelompok tenofovir				
60–90, n (%)	2 (7,4)	18 (66,7)	7 (25,9)	27
>90, n (%)	2 (4,9)	10 (24,4)	29 (70,7)	41
Total, n (%)	4 (5,9)	28 (41,2)	36 (52,9)	68
Kelompok telbivudin				
60–90	0 (0)	10 (55,9)	8 (44,4)	18
>90	0 (0)	4 (9,1)	40 (90,9)	44
Total	0 (0)	14 (22,6)	48 (77,4)	62

**Gambar 2. Rerata kreatinin serum dalam 48 minggu pengobatan****Gambar 3. Rerata eLFG dalam 48 minggu pengobatan**

pasien infeksi hepatitis B kronik, antara lain: (1) deposisi dari antigen HBeAg dan kompleks imun imunoglobulin G (IgG) yang menimbulkan nefropati membranosa (NM) dan glomerulonefritis membranoproliferatif (GNMP)¹⁴; (2) penurunan volume arterial efektif pada penyakit hati kronik tahap akhir dan sirosis, yang menimbulkan hipoperfusi ginjal dan penurunan fungsi ginjal¹⁵; dan (3) efek nefrotoksitas jangka panjang dari analog nukleos(t)ida.¹⁶

Observasi pada kelompok tenofovir di minggu ke-48 menunjukkan rerata kreatinin serum meningkat secara signifikan dari 0,88 (SB 0,17) mg/dL pada awal terapi menjadi 0,94 (SB 0,26) mg/dL ($p = 0,008$) pada minggu ke-48 dan rerata eLFG juga menurun secara signifikan, yaitu dari 93,69 (SB 16,56) mL/menit/1,73 m² menjadi 90,67 (SB 20,89) mL/menit/1,73 m² dalam 48 minggu ($p = 0,029$) pada pasien infeksi hepatitis B kronik dengan eLFG ≥ 60 mL/menit/1,73 m².

Efek tenofovir pada perburukan fungsi ginjal telah dilaporkan dalam beberapa penelitian.^{17,18} Koklu, dkk.¹⁷ melaporkan terdapat penurunan eLFG dalam 24 minggu setelah pemberian tenofovir dengan rerata perbedaan 3,58 mL/menit/1,73 m² dibandingkan dengan awal, namun angka ini tidak bermakna secara statistik. Walaupun, evaluasi secara serial dalam 48 minggu menunjukkan penurunan signifikan dari eLFG dengan rerata perbedaan 4,60 mL/menit/1,73 m² ($p = 0,026$).

Penelitian terakhir pada tahun 2018 melaporkan bahwa terjadi peningkatan perubahan rerata kreatinin serum secara signifikan setelah 24 minggu (+0,10 mg/dL; $p < 0,001$) dan 48 minggu (+0,13 mg/dL; $p < 0,001$) setelah pemberian tenofovir pada pasien VHB kronik.¹⁸ *Multidrug resistance protein – 4* (MRP-4) diekskresi tenofovir ke tubulus proksimal ginjal. Mekanisme tenofovir yang berhubungan dengan nefrotoksitas yaitu akumulasi intraseluler dari tenofovir menyebabkan saturasi MRP-4 sehingga menimbulkan kerusakan tubulus ginjal.¹⁶

Sebuah penelitian di Taiwan membandingkan keamanan ginjal pada pemberian telbivudin dan tenofovir terhadap pasien infeksi hepatitis B kronik tanpa gangguan ginjal sebelumnya (eLFG ≥ 60 mL/menit/1,73 m²). Estimasi LFG menurun secara signifikan pada kelompok tenofovir dalam 2 tahun pertama yang dibandingkan dengan awal. Tidak ada laporan mengenai fungsi ginjal setelah 2 tahun dalam penelitian ini. Selain itu, telbivudin meningkat secara signifikan dalam 4 tahun pertama dan relatif stabil dalam tahun ke-5.¹⁹

Penelitian ini adalah penelitian pertama yang membandingkan efek telbivudin dan tenofovir terhadap keamanan ginjal sebagai pengobatan masyarakat

Indonesia yang terinfeksi hepatitis B kronik. Efek kedua obat terhadap fungsi ginjal sama dengan penelitian sebelumnya yang telah dijelaskan di atas. Tenofovir meningkatkan jumlah kreatinin serum dan menurunkan eLFG pada pasien dengan eLFG ≥ 60 mL/menit/1,73 m².

