
X-bundet hypofosfatemi

KLINISK OVERSIKT

QIDI WANG*

Universitetet i Oslo

Forfatterbidrag: utarbeiding av første manusversjon, utforming/design, litteratursøk, utarbeiding/revisjon av selve manuset og figurer, samt godkjenning av innsendte manusversjon.

Qidi Wang er legestudent.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

CENNET AKDENIZ*

Avdeling for endokrinologi, sykkelig overvekt og forebyggende medisin
Oslo universitetssykehus

Forfatterbidrag: utarbeiding av første manusversjon, utforming/design, litteratursøk, utarbeiding/revisjon av selve manuset og figurer, samt godkjenning av innsendte manusversjon.

Cennet Akdeniz er spesialist i endokrinologi og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ANSGAR HECK

Endokrinologisk avdeling

Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Forfatterbidrag: utforming/design, litteratursøk, utarbeiding/revisjon av selve manuset og godkjenning av innsendte manusversjon.

Ansgar Heck er ph.d., spesialist i endokrinologi og indremedisin, overlege og norsk representant i Europeisk referansenettverk for endokrine sykdommer.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter. Han har mottatt forelesningshonorar fra Kyowa Kirin.

MAI BRITT BJØRK

Det odontologiske fakultet

Universitetet i Oslo

Forfatterbidrag: litteratursøk, revisjon av selve manuset og godkjenning av innsendte manusversjon.

Mai Britt Bjørk er tannlege og ph.d.-student.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

OLE RASMUS THEISEN

Nasjonalt kompetansesenter for oral helse ved sjeldne diagnoser, TAKO-senteret

Lovisenberg Diakonale Sykehus.

Forfatterbidrag: utforming/design, litteratursøk, utarbeiding/revisjon av selve manuset og godkjenning av innsendte manusversjon.

Ole Rasmus Theisen er tannlege og prosjektleder.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

HEIDI BEATE EGGESBØ

Avdeling for radiologi

Oslo universitetssykehus

og

Universitetet i Oslo

Forfatterbidrag: revisjon av selve manuset og godkjenning av innsendte manusversjon.

Heidi Beate Eggesbø er ph.d., spesialist i radiologi, overlege, forskningsleder og professor.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

TORMOD B. KRÜGER

Avdeling for oral kirurgi og oral medisin

Institutt for klinisk odontologi

Det odontologiske fakultet

Universitetet i Oslo

Forfatterbidrag: revisjon av selve manuset og godkjenning av innsendte manusversjon.

Tormod B. Krüger er spesialist i oral kirurgi og oral medisin og førsteamanuensis.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

JANNE E. RESELAND

Klinisk forskningslaboratorium

og
Avdeling for biomaterialer
Institutt for klinisk odontologi
Det odontologiske fakultet
Universitetet i Oslo
Forfatterbidrag: litteratursøk, revisjon av selve manuset og godkjenning
av innsendte manusversjon.
Janne E. Reseland er biokjemiker, leder for Klinisk
forskningslaboratorium og professor.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen
interessekonflikter.

HEGE KAMPEN PIHLSTRØM

Transplantasjonsavdelingen
Seksjon for nefrologi
Oslo universitetssykehus
Forfatterbidrag: revisjon av selve manuset og godkjenning av innsendte
manusversjon.
Hege Kampen Pihlstrøm er ph.d., spesialist i indremedisin og i
nyresykdommer, overlege og medlem av styringsgruppen ved Senter for
presisjonsmedisin ved sjeldne sykdommer.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen
interessekonflikter.

BJØRN OLAV ÅSVOLD

Avdeling for endokrinologi
St. Olavs hospital
og
Institutt for samfunnsmedisin og sykepleie
NTNU
Forfatterbidrag: revisjon av selve manuset og godkjenning av innsendte
manusversjon.
Bjørn Olav Åsvold er spesialist i indremedisin og i endokrinologi,
overlege og professor.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen
interessekonflikter.

GURI GRIMNES

Endokrin avdeling
Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø
og
Institutt for klinisk medisin
UiT Norges arktiske universitet.

