

## DOS: Leidraad diagnostiek en behandeling van Graves' orbitopathie

### Kernboodschappen

1. Graves' orbitopathie (GO) is de meest voorkomende aandoening van de oogkas; GO is bovendien geassocieerd met de meest voorkomende auto-immuunziekte die wij kennen (namelijk Graves' hyper- of hypothyreoïdie = Graves' Disease = GD).
2. De diagnose GO wordt gesteld op grond van de aanwezigheid van ooglidretractie, en/of proptosis, en/of motiliteitsbeperking (vooral van de elevatie) bij een patiënt met verhoogde antistoffen en/of verdikte oogspieren op een CT- of MRI-scan. Bij ruim 5% van alle GO-patiënten dreigt blindheid (maligne GO of Dysthyroid Optic Neuropathy = DON).
3. GO kent een actieve en een uitgebluste fase. In de actieve fase klaagt de patiënt vaak over pijn of druk achter de ogen, terwijl bij onderzoek de oogleden oedemateus verdikt en rood zijn evenals de conjunctiva. Bovendien kunnen in deze periode de onder punt 2 genoemde symptomen verergeren. In de uitgebluste fase is er voornamelijk sprake van (stabiele) ooglidretractie, uitpuiling en eventueel dubbelzien als gevolg van motiliteitsbeperking secundair aan fibrose.
4. Het roken van sigaretten is een vermijdbare risicofactor voor het ontstaan en de ernst van GO. Behandeling van GO start met het advies roken te stoppen. Hyper- of hypothyreoïdie wordt bij voorkeur gecorrigeerd door 'block and replace' behandeling (stilleggen van de eigen schildklierproductie en suppletie van schildklierhormoon). Als alternatief kan behandeling met radioactief jodium worden overwogen.
5. De behandeling van *iedere* patiënt met een matige tot ernstige GO of DON (*zie hoofdstuk 'Ernst'*) dient in een gespecialiseerd centrum (GC) plaats te vinden, waar endocrinoloog en orbitachirurg nauw samenwerken en voldoende expertise bestaat.
6. DON vereist onmiddellijke behandeling met hoge intraveneuze doses prednison en bij uitblijven van verbetering een spoeddecompressie.
7. Actieve GO wordt behandeld met methylprednisolon-stootkuur behandeling. Wanneer de ziekte ten minste 3 maanden inactief en stabiel is (dus uitgeblust) kan de proptosis worden gecorrigeerd met een orbitadecompressie, het dubbelzien met strabismuscorrecties en de ooglidretractie met een desinsertie van de levatorspier en wel in deze volgorde, omdat een voorgaande ingreep een volgende kan beïnvloeden. Tot slot kunnen nog ooglidcorrecties ter verbetering van het uiterlijk worden uitgevoerd.
8. Sommige patiënten met actieve GO reageren niet of onvoldoende op prednison. Als alternatief kan dan behandeling in een GC met prednison plus radiotherapie of Ciclosporine, of Mycophenolaat, Rituximab, Etanercept, Tocilizumab of mogelijk in de toekomst Teprotumumab worden overwogen (tenzij er sprake is van DON, zie punt 6).

### Alarmsymptomen

1. Bij afname van de gezichtsscherpte, of verkleining van het gezichtsveld, of bij moeite om kleuren te kunnen onderscheiden, of bij constatering van papiloedeem, is er zeer waarschijnlijk sprake van DON en moet patiënt zo spoedig mogelijk naar een gespecialiseerd centrum worden verwezen.
2. Bij lagofthalmie als gevolg van ooglidretractie en proptosis kan een ulcus van de cornea ontstaan. Ook dan is directe verwijzing naar een gespecialiseerd centrum geïndiceerd.

## *Naamgeving*

In Europa werd vroeger gesproken van de ziekte van Von Basedov, tegenwoordig van Graves' ophthalmo- of orbitopathie (GO). In Engeland wordt de ziekte vaak TAO genoemd: Thyroid Associated Orbitopathy. In de VS spreekt men van TED: Thyroid Eye Disease. Geen van deze namen is adequaat, maar een betere naam is er nog niet gevonden. Parry (VK), von Basedov (Duitsland) en Graves (Ierland) waren degenen die, rond 1800, de ziekte voor het eerst beschreven.<sup>1</sup>

## *Diagnose*

Het stellen van de diagnose GO is vaak lastig. Dit blijkt uit de naar een gespecialiseerd centrum verwezen patiënten. In 70% gaat het dan om de vraag: "Is dit GO?" en in slechts 30% om een behandelingsadvies. GO kan zowel bilateraal als unilateraal voorkomen. De diagnose GO wordt gesteld op grond van de typische klinische presentatie van <sup>2</sup>:

