

▼ **Orphacol**® 50 mg i 250 mg tvrda kapsula  
(kolatna kiselina)

# Vodič za primjenu za zdravstvene djelatnike

Ovaj vodič predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za stavljanje lijeka Orphacol u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.

Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijeka. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na [www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova](http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova)).

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Upute za prijavljivanje dostupne su na [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr).

Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u dijelu Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika.

# 1. Što su defICIjencIja $3\beta$ -hidroksi- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroid dehidrogenaze / izomeraze i defICIjencIja $\Delta^4$ -3-oksosteroid-5 $\beta$ -reduktaze?

Prirođene greške u sintezi žučnih kiselina izuzetno su rijetke nasljedne autosomne recesivne bolesti, koje su jasno prepoznate tek prije dvadesetak godina. U prošlosti ih se vjerojatno pogrešno smatralo drugim jetrenim bolestima i svrstavalo u kategorije „**progresivne obiteljske kolestatske ciroze**“, „**smrtonosne obiteljske intrahepatičke kolestaze**“, „**Bylerovog sindroma**“, „**Bylerove bolesti**“ i „**progresivne obiteljske intrahepatičke kolestaze**“.

Analizom žučnih kiselina u mokraći masenom spektrometrijom (FAS MS i GC MS) utvrđena su dva osnovna tipa poremećaja sinteze primarnih žučnih kiselina. Ta dva poremećaja karakterizira ili defICIjencIja  $3\beta$ -hidroksi- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroid-dehidrogenaze/izomeraze [ $3\beta$  HSD] (koja je mikrosomski enzim) ili defICIjencIja  $\Delta^4$ -3-oksosteroid-5 $\beta$ -reduktaze [ $\Delta^4$  3 oxoR] (koja je citosolni enzim). Ta dva enzima sudjeluju u vrlo ranim fazama sinteze žučnih kiselina tako što modificiraju steroidnu jezgru kolesterola. Posljedice tih enzimskih poremećaja su izostanak sinteze primarnih žučnih kiselina i nakupljanje abnormalnih metabolita žučnih kiselina koji su toksični za jetru. Rezultat je kolestaza, koja, ako se ne liječi, dovodi do ireverzibilnog zatajivanja jetre.

Obiteljska priroda te bolesti lako se može utvrditi u slučajevima kada je pogođeno nekoliko djece iz iste obitelji i/ili u kontekstu krvnog srodstva koje ukazuje na autosomni recesivni način prijenosa. DefICIjencIja  $3\beta$  HSD i  $\Delta^4$  3 oxoR povezana je s mutacijom gena HSD3B7 (16. kromosom) odnosno gena AKR1D1 (SRD5B1) (7. kromosom). Te su bolesti uglavnom prijavljene u djece, ali se mogu dijagnosticirati i u odraslih.

Ako se ne liječi, defICIjencIja  $3\beta$ -HSD i  $\Delta^4$ -3-oxoR obično uznapreduje do ciroze i insuficijencije jetrenih stanica. Racionalnu osnovu za liječenje kolatnom kiselinom čine:

**1. ponovna uspostava komponente žučnog protoka koja ovisi o žučnim kiselinama**, čime se omogućuje obnova žučne sekrecije i eliminacija toksičnih metabolita putem žuči

**2. inhibicija proizvodnje hepatotoksičnih i kolestatskih** prekursora primarnih žučnih kiselina negativnom povratnom spregom na  $7\alpha$ -kolesterol hidroksilazu, ključni enzim u sintezi žučnih kiselina

**3. pospješivanje djetetova rasta** korigiranjem crijevne malapsorpcije masti i vitamina topivih u masti

## 2. Kako se dijagnosticiraju deficijencija $3\beta$ -hidroksi- $\Delta^5$ - $C_{27}$ -steroid dehidrogenaze/izomeraze i deficijencija $\Delta^4$ -3-oksosteroid- $5\beta$ -reduktaze?