Forfatterbidrag: revisjon av selve manuset og godkjenning av innsendte manusversjon.

Guri Grimnes er spesialist i indremedisin og i endokrinologi, overlege, avdelingsleder, professor og styremedlem i Norsk endokrinologisk forening.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MARIANNE AARDAL GRYTAAS

Medisinsk klinikk

Haukeland universitetssjukehus

Forfatterbidrag: revisjon av selve manuset og godkjenning av innsendte manusversjon.

Marianne Aardal Grytaas er ph.d., spesialist i indremedisin og i endokrinologi, overlege og forsker.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

SILJE HJORT RAFAELSEN

Voss sykehus

og

DIPS

Forfatterbidrag: litteratursøk, revisjon av selve manuset og godkjenning av innsendte manusversjon.

Silje Hjort Rafaelsen er ph.d., spesialist i indremedisin og i fordøyelsessykdomer, overlege og medisinsk rådgiver.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

PER M. THORSBY

Hormonlaboratoriet

Institutt for medisinsk biokjemi

Oslo universitetssykehus

Forfatterbidrag: revisjon av selve manuset og godkjenning av innsendte manusversjon.

Per M. Thorsby er ph.d., spesialist i indremedisin og i endokrinologi, overlege, forskningsgruppeleder og førsteamanuensis.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt konsulenthonorar fra Antidoping Norge, mottatt honorar fra Sanofi, fått dekket reisekostnader fra Oslo universitetssykehus og er daglig leder for Nils Normans forskningsfond til Hormonlaboratoriets fremme.

LENA LANDE WEKRE

TRS kompetansesenter for sjeldne diagnoser

Sunnaas Sykehus HF

Forfatterbidrag: utforming/design, litteratursøk, utarbeiding/revisjon av selve manuset og godkjenning av innsendte manusversjon.

Lena Lande Wekre er ph.d., overlege og representant i styringsgruppen for ERN Bond – European Reference Network for Rare Bone Disorders.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun er ubetalt medlem i styringsgruppen for en global studie i regi av Mereo/Ultragenyx.

TRINE E. FINNES

trine.finnes@sykehuset-innlandet.no

Seksjon for endokrinologi

Oslo universitetssykehus

og

Sykehuset Innlandet

Forfatterbidrag: idé, utforming/design, litteratursøk, utarbeiding/revisjon av selve manuset og godkjenning av innsendte manusversjon.

Trine E. Finnes er ph.d., spesialist i indremedisin og i endokrinologi, prosjektleder og overlege. Hun er hovedutprøver i den norske delen av The international X-linked hypophosphataemia (XLH) registry (NCT03193476) og leder i Norsk endokrinologisk forening.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt forelesningshonorar fra Kyowa Kirin (utbetalt til arbeidsstedet).

* Qidi Wang og Cennet Akdeniz har bidratt i like stor grad til denne artikkelen.