**bovenooglidretractie** (90% positief), **proptosis** (60%), **motiliteitsbeperking** (met name elevatiebeperking) (45%) in combinatie met:

- Eén of meer verdikte oogspieren zichtbaar op CT- of MRI-scan (met beeldvorming kan ook andere pathologie worden uitgesloten) én/óf
- Aanwezigheid van auto-antilichamen: TSH-Receptor antilichamen (TSH-RAb), vroeger TSI genoemd, nu TSHR-binding inhibitor immunoglobulins (TBII), en/of anti-thyreoid-peroxidase (anti-TPO)
- Een positieve (familie-) anamnese voor de ziekte van Graves ondersteunt de diagnose

## *Incidentie en impact*

Men schat, dat per jaar per 100.000 mensen uit een algemene populatie, 16 vrouwen en 3 mannen GO krijgen<sup>3</sup>. De leeftijd waarop GO begint, varieert grofweg van 20-75 jaar met een piek in de 6<sup>e</sup> decade.<sup>3</sup>

Het veranderde uiterlijk, klachten van pijnlijke ogen, dubbelzien en wazig zien, hebben een grote impact op de patiënt. Feestjes worden gemeden, autorijden wordt lastig of onmogelijk; de door de hyperthyreoïdie veroorzaakte opvliegendheid kan gemakkelijk tot ruzies leiden.<sup>4</sup> Niet zelden raken patiënten met een ernstige vorm van GO zowel hun partner als hun baan kwijt. Hierbij speelt de lange duur van ernstiger vormen van GO (tot wel 5 jaar) een rol.

## *Risicofactoren*

Roken<sup>5</sup>, hoge leeftijd, mannelijk geslacht, Diabetes Mellitus<sup>6</sup>, aanwezigheid van pretibiaal myxoedeem of acropachy<sup>7</sup> verhogen de kans op ernstige vormen van GO.

## *De ziekte van Graves (Graves' Disease: GD) en GO*

De ziekte van Graves is een auto-immuunziekte van de schildklier, die in ongeveer 80% van de gevallen leidt tot hyperthyreoïdie, in 10% tot hypothyreoïdie, terwijl bij 10% euthyreoïdie

blijft bestaan. In 25-40% is GD geassocieerd met GO. GO kan voorafgaan, samenvallen of volgen op GD.<sup>8</sup> Een andere, veel zeldzamer manifestatie van GD, is Graves' dermopathy (pretibiaal myxoedeem).<sup>7</sup>

### ***Differentiaal diagnose***

Rode, geïrriteerde, tranende ogen zien wij bij tal van oogaandoeningen. Zelden is GO hiervan de oorzaak en dan bijna altijd in combinatie met één of meer van bovengenoemde verschijnselen. Hetzelfde geldt voor ooglidzwellings. Bij onbegrepen ooglidzwellings moet men echter voorzichtig zijn met het verrichten van een blefaroplastiek. Blijkt de ooglidzwellings later het eerste symptoom van GO te zijn geweest, dan volgt op de operatie vaak ooglidretractie, die de patiënt zal toeschrijven aan de ingreep.

Ooglidretractie kan congenitaal zijn, ontstaan als reactie op een contralaterale ptosis, het gevolg zijn van verlittekening na een trauma of voorkomen in het kader van het syndroom van Parinaud. Van proptosis spreekt men doorgaans bij Hertel-waarden van meer dan 22 mm.<sup>9</sup> Proptosis wordt veroorzaakt door een zwelling of toename van weefsels in de oogkas. Naast GO zijn idiopathische orbitale ontstekingen, infectieuze orbitale ontstekingen, benigne (o.a. cavernus hemangioom, meningeoom) en diverse andere tumoren oorzaak van proptosis. Verworven motiliteitsstoornissen en dubbelzien komen voor na traumata en bij intracerebrale pathologie.

### ***Pathogenese***

Door nog onbekende oorzaak worden schildklier stimulerende of remmende auto-antistoffen geproduceerd. Deze zijn gericht tegen de TSH-receptor van thyrocyten en leiden tot hyper- of hypothyroëdie. Dezelfde auto-antistoffen worden verantwoordelijk gehouden voor de stimulatie van het TSH/IGF-1 receptorcomplex op de in de oogkas aanwezige fibroblasten.<sup>1</sup> Deze stimulatie leidt tot T-celactivatie, ophoping van T-cellen, macrofagen en mestcellen, het vrijkomen van pro-inflammatoire cytokines en de productie van glucosaminoglycanen (GAGs; o.a. hyaluron), hetgeen vervolgens leidt tot oedeem en ontstekingsverschijnselen. Een subset van de geactiveerde fibroblasten verandert in vetcellen. Oedeem en toename van vetcellen leiden tot ooglidzwellings, spierzwellings en proptosis. Daarnaast treedt fibroses op leidend tot ooglidretractie en functiestoornis van de oogspieren. De beperkte motiliteit veroorzaakt een 'kin-omhoog' torticollis of dubbelbeelden. Bij extreme spierzwellings en een doorgaans sterk septum orbitale, kan de orbita-inhoud onvoldoende naar voren herniëren, stijgt de intra-orbitale druk en ontstaat DON.<sup>10,11</sup>

