

## LIJEČENJE BOLESNIKA S KRONIČNIM HEPATITISOM C GENOTIPA 2, 3, 4, 5 i 6

IRENA HRSTIĆ i RAJKO OSTOJIĆ<sup>1</sup>

*Opća bolnica Pula, Djelatnost za unutarnje bolesti, Odjel gastroenterologije, Pula i  
<sup>1</sup>Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za unutarnje bolesti,  
Zavod za gastroenterologiju, Zagreb, Hrvatska*

U Republici Hrvatskoj infekcija ne-1 genotipom registrirana je u 41,2 % bolesnika s kroničnim hepatitisom C. Od posljednjih smjernica za liječenje ove skupine bolesnika iz 2009. godine malo je novosti. Aktualnom terapijom trajni virološki odgovor postiže se u 43-85 % ne-1 KHC bolesnika. Najniži postotak postiže se u bolesnika s infekcijom genotipovima 3 i 4. Posljedično tome preporuča se prilagođavanje dužine liječenja, ali i doze RBV odnosno individualizacija terapije ovisno o pojedinim parametrima. Najvjerodostojniji prediktivni faktori trajnog virološkog odgovora jesu: brzi virološki odgovor, bazalna viremija, indeks tjelesne mase, inzulinska rezistencija, metabolički sindrom, stadij fibroze/ciroza i životna dob. Nedavno objavljeni rezultati studije PROPHECY potvrđuju da određivanje brzog virološkog odgovora ima pozitivnu prediktivnu vrijednost za procjenu učinka liječenja i u ne-1 KHC bolesnika. Potencijalnu korist od skraćivanja liječenja (<24 tjedna), ali uz uvjet doziranja ribavirina prema tjelesnoj težini mogu imati samo bolesnici s genotip 2 i 3 infekcijom koji su postigli brzi virološki odgovor i imaju prisutne povoljne bazalne parametre. Dokazi o produženom liječenju (>24 tjedna) nisu jednoznačni i eventualno se može razmišljati u bolesnika s nepovoljnim bazalnim parametrima koji su postigli odgođeni virološki odgovor i koji su CC homozigoti za IL28B. S obzirom na nezadovoljavajući učinak aktualnog protokola liječenja za bolesnike s ne-1 genotip kroničnim hepatitisom C očekujemo na tom području intenzivnija istraživanja.

**Ključne riječi:** hepatitis C, genotip, rani virološki odgovor, IL28B

**Adresa za dopisivanje:** Dr. sc. Irena Hrstić, dr. med.  
Odjel gastroenterologije  
Djelatnost za unutarnje bolesti  
Aldo Negri 6  
52100 Pula, Hrvatska  
E-pošta: irena.hrstic@gmail.com

### UVOD

Od ukupnog broja bolesnika inficiranih hepatitis C virusom (HCV) u svijetu, oko 35 % ih ima infekciju ne-1 genotipom (G) odnosno G2, G3, G4, G5 ili G6 (1). Prema 10-godišnjoj retrospektivnoj analizi četiri regije u Republici Hrvatskoj infekcija ne-1 G registrirana je u 41,2 % bolesnika s kroničnim hepatitisom C (KHC): G2 u 2,2 %; G3 u 35,6 %, G4 u 3,4 % bolesnika, dok G5 i G6 nisu zabilježeni u ispitivanoj populaciji (2).

Od posljednjih objavljenih smjernica za liječenje bolesnika s KHC, u Hrvatskoj (2009. godine), ali i u svijetu (EASL 2011, AASLD 2009), malo je novosti za skupinu bolesnika ne-1 G.

U novootkrivenih bolesnika inficiranih jednim od navedenih ne-1 G standard liječenja i danas ostaje kombinacija pegiliranog interferona alfa (PEG IFN- $\alpha$ ) i ribavirina (RBV) (3-5). Uspoređujući postignuti trajan virološki odgovor (SVR) ovim protokolom između svih G znatno bolji, ali ne i apsolutno bolji rezultati postižu se u skupini bolesnika s ne-1 G KHC. Kombinirana terapija dovodi do SVR u 75-85 % bolesnika s G2 i G3, u 43-70% s G4 te u 60-85 % s G5 i G6 (6-8). Stoga se KHC bolesnici s ne-1 G infekcijom, posebno s G2 i G3, svrstavaju u skupinu "laganih za liječenje", što možda i nije potpuno ispravno. Dakle, obrativši pozornost na SVR posebno za KHC G3 bolesnike (43-70 %) može se zaključiti da je učinak liječenja nezadovoljavajući. Posljedično tome, mnogi autori ali i recentne EASL smjernice preporučuju prilagođavanje dužine li-