Tenofovir adalah satu dari banyaknya analog nukleos(t)ida yang diresepkan pada infeksi hepatitis B kronik karena memiliki hambatan resistensi yang tinggi. Tingkat kumulatif resistensi tenofovir pada pasien infeksi hepatitis B kronik adalah 0% dalam 8 tahun. Sedangkan, resistensi telbivudin dilaporkan sebesar 5% pada tahun pertama dan meningkat sebanyak 35% pada 4 tahun setelah pemberiannya.²⁰ Pemberian tenofovir harus diperhatikan pada pasien yang memiliki penurunan eLFG. Sebuah *prodrug* dari tenofovir, yaitu tenofovir alafenamine (TAF), telah dikembangkan untuk mengatasi pasien hepatitis B kronik dengan gangguan fungsi ginjal dan juga memiliki hambatan resistensi yang tinggi. TAF memiliki efikasi yang sama dengan tenofovir dalam menekan replikasi virus, namun dengan efek perbaikan fungsi ginjal setelah dua tahun pemberiannya.²¹ Penelitian lebih lanjut harus dilakukan untuk mengetahui efek telbivudin terhadap peningkatan fungsi ginjal pada penyakit ginjal kronik di Indonesia.

SIMPULAN

Tenofovir berhubungan dengan peningkatan kadar kreatinin serum dan penurunan nilai eLFG pada pasien hepatitis B kronik dengan eLFG ≥ 60 mL/menit/1,73 m². Oleh karena itu, penggunaan tenofovir harus berhati-hati pada pasien hepatitis B kronik dengan penurunan eLFG saat akan memulai terapi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Yano Y, Utsumi T, Lusida MI, Hayashi Y. Hepatitis B virus infection in Indonesia. *World J Gastroenterol*. 2015;21(38):10714-20.
2. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HLY, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int*. 2016;10:1-98.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67:370-98.
4. Gallant JE, Parish MA, Keruly JC, Moore RD. Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. *Clin Infect Dis*. 2005;40(8):1194-8.
5. Hall AM, Hendry BM, Nitsch D, Connolly JO. Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: a review of the evidence. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(5):773-80.
6. Cho H, Cho Y, Cho EJ, Lee JH, Yu SJ, Oh KH, et al. Tenofovir-associated nephrotoxicity in patients with chronic hepatitis B: two cases. *Clin Mol Hepatol*. 2016;22(2):286-91.
7. Pan CQ, Trinh H, Yao A, Bae H, Lou L, Chan S, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in Asian-Americans with chronic hepatitis B in Community Settings. *PLoS One*. 2014;9(5):1-7.
8. Marcellin P, Zoulim F, Hezode C, Causse X, Roche B, Truchi R, et al.

- Effectiveness and safety of tenofovir disoproxil fumarate in chronic hepatitis B: a 3-year, prospective, real-world study in France. *Dig Dis Sci*. 2016;61:3072-83.
9. Gane EJ, Deray G, Liaw YF, Lim SG, Lai CL, Rasenack J, et al. Telbivudine improves renal function in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2014;146:138-46.
10. Wu X, Cai S, Li Z, Zheng C, Xue X, Zeng J, et al. Potential effects of telbivudine and entecavir on renal function: a systematic review and meta-analysis. *Viral J*. 2016;13(64):1-9.
11. Jiang L, Hu S, He M, Tian D. Estimated glomerular filtration rate increases in chronic hepatitis B patients treated with telbivudine monotherapy and combination treatment. *Hepat Mon*. 2016;16(1):1-9.
12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter*. 2013;3(Suppl):1-150.
13. Cai J, Fan X, Mou L, Gao B, Liu X, Li J, et al. Association of reduced renal function with hepatitis B virus infection and elevated alanine aminotransferase. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(10):1561-6.
14. Kamimura H, Setsu T, Kimura N, Yokoo T, Sakamaki A, Kamimura K, et al. Renal impairment in chronic hepatitis B: a review. *Diseases*. 2018;6(52):1-98.
15. Wu X, Cai S, Li Z, Zheng C, Xue X, Zeng J, et al. Potential effects of telbivudine and entecavir on renal function: a systematic review and meta-analysis. *Viral J*. 2016;13(64):1-9.
16. Wong GLH, Seto WK, Wong VWS, Yuen MF, Chan HYL. Review article: long-term safety of oral anti-viral treatment for chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(6):730-7.
17. Koklu S, Gulsen MT, Yuna T, Koklu H, Yuksel O, Demir M, et al. Differences in nephrotoxicity risk and renal effects among anti-viral therapies against hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:310-19.
18. Jung WJ, Jang JY, Park WY, Jeong SW, Lee HJ, Park SJ, et al. Effect of tenofovir on renal function in patients with chronic hepatitis B. *Medicine*. 2018;97(7):1-7.
19. Tsai MC, Chen CH, Tseng PL, Hung CH, Chiu KW, Wang JH, et al. Comparison of renal safety and efficacy of telbivudine, entecavir and tenofovir treatment in chronic hepatitis B patients: real world experience. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(1):1-7.
20. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HYL, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int*. 2016;10:1-98.
21. Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, Lim YS, Fung S, Marcellin P, et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2018;68(4):672-81.