



EL VALOR DE LA SIMPLICIDAD EN EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C

Calidad de vida en los pacientes con hepatitis C. Importancia del tratamiento

Josep Mallolas^{a,*}, Adriana Ahumada^b, Javier Ampuero^{c-f}, José Ramón Blanco^g,
Álvaro Hidalgo^h, María-Carlota Londoñoⁱ, Esther Molina^j y Salvador Ruiz^k

^aServicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

^bServicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^cServicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^dCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas

^eInstituto de Biomedicina de Sevilla, Sevilla, España

^fUniversidad de Sevilla, Sevilla, España

^gServicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital San Pedro, Logroño, España

^hEconomista de Salud, Universidad de Castilla-La Mancha, Ciudad Real, España

ⁱServicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

^jServicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Santiago, A Coruña, España

^kPsiquiatría de Urgencias, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Madrid, España

PALABRAS CLAVE

Hepatitis C
Calidad de vida
relacionada con la
salud
Antivirales de acción
directa

Resumen La hepatitis C crónica es una enfermedad sistémica que impacta negativamente sobre la calidad de vida de los pacientes que la padecen no solo desde un punto de vista fisiológico, como pueden ser las manifestaciones extrahepáticas asociadas a la misma o determinados síntomas como fatiga, debilidad y náuseas, sino que tiene un importante impacto psicológico. Los tratamientos con antivirales de acción directa han demostrado conseguir, desde las fases iniciales, una importante mejoría de la percepción de la calidad de vida.

Información sobre el suplemento: este artículo forma parte del suplemento titulado “El valor de la simplicidad en el tratamiento de la hepatitis C”, que ha sido patrocinado por Gilead.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Hepatitis C
Health-related quality
of life
Direct-acting antiviral
agents

Quality of life in patients with hepatitis C. Importance of treatment

Abstract Chronic hepatitis C virus infection is a systemic disease that impairs the quality of life of affected individuals. The impairment is not only due to physiological factors, such as the non-hepatic manifestations of the disease or certain symptoms such as fatigue, weakness and nausea, but is also due to the substantial psychological impact of

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: MALLOLAS@clinic.cat (J. Mallolas).

the infection. Treatment with direct-acting antivirals (DAA) has been demonstrated to substantially improve patient's quality of life, starting in the initial phases.

Supplement information: This article is part of a supplement entitled "The value of simplicity in hepatitis C treatment", which is sponsored by Gilead.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El impacto de la hepatitis C (HC) crónica sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se ha analizado extensamente a lo largo de los 10 últimos años¹⁻³. Los pacientes con HC sufren de fatiga, dolores musculares, depresión y ansiedad, lo que determina un empeoramiento de su CVRS⁴. El objetivo del presente trabajo es revisar de manera sucinta los principales datos disponibles sobre la CVRS de los pacientes con HC.

Factores que afectan a la calidad de vida de los pacientes con hepatitis C

El impacto de la HC en la calidad de vida es multifactorial y se produce aun en ausencia de enfermedad hepática avanzada, ya que, excepto en los casos de cirrosis, no existe una correlación entre el estadio de la enfermedad y la CVRS⁵.

Las publicaciones existentes también sugieren que las personas diagnosticadas de HC perciben la enfermedad, más allá de su gravedad, como una amenaza para sus vidas⁶⁻⁹.

La forma en que un paciente afronta la enfermedad depende de muchos factores (sus pensamientos, emociones, comportamientos y sensaciones corporales) y estos a su vez se determinan por otras variables (edad, modelo cultural y educativo, apoyo social, creencias relacionadas con la enfermedad, patrones de personalidad, habilidades sociales, estilos de afrontamiento, coste económico). Al conjunto de ellos se conoce como factores psicosociales.

Los sentimientos de culpa, de ser estigmatizado, de cómo afrontar la relación con otros, el efecto en su rendimiento laboral o la función sexual, y la función cognitiva, son factores que se ven alterados por la infección por el virus de la HC (VHC)¹⁰. En un análisis retrospectivo², que incluyó 43 estudios que investigaron el impacto de la enfermedad en el funcionamiento social, el estilo de vida, la salud y el bienestar, los autores afirmaron que la HC tiene un impacto negativo en el funcionamiento social.

