

Identificação de ponto de corte no nível sérico da alanina aminotransferase para rastreamento da hepatite C em pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise

Identification of the cutoff value for serum alanine aminotransferase in hepatitis C screening of patients with chronic renal failure on hemodialysis

Ericson Cavalcanti Gouveia¹, Edmundo P.A. Lopes¹, Izolda Moura¹, Marluce Cruz²,
Letícia Kosminsky² e J. Ricardo Pernambuco¹

RESUMO

Pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise apresentam níveis séricos mais baixos de alanina aminotransferase. Para estabelecer melhor ponto de corte nos níveis de ALT, no diagnóstico da hepatite C, avaliaram-se mensalmente, durante 6 meses os níveis desta enzima em 235 pacientes em hemodiálise, sendo excluídos aqueles que apresentassem média acima do limite superior da normalidade. O ponto de corte foi identificado através da construção de curva ROC. Entre 202 pacientes, 15 (7,4%) apresentavam anti-VHC positivo e 187 (92,6%) negativo, com média de ALT de 0,7 e de 0,5 do limite superior ($p < 0,0001$), respectivamente. O ponto de corte para ALT situou-se em 0,6 do limite superior, com sensibilidade de 67% e especificidade de 75% na identificação do anti-VHC. Sugere-se que os limites superiores de normalidade da ALT sejam reduzidos para 60% dos limites convencionais, quando se avaliam pacientes com IRC em hemodiálise.

Palavras-chaves: Hepatite C. Hemodiálise. Alanina aminotransferase. Anti-VHC.

ABSTRACT

The patients with chronic renal failure in hemodialysis present low levels of serum alanine aminotransferases. In order to establish a better cutoff value for ALT in hepatitis C screening of hemodialysis patients, the ALT levels were measured monthly in 235 patients, being excluded those that presented average above the upper limit of normality. The cutoff value was identified by construction of a ROC curve (receiver operating characteristic). Among 202 patients, 15 (7.4%) presented antibodies to hepatitis C virus (anti-HCV) and 187 (92.6%) were anti-HCV negative, with an ALT average of 0.7 and of 0.5 from ULN ($p < 0.0001$), respectively. The better cutoff value for ALT was at 0.6 from ULN, with sensitivity of 67% and specificity of 75% in anti-HCV screening. These results suggest that ULN of ALT could be reduced for 60% from conventional limit, when we are evaluating patients with CRF in hemodialysis.

Key-words: Hepatitis C. Hemodialysis. Alanine aminotransferases. Anti-HCV.

O vírus da hepatite C (VHC) tem sido reconhecido como a causa mais freqüente de doença hepática em pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) em hemodiálise^{8,22}. A taxa de prevalência da infecção pelo HCV nos pacientes em hemodiálise apresenta ampla variação, desde 7% em centros do Reino Unido a 68% na Arábia Saudita^{14,17}. Em recente levantamento realizado em 8 unidades de hemodiálise na região centro-oeste do Brasil, avaliando-se 428 pacientes, a prevalência de anti-VHC foi de 39%².

Alguns fatores de risco têm sido implicados na transmissão desta infecção nos pacientes em hemodiálise, e entre eles, incluem-se o

número de hemotransfusões, a forma de diálise (hemo ou peritoneal), o tempo do tratamento hemodialítico e a própria prevalência do vírus em cada unidade^{16,23}. À luz de alguns destes achados, admite-se que deva ocorrer transmissão *ambiental* da infecção dentro das próprias salas de hemodiálise. Esta forma de disseminação do VHC poderia estar relacionada, entre outros aspectos, à dificuldade diagnóstica da infecção, sobretudo nas fases iniciais quando ainda não ocorreu soroconversão e à pouca elevação das aminotransferases nesses pacientes²⁵.

De fato, níveis alterados destas enzimas são pouco encontrados nos pacientes com IRC em hemodiálise, com hepatite pelo VHC,

1. Departamento de Medicina Clínica do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE. 2. Unidade de Diálise PRONTORIM, Recife, Brasil.

