

PREPORUKE ZA LIJEČENJE BOLESNIKA S KRONIČNIM HEPATITISOM C GENOTIPA 1

ADRIANA VINCE, MARKO DUVNJAK¹ i IVAN KURELAC

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zavod za virusni hepatitis, Zagreb i ¹Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice", Klinika za unutrašnje bolesti, Zavod za gastroenterologiju, Zagreb, Hrvatska

Standard liječenja kroničnog hepatitisa C genotipa 1 do 2011. godine bila je kombinacija pegiliranog interferona-alfa 2a ili 2b (PEG IFN- α 2) i ribavirina. Slijedom odobrenja novih, učinkovitijih lijekova tzv. prve generacije inhibitora virusnih proteaza boceprevira i telaprevira za kliničku primjenu u Europi i SAD-u 2011. g., postoji potreba osuvremenjivanja nacionalnih smjernica za liječenje kroničnog hepatitisa C genotipa 1 u Hrvatskoj. Pri donošenju novih preporuka za liječenje kroničnog hepatitisa C genotipa 1 u Hrvatskoj uzeli smo u obzir rezultate registracijskih studija za boceprevir i telaprevir, postojeće nacionalne smjernice u EU (Velika Britanija, Švedska, Njemačka, Francuska i Italija), preporuke EASL i AASLD te vlastita iskustva u dosadašnjem liječenju bolesnika s kroničnim hepatitisom C genotipa 1 dvojnog terapijom. U tekstu su navedene preporuke za prethodno neliječene kao i liječene bolesnike prema vrsti prethodnog virološkog odgovora. Kod neliječenih bolesnika s niskim stadijem fibroze, te povoljnim prediktorima virološkog odgovora preporuča se nadalje liječenje dvojnog terapijom. Liječenje trojnom terapijom preporuča se za neliječene bolesnike s visokim stadijem fibroze (F3 i F4), kao i one s umjerenim stadijem fibroze (F2) i kombinacijom nepovoljnih prediktora za izlječenje dvojnog terapijom (stariji >40 godina, non-CC IL28B genotip, non-RVR). U skupini prethodno liječenih bolesnika trojna terapija se preporuča za relapsere bez obzira na stadij fibroze, parcijalne respondere s visokim stadijem fibroze (F3 i F4), te individualni pristup u primjeni trojne terapije za nul-respondere.

Ključne riječi: kronični hepatitis C, genotip 1, liječenje, boceprevir, telaprevir

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Adriana Vince, dr. med.
Zavod za virusni hepatitis
Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: avince@bfm.hr

UVOD

Nacionalne smjernice za liječenje kroničnog hepatitisa C (KHC) objavljene su 2009. g. na Hrvatskoj konsenzus konferenciji o virusnim hepatitisima (1). U smjernicama iz 2009. g., preporučena je individualni pristup liječenju bolesnika s KHC, sukladno preporukama međunarodnih stručnih društava (EASL, *European Association for the Study of the Liver*). Standard liječenja KHC genotipa 1 (G1) do 2011. g. bila je kombinacija pegiliranog interferona-alfa2a ili -2b (PEG IFN- α 2) i ribavirina.

Literaturni podatci iz svjetskih kliničkih i opservacijskih studija kao i rezultati liječenja bolesnika iz Hrvatske pokazuju da je primjenom dvojne terapije (PEG IFN- α 2 i ribavirin) moguće izlječiti oko 50 % bolesnika s G1 (2-6). Najvažniji prediktori dobrog odgovora na dvojnog terapiju su niži stadij fibroze, mlađa životna dob (<40 godina) i postizanje brzog virološkog odgo-

vora (RVR, engl. "*Rapid Virological Response*"), tj. negativizacija HCV RNK već četvrtog tjedna liječenja.

Uspješnost liječenja KHC procjenjuje se postizanjem održanog virološkog odgovora (engl. SVR, "*Sustained Virological Response*"), tj. trajnim nestankom HCV RNK iz seruma 24 tjedna nakon završetka liječenja. Osobe koje postignu SVR tijekom liječenja KHC smatraju se izlječenima. Longitudinalne studije praćenja osoba koje su postigle SVR pokazuju da dolazi i do regresije fibroze (čak i ciroze) te poboljšanja kvalitete života. Bolesnike s uznapredovalim stadijem fibroze koji su postigli SVR i dalje treba kontrolirati svakih 6 mjeseci zbog mogućnosti već započetog procesa karcinogeneze (6).

Godišnje se u Hrvatskoj liječi oko 350 bolesnika s KHC, a rezultati liječenja u skladu su s rezultatima svjetskih kliničkih i opservacijskih istraživanja (6).

Primjerice, analiza rezultata liječenja 351 bolesnika s KHC (medijan dobi 43 godine, medijan stadija fibroze F3-Ishak) primjenom dvojne terapije u Klinici za infektivne bolesti (2004.-2010. g.) pokazuje da je trajnu eliminaciju virusa, tj. SVR postiglo ukupno 57 % bolesnika (51,5 % bolesnika s G1 i G4 te 74 % bolesnika s G3a) (6). U bolesnika s G1 postotak SVR-a razlikovao se s obzirom na viremiju prije liječenja (SVR u 50,5 % bolesnika s niskom viremijom i 48,7 % bolesnika s visokom viremijom). Rezultati univarijatne analize pokazali su da su pozitivni prediktori odgovora na liječenje bili: kraće trajanje infekcije, G3, mlađa životna dob (<40 godina), stadij fibroze manji od 5, dok je multivarijatna analiza pokazala da su značajni pozitivni prediktori dobrog odgovora G3 i mlađa životna dob (6).

Dvojna terapija KHC G1 iskazuje značajna ograničenja, posebice zbog neuspjeha liječenja u oko 48 % bolesnika, ali i zbog pojave nuspojava liječenja interferonom. Gotovo svi bolesnici s KHC suočavaju se s nuspojavama poput općeg algickog sindroma, gubitka tjelesne mase, promjenama raspoloženja i nesanicom. Procjenjuje se da oko 6 % bolesnika ne uspijeva završiti liječenje zbog težih nuspojava (poremećaji funkcije štitnjače, teška depresija, autoimuni sindromi, teške alergijske reakcije i teška trombocitopenija) (Vince i Kurelac, 2011).

Nove spoznaje o životnom ciklusu HCV-a te biokemijska istraživanja strukturnih virusnih proteina omogućile su razvoj direktno djelujućih antivirusnih lijekova (DAA, engl. "Direct Acting Antivirals") koji inhibiraju pojedine faze virusne replikacije. Slijedom odobrenja prvih DAA za kliničku primjenu u Europi i SAD-u 2011. g., nedvojbeno je potreba osuvremenjivanja nacionalnih smjernica za liječenje KHC G1 u Hrvatskoj.

NOVI LIJEKOVI

EMA i FDA su 2011. g. odobrile primjenu inhibitora proteaze HCV-a, *boceprevira* i *telaprevira*, za liječenje KHC G1. Oba su lijeka odobrena u kombinaciji s dosadašnjom dvojnomo terapijom tj. s PEG IFN- α 2 i ribavirinom.