A nivel social, los individuos con infección por HC suelen tener diversas preocupaciones que influyen en su día a día: intranquilidad acerca de la transmisión de la infección, culpabilidad y preocupación sobre el impacto en la familia, miedo por la posible trayectoria de la enfermedad, volatilidad emocional e irritabilidad. La percepción de estigma de estos pacientes procede de la propia epidemiología de la enfermedad. Una revisión de 21 estudios sobre el estigma relacionado con la HC demostró que del 22 al 100% de los participantes percibieron algún tipo de estigma¹¹. La mayoría de los autores concluyen que este se relaciona con la asociación de la infección al consumo de drogas, alcoholis-

mo, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), enfermedades de transmisión sexual y promiscuidad sexual^{6,12,13}.

La HC crónica se asocia además a una variedad de síntomas como fatiga, depresión y dolor corporal. Estos síntomas impactan de forma negativa en la calidad de vida del paciente (tanto en los dominios físicos como en los mentales)¹⁴. La enfermedad psiquiátrica se ha observado como una comorbilidad frecuente en pacientes con HC. La prevalencia de síntomas depresivos, síntomas bipolares, ansiedad, fatiga, síntomas psicóticos, alcoholismo y abuso de drogas es también mayor¹⁵. Casi un 70% de los pacientes con HC sin tratamiento tiene síntomas depresivos o irritabilidad, y hasta una cuarta parte cumple criterios de depresión mayor¹⁶. La fatiga es la manifestación extrahepática más común¹⁷ y está asociada con niveles de depresión y deterioro cognitivo.

Los pacientes no solo tienen que "cargar con el peso" de padecer una enfermedad crónica, sino que además tienen que enfrentarse al hecho de que es una enfermedad progresiva con importantes connotaciones pronósticas.

Conocer el conjunto de los factores que afectan al paciente y su entorno (factores psicosociales, estigma, etc.) permitirá abordar, de forma integral, la atención médica que requiere el paciente.

Impacto del tratamiento en la calidad de vida

La evaluación de la calidad de vida representa un desafío para el médico en el abordaje del paciente con HC que se debe tener en cuenta en la selección del mejor tratamiento antiviral. No obstante, antes de elegir el tratamiento, hay que valorar sus características como los posibles efectos adversos, las interacciones farmacológicas, la complejidad del régimen, el número de comprimidos, las tomas o los requerimientos para su administración (con o sin alimentos), si requiere ribavirina (RBV), etc., ya que estos factores pueden condicionar el éxito terapéutico¹⁸⁻²¹ (tabla 1).

Tabla 1 Factores relacionados con el tratamiento de la hepatitis C que pueden condicionar la calidad de vida

- Efectos adversos
- Número de comprimidos
- Número de tomas al día
- Administración con alimentos
- Requiere el uso o no de ribavirina
- Duración del tratamiento
 - Número de potenciales interacciones
 - Inicio rápido y sin necesidad de monitorización

Antes de la era de los antivirales de acción directa (AAD), la complicación psiquiátrica más grave del tratamiento antiviral basado en interferón (IFN) era la depresión. Ello se agravaba por el hecho de que un porcentaje no despreciable de pacientes presentaba esta afección antes de iniciar el tratamiento y, por lo tanto, la depresión podía agravarse durante este, lo que, en algunos casos, obligaba a una retirada del tratamiento²².

La calidad de vida también se ve afectada durante el tratamiento antiviral debido a factores psicosociales como el sentimiento de culpa y de vergüenza^{16,23}. El secretismo produce aislamiento ante el miedo del estigma, y los pacientes reportan dificultades con sus parejas y en sus relaciones íntimas⁶. Por todo ello, un tratamiento complejo limitaría el éxito terapéutico, mientras que las expectativas sobre un tratamiento eficaz son un fuerte modificador de la calidad de vida en el paciente.

La posibilidad de eliminar la RBV del régimen también ha repercutido en la calidad de vida. Recientemente, Younossi et al.¹⁸ compararon el impacto sobre la CVRS de una pauta de tratamiento con IFN y RBV con/sin sofosbuvir (SOF) (n = 546), de SOF con RBV (n = 1.721) y de SOF con ledipasvir (LDV) (n = 1.158) en 3 ensayos clínicos¹⁸⁻²⁰. La calidad de vida de los pacientes empeoró en un 23% con IFN y RBV, en un 7% con SOF y RBV, y en un 11% con SOF y LDV.