Endereço para correspondência: Dr. Edmundo P.A. Lopes. Estrada das Ubaias 311/901/A, Casa Forte, 52061-080 Recife, PE

Tel: 81 3441-3494, Fax: 81 3442-0400

e-mail: epalopes@ufpe.br

Recebido em 20/11/2002

Aceito em 13/11/2003

sugerindo-se que as aminotransferases sejam pobres preditoras de lesão hepatocelular nestes pacientes^{18, 22}. Tal fato poderia ser decorrente de baixa viremia pelo seqüestro de genoma pelo capilar de diálise⁶. Levanta-se também a possibilidade de que a deficiência de vitaminas do complexo B, em especial a piridoxina, um dos cofatores na síntese das aminotransferases, poderia estar envolvida^{10, 15, 24}. Alguns autores, entretanto, não encontraram esta correlação em um grupo de aproximadamente 500 pacientes em hemodiálise²⁴.

Outros estudos vêm demonstrando que os níveis de alanina aminotransferase (ALT) poderiam ser mais elevados nos pacientes com anti-VHC do que nos negativos, mesmo estando abaixo dos valores considerados *normais*. Desta forma, propõe-se que os limites superiores da normalidade (LSN) de ALT possam ser reduzidos para pacientes com IRC em hemodiálise^{10, 24}.

Na prática, o diagnóstico e a conduta terapêutica para os pacientes com anti-VHC que apresentam níveis séricos de ALT acima do LSN já estão relativamente estabelecidos, esteja ou não o paciente em hemodiálise. Já nos casos com níveis normais de ALT, o diagnóstico e a conduta tornam-se complicados, fazendo com que mais estudos sejam necessários para que se possa melhor avaliar estes pacientes.

O presente estudo procura estabelecer um ponto de corte mais adequado para os níveis de ALT nos pacientes com IRC em tratamento hemodialítico com o intuito de melhor avaliar os casos com e sem anti-VHC, que cursem com níveis séricos de ALT abaixo do LSN de referência.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram incluídos neste estudo os pacientes que se encontravam em programa de hemodiálise na clínica PRONTORIM, em Recife, PE, no período de maio a outubro de 2000, mediante consentimento após prévio esclarecimento dos objetivos do protocolo e que apresentassem os seguintes critérios: idade acima de 16 anos, tratamento hemodialítico há mais de 6 meses, sem consumo de etanol maior que 80g/dia, sorologia negativa para hepatite B (HBsAg) e a média dos níveis séricos de ALT abaixo da normalidade, durante os 6 meses. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Centro de Ciências da Saúde da UFPE e os exames laboratoriais realizados fazem parte da Portaria GM/MS N 82, publicada no Diário Oficial da União em 08-02-2000.

De 277 inicialmente avaliados, 42 pacientes foram excluídos, sendo 28 decorrentes de óbito, 5 transferidos para outras unidades de diálise, 5 receberam transplante renal e 4 deles eram portadores de insuficiência renal aguda que necessitaram de diálise temporária. Trinta e três (11,6%) apresentaram média de ALT, neste período, acima do LSN previamente estabelecido pelo laboratório e, conforme o protocolo, foram também excluídos.

Duzentos e dois pacientes foram subdivididos em 2 grupos de acordo com os resultados da pesquisa do anti-VHC: positivo (Grupo I) e negativo (Grupo II).

A dosagem de ALT foi realizada por método cinético automatizado, sendo coletados 10mL de sangue periférico, em tubo

seco, durante a punção da fístula artério-venosa. Através dos valores obtidos mensalmente de cada paciente, num total de 6 dosagens, foi realizada média aritmética simples. A média de cada paciente foi dividida pelo LSN (33 UI/L para homens e 27 UI/L para mulheres), sendo considerados níveis normais de ALT aqueles iguais ou inferiores à unidade.

O HBsAg e o anti-VHC foram pesquisados durante os 6 meses em pelo menos duas ocasiões, por ensaio imunoenzimático com micropartículas, empregando-se estojos de terceira geração (Abbott® – AxSYM).

Para estudar possíveis relações entre as variáveis analisadas, foram utilizados o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. A comparação entre as médias foi realizada através do teste t de Student.

Foi construída uma curva ROC (receiver operating characteristic) para determinar o melhor *ponto* de sensibilidade e especificidade, na detecção de agressão hepática pelo VHC, utilizando-se os níveis séricos de ALT. A curva ROC representa, graficamente, a sobreposição entre a distribuição da sensibilidade e da especificidade para cada valor limite de decisão da normalidade, ou seja, o valor de *cutoff* entre normal e alterado. O melhor ponto deve ser aquele que revela a maior sensibilidade e maior especificidade, correspondendo ao ponto mais elevado e mais desviado para a esquerda na curva ou mais próximo do cruzamento dos dois eixos²⁶.