### ***Beloop***

GO volgt doorgaans een bifasisch verloop. Na een periode van verergering van klachten en/of afwijkingen, volgt een periode van stabiliteit, waarbij de ontstekingsverschijnselen verdwijnen, maar de overige verschijnselen kunnen blijven bestaan.<sup>12</sup> De eerste fase wordt de *actieve fase* genoemd: de patiënt klaagt over pijn of drukgevoel achter de ogen. De oogleden zijn oedemateus gezwollen en rood; de conjunctiva is oedemateus en rood, de caruncula kan rood en gezwollen zijn. De proptosis kan toenemen, het dubbelzien verslechteren en de visus afnemen. In de *uitgebluste fase* zijn de pijn en roodheid verdwenen, de retractie van de oogleden, de uitpuiling en het dubbelzien zijn stabiel.

Niet iedere patiënt met GO maakt een duidelijke en klinisch herkenbare actieve fase door. Bij oudere patiënten, mannen en rokers is de actieve fase vaak veel uitgesprokener dan bij vrouwen rond de 30-50 jaar.

### **Activiteit**

Of er sprake is van een actieve GO kan worden vastgesteld met de Clinical Activity Score (CAS).<sup>13</sup>

---

#### **Pijn**

1. Pijn of een drukkend gevoel op of achter de oogbol
2. Pijn bij oogbewegingen

#### **Roodheid**

3. Roodheid van de oogleden
4. Diffuse roodheid van de conjunctiva

#### **Zwelling**

5. Chemosis
6. Zwelling van de caruncula
7. Oedeem van de oogleden
8. Proptosistoename van » 2 mm gedurende de laatste 1-3 maanden

#### **Gestoorde functie**

9. Verslechtering van een of meer ducties van » 5<sup>o</sup> in gedurende de laatste 1-3 maanden
10. Afname van de visus van » 1 lijn op de Snellen kaart 2 mm gedurende de laatste 1-3 maanden (met gebruik van een stenopeïsche opening)

---

Voor elk item dat aanwezig is wordt 1 punt gegeven. De som is de CAS. De items 1 t/m 7 kunnen gescoord worden op één moment. Voor de overige items zijn ten minste 2 bezoeken noodzakelijk. Met een cut-off waarde van 4 op een schaal van 10 heeft de CAS een voorspellende waarde t.a.v. van het succes van immunosuppressieve behandelingen, zoals orbita-bestraling of prednisongebruik, van 80%, een negatief voorspellende waarde van 64%, een sensitiviteit van 55% en een specificiteit van 86%.<sup>14</sup> De intrinsieke waarde van de CAS blijkt uit de relatie met andere activiteitsparameters, zoals met TBII-spiegels<sup>15,16</sup>, echografie<sup>17</sup>, en octreotide-scintigrafie<sup>18</sup>. De CAS is bekritiseerd omdat alle items evenveel ‘gewicht’ hebben gekregen, omdat de eerste 7 items subjectief zijn en omdat de score binair is. Ondanks de subjectiviteit blijken beoordelaars in 86% overeenkomst te kunnen bereiken.<sup>19</sup> Met de EUGOGO-foto-atlas ([www.eugogo.org](http://www.eugogo.org)) kunnen de eerste 7 items gegradeerd worden.<sup>19,20</sup> Ondanks de tekortkomingen is de CAS populair geworden, hetgeen o.a. blijkt uit het feit dat tot op heden de CAS een vast onderdeel is van iedere belangrijke gerandomiseerde studie op het gebied van GO.<sup>21,22</sup>

### **Ernst**

\* Bij 60% is er sprake van een milde GO<sup>1</sup> (milde ooglidretractie en proptosis, **lichte oogbewegingsbeperking**); de verschijnselen beïnvloeden het dagelijks doen en laten nauwelijks). Lubricantia volstaan vaak. Verdwijnt de bovenooglidretractie niet, dan dient een

ooglidverlenging (levatordesinsertie) te worden verricht.