De acuerdo con los estudios disponibles, la calidad de vida mejora tras el tratamiento y se mantiene con el paso del tiempo².

La curación ha demostrado mejorar los parámetros de calidad de vida

La curación de la HC mediante terapia antiviral con los AAD se asocia con mejorías en CVRS y supone una nueva frontera para los aspectos psicosociales de la enfermedad. Aspectos como la vitalidad, las actividades sociales, los problemas de salud y la productividad laboral, mejoran con las nuevas alternativas terapéuticas^{3,4,24}.

En 2005, Spiegel et al.²⁵ revisaron de forma sistemática el impacto de la HC en la CVRS. Los pacientes con infección activa tenían valores inferiores en todos los dominios del cuestionario SF-36 (uno de los instrumentos de medición de la CVRS más utilizados y evaluados) en comparación con el grupo de control. Entre los pacientes con HC, los que lograron una respuesta viral sostenida (RVS) mejoraban su CVRS de forma significativa respecto a los no curados. De hecho, en este estudio se estableció que una diferencia de 4,2 puntos en el SF-36 sería la diferencia mínima clínicamente relevante para la medición de la CVRS en el paciente con HC, es decir, la diferencia mínima que podría detectar el paciente con HC utilizando dicho cuestionario. Por último, en este estudio no se observó que existiera una asociación entre las variables evaluadas habitualmente en la clínica y en los ensayos clínicos (p. ej., niveles de ALT [alanina aminotransferasa] o el daño histológico) y la CVRS.

Hay múltiples estudios que evalúan los resultados notificados por el paciente, para establecer el grado de bienestar en relación con el tratamiento con los actuales AAD. Cabe destacar un estudio recientemente publicado por Golabi et al.²⁶, que evalúa los niveles de algunos neurotrans-

misores y su correlación con el estado mental y de bienestar notificados por pacientes tratados con SOF y LDV con/sin RBV. Los autores encontraron que, con independencia del uso de RBV, la erradicación del VHC se asoció con una mejoría significativa del estado emocional y del bienestar al final del tratamiento, comparado con los resultados notificados al inicio de este²⁶.

Smith-Palmer et al.²⁷ realizaron un metanálisis que incluía estudios, con al menos 100 pacientes tratados con IFN y RBV, entre los años 2002 y 2013, en el que analizaron el beneficio de la curación de la infección en términos económicos y de calidad de vida. En este estudio, lograr una RVS tuvo implicaciones más allá de la curación, entre ellas una mejoría significativa de la CVRS (evaluada mediante el SF-36 y el EQ-5D), en comparación con los que no alcanzaron la curación.

En el estudio de Younossi et al.¹⁸, los pacientes que lograron la RVS presentaron una mejoría de la calidad de vida, medida por el SF-36 y el CLDQ-VHC, independientemente de la terapia empleada.

El beneficio de alcanzar la curación de la HC sobre la calidad de vida se ha podido observar también en pacientes coinfectados (VIH-VHC). Un estudio que evaluó a 497 pacientes tratados con AAD durante 12 o 24 semanas, concluyó que los pacientes coinfectados tenían un mayor impacto negativo sobre la CVRS a nivel basal que los mono infectados. Sin embargo, las mejorías observadas tras alcanzar la RVS fueron muy favorables en los pacientes coinfectados, de forma similar a lo encontrado en pacientes mono infectados²⁸.

Alcanzar la curación, también mejora algunas de las manifestaciones propias de la enfermedad, que afectan a la CVRS, como la fatiga. Gerber et al.²⁹ analizaron retrospectivamente el impacto de la curación tras el tratamiento con SOF/LDV sobre la fatiga central y muscular (evaluada mediante la escala de vitalidad de SF-36) en 100 pacientes. De forma similar a estudios previos, los autores observaron una mejoría significativa de la fatiga desde las primeras semanas de tratamiento antiviral (en especial a partir de la semana 4 después de finalizar el tratamiento).