Ciljna struktura djelovanja *boceprevira* i *telaprevira* je enzim proteaza NS3/4A koja je odgovorna za sazrijevanje virusnih strukturnih i nestrukturnih proteina u procesu enzimskog cijepanja virusnog poliproteina koji nastaje translacijom s otvorenog okvira čitanja genoma HCV-a (7). Proteaza NS3/4A je heterodimerski kompleks katalitičke podjedinice koja u N-terminalnom dijelu molekule djeluje kao serinska proteaza i aktivacijske podjedinice, tj. NS4A kofaktora. *Boceprevir* i *telaprevir* su kovalentni linearni inhibitori NS3/4A

proteaze koji ostvaruju svoj biološki učinak stvaranjem reverzibilne kovalentne veze sa serinom na poziciji 139 u aktivnom mjestu enzima (8,9). Inhibicija biološkog učinka NS3/4A proteaze HCV-a onemogućuje formiranje zrelih virusnih proteina i formiranje novih virusnih čestica.

Telaprevir i *boceprevir* su dizajnirani kao inhibitori proteaze HCV-a G1 no iskazuju i određenu antivirusnu aktivnost na proteaze HCV-a drugih genotipova.

Istraživanja u staničnim kulturama *in vitro* dokazala su antivirusni učinak *boceprevira* i *telaprevira* na G2a, G5a i G6a, ali ne i na G3a (10). Međutim, Silva i sur. su pokazali da *boceprevir* iskazuje antivirusni učinak na genotipove 2 i 3 *in vivo* (11). Foster i sur. su u kliničkom istraživanju faze 2 pokazali da *telaprevir* iskazuje *in vivo* antivirusni učinak na G2 ali ne i na G3 (12). *Boceprevir* i *telaprevir* nisu registrirani za liječenje KHC ne-1 G.

REGISTRACIJSKE STUDIJE

Odobrenje *boceprevira* i *telaprevira* za kliničku primjenu temelji se na rezultatima kliničkih istraživanja PROVE, ADVANCE, REALIZE, ILLUMINATE, EXTEND, SPRINT i RESPOND (13-17).

Boceprevir i telaprevir u naivnih bolesnika

Učinkovitost primjene kombinacije PEG IFN- α 2, ribavirina i *boceprevira* (800 mg, oralna primjena 3x dnevno uz hranu) u liječenju terapijski naivnih bolesnika s KHC G1 analizirana je u kliničkom istraživanju SPRINT-2 (13).

Liječenje je započeto "lead-in" fazom, tj. primjenom kombinacije PEG IFN- α 2 i ribavirina tijekom 4 tjedna nakon čega su bolesnici podijeljeni u tri skupine. U prvoj skupini bolesnika (BOC/pegIFN/RBV RGT) primijenjen je individualni pristup liječenju (RGT, engl. "Response-Guided Treatment"). Trojna terapija kombinacijom PEG IFN- α 2, ribavirina i *boceprevira* tijekom 24 tjedna primijenjena je u bolesnika iz BOC/pegIFN/RBV RGT skupine kod kojih je viremija bila nemjerljiva (< 10-15 IU HCV RNK/mL) od 8 do 24 tjedna liječenja. U bolesnika iz BOC/pegIFN/RBV RGT skupine kod kojih je viremija u razdoblju od 8. do 24. tjedna liječenja bila mjerljiva, prekinuta je primjena *boceprevira* a liječenje je nastavljeno dvojnomo terapijom još 20 tjedana. Druga skupina bolesnika (BOC/PegIFN/RBV Fixed duration) liječena je trojnomo terapijom tijekom 44 tjedna dok su bolesnici iz kontrolne skupine (SOC) liječeni dvojnomo terapijom ukupno 48 tjedana.

Rezultati istraživanja SPRINT-2 pokazali su da se uz primjenu boceprevira značajno povećava postotak bolesnika koji postižu SVR u odnosu na dvojni terapiju (13). Postotci bolesnika koji su postigli SVR u obje skupine liječene boceprevirom (63 % za skupinu RGT i 66 % za skupinu "fixed duration") bili su značajno veći u odnosu na skupinu SOC (38 %).

Rasa bolesnika bila je značajan prediktor uspjeha liječenja (13). Postotak bolesnika bijele rase koji su postigli SVR u BOC/pegIFN/RBV RGT skupini iznosio je 67 %, dok je 69 % bolesnika iz BOC/PegIFN/RBV "fixed duration" skupine postiglo SVR (samo 40 % bolesnika iz skupine SOC postiglo je SVR). Postotci bolesnika crne rase koji su postigli SVR u sve tri skupine bolesnika bili su niži u usporedbi s bolesnicima bijele rase (42 % u skupini RGT, 53 % u skupini "Fixed duration" i 23 % u skupini SOC). Klinička značajnost i drugih, ranije prepoznatih, prediktora SVR-a (visok stupanj fibroze i visoka viremija prije liječenja) potvrđena je i u istraživanju SPRINT-2 (13).

Rezultati ovog istraživanja još jednom su pokazali da je postizanje RVR-a iznimno značajan prediktor odgovora na terapiju. Nemjerljiva viremija (<10-15 IU HCV RNK/mL) nakon 8 tjedana liječenja (zbog 4 tjedna "lead-in" faze), tj. RVR dokazan je u oko 57 % bolesnika u obje skupine liječene boceprevirom te u 17 % bolesnika iz skupine SOC. Usporedba postotka SVR-a u bolesnika s RVR-om i non-RVR bolesnika iz sve tri skupine (88 % vs. 36 % za skupinu RGT, 90 % vs. 40 % za skupinu "fixed duration" i 85 % vs. 30 % za skupinu SOC) nedvojbeno pokazuje kliničku značajnost RVR-a kao prediktora odgovora na terapiju (13,14).

Učinkovitost liječenja KHC G1 kombinacijom PEG IFN- α , ribavirina i telaprevira u terapijski naivnih bolesnika analizirana je u dva klinička istraživanja faze 3 (ADVANCE i ILLUMINATE) (14-15).

U kliničkom istraživanju ADVANCE, bolesnici su randomizirani u dvije skupine i liječeni kombinacijom PEG IFN- α 2, ribavirina i telaprevira (750 mg, oralna primjena uz hranu bogatu mastima) tijekom 8 tjedana (skupina T8PR) ili 12 tjedana (skupina T12PR), a nakon toga je nastavljena primjena dvojne terapije, tj. kombinacije PEG IFN- α 2 i ribavirina uz RGT (14). U bolesnika u kojih je dokazan produženi RVR (eRVR, engl. "extended RVR") definiran kao nemjerljiva viremija u serumu nakon 4 i 12 tjedana, liječenje je završeno nakon 24 tjedna. Bolesnici koji nisu postigli eRVR, liječeni su kombinacijom PEG IFN- α 2 i ribavirina ukupno 48 tjedana. Bolesnici iz kontrolne skupine liječeni su kombinacijom PEG IFN- α 2 i ribavirina tijekom 48 tjedana.