Sljedeći znakovi upućuju na dijagnozu deficijencije  $3\beta$  HSD ili  $\Delta^4$ -3-oksoR:

- kolestaza i/ili insuficijencija jetrenih stanica u prvim mjesecima života ili u djetinjstvu
- i/ili sindrom malapsorpcije (steatoreja, klinički znakovi povezani s nedostatkom vitamina topivih u mastima)
- i/ili ciroza ili hepatomegalija

Uz neobjašnjen porast vrijednosti serumskih transaminaza i konjugiranog bilirubina u kombinaciji sa:

- izostankom svrbeža
- normalnom aktivnošću serumske gama-glutamilttransferaze (GGT)
- normalnim ili vrlo niskim serumskim vrijednostima ukupnih žučnih kiselina

Jetreni histološki znakovi uključuju:

- kanalikularnu kolestazu, bez proliferacije žučovoda, ponekad praćenu znakovima gigantocelularnog hepatitisa
- portalna i lobularna fibroza sa značajkama septalne fibroze ili ciroze, ovisno o stadiju

### **Potvrda dijagnoze**

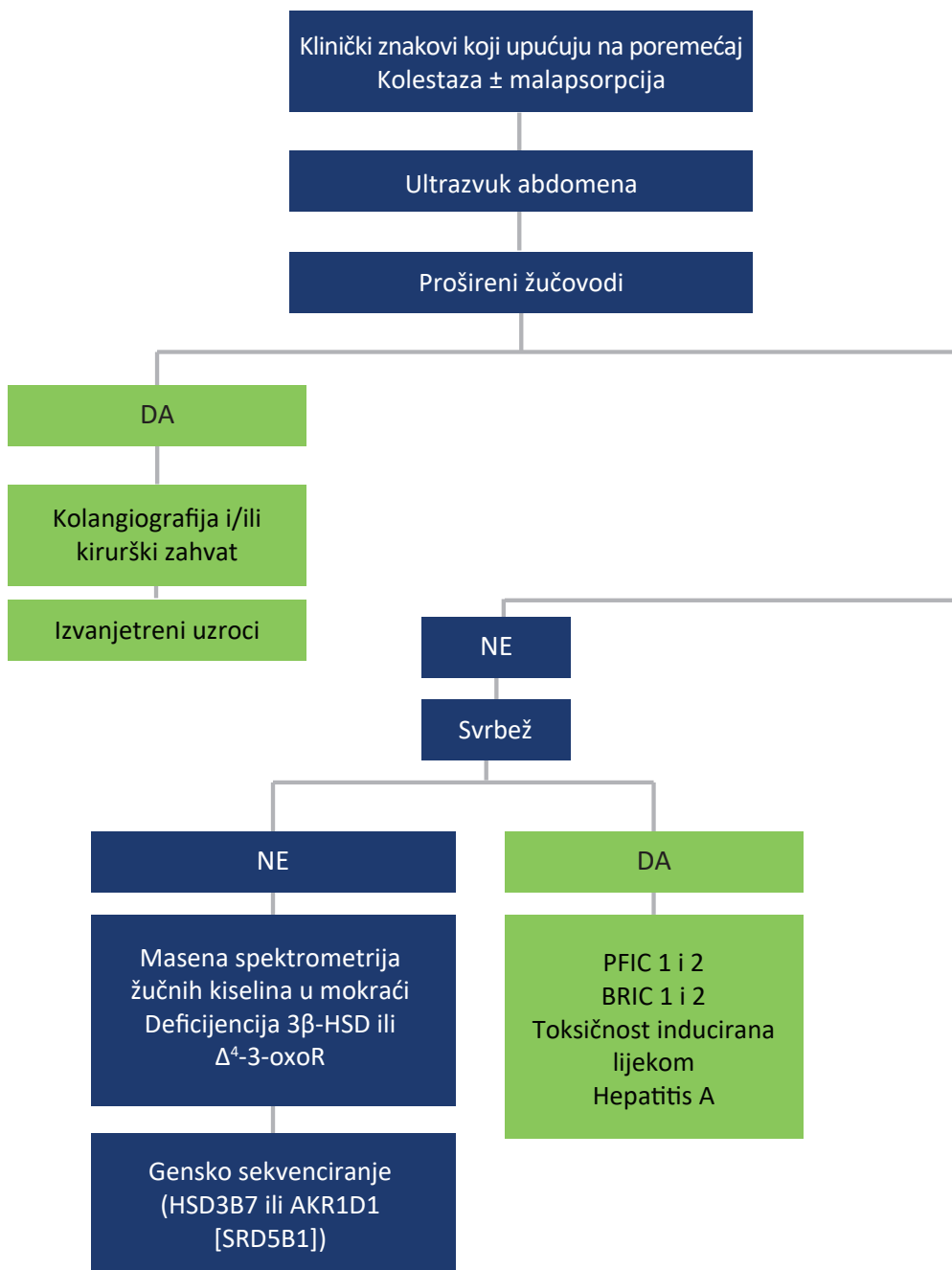
Početna potvrda dijagnoze temelji se na analizi žučnih kiselina u mokraći i serumu **plinskom kromatografijom spregnutom s masenom spektrometrijom** (engl. *gas chromatography linked to mass spectrometry*, GC MS) i/ili tandemskom **masenom spektrometrijom uz ionizaciju elektroraspršenjem** (engl. *electrospray ionization tandem spectrometry*, ESI-MS/MS) ili ekvivalentnom tehnologijom spregnutom s masenom spektrometrijom. Takva analiza otkriva tipičan profil svake od tih deficijencija, čime potvrđuje konkretnu dijagnozu i omogućuje uvođenje terapije žučnim kiselinama. Analiza gena *HSD3B7* ili *AKR1D1* (*SRD5B1*) također omogućuje naknadnu potvrdu dijagnoze.