ječenja, ali i doze RBV ovisno o pojedinim parametrima (4). Novija saznanja ukazuju da su najvjerođostojniji prediktivni (pozitivni ili negativni) faktori SVR-a: vrsta brzog virološkog odgovora (RVR, "rapid viral response"), bazalna viremija, indeks tjelesne mase (ITM) >25, prisustvo inzulinske rezistencije ili metaboličkog sindroma, izraženija fibroza ili ciroza te starija životna dob (>40 g.). Nadalje, u kontekstu nepostojanja učinkovitijih protokola liječenja za KHC bolesnike s ne-1 G infekcijom sve se češće preporuča individualni pristup liječenju ovisno o kinetici viremije tijekom terapije, takozvana "response guided therapy" (RGT).

### PREGLED

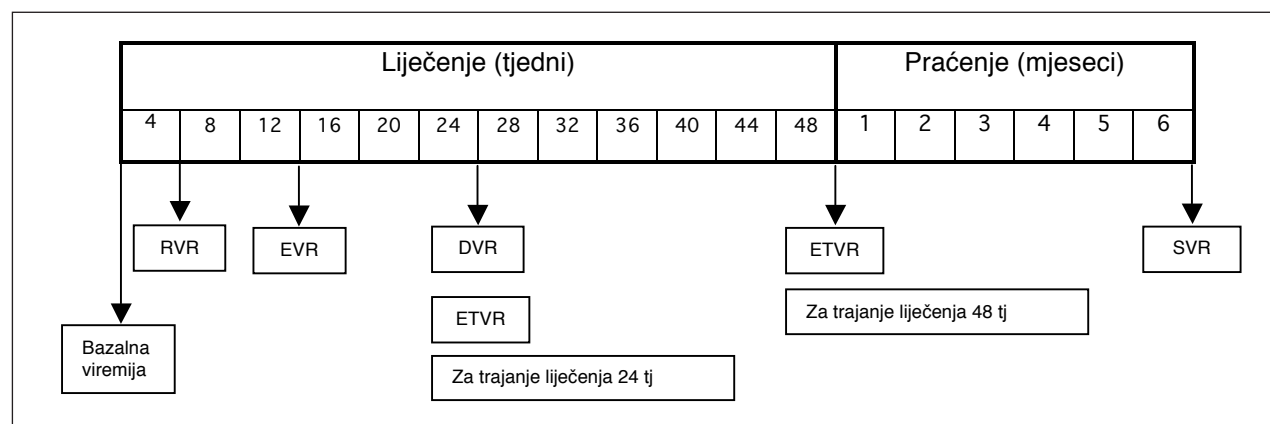
Prva linija liječenja KHC bolesnika s ne-1 G podrazumijeva primjenu jednog od dva pripravka PEG-IFN alfa u obliku potkožne injekcije jedanput tjedno i peroralni RBV svakodnevno, podijeljen u dvije dnevne doze. Doza PEG-IFN-alfa 2a je fiksna i iznosi 180 mcg, dok doza PEG-IFN-alfa 2b ovisi o tjelesnoj težini (TT), 1,5 mcg/kg. Doza RBV ovisi o G. U bolesnika s G4, G5 i G6 daje se ovisno o tjelesnoj težini (15/mg/kg TT), dok je u bolesnika s G2 i G3 fiksna, 800 mg/dan. Standardna dužina liječenja također ovisi o G: 24 tjedna za G2 i G3 te 48 tjedana za G4, G5 i G6.

Sl. 1. pokazuje korištene termine virološkog odgovora ovisno o trenutku mjerenja (v. sl. 1).

### Prilagođavanje dužine liječenja ovisno o kinetici viremije tijekom liječenja i prisutnim prediktivnim parametrima

Najveća iskustva u prilagođavanju dužine liječenja ovisno o virološkom odgovoru tijekom terapije proizlaze iz liječenja G1 KHC, ali brojne tvrdnje primjenjive su i za ne-1 KHC bolesnike. Ferenci i sur. prvi su ukazali da brzina opadanja HCV RNK u serumu tijekom liječenja značajno povećava SVR što se posebno odnosi na vrijednost HCV RNK nakon 4 tjedna liječenja, tzv. RVR (9). Ovu činjenicu potvrdili su i rezultati studije Virahep u kojoj se naglašava da se sa svakim 1-log<sub>10</sub> sniženjem RVR-a povećava vjerojatnost SVR-a (tablica 1) (10,11). Nedavno su objavljeni rezultati velike studije, PROPHECY (7.163 KHC bolesnika) o svrsihodnosti određivanja RVR kojom je dokazano da RVR ima dobru pozitivnu prediktivnu vrijednost za postizanje SVR (12).