RESULTADOS

Entre os 202 pacientes avaliados, a idade variou de 17 a 83 anos, com mediana de 51 anos e média de $49,3 \pm 15,7$ anos. Houve predomínio do sexo masculino, representando 61% do total de casos. O tempo médio de hemodiálise foi de $32,7 \pm 25,4$ meses, variando entre 6 e 248 meses (Tabela 1).

No período de 6 meses, a média de ALT dos 123 pacientes do sexo masculino foi de $17,2 \pm 6,5$ UI/mL e dos 79 pacientes do feminino foi $14,7 \pm 5,4$ UI/mL. A média de ALT de todos os pacientes dividida pelo LSN foi de $0,5 \pm 0,2$ UI/mL (Tabela 1).

Tabela 1 - Características clínicas e níveis de alanina aminotransferase de 202 pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise, com e sem o anticorpo contra o vírus da hepatite C (anti-VHC), em Recife, PE.

	Total	anti-VHC		p
		positivo	negativo	
N	202	15	187	
Média de idade (anos \pm DP)	$49,3 \pm 15,7$	$52 \pm 12,9$	$49 \pm 15,9$	0,47
Sexo (M / F)	123 / 79	6 / 9	117 / 70	0,14
Tempo de HD (meses \pm DP)	$32,7 \pm 25,4$	$57 \pm 58,1$	$31 \pm 19,4$	< 0,0001
ALT (UI/mL \pm DP)				
masculino	$17,2 \pm 6,5$	$24,8 \pm 6,4$	$16,5 \pm 6,4$	< 0,0001
feminino	$14,7 \pm 5,4$	$21,7 \pm 6,2$	$13,2 \pm 5,0$	< 0,0001
ALT / LSN	$0,5 \pm 0,2$	$0,7 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,2$	< 0,0001

DP = desvio-padrão, HD = hemodiálise

LSN = Limite superior de normalidade

A pesquisa do anti-HCV resultou positiva em 15 (7,4%) dos 202 pacientes, que foram incluídos no Grupo I, e negativa nos 187 (92,6%) pacientes, que constituíram o Grupo II.

Não se observou diferença significativa entre os casos com anti-VHC positivo e negativo, quando comparados em relação ao sexo e à idade. Observou-se, no entanto, diferença quando se avaliou o tempo de tratamento hemodialítico entre os com e os sem infecção ($p < 0,0001$), sendo o tempo médio de $57 \pm 58,1$ meses e de $31 \pm 19,4$ meses, respectivamente (Tabela 1).

Em relação aos níveis séricos de ALT, verificou-se que houve diferença, quando comparada as médias de ALT entre os dois grupos ($p < 0,0001$). O Grupo I apresentou ALT média de $24,8 \pm 6,4$ UI/mL para o sexo masculino e $21,7 \pm 6,2$ UI/mL para o feminino. No Grupo II, a média de ALT foi de $16,5 \pm 6,4$ UI/mL e $13,2 \pm 5,0$ para o sexo masculino e feminino, respectivamente. Quando analisada a média de ALT, dividida pelo LSN, foram encontrados valores de $0,7 \pm 0,2$ para os pacientes com anti-VHC positivo e de $0,5 \pm 0,2$ para os negativos, revelando diferença significativa com $p < 0,0001$ (Tabela 1).

Os dados da curva ROC podem ser observados na Figura 1, constatando-se que para identificação de possível agressão hepática pelo VHC o melhor ponto de corte no nível de ALT corresponderia a 0,6 do quociente de ALT pelo LSN. Assim sendo, o melhor valor para o LSN seria o resultado do produto entre o LSN de referência de ALT e 0,6, por apresentar 67% de sensibilidade e 75% de especificidade.