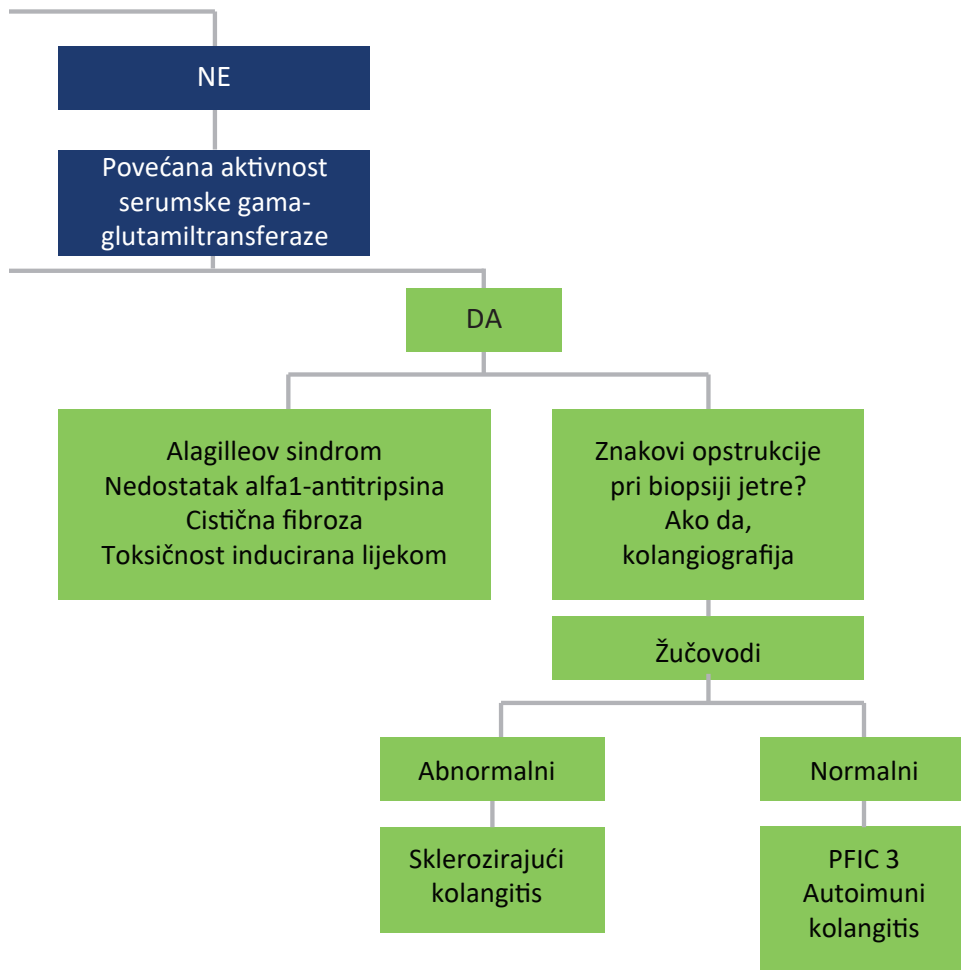
Kvalificirani laboratoriji navedeni su u dijelu 7. Kontakt s relevantnim laboratorijem uspostavlja se putem imenovanog predstavnika društva Laboratoires CTRS (*Cell Therapies Research & Services*) u Republici Hrvatskoj, poduzećem Medis Adria d.o.o. (Dio 7: Kontaktni podaci).