Velika klinička ispitivanja pri izražavanju SVR-a uglavnom smještavaju u skupine ne-1G, posebno G2 i G3 KHC bolesnike, čime se bolesnici s G3 infekcijom nepravedno stavljaju u podređeni položaj s obzirom na dužine liječenja aktualnim protokolom. Meta analiza 8 studija (2275 bolesnika) jasno ukazuje da G2 infekcija u odnosu na G3 ima bolji SVR (74 % vs 69 %) što je još izraženije ukoliko se radi o bolesnicima s bazalnom visokom viremijom, >600.000 IU/mL (75 % G2 vs 58 % G3). Dodatno, bolesnici s G3 i visokom bazalnom viremijom i u slučaju postignutog RVR imaju manji SVR u



Sl. 1. Termini virološkog odgovora ovisno o vremenu određivanja

Tablica 1.

Odnos postignutog SVR-a prema stupnju sniženja viremije nakon 4 tjedna liječenja u bolesnika s G1 KHC (11, prilagođeno)

RVR (log <sub>10</sub> IU/ml)	<1	1 - ≤2	2 - ≤3	3 - ≤4	≥4	nemjerljiv
SVR (%)	13	32	53	74	85	77

usporedbi s G2 bolesnicima (81 % G3 vs 94 % G2). Razlika SVR nakon 24 tjedna liječenja još je veća u bolesnika koji nisu postigli RVR i ide u prilog KHC G2 (62 % G2 vs 46 % G3) (13).

Vrijednost postignutog RVR-a, ali i bazalno prisutnih ko-faktora ne ukazuje samo na bolesnike kojima je potrebno produžiti liječenje već i na one u kojih se isti SVR može postići i skraćivanjem dužine liječenja.

Potencijalna svrsishodnost, ali i sigurnost skraćivanja dužine liječenja za G2 i G3 KHC bolesnike, može se iščitati iz više objavljenih radova: multivarijatna analiza rezultata studije ACCELERATE i NORDynamiC (fiksna doza RBV od 800 mg/dan), Mangiajevog i Dalgardovog randomiziranog istraživanja (RBV ovisno o TT) te Slavenburgove meta analize (14-20). Sumarno se može reći da potencijalnu korist od skraćivanja liječenja (<24 tjedna), ali uz uvjet doziranja RBV prema TT može imati većina G2 te pojedini G3 KHC bolesnici koji su postigli RVR (nemjerljiva HCV RNK nakon 4 tjedna liječenja) i sa bazalno prisutnim povoljnim prediktivnim faktorima: niska viremija (800.000 IU/mL) samo za G3, dob <40-45 godina, TT <80 kg, ALT >3x iznad normale te odsustvo visoke fibroze (F<3) odnosno odsustvo ciroze. Potrebno je naglasiti da se skraćivanjem dužine liječenja (<24 tjedna) povećava vjerojatnost relapsa nakon prekida liječenja što posebno vrijedi za G3 KHC bolesnike visoke viremije (21). Nije nevažno napomenuti da do sada još uvijek nije dovoljno definirana granica niske/visoke viremije te se u literaturnim podacima spominju vrijednosti od 400.000 do 800.000 IU/mL.

Dosadašnja se iskustva o potrebi produljenja dužine liječenja (na 36 ili 48 tjedana) u G2 i G3 KHC bolesnika temelje na naknadnim re-analizama ranijih istraživanja te iz meta analiza do sada objavljenih rezultata. Nema prospektivnih randomiziranih kliničkih ispitivanja koja ispituju potencijalnu korist za postizanje SVR-a ovisno o RVR, o bazalnim parametrima odnosno prisutnim ko-faktorima. Općenito je stav da se terapija može produžiti na 48 tjedana u G2 i G3 KHC bolesnika koji nisu postigli RVR, ali su postigli DVR te bazalno imaju prisutne negativne prediktivne parametre za postizanje SVR: veća fibroza, viši ITM, prisustvo inzulinske rezistencije, pridruženi metabolički sindrom te steatoza jetre neovisna o G HCV (4,22,23). Iako su aktualna istraživanja o prognostičkoj ulozi IL28B polimorfizma za postizanje SVR-a uglavnom rezervirana za G1 KHC bolesnike, postoje naznake da postoji svrha tog testiranja i u bolesnika s G2 i G3 infekcijom, posebno kao prediktor RVR-a, te se produženje liječenja preporuča samo za IL28B CC homozigote (24-26).