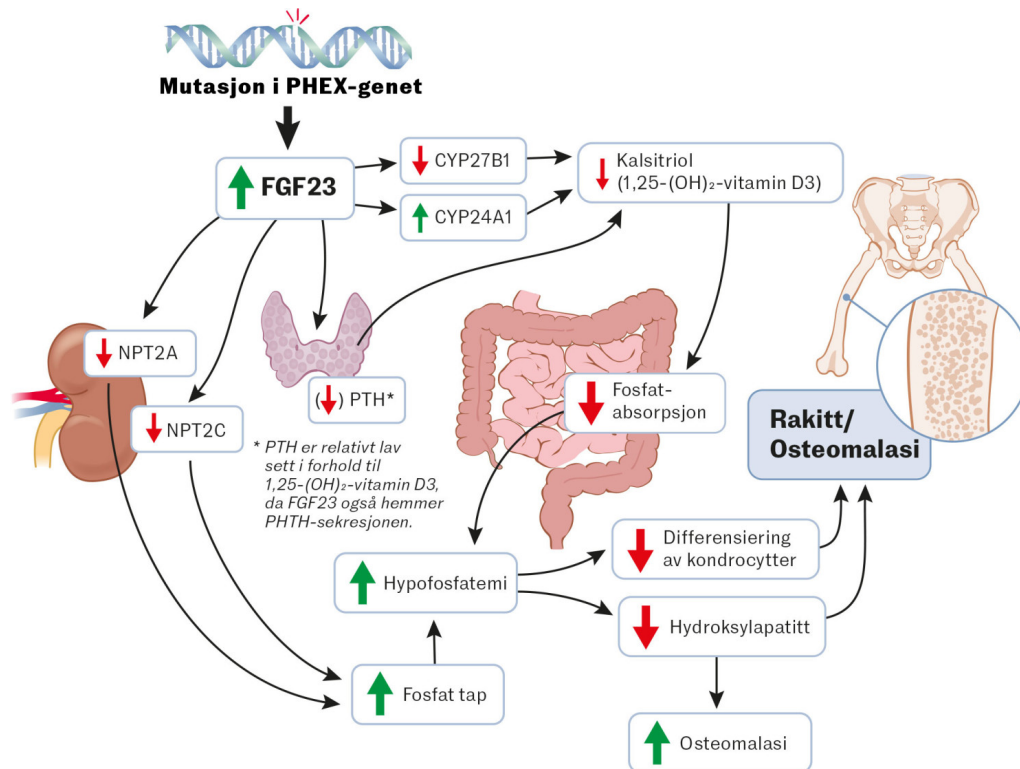
X-bundet hypofosfatemi er en sjelden genetisk sykdom som medfører fosfattap i nyrene, redusert mineralisering av tenner og skjelett, deformerte knokler og begrenset mobilitet. Dette har betydelige konsekvenser for helse og livskvalitet. Denne kliniske oversikten gjennomgår anbefalinger for diagnostisering, behandling og oppfølging av voksne med tilstanden.

X-bundet hypofosfatemi er en sjelden genetisk sykdom der følgene av fosfattap i nyrene gir rakitt hos barn og osteomalasi hos voksne. Tilstanden medfører skjelettfeilstillinger, redusert mobilitet, tannkomplikasjoner, hyperparatyreoidisme, nefrokalsinose og redusert nyrefunksjon (1), og har betydelige konsekvenser for helse, yrkesliv og livskvalitet (2). Pasientene følges opp klinisk av endokrinologer og nefrologer, men også i primærhelstjenesten

og ved spesialiserte ortopediske sentre. De fleste barn følges av spesialist til de er 18 år, men det mangler felles norske anbefalinger for oppfølging av voksne. Vi presenterer her en klinisk oversikt over diagnostisering, behandling og oppfølging av personer med X-bundet hypofosfatemi, basert på nyere litteratur og kliniske erfaringer.

Epidemiologi og patogenese

X-bundet hypofosfatemi er forårsaket av varianter i *fosfatregulerende endopeptidase (PHEX)-genet*, og er en arvelig X-bundet dominant tilstand (3). Prevalensen oppgis å være 1–9 per 100 000 (4). En pågående registerstudie (5) anslår at det finnes 150–200 personer i Norge med tilstanden, noe som er høyere enn tidligere estimater (6). Omtrent 30 % skyldes de novo-mutasjoner (7). De sykdomsgivende genvariantene fører til økt konsentrasjon av fibroblastvekstfaktor 23 (FGF23), som reduserer reabsorpsjon av fosfat i nyrene og dermed gir kronisk hypofosfatemi (figur 1).