Hasta la fecha, no existen datos que evalúen el efecto de la simplicidad como tal de los nuevos tratamientos para la HC sin IFN y de RBV en términos de calidad de vida. Sin embargo, se pueden tomar como referencia los resultados de estudios en otras infecciones crónicas con similar impacto a nivel psicosocial, como es la infección por VIH.

En un estudio publicado en 2010³⁰, se evaluó el efecto en la adherencia, la calidad de vida y las preferencias del paciente tras cambiar de un tratamiento basado en 2 o 3 comprimidos a un tratamiento con los mismos fármacos en 1 único comprimido al día. Además de una mejoría estadísticamente significativa en la adherencia al tratamiento (tanto número de dosis como cumplimiento del horario prescrito) tras el cambio a 1 solo comprimido, los pacientes presentaron una mejoría en la percepción de su estado de salud. A los 6 meses del cambio de pauta, el número de pacientes que no comunicó efectos adversos relacionados con el tratamiento aumentó del 9,9 al 30,7%. También se objetivó un descenso significativo en el número de síntomas notificados por cada paciente. Asimismo se observó una mejoría en la calidad de vida tras el cambio del tratamiento (disminución en la limitación para realizar las actividades

sociales y laborales de la vida diaria, y aumento en la sensación de bienestar o felicidad). Este estudio se realizó en pacientes con VIH. No obstante, la importancia del número de comprimidos en la adherencia al tratamiento también se ha observado en pacientes con HC^{30,31}.

En España se han publicado los resultados de un estudio observacional prospectivo, que analizó la CVRS de 206 pacientes con HC crónica mediante el cuestionario EQ-5D-5L^{32,33}. Según este estudio, la curación de la infección por el VHC con los fármacos AAD, tiene un impacto positivo a corto plazo sobre la CVRS, con mejorías en la movilidad, dolor/malestar, ansiedad/depresión, valor de utilidad y puntuación en la escala analógica visual. Los pacientes con una peor CVRS basal fueron los más beneficiados³². No obstante, la CVRS de los pacientes con HC crónica sigue siendo inferior a la de la población general, a pesar del aclaramiento viral, persistiendo los problemas tanto en las actividades habituales como por la presencia de ansiedad y depresión³³.

En conclusión, a pesar de la ausencia de información sobre el beneficio de la simplificación del tratamiento en pacientes con HC, es cierto que el uso de nuevos regímenes de tratamiento más simples y con menos efectos adversos ha mejorado la calidad de vida del paciente. En la práctica clínica diaria, el uso de un tratamiento fácil de tomar, con poca necesidad de controles analíticos y de visitas tiene un impacto sobre muchos de los factores comentados anteriormente. Entre ellos se incluyen: a) la ausencia de efectos adversos a nivel psiquiátrico; b) la mejoría de la capacidad para realizar las actividades de la vida diaria (incluyendo una mejoría de la fatiga, del dolor muscular y de los síntomas cognitivos), y c) el menor impacto desde el punto de vista social y laboral, ya que el tratamiento le permite realizar sus actividades normalmente, con lo cual el estigma social disminuye.

Productividad laboral

Dadas las tasas de eficacia y seguridad de los AAD, un área emergente de interés es la influencia que tiene la infección crónica por el VHC y su tratamiento de forma global sobre la actividad laboral de los pacientes. Es importante comprender la relación directa de la salud con la productividad laboral, ya que se ha demostrado, en algunas enfermedades, que los costes derivados de la falta de productividad pueden duplicar a los debidos a la asistencia médica de estas³⁴.

El impacto de la HC sobre la productividad laboral se traduce en la disminución de esta debida a mortalidad prematura, pérdida de días de trabajo (absentismo) o a la disminución de la productividad en el caso de los enfermos crónicos (absentismo, presentismo, jubilación anticipada o retiro prematuro forzado), que afecta a la remuneración del trabajador (salario bruto) y tiene un coste relevante desde la perspectiva social.

La revisión de la bibliografía demuestra que los costes relacionados con las bajas laborales son mayores en los pacientes con HC de lo que lo son para el conjunto de la población, y aproximadamente son el doble en los pacientes infectados por el VHC en comparación con los no infectados³⁵⁻⁴³.