Podaci o individualizaciji liječenja ovisno o RVR u bolesnika s G4 KHC su nedostadni, ali međunarodna skupina stručnjaka preporuča da se tim bolesnicima pristupa kao kod G1 KHC bolesnika (27,28). Za G5 i G6 KHC bolesnike nema zadovoljavajućih podataka u literaturi.

#### *Budućnost terapije ne-1 KHC bolesnika*

Aktualnim protokolom liječenja neizliječeno će ostati 30-60 % ne-1G KHC bolesnika. Re-terapija produženim protokolom za sada je jedina opcija, iako i ona ne daje impresivne rezultate s obzirom da se SVR postiže u samo 19-34 % nonrespondera odnosno u 46 % relapsa (1). U očekivanju smo novijih protokola liječenja s nadom da će postignuti SVR biti minimalno dobar kao i aktualni za G1 KHC bolesnike liječene trojnom terapijom.

Podaci za telaprevir i boceprevir u liječenju ne-1G KHC bolesnika za sada nisu zadovoljavajući i temelje se uglavnom na ispitivanjima *in vitro* ili na maloj skupini bolesnika (29-31). U tijeku su ispitivanja učinku druge linije proteaznih inhibitora (simeprevir, danoprevir, asunaprevir); NS5A inhibitora (daklatasvir); ciklofilinskih inhibitora (alisporivir); NS5B nukleoz(t)idnih inhibitora (mericitabin, PSI-7977, GS-7977) ili njihovih kombinacija (1).

## ZAKLJUČCI

Aktualni protokol liječenja ne-1 G KHC bolesnika prihvaćen posljednjom Hrvatskom konsenzus konferencijom o virusnom hepatitisu i dalje je najučinkovitiji oblik liječenja (3). Predlažu se tek manje modifikacije načina procjene dužine liječenja.

PEG-IFN alfa aplicira se jednom tjedno kao potkožna injekcija: PEG-IFN alfa-2a 180 mcg a PEG-IFN alfa-2b 1.5 mcg/kg TT. Doza RBV ovisi o TT (15 mg/kg) i uzima se peroralno svaki dan podijeljeno u dvije dnevne doze.

*Prijedlog protokola liječenja NAIVNIH KHC bolesnika ovisno o genotipu infekcije, IL28B genotipu, bazalnoj viremiji, stadiju fibroze i kinetici viremije tijekom liječenja*

HCV G2 i G3 (Ishak F <4; METAVIR <3; BEZ negativnih ko-faktora) ovisno o bazalnoj viremiji:

- niska viremija (<600.000 IU/mL) = PEG-IFN i RBV tijekom 16 tjedana ako je postignut RVR (HCV

RNK negativna nakon 4. tjedna liječenja) uz svjesnost činjenice da je mogućnost relapsa veća nego da se liječenje provodi tijekom 24 tjedna. Ako je HCV RNK u 4. tjednu liječenja još uvijek prisutna liječenje se provodi kroz 24 tjedna

- *visoka viremija* (>600.000 IU/ml) = PEG-IFN i RBV tijekom 24 tjedna ako je postignut RVR ili minimalno kompletan rani virološki odgovor (cEVR, HCV RNK negativna nakon 12 tjedana liječenja). Ako nije postignut RVR, a rani virološki odgovor je parcijalan (pEVR, HCV RNK mjerljiva, ali za >2 log manja u odnosu na bazalnu), liječenje produžiti na 48 tjedana, ako je postignut odgođeni virološki odgovor (DVR, HCV RNK negativna nakon 24 tjedna liječenja). To se posebno odnosi na CC homozigote za IL28B. Ako nije postignut ni RVR, ni cEVR ni pEVR niti DVR, liječenje se prekida nakon 24 tjedna liječenja.