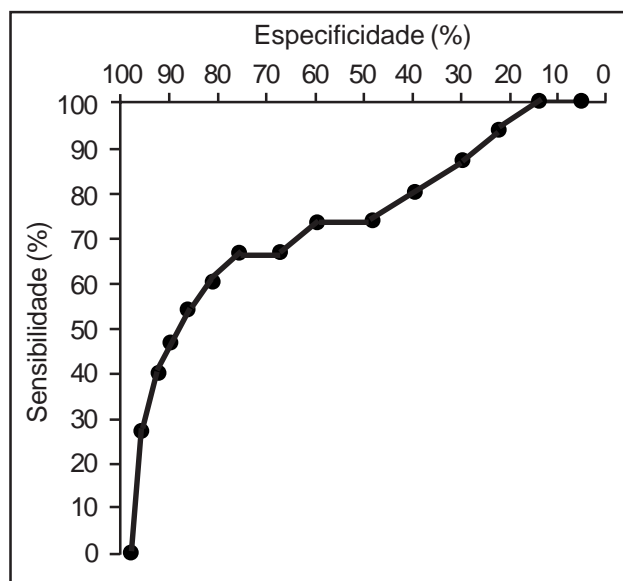


Figura 1 - Curva ROC demonstrando, em porcentagem, a sensibilidade e a especificidade da média dos níveis de alanina aminotransferase dividida pelo limite superior da normalidade de 202 pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise, com e sem o anticorpo contra o vírus da hepatite C, em Recife, PE.

DISCUSSÃO

Nos pacientes em hemodiálise, os níveis séricos de ALT estão elevados em cerca de 4 a 67% dos casos com anti-VHC, número inferior ao observado nos casos sem IRC, que oscila em torno de 75%³⁸. Como já referido em estudos anteriores, a ALT não seria bom marcador para avaliar a agressão ao hepatócito no paciente com IRC em hemodiálise¹⁹.

Em nosso estudo, observou-se diferença quando se compararam as médias de ALT entre os grupos com e sem anti-VHC, resultados semelhantes a outros já descritos^{10,25}. Avaliando 52 pacientes com anti-VHC em hemodiálise, Fabrizi e cols observaram níveis séricos, tanto de AST como de ALT, significativamente mais elevados nos casos com viremia (VHC-RNA positivo) quando comparados aos não-virêmicos. Salientaram que mesmo os pacientes virêmicos apresentavam níveis de aminotransferases abaixo do LSN⁷.

Neste nosso estudo não foi realizada a pesquisa do VHC-RNA, mas possivelmente estes dados iriam alterar pouco os resultados obtidos apenas com a pesquisa do anti-HCV de terceira geração, repetida em duas ocasiões. De fato, em amplo estudo multicêntrico alemão, envolvendo 2.796 renais crônicos em hemodiálise, a pesquisa do HCV-RNA nos casos negativos para o anti-HCV resultou positiva em apenas 24 casos, ou seja, 0,8% do total¹².

Mais recentemente, Cotler e cols avaliaram bioquímica e histologicamente 92 pacientes com hepatite pelo VHC, sendo 46 candidatos a transplante renal e 46 pacientes com função renal preservada, e observaram que os renais crônicos apresentavam menores níveis de aminotransferases assim como menos atividade inflamatória no tecido e menor proporção de cirrose⁴.

Em nossa pesquisa, quando se avaliaram as médias de ALT divididas pelo LSN, observou-se 0,7 para os pacientes com anti-VHC positivo e 0,5 para o grupo negativo ($p < 0,0001$). Construindo a curva ROC, verificou-se que o melhor ponto-de-corte seria de 0,6, correspondendo à sensibilidade de 67% e à especificidade de 75%. Para este valor, utilizando-se o LSN de 33UI/mL para o sexo masculino e 27UI/mL para o feminino, seriam obtidos os limites para ALT de 20UI/ml e 16UI/mL, respectivamente.

Hung e cols, avaliando 90 pacientes em programa de diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD) e 526 adultos sadios, encontraram média de ALT de 15UI/mL nos casos em CAPD e de 22UI/mL no grupo controle ($p < 0,0001$). Foram também analisadas a sensibilidade e a especificidade da ALT na identificação dos casos com anti-VHC, utilizando-se como LSN a média de ALT nos pacientes em CAPD, e foram encontradas 64% e 89%, respectivamente¹³.

Recentemente, Herrine e cols propuseram um algoritmo, que além de reduzir o LSN das aminotransferases, envolveria a idade e o tempo de diálise dos pacientes, com o objetivo de melhorar a acurácia no diagnóstico dos casos com anti-VHC¹¹.