Istraživanje ADVANCE pokazalo je da primjena telaprevira omogućuje postizanje SVR-a u značajno većem postotku bolesnika (69 % u skupini T8PR i 75 % u skupini T12PR) u odnosu na kontrolnu skupinu (44 %). Produženi RVR postignut je u 58 % bolesnika iz skupine T12PR i u 57 % bolesnika iz skupine T8PR. SVR je dokazan u čak 89 % bolesnika iz skupine T12PR i u 83 % bolesnika iz skupine T8PR koji su postigli eRVR. Rezultati istraživanja ADVANCE nedvojbeno su dokazali kliničku značajnost eRVR-a kao prediktora SVR-a na trojnu terapiju.

Primjena telaprevira značajno je povećala uspješnost postizanja SVR-a u bolesnika s nepovoljnim prediktorima za odgovor na liječenje (crna rasa, visok stupanj fibroze) (14).

U kliničkom istraživanju ILLUMINATE analizirana je korisnost RGT-a u bolesnika s eRVR-om (15). Bolesnici su liječeni 12 tjedana kombinacijom PEG IFN- α 2, ribavirina i telaprevira, a zatim je liječenje nastavljeno kombinacijom PEG IFN- α 2 i ribavirina. Bolesnici koji su postigli eRVR, randomizirani su u 20. tjednu liječenja u dvije skupine, a liječenje je nastavljeno još 4 ili 28 tjedana dvojne terapije. Bolesnici koji nisu postigli eRVR liječeni su još 28 tjedana kombinacijom PEG IFN- α 2 i ribavirina.

Produženi RVR postiglo je ukupno 65 % bolesnika uključenih u istraživanje. Postotak SVR-a bolesnika s eRVR-om koji su liječeni s dodatna 4 tjedna dvojne terapije iznosio je 92 %, dok je SVR postiglo 88 % bolesnika kojih je dvojna terapija nastavljena 28 tjedana. U skupini bolesnika koji nisu postigli eRVR, postotak SVR-a iznosio je samo 64 %. Rezultati ovog istraživanja dokazali su da RGT temeljena na procjeni eRVR-a omogućuje skraćivanje liječenja koje ne utječe na njegovu učinkovitost (15).

Boceprevir i telaprevir u prethodno liječenih bolesnika

Učinkovitost trojne terapije koja uključuje boceprevir ili telaprevir analizirana je u tri skupine bolesnika s obzirom na virološki odgovor tijekom prethodne dvojne terapije: relapsa, parcijalnih respondera i nul-respondera.

U kliničkom istraživanju RESPOND-2 bolesnici su liječeni "lead-in" fazom (PEG IFN- α i ribavirin) tijekom 4 tjedna, a zatim su podijeljeni u tri skupine: skupina BOC RGT (32 tjedna trojne terapije; bolesnici s mjerljivom HCV RNK nakon 8 tjedana liječenja liječeni su još 12 tjedana dvojnog terapijom), skupina bolesnika liječena trojnom terapijom tijekom 44 tjedna (ukupno 48 tjedna liječenja, BOC/PR48) i skupina SOC (16).

Postotci SVR-a u bolesnika liječenih boceprevirom (66 % u skupini BOC/PR48 i 59 % u skupini BOC RGT) bili su značajno veći u usporedbi s kontrolnom skupinom (21 %). Primjena trojne terapije u relapsa bila je učinkovitija u usporedbi s parcijalnim responderima (nul-responderi su isključeni iz istraživanja). Postotci relapsa koji su postigli SVR u obje skupine bolesnika liječenih boceprevirom kao i u kontrolnoj skupini (75 % u skupini BOC/PR48, 69 % u skupini BOC RGT i 29 % u skupini SOC) bili su veći u usporedbi s postotkom parcijalnih respondera koji su postigli SVR u tri opisane skupine ispitanika (52 %, 40 % i 7 % bolesnika) (16).

U kliničkom istraživanju RESPOND-2 analiziran je i RGT, tj. skraćenje terapije sa 48 na 36 tjedana u bolesnika koji su liječeni kombinacijom PEG IFN- α 2, ribavirinom i boceprevirom a postigli su eRVR (nemjerljiva HCV RNK od 8-20 tjedana liječenja). Razlika u postotku bolesnika koji su postigli SVR-a u skupini BOC RGT (59 %) i skupini BOC/PR48 (66 %) nije bila statistički značajna. Međutim, važno je istaknuti da je u bolesnika sa cirozom, postotak SVR-a (35 %) u skupini RGT bio statistički značajno niži u usporedbi s bolesnicima iz skupine BOC/PR48 (77 %) (16).

Učestalost pojave rezistencije HCV-a na boceprevir bila je veća u bolesnika u kojih je smanjenje viremije tijekom "lead-in" faze bilo $<1 \log_{10}$ HCV RNK/ mL a koji su liječeni RGT-om u usporedbi s bolesnicima koji su imali identičnu virusnu kinetiku tijekom "lead-in" faze, a liječeni su ukupno 48 tjedana (32 % odnosno 8 % bolesnika s rezistencijom).

U kliničkom istraživanju REALIZE, bolesnici liječeni telaprevirom randomizirani su u dvije skupine, dok su bolesnici iz kontrolne grupe liječeni dvojn timerapijom (17).

Prva skupina bolesnika (T12PR48) liječena je kombinacijom PEG IFN- α , ribavirina i telaprevira tijekom 12 tjedana uz nastavak SOC-om tijekom 36 tjedana, dok je u drugoj skupini bolesnika (Li-T12PR48) liječenje započeto "lead-in" fazom dvojn timerapijom tijekom 4 tjedna, nastavljeno trojn timerapijom 12 tjedana te završeno SOC-om još 32 tjedna. Kontrolna skupina bolesnika SOC liječena je dvojn timerapijom tijekom 48 tjedana (17).

Istraživanje REALIZE također je pokazalo da ishod liječenja telaprevirom ovisi o vrsti odgovora na prethodno liječenje kombinacijom PEG IFN- α i ribavirina (17). Naime, postotci relapsa koji su postigli SVR tijekom primjene telaprevira iznosili su 83 % za skupinu T12PR48, 88 % za skupinu Li-T12PR48 i 24 % za skupinu SOC. Postotci parcijalnih respondera koji su postigli SVR bili su manji u usporedbi s relapsima (59 % za skupinu T12PR48, 54 % za skupinu Li-T12PR48

i 15 % za skupinu SOC). Postotci nul-respondera koji su postigli SVR bili su niski i iznosili su 29 % za skupinu T12PR48, 33 % za skupinu Li-T12PR48 i 5 % za skupinu SOC.

Uloga "lead-in" terapije

Registracijske studije s boceprevirom, te jedna studija s telaprevirom dizajnirane su tako da se liječenje započelo uvodnom fazom od 4 tjedna dvojn timerapije s PEG IFN- α 2a/2b, te se nakon toga dodao i inhibitor proteaza (18).