*HCV G2 i G3 (Ishak F 1-4 ili METAVIR <3; SA prisutnim jednim ili više negativnih ko-faktora) neovisno o bazalnoj viremiji* = PEG-IFN i RBV tijekom 24 tjedna ako je postignut RVR ili minimalno kompletan rani virološki odgovor (cEVR, HCV RNK negativna nakon 12 tjedana liječenja). Ako nije postignut RVR, ali je postignut pEVR, liječenje produžiti na 48 tjedana uz uvjet da postoji i DVR i CC homozigotnost na IL28B. Ako nije postignut ni RVR, ni cEVR ni pEVR niti DVR, liječenje se prekida nakon 24 tjedna liječenja.

*HCV G2 ili G3 (Ishak F 5-6 ili METAVIR >3) neovisno o bazalnoj viremiji* = PEG-IFN i RBV tijekom 48 tjedana uz postignut cEVR ili pEVR (uz DVR). Ako nema DVR, liječenje se prekida nakon 24 tjedna.

*HCV GENOTIP 4, 5 i 6, neovisno o stadiju fibroze ili bazalnoj viremiji* = PEG-IFN i RBV tijekom 48 tjedana ako je postignut cEVR. Ako je postignut pEVR mora biti postignut DVR, inače se liječenje prekida nakon 24 tjedna.

## LITERATURA

1. Wartelle-Bladou C, Le Folgoc G, Bourlière M i Lecomte L. Hepatitis C therapy in non-genotype 1 patients: the near future. *J Viral Hepat* 2012; 19: 525-36.
2. Vince A, Išić-Beš J, Židovec Lepeš S i sur. Distribution of hepatitis C virus genotypes in Croatia - a 10 year retrospective study of four geographic regions. *Coll Antropol* 2006; 30: 139-43.
3. Ostojić R, Vince A, Hrštić I i sur. Viral hepatitis. Croatian consensus conference - 2009. *Acta Med Croatica* 2009; 63: 349-57.

4. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55: 245-64.

5. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL i Seeff LB. AASLD PRACTICE GUIDELINES: Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update. *Hepatology* 2009; 49: 1335-74.

6. Manns MP, McHutchison 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.

7. 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.

8. Antaki N, Craxi A, Kamal S i sur. The neglected hepatitis C virus genotypes 4, 5 and 6: an international consensus report. *Liver Int* 2010; 30: 342-55.

9. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML i sur. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 kDa)/ribavirin. *J Hepatol* 2005; 43: 425-33.

10. Hoofnagle JH, Wahed AS, Brown RS, Howell CD, Belle SH. Virahep-C study group. Early changes in hepatitis C virus (HCV) levels in response to peginterferon and ribavirin treatment in patients with chronic HCV genotype 1 infection. *J Infect Dis* 2009; 199: 1112-20.

11. Duarte-Rojo A, Heathcote EJ, Feld JJ. "Easy to treat" genotypes were not created equal: can rapid virological response (RVR) level the playing field? *J Hepatol* 2011; 55: 466-73.

12. Marcellin P, Cheinquer H, Curescu M i sur. High sustained virologic response rates in rapid virologic response patients in the large real-world PROPHECY cohort confirm results from randomized clinical trials. *Hepatology* 2012; 56: 2039-50.

13. Andriulli A, Mangia A, Iacobellis A, Ippolito A, Leandro G, Zeuzem S. Metaanalysis: the outcome of anti-viral therapy in HCV genotype 2 and genotype 3 infected patients with chronic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 397-404.

14. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR i sur. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007; 357: 124-34.

15. Lagging M, Langeland N, Pedersen C i sur. Randomized comparison of 12 or 24 weeks of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 2/3 infection. *Hepatology* 2008; 47: 1837-45.

16. Mangia A, Santoro R, Minerva N i sur. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005; 352: 2609-17.

17. Dalgard O, Björro K, Ring-Larsen H i sur. Pegylated interferon alfa and ribavirin for 14 versus 24 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 and rapid virological response. *Hepatology* 2008; 47: 35-42.

18. Slavenburg S, Weggelaar I, van Oijen MG, Drenth JP. Optimal length of antiviral therapy in patients with hepatitis C virus genotypes 2 and 3: a meta-analysis. *Antivir Ther* 2009; 14: 1139-48.

19. Mangia A, Minerva N, Bacca D i sur. Determinants of relapse after a short (12 weeks) course of antiviral therapy and re-treatment efficacy of a prolonged course in patients with chronic hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology* 2009; 49: 358-63.