Aunque el objetivo principal del tratamiento se ha centrado en la prevención de la progresión de la enfermedad en estadios avanzados, la posibilidad de mejorar los síntomas, y con ello su impacto en aspectos tan importantes como la calidad de vida y la productividad laboral, debería considerarse otra dimensión que hay que evaluar en la enfermedad. Demostrar que la eliminación de la replicación viral disminuye costes indirectos relacionados con la enfermedad constituye una razón de peso para el tratamiento de la enfermedad, independientemente del grado de lesión hepática existente.

Los tratamientos con AAD han demostrado, desde fases precoces de la terapia, una mejoría de los parámetros de calidad de vida y productividad laboral. Estos efectos podrían proyectar una sustancial ganancia económica en caso de plantearse el tratamiento a gran escala, independientemente del grado de fibrosis hepática⁴⁴⁻⁴⁷.

En resumen, el impacto de la HC sobre la calidad de vida es multifactorial y, por ello, se debe tener en cuenta para una adecuada elección del tratamiento antiviral. Tratamientos eficaces, libres de IFN y RBV, sencillos de administrar y que consiguen erradicar el VHC, repercuten positivamente en la calidad de vida de los pacientes. Esta mejoría se refleja tanto a nivel emocional o social como en la productividad laboral. La mejoría en la productividad laboral supone una previsible ganancia económica por la disminución de los costes directos e indirectos asociados a la enfermedad. Por todo ello, la calidad de vida debe considerarse una dimensión más que se debe evaluar en los pacientes con HC.

Conflicto de intereses

Los autores han recibido una financiación no condicionada a resultados de Gilead Sciences para el desarrollo del proyecto. Josep Mallolas recibió honorarios por ponencias, consultoría y/o fondos para investigación de MSD, Roche, Boehringer-Ingelheim, ViiV, Gilead, Janssen, BMS y Abbvie durante el presente proyecto.

Información sobre el suplemento

Este artículo forma parte del suplemento titulado “El valor de la simplicidad en el tratamiento de la hepatitis C”, que ha sido patrocinado por Gilead.

Bibliografía

1. Strauss E, Dias Teixeira MC. Quality of life in hepatitis C. *Liver Int.* 2006;26:755-65.
2. Miller ER, McNally S, Wallace J, Schlichthorst M. The ongoing impacts of hepatitis C--a systematic narrative review of the literature. *BMC Public Health.* 2012;12:672.
3. Cossais S, Schwarzinger M, Pol S, Fontaine H, Larrey D, Pageaux GP, et al. Quality of life in patients with chronic hepatitis C infection: Severe comorbidities and disease perception matter more than liver-disease stage. *PLoS One.* 2019;14:e0215596.
4. Goñi Esarte S, Juanbeltz R, Martínez-Baz I, Castilla J, San Miguel R, Herrero JI, et al. Long-term changes on health-relat-