Admite-se que os níveis de aminotransferases devam ser mais baixos nos pacientes em hemodiálise do que na população geral, embora os motivos da redução ainda não estejam completamente elucidados. Levanta-se a possibilidade de algum efeito *hepatoprotetor* desencadeado pelo hormônio de crescimento hepático (HGF), que se encontra elevado nos pacientes com IRC em hemodiálise²¹. Uma outra possibilidade para explicar os menores níveis de atividade bioquímica e histológica nestes pacientes seria o menor tempo de infecção pelo VHC. Contudo, em São Paulo, Ferreira, avaliando pacientes com hepatite pelo VHC, metade com função renal normal e metade em hemodiálise, encontrou menores níveis de ALT e menor intensidade de atividade inflamatória naqueles com IRC, mesmo estando pareados para sexo, idade e tempo de infecção⁹.

Avaliando pacientes com hepatite pelo VHC, outros autores encontraram menores níveis de aminotransferases nos pacientes

com IRC em diálise do que naqueles com IRC em fase pré-diálise ou com função renal normal. Sugeriram, desta forma, que os níveis das aminotransferases apresentariam correlação inversa com o grau de insuficiência renal, sofrendo redução a medida que a doença renal progredisse⁵.

Mais recentemente, Prati e cols propuseram redução do LSN da ALT para níveis em torno de 70% dos *limites convencionais* no rastreamento de doença hepática em qualquer indivíduo. Argumentaram que há cerca de 15 anos, quando foram definidos os limites atualmente empregados entre os indivíduos considerados normais, poderia haver alguns com doença hepática subclínica, em particular, esteatose ou hepatite pelo VHC, que na época não eram diagnosticados. Com a redução do LSN proposta, poderia ocorrer aumento da sensibilidade da ALT de 55% para 76%, apesar da redução da especificidade de 97% para 89%, no diagnóstico de doenças hepáticas discretas²⁰.