Smisao tako koncipirane uvodne faze je u sljedećim čimnicima:

1. Snižavanje viremije, čime se omogućuje učinkovitije djelovanje inhibitora proteaza, odnosno smanjenje rizika nastanka rezistencije;
2. Uočavanje, praćenje i korekcija nuspojava (ponajviše anemije) prije dodavanja novog mijelosupresivnog lijeka;
3. Određivanje virološkog odgovora nakon 4. tjedna liječenja prediktor je odgovora na interferonsku terapiju (iako nepotpun), no nije apsolutni kriterij za prekid terapije, osim u nul-respondera.

Dakle, odluka o primjeni uvodne faze liječenja je individualna i treba procijeniti njenu moguću korist za svakog bolesnika posebno uzimajući u obzir sve prediktore liječenja (18).

Kriteriji za prekid terapije (futility rules)

Subanalize viroloških odgovora u registracijskim studijama za boceprevir i telaprevir ukazale su na vremenske točke u liječenju kada daljnja terapija zbog visoke negativne prediktivne vrijednosti nije opravdana, te liječenje treba prekinuti:

BOCEPREVIR:

- Ako je HCV RNK >100 IU/mL nakon 12 tjedana terapije, liječenje se prekida
- Ako je HCV RNK detektabilna (u bilo kojoj količini iznad donje granice osjetljivog PCR testa) nakon 24 tjedna

TELAPREVIR:

- Ako je HCV RNK >1.000 IU/mL seruma nakon 4 ili 12 tjedana liječenja, liječenje se prekida
- Ako je HCV RNK detektabilna nakon 24 tjedana liječenja (u bilo kojoj količini iznad donje granice osjetljivog PCR testa),

Dakle, provjera HCV RNA radi se nakon 4. 12. i 24. tjedna liječenja (18).

Nuspojave liječenja boceprevirom i telaprevirom u registracijskim studijama

Registracijske studije su pokazale da je učestalost nuspojava veća u bolesnika liječenih inhibitorima proteaze u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni dvojnog terapijom. Najčešće opažene nuspojave tijekom liječenja boceprevirom su anemija, disgeuzija, vrtoglavica, glavobolja i neutropenija, a tijekom liječenja telaprevirom osip, anemija, vrtoglavica, anorektalni simptomi i dijareja (14).

Svjetske preporuke za liječenje kroničnog hepatitisa C genotipa 1

Tijekom 2011. i 2012. g. brojna nacionalna i svjetska stručna društva donijela su preporuke o liječenju KHC G1 s algoritmima liječenja naivnih i ranije liječenih bolesnika koji se u određenoj mjeri razlikuju. Ukratko će biti prikazane najvažnije razlike u terapijskim algoritmima koje preporuča *American Association for the Study of the Liver* (AASLD) te stručna društva koja se bave liječenjem KHC iz nekoliko europskih zemalja (Španjolska, Francuska, Italija, Velika Britanija, Švedska).

Naivni bolesnici

Francuske i talijanske smjernice preporučuju da se u preterapijsku obradu terapijski-naivnih bolesnika s KHC G1 i stupnjem fibroze <F3, obvezno uvrsti određivanje genotipa IL-28B (19,20). U bolesnika s prediktorima dobrog odgovora na terapiju (stupanj fibroze F<3 i CC genotip IL-28), preporučuje se dvojnog terapija PEG IFN- α 2 i ribavirinom. U ovog skupini bolesnika očekivani uspjeh dvojnog terapije veći je od 80 % (i do 90 % ako postignu RVR) i ne očekuje se da bi liječenje trojnom terapijom značajnije povećalo postotak SVR-a. U bolesnika s povoljnim prediktorima koji tijekom dvojnog terapije ne postignu RVR, može se predvidjeti i mogućnost trojnog terapije (19,20). U terapijski-naivnih bolesnika s G1 i prediktorima lošeg odgovora na terapiju (stupanj fibroze F3 i 4 ili CT odnosno TT genotip IL-28), trojnog terapija je prvi izbor (19,20).

Španjolske smjernice navode da se liječenje KHC G1 u bolesnika sa stupnjem fibroze <F2 ne preporučuje te da se pri odluci o primjeni dvojnog odnosno trojnog terapije u bolesnika sa stupnjem fibroze F2 kao najvažniji prediktor odgovora analizira genotip IL-28B (21). U bolesnika sa stupnjem fibroze F2 (*Fibroscan* 7,5-9,5 kPa) i CC genotipom za IL-28B preporučuje se dvojnog terapija. U bolesnika s niskom viremijom prije liječenja (<400.000 IU/mL) koji postignu RVR tijekom primjene PEG IFN- α 2 i ribavirina, preporučuje se lije-

čenje tijekom 24 tjedna, dok se u bolesnika s visokom viremijom prije liječenja preporučuje provesti dvojnog terapiju tijekom 48 tjedana. U bolesnika sa stupnjem fibroze F2 i nepovoljnim IL-28B genotipom (CT ili CC), preporučuje se trojnog terapija (21). U bolesnika sa stupnjem fibroze F3 i 4 (*Fibroscan* >9,5 kPa), preporučuje se primjena trojnog terapije (21).

Prema *švedskim i britanskim smjernicama*, trojnog terapija koja uključuje inhibitor proteaze standard je liječenja terapijski-naivnih bolesnika s KHC G1 (22,23). Međutim, u bolesnika s povoljnim prediktorima odgovora na terapiju može se započeti liječenje "lead-in" fazom, tj. kombinacijom PEG IFN- α 2 i ribavirina a odluka o nastavku dvojnog ili primjeni trojnog terapije temelji se na analizi RVR-a. U bolesnika koji su postigli RVR tijekom "lead-in" faze moguće je nastaviti liječenje i dvojnog terapijom (24 tjedna) (22,23). *Britanske smjernice* ističu važnost komunikacije liječnika i bolesnika pri odluci o nastavku dvojnog odnosno primjeni trojnog terapije, posebice u smislu očekivanog SVR-a i mogućih nuspojava primjene inhibitora proteaze (23).

Švedske smjernice navode da se u povoljne prediktore odgovora na terapiju ubrajaju se CC genotip IL-28B, niski stupanj fibroze, niska viremija prije liječenja (<600.000 IU/mL), normalni indeks tjelesne mase, mlađa životna dob (<40 godina), izostanak metaboličkog sindroma i koncentracija citokina IP-10 <150 pg/mL (22). U *Britanskim smjernicama* mogućnost dvojnog terapije preporučuje se za terapijski-naivnog bolesnika bez ciroze s niskom viremijom prije liječenja (<800 000 IU/mL) i bez dodatnih čimbenika koji upućuju na neuspjeh liječenja (23).