- ed quality of life in patients with chronic hepatitis C after viral clearance with direct-acting antiviral agents. *Rev Esp Enferm Dig.* 2019;111:445-52.
5. Morais-de-Jesus M, Daltro-Oliveira R, Pettersen KM, Dantas-Duarte A, Amaral LD, Cavalcanti-Ribeiro P, et al. Hepatitis C virus infection as a traumatic experience. *PLoS One.* 2014;9:e110529.
6. Sgorbini M, O'Brien L, Jackson D. Living with hepatitis C and treatment: the personal experiences of patients. *J Clin Nurs.* 2009;18:2282-91.
7. Blacklaws H, Veysey H, Skinner V, Reid RS, Hawken G, Veysey M. Interferon treatment for chronic hepatitis C: a family impact study. *Gastroenterol Nurs.* 2009;32:377-83.
8. Grassi L, Satriano J, Serra A, Biancosino B, Zotos S, Sighinolfi L, et al. Emotional stress, psychosocial variables and coping associated with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus infections in intravenous drug users. *Psychother Psychosom.* 2002;71:342-9.
9. Sutton R, Treloar C. Chronic illness experiences, clinical markers and living with hepatitis C. *J Health Psychol.* 2007;12:330-40.
10. Mhatre SK, Sansgiry SS. Development of a conceptual model of health-related quality of life among hepatitis C patients: A systematic review of qualitative studies. *Hepatol Res.* 2016;46:29-39.
11. Paterson BL, Backmund M, Hirsch G, Yim C. The depiction of stigmatization in research about hepatitis C. *Int J Drug Policy.* 2007;18:364-73.
12. Butt G, Paterson BL, McGuinness LK. Living with the stigma of hepatitis C. *West J Nurs Res.* 2008;30:204-21.
13. Paterson BL, Butt G, McGuinness L, Moffat B. The construction of hepatitis C as a chronic illness. *Clin Nurs Res.* 2006;15:209-24.
14. Lowry D, Burke T, Galvin Z, Ryan JD, Russell J, Murphy A, et al. Is psychosocial and cognitive dysfunction misattributed to the virus in hepatitis C infection? Select psychosocial contributors identified. *J Viral Hepat.* 2016;23:584-95.
15. Schaefer M, Capuron L, Friebe A, Diez-Quevedo C, Robaey G, Neri S, et al. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: a European expert consensus statement. *J Hepatol.* 2012;57:1379-90.
16. Evon DM, Golin CE, Fried MW, Keefe FJ. Chronic hepatitis C and antiviral treatment regimens: where can psychology contribute? *J Consult Clin Psychol.* 2013;81:361-74.
17. Seaman K, Paterson BL, Vallis M, Hirsch G, Peltekian KM. Future directions for investigation of fatigue in chronic hepatitis C viral infection. *Chronic Illn.* 2009;5:115-28.
18. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, Nader F, Hunt S. An In-Depth Analysis of Patient-Reported Outcomes in Patients with Chronic Hepatitis C Treated with Different Anti-Viral Regimens. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:808-16.
19. Jin J, Sklar GE, Min Sen Oh V, Chuen Li S. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4:269-86.
20. Petersen T, Townsend K, Gordon LA, Sidharthan S, Silk R, Nelson A, et al. High adherence to all-oral directly acting antiviral HCV therapy among an inner-city patient population in a phase 2a study. *Hepatol Int.* 2016;10:310-9.
21. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, Nader F, Younossi Y, Hunt S. Adherence to treatment of chronic hepatitis C: from interferon containing regimens to interferon and ribavirin free regimens. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e4151.
22. Zdilar D, Franco-Bronson K, Buchler N, Locala JA, Younossi ZM. Hepatitis C, interferon alfa, and depression. *Hepatology.* 2000;157:867-76.
23. Zacks S, Beavers K, Theodore D, Dougherty K, Batey B, Shumaker J, et al. Social stigmatization and hepatitis C virus infection. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40:220-4.
24. Younossi ZM, Chan HLY, Dan YY, Lee MH, Lim YS, Kruger E, et al. Impact of ledipasvir/sofosbuvir on the work productivity of genotype 1 chronic hepatitis C patients in Asia. *J Viral Hepat.* 2018;25:228-35.
25. Spiegel BMR, Younossi ZM, Hays RD, Revicki D, Robbins S, Kanwal F. Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. *Hepatology.* 2005;41:790-800.
26. Golabi P, Elsheikh E, Karrar A, Estep JM, Younossi I, Stepanova M, et al. The levels of monoamine neurotransmitters and measures of mental and emotional health in VHC patients treated with ledipasvir (LDV) and sofosbuvir (sofosbuvir) with or without ribavirin (RBV). *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e5066.
27. Smith-Palmer J, Cerri K, Valentine W. Achieving sustained virologic response in hepatitis C: a systematic review of the clinical, economic and quality of life benefits. *BMC Infect Dis.* 2015;15:19.
28. Younossi ZM, Stepanova M, Sulkowski M, Naggie S, Puoti M, Orkin C, et al. Sofosbuvir and Ribavirin for Treatment of Chronic Hepatitis C in Patients Coinfected With Hepatitis C Virus and HIV: The Impact on Patient-Reported Outcomes. *J Infect Dis.* 2015;212:367-77.
29. Gerber L, Estep M, Stepanova M, Escheik C, Weinstein A, Younossi ZM. Effects of Viral Eradication with Ledipasvir and Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, on Measures of Fatigue in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:156-64.
30. Airolidi M, Zaccarelli M, Bisi L, Bini T, Antinori A, Mussini C, et al. One-pill once-a-day HAART: a simplification strategy that improves adherence and quality of life of HIV-infected subjects. *Pat Pref Adh.* 2010;4:115-25.
31. Evon DM, Golin CE, Bonner JE, Grodenky C, Velloza J. Adherence during antiviral treatment regimens for chronic hepatitis C: a qualitative study of patient-reported facilitators and barriers. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49:e41-50.
32. Loeppke R, Taitel M, Haufle V, Parry T, Kessler RC, Jinnet K. Health and productivity as a business strategy: a multiemployer study. *J Occup Environ Med.* 2009;51:411-28.
33. Juanbeltz R, Martínez-Baz I, San Miguel R, Goñi-Esarte S, Cabasés JM, Castilla J. Impact of successful treatment with direct-acting antiviral agents on health-related quality of life in chronic hepatitis C patients. *PLoS One.* 2018;13:e0205277.
34. Juanbeltz R, Castilla J, Martínez-Baz I, O'Leary A, Sarobe M, San Miguel R. Health-related quality of life in hepatitis C patients who achieve sustained virological response to direct-acting antivirals: a comparison with the general population. *Qual Life Res.* 2019;28:1477-84.
35. Vietri J, Prajapati G, El Khoury AC. The burden of hepatitis C in Europe from the patients' perspective: a survey in 5 countries. *BMC Gastroenterology.* 2013;13:16.
36. El Khoury A, Vietri J, Prajapati G. The Burden of Untreated Hepatitis C Virus Infection: A US Patients' Perspective. *Digestive Dis Sci.* 2012;57:2995-3003.
37. Su J, Brook RA, Kleinman NL, Corey-Lisle P. The impact of hepatitis C virus infection on work absence, productivity, and healthcare benefit costs. *Hepatology.* 2010;52:436-42.
38. Dibonaventura MD, Yuan Y, Lescrauwaet B, L'Italien G, Liu GG, Kamae I, et al. Multicountry Burden of Chronic Hepatitis C Viral Infection among Those Aware of Their Diagnosis: A Patient Survey. *Plos One.* 2014;9:e86070.
39. DiBonaventura MD, Yuan Y, Wagner J-S, L'Italien GJ, Lescrauwaet B, Langley P. The burden of viral hepatitis C in Europe: a propensity analysis of patient outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24:869-77.
40. Manne V, Sassi K, Allen R, Saab S. Hepatitis C and Work Impairment: A Review of Current Literature. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48:595-9.