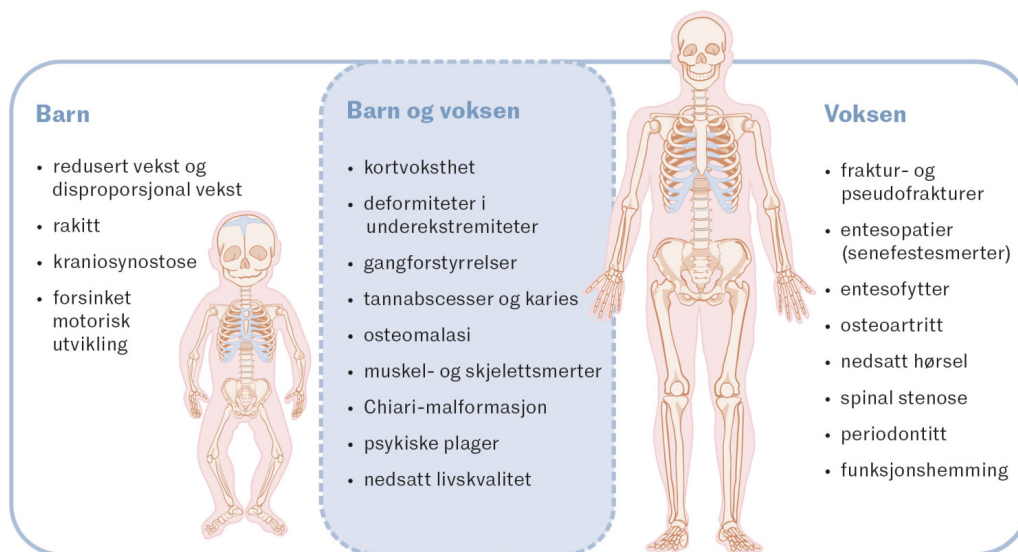


Figur 1 Patogenese ved X-bundet hypofosfatemi: Mutasjoner i *PHEX*-genet fører til forhøyet nivå av FGF23. Det gir nedregulering av natrium/fosfat-kotransportører (NPT2A og NPT2C) i nyretubulus. Dette medfører økt utskillelse av natriumfosfat i urin og hypofosfatemi. FGF23 hemmer 1 α -hydroksylase (CYP27B1), reduserer syntesen av 1,25-(OH)₂-vitamin D, samtidig som 24-hydroksylase-aktiviteten (CYP27A1) øker. Det gir redusert opptak av fosfat fra tarm. Lavt nivå av 1,25-(OH)₂-vitamin D fører ikke nødvendigvis til hyperparatyroidisme, da FGF23 også hemmer PTH-sekresjonen (8). Hypofosfatemi og lavt nivå av 1,25-(OH)₂-vitamin D hemmer dannelsen av hydroksyapatittkrystaller, og fører til apoptose av hypertrofiske kondrocytter og dermed rakitt og osteomalasi.

Et forhøyet nivå av FGF23 reduserer også syntesen av aktivt vitamin D (1,25-(OH)₂-vitamin D). Tap av fosfat og redusert nivå av 1,25-(OH)₂-vitamin D fører til utvikling av rakitt med feilstillinger i underekstremiteter, som genu valgum, utilstrekkelig mineralisering av tennene og disproporsjonal kortvokstheth (6, 8).

Kliniske funn

Personer med X-bundet hypofosfatemi utvikler vanligvis symptomer i det første eller andre leveåret, mens ved mildere fenotyper oppstår plagene senere i livet (figur 2). Symptombyrden er relativt lik hos kvinner og menn (9). Hos barn er de første symptomene forsinket motorisk utvikling og redusert vekst (7). Tannkomplikasjoner som følge av redusert mineralisering av dentin, oppstår allerede i barnealder (10). Hos voksne fører rakitt og manglende skjelettutvikling til kortvokstheth og deformiteter i underekstremitetene. Muskel- og skjelettsmerter samt entesopatier (senefestesmerter) er vanlig. Ubehandlet ser man også osteomalasi, som kan gi pseudofrakturer, akseforandringer og tidlig artrose i ryggraden, hofter og knær (11, 12). Dårlig tannhelse med emaljeskader og tannabscesser er utbredt og reduserer livskvaliteten (11, 12). En studie fra USA fant at tre av fire ubehandlede voksne hadde hatt fem eller flere spontanabscesser (13). Forventet levealder er omtrent åtte år kortere enn for befolkningen for øvrig (8, 14).



Figur 2 Kliniske manifestasjoner av X-bundet hypofosfatemi (8).