AASLD navodi da je optimalna terapija KHC G1 primjena kombinacije PEG IFN- α 2, ribavirina i inhibitora proteaze (18). *Američke smjernice* također navode mogućnost primjene dvojnog terapije u bolesnika bez ciroze koji nakon "lead-in" faze postignu RVR.

Prethodno liječeni bolesnici

U bolesnika s KHC G1 u kojih prethodna dvojnog terapija PEG IFN- α 2 i ribavirinom nije bila uspješna, primjena inhibitora proteaze je standard liječenja prema svim nacionalnim smjernicama i ovisi o vrsti odgovora na prethodnu terapiju.

Španjolske smjernice navode da je u relapsa potrebno primijeniti trojnog terapiju dok je pri odluci o liječenju parcijalnih respondera potrebno uzeti u obzir stupanj fibroze (21). U parcijalnih respondera sa stupnjem fibroze F0 i 1 preporučuje se pričekati nove terapijske mogućnosti, dok se u parcijalnih respondera sa stupnjem fibroze \geq F2 preporučuje primjena trojnog terapije

(21). U nul-respondera i u bolesnika kod kojih podatci o odgovoru na raniju dvojnju terapiju nisu poznati i koji imaju niski stupanj fibroze (F0 i F1) preporučuje se pričekati nove terapijske opcije. U nul-respondera i bolesnika s nepoznatim odgovorom te stupnjem fibroze \geq F2, preporučuje se "lead-in" faza primjenom PEG IFN- α 2 i ribavirina tijekom 4 tjedna i procjena amplitude smanjenja viremije. Ako je smanjenje viremije tijekom "lead-in" faze $>1 \log_{10}$ HCV RNK/mL, preporučuje se nastavak trojne terapije, ali ako je smanjenje viremije $<1 \log_{10}$ HCV RNK/mL, terapija se prekida (21).

Prema talijanskim smjernicama, relapsere sa stupnjem fibroze F3 i F4 potrebno je odmah liječiti trojnom terapijom (19). Primjena trojne terapije indicirana je i u relapsa sa stupnjem fibroze F2, dok se odluka o liječenju relapsa sa stupnjem fibroze F0-F1 treba temeljiti na individualnom pristupu bolesniku (19).

Francuske smjernice navode da je trojnom terapijom potrebno liječiti parcijalne respondere sa stupnjem fibroze F3 i 4 dok se odluka o terapiji parcijalnih respondera sa stupnjem fibroze $<$ F2 treba temeljiti na individualnom pristupu bolesniku (20). S obzirom na to da se postizanje SVR-a tijekom trojne terapije nul-respondera može očekivati samo u 15 % bolesnika sa F4 odnosno u oko 40 % bolesnika sa F3, potrebno je pažljivo procijeniti moguće koristi, ali i rizike od trojne terapije te pri odluci o liječenju uzeti u obzir virusnu kinetiku tijekom "lead-in" faze liječenja. U nul-respondera sa stupnjem fibroze F0-F2, odluka o liječenju temelji se na individualnom pristupu bolesniku (19). Francuske smjernice navode da se liječenje nul respondera s visokim stupnjem fibroze može preporučiti samo ako ne postoje druge terapijske opcije poput kliničkih pokusa s novim inhibitorima proteaze ili novim generacijama DAA (20).

Britanske smjernice navode da se primjena trojne terapije preporučuje u relapsa, parcijalnih respondera i

nul respondera no da je prije odluke o liječenju potrebno pažljivo analizirati prediktore odgovora na liječenje. U nul-respondera s cirozom i drugim prediktorima lošeg odgovora na terapiju preporučuje se pričekati nove terapijske mogućnosti no moguće je započeti liječenjem "lead-in" fazom (PEG IFN- α 2 i ribavirin, 4 tjedna), analizirati virusnu kinetiku te u bolesnika u kojih se nakon 4 tjedna liječenja viremija smanjila za $>1 \log_{10}$ HCV RNK/mL primijeniti trojnu terapiju (23).

U švedskim smjernicama preporuča se trojna terapija za liječenje relapsa, parcijalnih respondera te nul-respondera sa stadijem fibroze $>$ F3 ili cirozom, gdje se navodi prednost telaprevira zbog kraćeg vremena izlaganja bolesnika inhibitoru proteaze u ukupnoj terapiji (22). Švedske smjernice također ističu da je vjerojatnost postizanja SVR-a u nul-respondera mala te da je pojava rezistencije HCV-a na inhibitore proteaze u ovoj skupini bolesnika vrlo česta. Također se ističe da za sada nije poznato na koji će način rezistencija HCV-a na boceprevir ili telaprevir utjecati na uspješnost liječenja novim generacijama inhibitora proteaze (22).

Smjernice AASLD-a navode da se primjena trojne terapije boceprevirom ili telaprevirom preporučuje u liječenju relapsa i parcijalnih respondera te da se može razmotriti i za liječenje nul-respondera (18). RGT se može primijeniti u relapsa i parcijalnih respondera no ne preporučuje se u nul-respondera (18).

PREPORUKE ZA ZA LIJEČENJE BOLESNIKA S KHC G1 U HRVATSKOJ

Neliječeni (naivni) bolesnici (tablica 1, sl. 1)

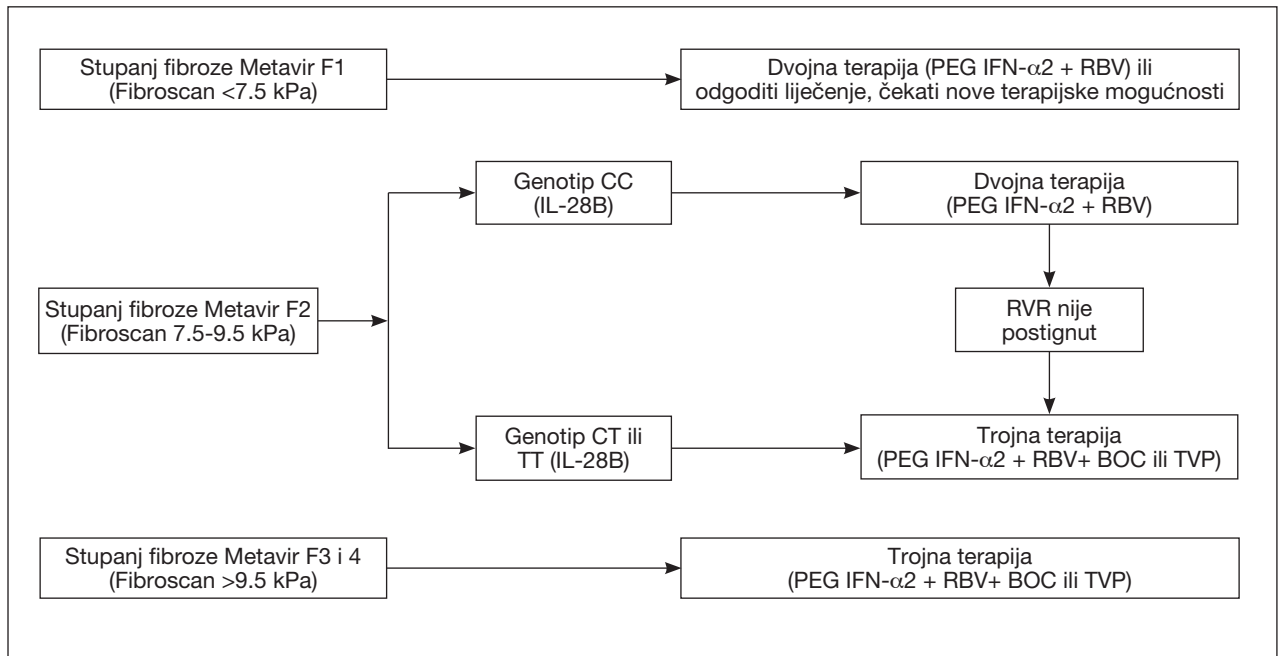
Liječenje naivnih bolesnika s KHC G1 obvezno se temelji na analizi stadija fibroze (biopsija ili elastografija), genotipu IL-28 (polimorfizam rs12979860), RVR i dobi bolesnika.