Dijagnostički dijagram prikazan je u nastavku.

## Dijagnostički dijagram\*

\*Osim u neonatalnom razdoblju, tijekom kojega je glavni uzrok kolestaze atrezija žučovoda





### 3. Koja je preporučena doza lijeka Orphacol?

Dnevna doza za liječenje deficijencije  $3\beta$ -hidroksi- $\Delta^5$ - $C_{27}$ -steroid oksidoreduktaze i  $\Delta^4$ -3-oksosteroid- $5\beta$ -reduktaze kreće se u rasponu od 5 do 15 mg/kg u dojenčadi, djece, adolescenata i odraslih osoba. Minimalna doza za sve dobne skupine iznosi 50 mg te se prilagođava u koracima od 50 mg. Dnevna doza za odrasle osobe ne smije premašiti 500 mg.

Ako se dnevna doza sastoji od više od jedne kapsule, može se podijeliti na više doza kako bi se oponašala kontinuirana proizvodnja kolatne kiseline u tijelu i smanjio broj kapsula koji bolesnik mora uzeti pri svakoj primjeni.

**Tijekom uvođenja terapije lijekom Orphacol i prilagođavanja njegove doze potrebno je intenzivno pratiti razine žučnih kiselina u serumu i/ili mokraći:** najmanje svaka tri mjeseca tijekom prve godine liječenja te svakih šest mjeseci tijekom druge godine plinskom kromatografijom spregnutom s masenom spektrometrijom (GC MS) ili ekvivalentnom tehnologijom spregnutom s masenom spektrometrijom. Bolesnike koji su se prethodno liječili drugim žučnim kiselinama ili drugim pripravcima kolatne kiseline treba pažljivo pratiti na isti način.

**Potrebno je odrediti koncentracije abnormalnih metabolita žučnih kiselina koji se sintetiziraju kod deficijencije  $3\beta$ -hidroksi- $\Delta^5$ - $C_{27}$ -steroid oksidoreduktaze ( $3\beta$ ,  $7\alpha$  dihidroksi i  $3\beta$ ,  $7\alpha$ ,  $12\alpha$  trihidroksi 5 kolanske kiseline) ili kod deficijencije  $\Delta^4$ -3-oksosteroid- $5\beta$ -reduktaze (3 okso  $7\alpha$  hidroksi i 3 okso  $7\alpha$ ,  $12\alpha$  dihidroksi 4 kolanske kiseline). Prilikom svake pretrage treba razmotriti potrebu za prilagodbom doze.** Treba odabrati najmanju dozu lijeka Orphacol koja djelotvorno smanjuje razine metabolita žučnih kiselina na vrijednost što bliže nuli.

**Potrebno je pratiti i jetrene parametre**, i to po mogućnosti češće nego razine žučnih kiselina u serumu i/ili mokraći. Istodobno povišenje vrijednosti serumске gama glutamiltransferaze (GGT), alanin aminotransferaze (ALT) i/ili žučnih kiselina u serumu iznad normalnih razina može ukazivati na predoziranje. Primijećena su prolazna povišenja vrijednosti transaminaza na početku liječenja kolatnom kiselinom, ali ona ne ukazuju na potrebu za smanjivanjem doze ako razina GGT-a nije povišena i ako se razine žučnih kiselina u serumu smanjuju ili se nalaze unutar raspona normalnih vrijednosti.