Diagnostikk

De fleste diagnostiseres i barnealder som følge av symptomer. Innledende laboratoriefunn må sees i sammenheng med hverandre. Funn som støtter diagnosen er hypofosfatemi og samtidig høy utskillelse av fosfat i urinen. Fosfattap i nyrene beregnes ut fra forholdet mellom renal tubulær maksimal reabsorpsjonsrate av fosfat og glomerulær filtrasjonsrate (TmP/GFR). Økt alkalisk fosfatase i serum styrker mistanken om rakitt, og høye FGF23-nivåer peker på PHEX-mutasjoner som årsak (15, 16). Analyse av FGF23 er ikke vanlig

rutine, men kan gjøres ved Hormonlaboratoriet på Oslo universitetssykehus. FGF23-nivåene er ikke nødvendigvis forhøyet, men utilstrekkelig suppresserte i forhold til fosfatnivået. 1,25-(OH)₂ vitamin D er redusert hos ubehandlede, og PTH er vanligvis i øvre normalområde (17). Genetisk testing anbefales for å bekrefte diagnosen (9), men er ikke nødvendig ved typiske biokjemiske funn hos pasient og slektninger. De novo-mutasjoner og somatiske mosaikker kan komplisere genetisk utredning (9).

Behandling

Målet med behandlingen er å begrense utviklingen av rakitt og osteomalasi (7). Konvensjonell behandling anbefales i hovedsak til barn i vekst og voksne med uttalte symptomer, og inkluderer tilskudd av fosfat og aktivt vitamin D. Tidlig behandling hindrer alvorlige deformiteter i underekstremitetene og gir bedre funksjonsnivå. Behovet for hyppig dosert fosfat og den sterke bismaken av medikamentet kan redusere etterlevelse (7).

Fosfattilskudd og aktivt vitamin D øker utskillelsen av kalsium i urinen, noe som øker risikoen for nefrokalsinose. Denne bivirkningen er rapportert hos 30–70 % (6). Den synes å være reversibel, ettersom nefrokalsinose sees hyppigere hos barn som regelmessig behandles med fosfat og aktivt vitamin D, enn hos voksne som sjeldnere får behandling (18). Overvåking av PTH- og kalsiumnivåer er viktig for å begrense kalsiuri. Behandling med hydroklortiazid kan ved behov redusere kalsiuri ved X-bundet hypofosfatemi.

Langvarig høyt FGF23-nivå og fosfattilskudd uten tilførsel av aktivt vitamin D kan medføre sekundær hyperparatyreoidisme, noe som øker fosfaturien. På den annen side kan overdrevent tilskudd av aktivt vitamin D og/eller utilstrekkelig oralt fosfatinntak indusere hypoparatyreoidisme, som hemmer beinomsetning og forsinker tilheling av osteomalasi. Normale PTH-nivåer tilstrebes. Sekundær og tertiær hyperparatyreoidisme sees hos opptil 80 % av voksne med X-bundet hypofosfatemi (19). Til tross for tett oppfølging utvikler noen nedsatt nyrefunksjon. Mekanismene er delvis ukjente, men konvensjonell behandling antas å bidra (7).

Et alternativ til konvensjonell behandling er burosumab, et monoklonalt antistoff som nøytraliserer FGF23. Medikamentet kan normalisere fosfatnivå og vekst (20). I 2018 ga Det europeiske legemiddelbyrået en betinget markedsføringstillatelse for burosumab til behandling av ungdom og barn ≥ 1 år, samt voksne med radiologisk verifisert osteomalasi (21). I Norge dekkes behandlingen for barn (1–18 år) med utilstrekkelig effekt av konvensjonell behandling (22). Om burosumab kan bedre livskvalitet over tid ved å redusere behovet for kompliserte kirurgiske inngrep, som korreksjoner av valgusstillinger, er foreløpig uavklart (23). Norge deltar i en stor internasjonal registerstudie som kartlegger langtidseffekten av burosumab (5).