20. Mangia A, Bandiera F, Montalto G i sur. Individualized treatment with combination of peg-interferon alpha 2b and ribavirin in patients infected with HCV genotype 3. *J Hepatol* 2010; 53: 1000-5.
21. Di Martino V, Richou C, Cervoni JP i sur. Response-guided peg-interferon plus ribavirin treatment duration in chronic hepatitis C: meta-analyses of randomized, controlled trials and implications for the future. *Hepatology* 2011; 54: 789-800.
22. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR *et al.*; PEGASYS International Study Group. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-55.
23. Vince A, Duvnjak M. Treatment of naive patients with chronic hepatitis C. *Acta Med Croatica* 2009; 63: 409-15.
24. Mangia A, Thompson AJ, Santoro R i sur. An IL28B polymorphism determines treatment response of hepatitis C virus genotype 2 or 3 patients who do not achieve a rapid virologic response. *Gastroenterology* 2010; 139: 821-7.
25. Sarrazin C, Susser S, Doehring A i sur. Importance of IL28B gene polymorphisms in hepatitis C virus genotype 2 and 3 infected patients. *J Hepatol* 2011; 54: 415-21.
26. Moghaddam A, Melum E, Reinton N i sur. IL28B genetic variation and treatment response in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection. *Hepatology* 2011; 53: 746-54.
27. Khattab MA, Ferenci P, Hadziyannis SJ i sur. Management of hepatitis C virus genotype 4: recommendations of an international expert panel. *J Hepatol* 2011; 54: 1250-62.
28. Dogan UB, Akin MS i Yalaki S. Sustained virological response based on the week 4 response in hepatitis C virus genotype 1 patients treated with peginterferons  $\alpha$ -2a and  $\alpha$ -2b, plus ribavirin. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013 May 15.
29. Foster GR, Hezode 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.
30. 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 Feb 27. doi:pii: S0168-8278(13)00140-2. 10.1016/j.jhep.2013.02.018.
31. Benhamou Y, Moussalli J, Ratziu V i sur. Activity of telaprevir or in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment naive genotype 4 hepatitis C patients. Final results of study C210. *Hepatology* 2010; 52(Suppl.): 719A-720A.

## S U M M A R Y

### TREATMENT OF NON-1 GENOTYPE CHRONIC HEPATITIS C PATIENTS

I. HRSTIĆ and R. OSTOJIĆ<sup>1</sup>

*Pula General Hospital, Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology, Pula and*  
*<sup>1</sup>Zagreb University Hospital Center, School of Medicine, University of Zagreb,*  
*Clinical Department of Internal Medicine, Department of Gastroenterology, Zagreb, Croatia*

Infection with non-1 genotype in Croatia is detected in 41.2% of patients with chronic hepatitis C. Since the last treatment guidelines for hepatitis C patients, little has been changed. With today's standard of care, sustained viral response can be achieved in 43% to 85% of non-1 CHC patients, which is not satisfactory at all. The lowest cure rate is usually found among patients with genotype 3 and 4 infection. The grouping of genotype 2 and genotype 3 patients to "easy to treat" genotypes was an unfortunate consequence of their underrepresentation in previous large registration clinical trials. Careful re-examination of the data obtained shows clearly enough that patients with genotype 3 infection respond less to treatment than genotype 2 patients. They sometimes behave more like patients with genotype 1 infection. Small progress is found in treatment approach and viral kinetics might be a useful tool for tailoring therapy to improve efficacy. Rapid virologic response is the best parameter to predict success of therapy. For patients who achieve a rapid viral response, consideration of shortened therapy (<24 weeks) may be reasonable although sustained viral response is still slightly higher with 24 weeks of therapy. Nevertheless, the presence of poor prognostic factors (high viral load, advanced fibrosis, obesity, increased age, insulin resistance and liver non-viral steatosis) may discourage a shortened course of therapy. Extending therapy (>24 weeks) in patients who do not achieve a rapid viral response would be beneficial, particularly in patients with genotype 3 infection and poor prognostic factors, but formal recommendation should be confirmed in prospective trials. New data suggest a prognostic role for IL28B polymorphisms mostly in genotype 3 patients not achieving a rapid viral response and these could also be considered for improved tailoring of therapy. In conclusion, new treatments are urgently needed for non-1 genotype chronic hepatitis C patients. So far, telaprevir and boceprevir have failed to show a satisfactory activity in these genotypes. Evaluation of many promising molecules such as second generation of protease inhibitors or NS5B nucleos(t)ide inhibitors, NS5A inhibitors, cyclophilin inhibitors or their combinations with or without pegylated interferon or ribavirin is still in progress.

**Key words:** hepatitis C, genotype, rapid viral response, IL28B