**Osobito je važno** imati na umu da su za postizanje metaboličke kontrole u dojenčadi potrebne veće doze kolne kiseline po kilogramu tjelesne težine nego u adolescenata i odraslih osoba, pa održavanje početne doze po kilogramu tjelesne težine može dovesti do predoziranja. Stoga dozu treba aktivno titrirati do najniže djelotvorne doze.

Nakon uvodnog razdoblja liječenja potrebno je najmanje jednom godišnje odrediti vrijednosti žučnih kiselina u serumu i/ili mokraći (tehnologijom masene spektrometrije) i jetrenih parametara te prilagoditi dozu u skladu s rezultatima.

Potrebno je provoditi dodatne ili češće pretrage za praćenje terapije tijekom razdoblja brzoga rasta, istodobne bolesti i trudnoće.

U slučaju trajnog izostanka terapijskog odgovora na monoterapiju lijekom Orphacol potrebno je razmotriti druge terapijske mogućnosti.

### **Obiteljska hipertrigliceridemija**

Bolesnici kojima je nedavno dijagnosticirana obiteljska hipertrigliceridemija ili koji imaju taj poremećaj u obiteljskoj anamnezi mogu imati slabu apsorpciju kolne kiseline iz crijeva. Dozu kolne kiseline za te bolesnike treba utvrditi i prilagoditi kako je opisano, no **možda će biti potrebna i povećana doza, znatno veća od 500 mg na dan, koja je najveća preporučena doza za odrasle bolesnike.**

## **4. Mogući neželjeni događaji prilikom primjene lijeka Orphacol**

Tijekom liječenja lijekom Orphacol primijećena je **pojava svrbeža i/ili proljeva te povišenih razina serumskih transaminaza i žučnih kiselina.** Te su se reakcije ublažile nakon smanjenja doze i upućuju na predoziranje. U bolesnika sa svrbežom i/ili dugotrajnim proljevom potrebno je odrediti razine žučnih kiselina u serumu i/ili mokraći kako bi se utvrdilo je li došlo do predoziranja.

Nakon dugotrajne terapije prijavljeni su **žučni kamenci.** Nije jasno jesu li oni posljedica podležeće bolesti ili liječenja kolatnom kiselinom. Svaku pojavu žučnih kamenaca treba prijaviti kao nuspojavu (dio 6: Poziv na prijavljivanje nuspojava).

### **Predožiranje**

Kliničke značajke predožiranja bile su ograničene na svrbež i proljev. Laboratorijske pretrage pokazale su povišene serumske razine gama glutamiltranspeptidaze (GGT), transaminaza i žučnih kiselina. Smanjenje doze dovelo je do povlačenja kliničkih znakova i korekcije laboratorijskih parametara koji su odstupali. U slučaju nehotičnog predožiranja liječenje treba nastaviti preporučenom dozom nakon normalizacije kliničkih znakova i/ili bioloških abnormalnosti.

Za dodatne sigurnosne informacije (kontraindikacije, posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi, interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija) molimo pogledajte poglavlja 4.3, 4.4 i 4.5 u sažetku opisa svojstava lijeka.

## **5. Pristup bazi podataka o lijeku Orphacol**

Ovaj edukacijski materijal dostupan je i na mrežnoj stranici posvećenoj edukacijskom programu za Orphacol. Na toj se mrežnoj stranici može pristupiti i

bazi podataka u koju nadležni liječnici unose podatke o bolesnicima liječenima lijekom Orphacol, u skladu s planom upravljanja rizikom za Orphacol koji je odobrila Europska agencija za lijekove (EMA). Ta baza podataka služi za pronalaženje dodatnih informacija o liječenju prirođenih grešaka u sintezi primarnih žučnih kiselina lijekom Orphacol. CTRS svake godine podnosi te podatke Europskoj agenciji za lijekove u detaljnom izvješću koje uključuje statističke analize. Samo ćete Vi i CTRS kao nositelj odobrenja imati pristup podacima o Vašim bolesnicima, ali CTRS može na zahtjev liječnika dostaviti objedinjene skupove podataka iz više centara za potrebe objavljivanja ili usporedbe podataka, pridržavajući se pritom strogo obveze zaštite povjerljivosti podataka na razini pojedinačnih bolesnika.