Oppfølging og langtidsbehandling

Til tross for behandling, er vedvarende symptomer og følgetilstander vanlig, og regelmessig tverrfaglig oppfølging synes avgjørende for en god håndtering (7). I henhold til internasjonale anbefalinger bør voksne ha 1–2 kontroller i året hos en spesialist med kunnskap om og interesse for tilstanden, ofte en endokrinolog eller nefrolog (7). Funksjonstesting, som seks minutters gangtest, anbefales for å vurdere funksjonsnivå og behandlingseffekt. Anbefalte blodprøver inkluderer 25-(OH)-vitamin D, alkalisk fosfatase, kalsium, fosfat, PTH, kreatinin og eGFR. I tillegg bør kalsium, fosfat og kreatinin i urin måles. Pasienter på burosmuab følges hyppigere med monitorering av fosfatnivå. Ved hypertensjon anbefales ekkokardiografi med tanke på utvikling av myokardhypertrofi (7). For å avdekke nefrokalsinose anbefales ultralyd av nyrene. Ved smerter og mistanke om pseudofrakturer gjøres bildediagnostisk utredning.

Tannlegeundersøkelse anbefales rutinemessig to ganger årlig, samt en utvidet undersøkelse av kjeve-regionen med panoramarøntgen hvert andre år. Spontanabscesser er vanskelige å avdekke i tidlige stadier, da de ikke forutgås av karies, og MR kan tenkes å bedre diagnostikken (24). Personer med X-bundet hypofosfatemi kan henvises til vurdering ved Nasjonalt kompetansesenter for oral helse ved sjeldne diagnoser, TAKO-senteret.

Videre kan pasienten ha behov for oppfølging av fysioterapeut og spesialist i ortopedi og/eller i fysikalsk medisin og rehabilitering (7).

Anbefalinger for diagnostisering og oppfølging av personer med X-bundet hypofosfatemi publisert i 2019 (7), er ikke implementert i Norge. Vårt inntrykk er at barn som følges ved universitetsklinikkene, får oppfølging i tråd med anbefalingene, mens oppfølgingen av voksne framstår tilfeldig. En standardisering av oppfølgingen kan sikre optimal behandling uavhengig av bosted. Tilpasning av anbefalingene til den norske pasientpopulasjonen krever god kjennskap til den faktiske sykdomsbyrden. Sammen med fokus på oppdatert, persontilpasset behandling kan retningslinjer bidra til økt livskvalitet (23). Faktorer som ytelser ved arbeidsuførhet og rutinemessig oppfølging av tannhelse, påvirker opplevd og reell sykelighet og dermed behovet for helsetjenester. En norsk tverrsnittsstudie belyser nå sykelighet og livskvalitet blant voksne med X-bundet hypofosfatemi.

Basert på klinisk erfaring er vårt inntrykk at gapet mellom internasjonale anbefalinger og nåværende klinisk praksis kan tettes med moderate, men systematiske tiltak. En sjekklister for undersøkelser ved årskontroller, som også omfatter tannlegeoppfølging og ultralyd av nyrer, vil være en god start.

Artikkelen er fagfellevurdert.

REFERENCES

1. Ariceta G, Beck-Nielsen SS, Boot AM et al. The International X-Linked Hypophosphatemia (XLH) Registry: first interim analysis of baseline demographic, genetic and clinical data. *Orphanet J Rare Dis* 2023; 18: 304. [PubMed][CrossRef]
2. Skrinar A, Dvorak-Ewell M, Evins A et al. The Lifelong Impact of X-Linked Hypophosphatemia: Results From a Burden of Disease Survey. *J Endocr Soc* 2019; 3: 1321–34. [PubMed][CrossRef]
3. Clinkenbeard EL, White KE. Heritable and acquired disorders of phosphate metabolism: Etiologies involving FGF23 and current therapeutics. *Bone* 2017; 102: 31–9. [PubMed][CrossRef]
4. Orphanet. X-linked hypophosphatemia. <https://www.orpha.net/en/disease/detail/89936> Lest 6.8.2024.
5. Brandi ML, Ariceta G, Beck-Nielsen SS et al. Post-authorisation safety study of burosumab use in paediatric, adolescent and adult patients with X-linked hypophosphataemia: rationale and description. *Ther Adv Chronic Dis* 2022; 13: 20406223221117471. [PubMed][CrossRef]
6. Rafaelsen S, Johansson S, Ræder H et al. Hereditary hypophosphatemia in Norway: a retrospective population-based study of genotypes, phenotypes, and treatment complications. *Eur J Endocrinol* 2016; 174: 125–36. [PubMed][CrossRef]
7. Haffner D, Emma F, Eastwood DM et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol* 2019; 15: 435–55. [PubMed][CrossRef]
8. Beck-Nielsen SS, Mughal Z, Haffner D et al. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14: 58. [PubMed][CrossRef]
9. Laurent MR, Harvengt P, Mortier GR et al. X-Linked Hypophosphatemia. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83985/> Lest 20.11.2024.
10. Chaussain-Miller C, Sinding C, Septier D et al. Dentin structure in familial hypophosphatemic rickets: benefits of vitamin D and phosphate treatment. *Oral Dis* 2007; 13: 482–9. [PubMed][CrossRef]
11. Beck-Nielsen SS, Brusgaard K, Rasmussen LM et al. Phenotype presentation of hypophosphatemic rickets in adults. *Calcif Tissue Int* 2010; 87: 108–19. [PubMed][CrossRef]
12. Che H, Roux C, Etcheto A et al. Impaired quality of life in adults with X-linked hypophosphatemia and skeletal symptoms. *Eur J Endocrinol* 2016; 174: 325–33. [PubMed][CrossRef]