Tablica 1.

Terapijski protokol za trojnu terapiju s boceprevirom i telaprevirom u neliječenih bolesnika s genotipom 1

| Bolesnici | Inhibitor proteaza | Terapijski protokol |
|---------------------|--------------------|--|
| Neliječeni (naivni) | Boceprevir | Liječenje se započinje dvojnju terapijom pegiliranim interferonom alfa-2a ili 2b uz ribavirin prema TT tijekom 4 tjedna. Nakon 4 tjedna liječenja dodaje se boceprevir u dozi 3x800 mg. Bolesnici koji imaju nedetektabilnu HCV RNK nakon 8 tjedana od početka liječenja liječe se trojnom terapijom ukupno 24 tjedna (4+24). Bolesnici koji imaju detektabilnu HCV RNK nakon 8 tjedana liječe se trojnom terapijom ukupno 32 tjedna, te u nastavku još 12 tjedna dvojnju terapijom (4+32+12). Ako je nakon 12 tjedana od početka liječenja HCV RNK >100 IU/mL, liječenje se prekida. |
| | Telaprevir | Liječenje se započinje telaprevirom u dozi 3x750 mg uz pegilirani interferon alfa2a/2b i ribavirin prema TT, uz provjeru HCV RNK nakon 4 tjedna liječenja. Ako je HCV RNK nedetektabilna nakon 4 tjedna, liječenje se nastavlja trojnom terapijom daljnjih 8 tjedana, te nastavlja dvojnju terapijom sljedećih 12 tjedana u ukupnom trajanju 24 tjedna (12+12). Ako je HCV RNK detektabilna nakon 4 tjedna, a niža od od 1000 IU/mL seruma, liječenje se nastavlja trojnom terapijom 8 tjedana, te nastavlja dvojnju terapijom daljnjih 36 tjedana (12+36). Ako je nakon 12 tjedana od početka liječenja HCV RNK >1000 IU/mL liječenje se prekida. |

*Bolesnici s cirozom liječe se uvijek 48 tjedana (boceprevir 4+44), telaprevir (12+36)



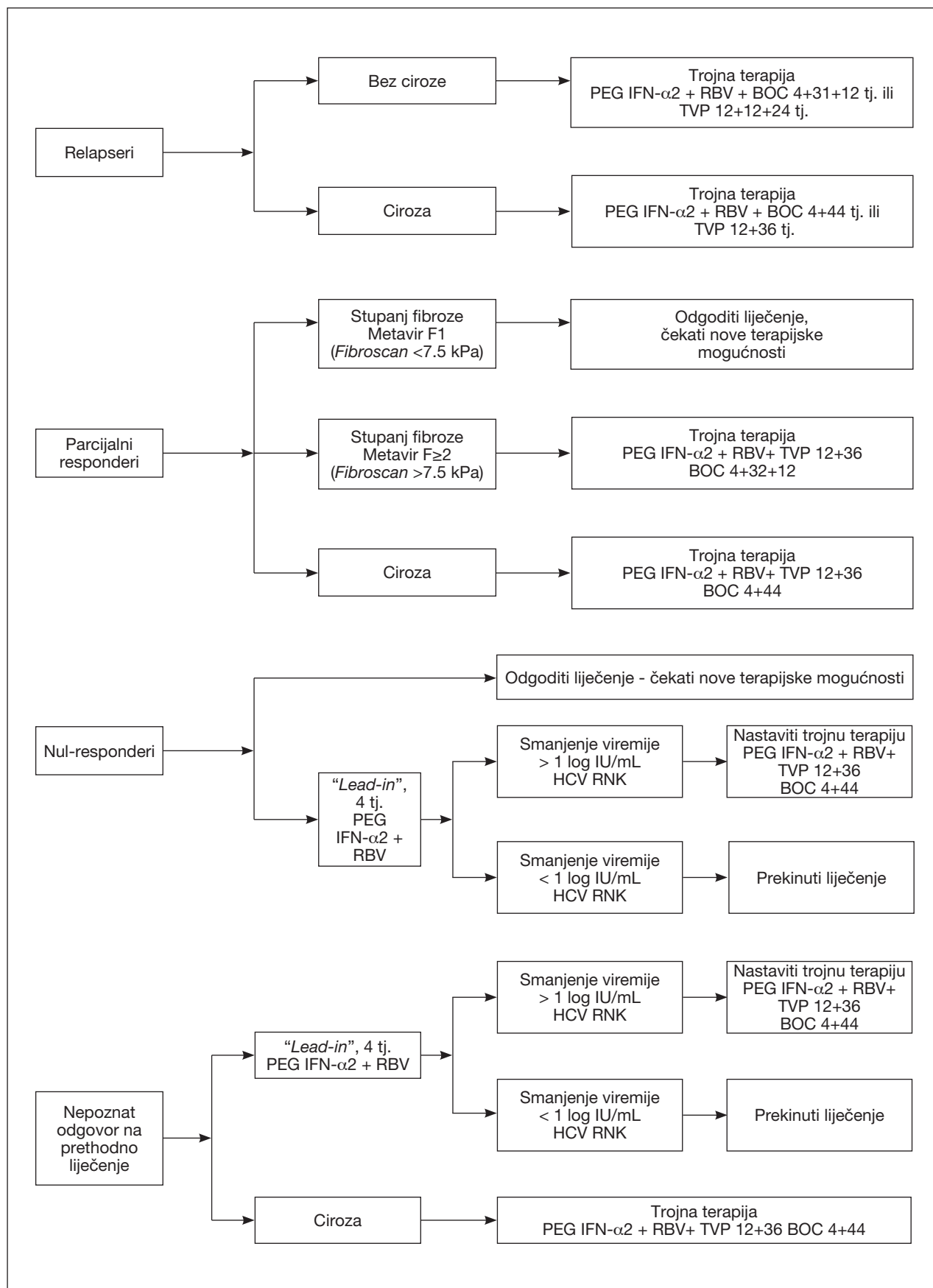
Sl. 1. Algoritam liječenja kroničnog hepatitisa C u neliječenih (naivnih) bolesnika

Tablica 2.