Pozivamo Vas da sudjelujete u tom zajedničkom projektu unosenjem podataka o svojim bolesnicima liječenima lijekom Orphacol u spomenutu bazu podataka. Ako želite više informacija o bazi podataka ili pomoć pri unosu podataka, obratite se imenovanom predstavniku društva CTRS u Republici Hrvatskoj, poduzeću Medis Adria d.o.o. (dio 7: Kontaktni podaci). Podacima koje unesete moći ćete pristupiti i koristiti ih u bilo kojem trenutku.

Da biste pristupili edukacijskom materijalu o lijeku Orphacol i bazi podataka za praćenje bolesnika te da biste se registrirali za pristup kliknite na jednu od sljedećih poveznica (ili kopirajte i zalijepite ovu poveznicu u svoj internetski preglednik): <http://orphabase-login.icta.fr/>

Otvorit će se stranica prikazana u nastavku. Da biste se registrirali, morat ćete kliknuti na „Zatraži korisnički račun“ („Ask for an account“) u donjem lijevom kutu stranice:

**Orphacol**  
cholic acid  
This medicinal product is subject to additional monitoring

**Orphacol® Educational Web Site and Patient Surveillance Database**

**CTRS**  
Cell Therapies  
Research & Services

### Inborn errors in primary bile acid synthesis

Primary bile acids are normally produced by the liver. Certain medical conditions are caused by defects in the production of these bile acids. These are extremely rare genetic diseases that patients are born with, and currently cannot be cured. However, effective treatments for some of these inborn errors in primary bile acid synthesis exist.

This web site is a resource for **Health Care Professionals** for two types of inborn errors in primary bile acid synthesis:

- **3β-hydroxy-Δ<sup>5</sup>-C<sub>27</sub>-steroid oxidoreductase deficiency** [3β-HSD] (also known as 3β-hydroxy-Δ<sup>5</sup>-C<sub>27</sub>-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency)
- **Δ<sup>4</sup>-3-oxosteroid-5β-reductase deficiency** [Δ<sup>4</sup>-3-oxoR] (also known as 5β-reductase deficiency or Δ<sup>4</sup>-3-ketosteroid-5β-reductase deficiency)

Home

- Information for Health Care Professionals
- Local representatives for Orphacol®

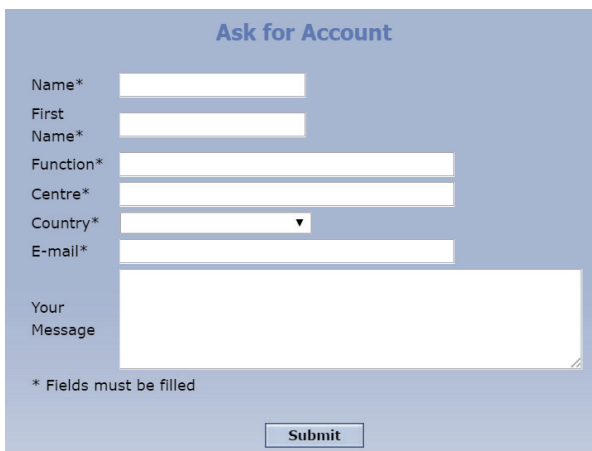
Secured access to Database

Login

Ask for an account



Nakon što kliknete na „Zatraži korisnički račun“ („*Ask for an account*“) otvorit će se sljedeći iskočni prozor, u koji ćete morati unijeti svoje osobne podatke:



U polje „Prezime“ („*Name*“) unesite svoje prezime (obvezno polje).

U polje „Ime“ („*First Name*“) unesite svoje ime (obvezno polje).

U polje „Funkcija“ („*Function*“) unesite svoju funkciju ili naziv radnog mjesta (obvezno polje).