41. Liu GG, DiBonaventura MD, Yuan Y, Wagner JS, L'Italien GJ, Langley P, et al. The burden of illness for patients with viral hepatitis C: evidence from a national survey in Japan. *Value Health*. 2012;15(1 Suppl):S65-71.
42. Brook RA, Kleinman NL, Su J, Corey-Lisle PK, Iloeje UH. Absenteeism and productivity among employees being treated for hepatitis C. *Am J Manag Care*. 2011;17:657-64.
43. DiBonaventura MD, Wagner J-S, Yuan Y, L'Italien GJ, Langley P, Ray Kim W. The impact of hepatitis C on labor force participation, absenteeism, presenteeism and non-work activities. *J Med Econ*. 2011;14:253-61.
44. Younossi ZM, Stepanova M, Afdhal N, Kowdley KV, Zeuzem S, Henry L, et al. Improvement of health-related quality of life and work productivity in chronic hepatitis C patients with early and advanced fibrosis treated with ledipasvir and sofosbuvir. *J Hepatol*. 2015;63:337-45.
45. Younossi Z, Brown A, Buti M, Faquioli S, Mauss S, Rosenberg W, et al. Impact of eradicating hepatitis C virus on the work productivity of chronic hepatitis C (CH-C) patients: an economic model from five European countries. *J Viral Hepat*. 2016;23:217-26.
46. Younossi ZM, Stepanova M, Feld J, Zeuzem S, Jacobson I, Agarwal K, et al. Sofosbuvir/velpatasvir improves patient-reported outcomes in HCV patients: Results from ASTRAL-1 placebo-controlled trial. *J Hepatol*. 2016;65:33-9.
47. Mehta G, Dusheiko G. Hepatitis C treatment and quality of life - You can't always get what you want, but you might get what you need. *J Hepatol*. 2015;63:300-2.