Terapijski protokol za trojnu terapiju s boceprevirom i telaprevirom u prethodno liječenih bolesnika s genotipom 1.

| Bolesnici | Inhibitor proteaza | Terapijski protokol |
|-----------------------|--------------------|--|
| Relapseri | Boceprevir | Liječenje se započinje dvojnomo terapijom pegiliranim interferonom alfa-2a/ 2b uz ribavirin prema TT tijekom 4 tjedna. Nakon 4 tjedna liječenja dodaje se boceprevir u dozi 3x800 mg, te se nastavlja liječenje trojnom terapijom sljedeća 32 tjedna i nastavlja dvojnomo terapijom još 12 tjedana (4+32+12). Ako je nakon 12 tjedana od početka liječenja HCV RNK >100 IU/mL liječenje se prekida. |
| | Telaprevir | Liječenje se započinje telaprevirom u dozi 3x750 mg uz pegilirani interferon alfa2a/2b i ribavirin prema TT, uz provjeru HCV RNK nakon 4 tjedna liječenja. Ako je HCV RNK nedetektabilna nakon 4 tjedna, liječenje se nastavlja trojnom terapijom daljnjih 8 tjedana, te nastavlja dvojnomo terapijom sljedećih 12 tjedana u ukupnom trajanju 24 tjedna (12+12). Ako je HCV RNK detektabilna nakon 4 tjedna, a niža od od 1000 IU/mL seruma, liječenje se nastavlja trojnom terapijom 8 tjedana, te nastavlja dvojnomo terapijom daljnjih 36 tjedana (12+36). Ako je nakon 12 tjedana od početka liječenja HCV RNK>1000 IU/mL, liječenje se prekida. |
| Parcijalni responderi | Boceprevir | Liječenje se započinje dvojnomo terapijom pegiliranim interferonom alfa-2a/ 2b uz ribavirin prema TT kroz 4 tjedna. Nakon 4 tjedna liječenja dodaje se boceprevir u dozi 3x800 mg, te se nastavlja liječenje trojnom terapijom sljedeća 32 tjedna i nastavlja dvojnomo terapijom još 12 tjedana (4+32+12). Ako je nakon 12 tjedana od početka liječenja HCV RNK >100 IU/ml liječenje se prekida. |
| | Telaprevir | Liječenje se započinje telaprevirom u dozi 3x750 mg uz pegilirani interferon alfa2a/2b i ribavirin prema TT, uz provjeru HCV RNK nakon 4 tjedna liječenja. Ako je HCV RNK detektabilna nakon 4 tjedna, a niža od od 1000 IU /mL seruma, liječenje se nastavlja trojnom terapijom 8 tjedana, te nastavlja dvojnomo terapijom daljnjih 36 tjedana (12+36). Ako je nakon 12 tjedana od početka liječenja HCV RNK>1000 IU/mL liječenje se prekida. |
| Nul-responderi | Boceprevir | Liječenje se preporuča započeti tzv. "Lead-in" fazom s dvojnomo terapijom tijekom 4 tjedna, a ako ne dođe do sniženja HCV RNK>10x(1log10) liječenje se prekida. Ako dođe do sniženja HCV RNK>10x(1log10), liječenje se nastavlja trojnom terapijom sljedećih 44 tjedana (4+44). Ako je nakon 12 tjedana od početka liječenja HCV RNK >100 IU/mL, liječenje se prekida. |
| | Telaprevir | Liječenje se preporuča započeti tzv. "Lead-in" fazom s dvojnomo terapijom tijekom 4 tjedna, a ako ne dođe do sniženja HCV RNK>10x(1log10), liječenje se prekida. Ako dođe do sniženja HCV RNK>10x(1log10), dodaje se telaprevir u dozi 3x750 mg, te se liječenje nastavlja trojnom prema protokolu za parcijalne respondere (12+36). Ako je nakon 12 tjedana od početka liječenja HCV RNK>1000 IU/mL, liječenje se prekida. |

*Bolesnici s cirozom liječe se uvijek 48 tjedana (boceprevir 4+44), telaprevir (12+36)



Sl. 2. Algoritam liječenja kroničnog hepatitisa C u prethodno liječenih bolesnika

1. U bolesnika sa stadijem fibroze Metavir F1 (*Fibroscan* <7,5 kPa) preporučuje se dvojna terapija s PEG IFN- α 2 i ribavirinom ili pričekati učinkovitije lijekove.
2. U bolesnika sa stadijem fibroze F2 (*Fibroscan* 7,5-9,5 kPa) preporuča se liječenje dvojnou terapijom tj. kombinacijom PEG IFN- α 2 i ribavirina. Međutim, u bolesnika s kombinacijom nepovoljnih prediktora za ishod liječenja (osobe starije od 40 godina, non-CC genotip za IL-28B i nepostizanje RVR-a), preporuča se nastavak liječenja trojnom terapijom, tj. kombinacijom PEG IFN- α 2, ribavirina i inhibitora proteaze (boceprevir ili telaprevir).
3. U bolesnika s visokim stadijem fibroze F3 i F4 (*Fibroscan* >9,5 kPa) preporuča se trojna terapija s PEG IFN- α 2, ribavirinom i inhibitorom proteaze.

Pri odabiru terapije prethodno liječenih bolesnika s KHC G 1 potrebno je uzeti u obzir vrstu virološkog odgovora na prethodno liječenje i stadij fibroze.

1. U bolesnika s *relapsom* preporuča se primjena trojne terapije:
 - U relapsa bez ciroze (METAVIR F1-F3) preporuča se primjena PEG IFN- α 2, ribavirina i inhibitora proteaze (boceprevir 4+32+12 tjedana ili telaprevir 12+12*+24 tjedna). Terapija relapsa koji postignu eRVR u terapiji s telaprevirom traje ukupno 24 tjedna, dakle, u tih se bolesnika može primijeniti skraćeni protokol
 - U relapsa s cirozom, također se preporuča trojna terapija, tj. primjena boceprevira prema shemi 4+44 tjedna odnosno telaprevira 12+36 tjedana.
2. U bolesnika s *parcijalnim odgovorom*, odluka o liječenju ovisi o stadiju fibroze:
 - U bolesnika s niskim stadijem fibroze METAVIR F1 (*Fibroscan* <7,5 kPa), preporuča se čekati učinkovitije lijekove
 - U bolesnika sa stadijem fibroze METAVIR F2 i F3 (*Fibroscan* >7,5 kPa), preporuča se primjena trojne terapije, tj. primjena boceprevira (4+32+12 tjedana) ili telaprevira (12+36 tjedana)
 - U bolesnika s kompenziranom cirozom preporučuje primjena trojne terapije, tj. boceprevira (4+44 tjedna) ili telaprevira (12+36 tjedana)
3. U *nul-respondera*, s obzirom na skromne terapijske rezultate (15-30 % SVR) preporuča se čekati učinkovitije lijekove. Međutim, u bolesnika s visokim stadijem fibroze F3 i F4 (*Fibroscan* >9,5 kPa) može se razmotriti započinjanje liječenja s "lead-in" fazom, tj. kombinacijom PEG IFN- α 2 i ribavirina tijekom 4 tjedna te odrediti početni pad viremije. U bolesnika sa smanjenjem viremije >1 log₁₀ IU HCV RNK po mL tijekom "lead-in" faze, preporuča se nastaviti

trojnu terapiju, tj. primijeniti boceprevir (4+44 tjedna) ili telaprevir (12+36 tjedana). Ako je sniženje viremije tijekom "lead-in" faze bilo <1 log₁₀ IU HCV RNK, preporuča se prekid terapije.