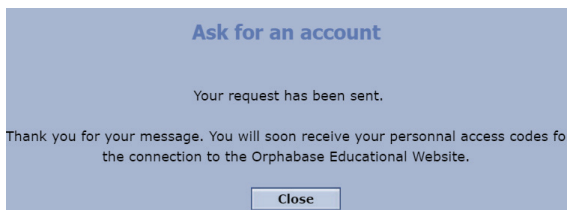
U polje „Centar“ („*Centre*“) unesite naziv bolnice ili ustanove u kojoj radite (obvezno polje).

U polju „Država“ („*Country*“) odaberite svoju državu iz padajućeg izbornika (obvezno polje).

U polje „E-mail“ unesite svoju adresu elektroničke pošte (obvezno polje).

U polje „Vaša poruka“ („*Your Message*“) možete unijeti bilo kakvu napomenu koju smatrate potrebnom. Ovo polje ne morate ispuniti, ali možete primjerice navesti zanima li Vas samo edukacijski materijal ili želite i unijeti podatke o bolesniku.

Nakon što ispunite obvezna polja, kliknite na „Pošalji“ („*Submit*“) i Vaš zahtjev za otvaranje korisničkog računa automatski će se poslati u CTRS. Kao potvrda slanja zahtjeva otvorit će se sljedeći prozor, koji možete zatvoriti klikom na „Zatvori“ („*Close*“):



Unutar nekoliko dana nakon slanja zahtjeva trebali biste primiti elektroničku poruku s podacima za prijavu i lozinkom, koju šalje društvo ICTA, naš partner zadužen za održavanje mrežne stranice. Ako ne primite takvu elektroničku poruku, obratite se imenovanom predstavniku društva CTRS u Republici Hrvatskoj, poduzeću Medis Adria d.o.o. (Dio 7: Kontaktni podaci).

## 6. Poziv na prijavljivanje nuspojava

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) putem internetske stranice [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr) ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

## 7. Kontaktni podaci

### Analitički laboratoriji

Laboratoire de Biologie

c/o Dr. Jinane DOUMAT ; Dr. Sophie LAPLANCHE

Groupe hospitalier Paris Saint-Joseph

185, rue Raymond Losserand

75014 Pariz

FRANCUSKA

Tel: +33 1 44 12 34 54

Kontakt s relevantnim laboratorijem uspostavlja se putem imenovanog predstavnika društva CTRS u Republici Hrvatskoj, poduzećem Medis Adria d.o.o.

Napomena: ovaj će se popis nastaviti nadopunjavati kako CTRS bude identificirao više analitičkih laboratorija u Europi koji raspolažu potrebnim sredstvima i stručnošću.

### Lokalni predstavnik društva CTRS za distribuciju:

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (1) 230 3446

Ako želite dodatne primjerke ovog materijala, obratite nam se putem elektroničke pošte na adresu: [rmp@medis.si](mailto:rmp@medis.si) ili posjetite internetsku stranicu HALMED-a [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr).

Ako imate dodatnih medicinskih pitanja ili želite više informacija o laboratorijskim pretragama, obratite nam se putem elektroničke pošte na adresu: [medical.affairs@medis.si](mailto:medical.affairs@medis.si).

### Dodatne informacije

U prilogu se nalazi trenutno odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka. Sažetak opisa svojstava lijeka dostupan je i na mrežnoj stranici Europske agencije za lijekove (EMA) ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Za više informacija o primjeni lijeka Orphacol obratite se imenovanom predstavniku nositelja odobrenja CTRS u Republici Hrvatskoj, poduzeću Medis Adria d.o.o.