13. Connor J, Olear EA, Insogna KL et al. Conventional Therapy in Adults With X-Linked Hypophosphatemia: Effects on Enthesopathy and Dental Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 3625–32. [PubMed][CrossRef]
14. Yanes MIL, Diaz-Curiel M, Peris P et al. Health-related quality of life of X-linked hypophosphatemia in Spain. *Orphanet J Rare Dis* 2022; 17: 298. [PubMed][CrossRef]
15. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA et al. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 1381–8. [PubMed][CrossRef]
16. Linglart A, Bioso-Duplan M, Briot K et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect* 2014; 3: R13–30. [PubMed][CrossRef]
17. Bacchetta J, Sea JL, Chun RF et al. Fibroblast growth factor 23 inhibits extrarenal synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D in human monocytes. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 46–55. [PubMed][CrossRef]
18. Portale AA, Ward L, Dahir K et al. Nephrocalcinosis and kidney function in children and adults with X-linked hypophosphatemia: baseline results from a large longitudinal study. *J Bone Miner Res* 2024; 39: 1493–502. [PubMed][CrossRef]
19. Lecoq AL, Chaumet-Riffaud P, Blanchard A et al. Hyperparathyroidism in Patients With X-Linked Hypophosphatemia. *J Bone Miner Res* 2020; 35: 1263–73. [PubMed][CrossRef]
20. Insogna KL, Briot K, Imel EA et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial Evaluating the Efficacy of Burosumab, an Anti-FGF23 Antibody, in Adults With X-Linked Hypophosphatemia: Week 24 Primary Analysis. *J Bone Miner Res* 2018; 33: 1383–93. [PubMed][CrossRef]
21. European Medicines Agency's (EMA). New medicine for rare bone disease 2017. <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-medicine-rare-bone-disease> Lest 1.8.2024.
22. Nye metoder. Beslutningsforum for nye metoder. Innkalling og saksdokumenter. <https://www.nyemetoder.no/4af62e/siteassets/documents/beslutninger/beslutningsforum-13122021---offentlige-sakspapirer.pdf> Lest 1.8.2024.
23. Briot K, Portale AA, Brandi ML et al. Burosumab treatment in adults with X-linked hypophosphataemia: 96-week patient-reported outcomes and ambulatory function from a randomised phase 3 trial and open-label extension. *RMD Open* 2021; 7: e001714. [PubMed][CrossRef]
24. Bjørk MB, Bleka Ø, Kvaal SI et al. MRI segmentation of tooth tissue in age prediction of sub-adults - a new method for combining data from the 1st, 2nd, and 3rd molars. *Int J Legal Med* 2024; 138: 939–49. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 26. februar 2025. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.24.0476

Mottatt 8.9.2024, første revisjon innsendt 22.11.2024, godkjent 14.12.2024.
Publisert under åpen tilgang CC BY-ND. Lastet ned fra tidsskriftet.no 5. februar 2026.