4. U bolesnika s *nepoznatim odgovorom* na prethodno liječenje može se razmotriti započinjanje liječenja s "lead-in" fazom (kao u nul-respondera). U bolesnika s nepoznatim odgovorom i cirozom preporuča se primjena trojne terapije, tj. boceprevira (4+44 tjedna) ili telaprevira (12+36 tjedana).

LITERATURA

1. Vince A, Duvnjak M. Liječenje naivnih bolesnika s hepatitisom C. Hrvatska konsenzus konferencija o virusim hepatitisima 2009. Acta Med Croatica 2009; 63: 409-15.
2. McHutchinson JG, Gordon SC, Schiff ER i sur. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. N Engl J Med 1998; 339: 1485-92.
3. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR i sur. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002; 347: 975-82.
4. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC i sur. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet 2001; 358: 958-65.
5. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR i sur. Peginterferon-alpha 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. Ann Intern Med 2004; 140: 346-55.
6. Vince A, Kurelac I. Hepatitis C - suvremene mogućnosti liječenja uz osvrt na liječenje u Hrvatskoj. Medix 2011; 17: 178-82.
7. Strahotin CS, Babich M. Hepatitis C variability, patterns of resistance, and impact on therapy. Adv Virol 2012; 2012: 267-483.
8. Perni RB, Almquist SJ, Byrn RA i sur. Preclinical profile of VX-950, a potent, selective, and orally bioavailable inhibitor of hepatitis C virus NS3-4A serine protease. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 899-909.
9. Malcolm BA, Liu R, Lahser F i sur. SCH 503034, a mechanism-based inhibitor of hepatitis C virus NS3 protease, suppresses polyprotein maturation and enhances the antiviral activity of alpha interferon in replicon cells. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 1013-20.
10. Gottwein JM, Scheel TK, Jensen TB, Ghanem L, Bukh J. Differential efficacy of protease inhibitors against HCV genotypes 2a, 3a, 5a, and 6a NS3/4A protease recombinant viruses. Gastroenterology 2011; 141: 1067-79.
11. Silva MO, Treitel M, Graham DJ i sur. Antiviral Activity of Boceprevir Monotherapy in Treatment-Naive Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 2/3. J Hepatol 2013, u tisku.

12. Foster GR, Hézode C, Bronowicki JP i sur. Telaprevir alone or with peginterferon and ribavirin reduces HCV RNA in patients with chronic genotype 2 but not genotype 3 infections. *Gastroenterology* 2011; 141: 881-9.
13. Poordad F, McCone JJr, Bacon BR *et al.* for SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-206.
14. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G for ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405-16.
15. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH i sur. Telaprevir in combination with peginterferon alfa 2a and ribavirin for 24 and 48 weeks in treatment-naive genotype 1 HCV patients who achieved an extended rapid virological response: final results of Phase 3 ILLUMINATE study (Abstract LB-2). *Hepatology* 2010;52:401A.
16. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E *et al.* for HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1207-71.
17. Zeuzem S, Andreone P, Pol S i sur. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 346: 2417-28.
18. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011; 54: 1433-1444. doi: 10.1002/hep.24641 *Use and Interpretation of HCV RNA Results During Triple Therapy* was added to the online version at www.aasld.org on page 10 on January 11, 2013.
19. Parere dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) sull'uso della triplice-terapia (Peg-IFN + Ribavirina + inibitore delle proteasi di prima generazione) per il trattamento dei pazienti con epatite cronica da HCV genotipo 1, Associazione Italian per lo Studio del Fegato, AISF, 2012.
20. Prise de position de l'Association Francaise pour L'Etude du Fole (AFEF) sour les tritherapies (Peg-IFN + ribavirine + inhibiteur de protease) dans la prise en charge des malades atteints d'hepatite chronique C, Association Francaise Pour L'Etude Du Foie, 2012.
21. Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis cronica C (VHC) En pacientes mono infectados, Ministerio De Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Agencia espanola de medicamentos y productos sanitarios, 2012.
22. Lagging M, Duberg A-S, Wejstal R i sur. Treatment of hepatitis C virus infection in adults and children: Updated Swedish consensus recommendations. *Scan J Infect Dis* 2012; 44: 502-21.
23. Ramachandran P, Fraser A, Agarwal K i sur. UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 647-62.

S U M M A R Y

TREATMENT GUIDELINES FOR PATIENTS WITH GENOTYPE 1 CHRONIC HEPATIS C INFECTION

A. VINCE, M. DUVNJAK¹ and I. KURELAC

Dr. Fran Mihaljević University Hospital for Infectious Diseases and ¹Sestre milosrdnice University Hospital Center, Clinical Department of Medicine, Department of Gastroenterology, Zagreb, Croatia

Dual therapy based on the combination of pegylated interferon-alpha 2a or 2b (PEG IFN- α 2) and ribavirin has been considered standard-of-care treatment for chronic hepatitis C genotype 1 up to 2011. The first generation of protease inhibitors, boceprevir and telaprevir, have been approved for clinical use in Europe and USA since 2011. Therefore, national guidelines for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 have been updated to include new and more efficient therapeutic options. Croatian guidelines are based on the results of registration clinical trials for boceprevir and telaprevir, national guidelines of several EU countries (United Kingdom, Sweden, Germany, France and Italy), EASL and AASLD recommendations, as well as on the results of chronic hepatitis C genotype 1 treatment with dual therapy at the national level. The Croatian guidelines include recommendations for treatment-naïve and treatment-experienced patients (based on the type of virologic response to the first-line treatment). In treatment-naïve patients with mild fibrosis and favorable predictors of treatment outcome, dual therapy is the recommended treatment option. In treatment-naïve patients with advanced fibrosis (F3 and F4) as well as in patients with moderate fibrosis (F2) and unfavorable predictors of treatment outcome (age >40 years, non-CC IL-28B genotype, non-RVR), triple therapy is recommended. Triple therapy is also recommended for relapsers (irrespective of fibrosis stage) and partial responders with advanced fibrosis (F3 and F4). Lead-in treatment strategy during triple therapy is recommended for null-responders.

Key words: chronic hepatitis C, genotype 1, treatment, boceprevir, telaprevir