## 8. Literatura

1. Setchell KDR, O'Connell N. Disorders of bile acid synthesis and metabolism: a metabolic basis for liver disease. In: *Liver disease in children*. Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF eds., Cambridge University Press 2007; 736-766.
2. Balow M, Margolis CZ, Schachtel B et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Pediatrics* 1973; 51: 996-1007.
3. Clayton RJ, Iber FL, Ruebner BH et al. Byler disease: fatal familial intrahepatic cholestasis in an Amish kindred. *Am J Dis Child* 1969; 117: 112-124.
4. Linarelli LG, Williams CN, Phillips MJ. Byler's disease: fatal intrahepatic cholestasis. *J Pediatr* 1972; 81: 484-492.
5. Riely CA. Familial intrahepatic cholestasis syndromes. In: Suchy FJ, eds. *Mosby Year Book* 1994: 443-459.
6. Whittington PF, Freese OK, Alonse EM et al. Clinical and biochemical findings in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J. Pediatr. Gastroenterol Nutr.* 1994; 18: 134-141.
7. Williams CN, Kaye R, Baker L et al. Progressive familial cholestatic cirrhosis and bile acid metabolism. *J Pediatr* 1972; 61: 493-500.
8. Jacquemin E, Setchell KDR, O'Connell NC, Estrada A, Maggiore G, Schmitz J, Hadchouel M, Bernard O. A new cause of progressive intrahepatic cholestasis: 3beta hydroxy-C27-steroid-dehydrogenase/isomerase deficiency. *J Pediatr* 1994; 125: 379-364.
9. Setchell KDR, Matsui A. Serum bile acid analysis. The application of liquid-gel chromatographic techniques and capillary column gas chromatography and mass spectrometry. *Clin Chim Acta* 1983; 127: 1-17.
10. Sjövall J, Lawson AM, Setchell KDR. Mass spectrometry of bile acids. In: Law JH, Rilling HC, eds. *Methods and Enzymology*. London: Vol 1. Academic Press, 1985: 63-113.
11. Clayton PT, Leonard JV, Lawson AM et al. Familial giant cell hepatitis associated with synthesis of 3 $\beta$ , 7 $\alpha$ -dihydroxy-and 3 $\beta$ , 7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -trihydroxy-5-cholenoic acids. *J Clin Invest* 1987; 79: 1031-1038.
12. Setchell KDR, Suchy FJ, Welsh MB et al.  $\Delta^4$ -3-oxosteroid 5 $\beta$ -reductase deficiency described in identical twins with neonatal hepatitis. A new inborn error in bile acid synthesis. *J. Clin Invest.* 1988; 82: 2148-2157.
13. Schwarz M, Wright AC, Davis D et al. The bile acid synthetic gene 3 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroid oxidoreductase is mutated in progressive intrahepatic cholestasis. *J Clin Invest* 2000; 106: 1175-1184.
14. Cheng JB, Jacquemin E, Gerhardt M et al. Molecular genetics of 3 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroidoxidoreductase deficiency in 16 patients with loss of bile acid synthesis and liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 66: 1633-41.
15. Charbonneau A, Luu-the V. Assignment of steroid 5 $\beta$ -reductase (SRD5B1) and its pseudogene (SRD5BP1) to chromosome bands 7q32-q33 and 1q23-q25, respectively, by *in situ* hybridization. *Cytogenet Cell Genet* 1999; 64: 105-106.
16. Kondo KH, Kai MH, Setoguchi VS et al. Cloning and expression of cDNA of human  $\Delta^4$ -3 oxosteroid 5 $\beta$ -reductase and substrate specificity of the expressed enzyme. *Eur J Biochem* 1994; 219: 357-363.
17. Gonzales E, Cresteil O, Baussan C et al. SRD5B1 (AKR1D1) gene analysis in  $\Delta^4$ -3-oxosteroid 5 $\beta$ -reductase deficiency: evidence for primary genetic defect. *J. Hepatol.* 2004; 40: 716-718.
18. Lemonde HA, Custard EJ, Bouquet J et al. Mutations in SRD5B1 (AKR101), the gene encoding delta(4)-3oxosteroid 5beta-reductase, in hepatitis and liver failure in infancy. *Gut.* 2003 October; 52(10): 1494-1499.
19. Kobayashi M, Koike M, Sakiyama M et al. 3beta-hydroxy-delta5-C27-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency in a 23-year-old woman. *Pediatr Int* 2000; 42: 685-688.
20. Fischler B, Bodin K, Sterjman H et al. Cholestatic liver disease in adults may be due to an inherited defect in bile acid biosynthesis. *J Intern Med* 2007; 262: 254-262.
21. Gonzales E., Jacquemin E. *Cholestases néonatales*. EMC (Elsevier SAS, Paris), *Pédiatrie* 2006; 4-060-A-15.