Este estudo revela que a maioria dos pacientes com hepatite pelo VHC em hemodiálise evolui com níveis de ALT abaixo do LSN, embora estes níveis sejam mais altos do que nos pacientes sem infecção. Reduzindo-se o ponto-de-corte, ou seja, o LSN dos níveis de ALT para 0,6 do valor pré-estabelecido, poder-se-ia melhor identificar os pacientes com anti-VHC que evoluem com agressão hepática. Mais estudos, todavia, serão necessários para avaliar na prática esta redução, que deverá ter relevantes implicações diagnósticas, prognósticas e na indicação e acompanhamento terapêutico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Al-Wakeel J, Malik GH, Al-Mohaya S, Mitwalli A, Baroudi F, El Gamal H, Kechrid M. Liver disease in dialysis patients with antibodies to hepatitis C virus. *Nephrology Dialysis and Transplantation* 11:2265-2268, 1996.
- Carneiro MAS, Martins RMB, Teles SA, Silva SA, Lopes CL, Cardoso DDP, Wanderborght BOM, Yoshida CFT. Hepatitis C prevalence and risk factors in hemodialysis patients in Central Brazil: a survey by polymerase chain reaction and serological methods. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 96:765-769, 2001.
- Conry-Cantilena C, Vanraden M, Gibble J, Melpolder J, Shakil AO, Viladomiu L, Cheung L, Di Bisceglie A, Hoofnagle J, Shih JW. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine* 334:1734-1735, 1996.
- Cotler SJ, Diaz G, Gundlapalli S, Jakate S, Chawla A, Mital D, Jensik S, Jensen DM. Characteristics of hepatitis C in renal transplant candidates. *Journal of Clinical Gastroenterology* 35:191-195, 2002.
- Fabrizi F, Lunghi G, Finazzi S, Colucci P, Pagano A, Ponticelli C, Locatelli F. Decreased serum aminotransferase activity in patients with chronic renal failure: impact on the detection of viral hepatitis. *American Journal of Kidney Disease* 38:1009-1015, 2001.
- Fabrizi F, Lunghi G, Pagliari B, Mangano S, Faranna P, Pagano A, Locatelli F. Molecular epidemiology of hepatitis C virus infection in dialysis patients. *Nephron* 77:190-196, 1997.
- Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Brezina M, Cole M, Vinson S, Mousa M, Gitnick G. Biological dynamics of viral load in hemodialysis patients with hepatitis C virus. *American Journal of Kidney Disease* 35:122-129, 2000.
- Fabrizi F, Poordad FF, Martin P. Hepatitis C and the patient with end-stage renal disease. *Hepatology* 36:3-10, 2002.
- Ferreira ASP. Análise comparativa das características bioquímicas e histológicas da infecção crônica pelo vírus da hepatite C entre portadores de insuficiência renal crônica terminal em diálise e indivíduos com função renal normal. Tese de Doutorado, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, 2002.
- Guh JY, Lai YH, Yang CY, Chen SC, Chuang WL, Hsu TC, Chen HC, Chang WY, Tsai JH. Impact of decreased serum transaminase levels on the evaluation of viral hepatitis in hemodialysis patients. *Nephron* 69:459-465, 1995.
- Herrine SK, Michael B, Ma WL, Rossi S, Dunn SR, Hyslop T. Development of an HCV infection risk stratification algorithm for patients on chronic hemodialysis. *American Journal of Gastroenterology* 97:2619-2622, 2002.
- Hinrichsen H, Leimenstoll G, Stegen G, Schrader H, Fölsch UR, Schmidt WE, PHV Study Group. Prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: a multicentre study in 2796 patients. *Gut* 51:429-433, 2002.
- Hung KY, Lee KC, Yen KD, Tsai TJ, Che WY. Revised cutoff values of serum aminotransferase in detecting viral hepatitis among CAPD patients: experience from Taiwan, an endemic area for hepatitis B. *Nephrology Dialysis and Transplantation* 12:180-183, 1997.
- Huraib S, Al-Rashed A, Aldress A, Aljefry M, Arif M, Al-Faleh A. High prevalence of and risk factors for HCV in hemodialysis patients in Saudi Arabia: A need for new dialysis strategies. *Nephrology Dialysis and Transplantation* 10:470-474, 1995.
- Kleiner MJ, Tate SS, Sullivan JL, Chami J. Vitamin B6 deficiency in maintenance dialysis patients: metabolic effects of repletion. *American Journal of Clinical Nutrition* 33:1612-1619, 1980.
- Knudsen F, Wantzin P, Rasmussen K, Ladefoged SD, Lokkegaard N, Rasmussen LS, Lassen A, Krogsgaard K. Hepatitis in dialysis patients: Relationship to blood transfusions, dialysis and liver disease. *Kidney International* 43:1353-1356, 1993.
- McIntyre PG, McCrudden EAB, Dow BC, Cameron SO, McMillan MA, Allison ME, Briggs JD. HCV infection in renal dialysis patients in Glasgow. *Nephrology Dialysis and Transplantation* 9:291-295, 1994.
- Natov SN, Pereira BJG. Hepatitis C infection in patients on dialysis. *Seminars in Dialysis* 5:360-368, 1994.
- Pol S, Romeo R, Zins B, Driss F, Lebki B, Carnot F, Berthelot P, Brechot C. Hepatitis C virus RNA in anti-HCV positive hemodialyzed patients: significance and therapeutic implications. *Kidney International* 44:1097-1100, 1993.
- Prati D, Taioli E, Zanalla A, Torre ED, Butell S, Vecchio ED, Vianello L, Zanuso F, Mozzi F, Milani S, Conte D, Colombo M, Sirchia G. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Annals of Internal Medicine* 137:1-9, 2002.
- Rampino T, Arbustini E, Gregorini M, Guallini P, Libetta C, Maggio M, Ranghino A, Silini E, Soccio G, Dal Canton A. Hemodialysis prevents liver disease caused by hepatitis C virus: role of hepatocyte growth factor. *Kidney International* 56:2286-2291, 1999.
- Roth C. Hepatitis C virus: the nephrologist's view. *American Journal of Kidney Disease* 25:3-16, 1995.
- Santos JP, Loureiro A, Cendoroglo M, Pereira BJ. Impact of dialysis room and reuse strategies on the incidence of hepatitis C virus infection in haemodialysis units. *Nephrology Dialysis and Transplantation* 11:2017-2022, 1996.
- Yasuda K, Okuda K, Endo N, Ishiwatari Y, Ikeda R, Hayashi H, Kobayashi S, Irie Y. Hypoaminotransferasemia in patients undergoing long-term hemodialysis: clinical and biochemical appraisal. *Gastroenterology* 109: 1295-1300, 1995.
- Yuki N, Ishida H, Inoue T, Tabat T, Matsushita Y, Sasaki Y, Hayashi N, Hori M. Reappraisal of biochemical hepatitis C activity in hemodialysis patients. *Journal of Clinical Gastroenterology* 30:187-194, 2000.
- Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clinical Chemistry* 39: 561-577, 1993.