\* Bij 35% is er sprake van een matig-ernstige GO (forse proptosis en retractie, dubbelzien; het dagelijks leven is flink verstoord). Verwijzing naar een gespecialiseerd centrum (GC) is geïndiceerd. Patiënten met actieve GO krijgen een immunosuppressieve behandeling; is de ziekte stabiel dan kunnen reconstructieve operaties worden uitgevoerd.

\* Bij 5% is er sprake van visusbedreiging. Onmiddellijke behandeling in een GC is vereist.

### ***Behandeling van Graves' hyperthyreoïdie***

Er zijn drie manieren om de hyperthyreoïdie te bestrijden. *Titreren* met een thyreostaticum heeft als nadeel, dat je als het ware achter de feiten aanloopt en daarmee onnodig tijd verdoet; *radioactief jodium* heeft als nadeel, dat je meestal de schildklier voorgoed uitschakelt en iemand levenslang afhankelijk maakt van thyroxine, terwijl Graves' hyperthyreoïdie een aandoening is die bij 63% van de patiënten na een jaar of langer spontaan verdwijnt.<sup>23</sup> Daarom heeft *block & replacement* (thyreostaticum plus thyroxine) als eerste therapie de voorkeur. Bij overgevoeligheid voor thyreostatica of recidieven is radioactief jodium een goed alternatief. Radioactief jodium heeft echter als gevaar, dat het de orbitopathie kan verergeren. Bij patiënten met een actieve GO of met hoge antistofspiegels of bij rokers, wordt het radioactief jodium daarom gegeven onder een paraplu van prednison (bijvoorbeeld 3 maanden prednison oraal: 2 weken 60 mg, 2 weken 40 mg, 8 weken 20 mg, **maar op dit gebied bestaan er geen gecontroleerde studies**). Geïnduceerde hypothyreoïdie kan de GO ook verergeren en moet dus zo snel mogelijk door thyroxine-suppletie gecorrigeerd worden.<sup>24</sup>

### ***Medicamenteuze behandeling en/of radiotherapeutische behandeling***

- Milde, maar actieve GO kan worden bestreden met het sporenelement en antioxidatieve Selenium (2dd 100 microgram gedurende 6 maanden).<sup>25</sup>
- Actieve, matig ernstige GO wordt volgens het EUGOGO-protocol behandeld met: 500 mg methylprednisolon intraveneus, 1 keer per week gedurende 6 weken, gevolgd door 250 mg intraveneus 1 keer per week gedurende 6 weken ([www.eugogo.org](http://www.eugogo.org))
- Als alternatief kan retrobulbaire radiotherapie worden gegeven (20 Gy cumulatief in 2 weken in gefractioneerde dagdoses van 2 Gy per dag).<sup>26</sup>
- DON wordt volgens het EUGOGO-protocol behandeld met: 1000 mg methylprednisolon intraveneus, 1 keer per dag gedurende 3 achtereenvolgende dagen; 1 week later nog eens 1000 mg methylprednisolon 1 keer per dag gedurende 3 opeenvolgende dagen, daarna orale prednison in afbouwschema.

Radiotherapie of Ciclosporine in combinatie met prednison is soms effectief gebleken bij patiënten, die niet of onvoldoende op prednison alleen reageerden.<sup>27</sup> Ook kan in die situatie Mycophenolaat, Etanercept, Rituximab of Tocilizumab worden overwogen, maar over de effectiviteit van deze middelen bestaat nog veel discussie. Mogelijk blijkt Teprotumumab<sup>22</sup> dé oplossing (zie Toekomstige ontwikkelingen).

### ***Chirurgische behandelingen***

*Proptosis* kan worden behandeld door een orbitadecompressie, waarbij – naargelang van de mate van uitpuiling – één of meer wanden van de oogkas geheel of gedeeltelijk worden verwijderd, al of niet met vetexcisie. Er bestaan verschillende benaderingstechnieken, maar de

uiteindelijke resultaten verschillen niet wezenlijk.<sup>28</sup> Belangrijkste complicaties van de ingreep zijn: blind oog (extreem zeldzaam) en ontstaan dan wel verergering van het dubbelzien. *Dubbelzien* kan in een stabiele fase worden gecorrigeerd met recessie of verlenging van de oogspieren waarvan de relaxatiebeperking de diplopie veroorzaakt. Als laatste stap kunnen *retractie en verdikking van de oogleden* (onder plaatselijke verdoving) worden gecorrigeerd, bij voorkeur in dezelfde zitting. Bij zeker 15% is meer dan 1 ooglidcorrectie nodig om het gewenste resultaat te bereiken.

### ***Resultaat van de behandeling van matig-ernstige en ernstige GO***

In een recente studie werden, na een follow-up van 5 jaar, de resultaten geëvalueerd van een cohort van 95 patiënten met matig-ernstige en ernstige GO, geïncludeerd in een GC gedurende 1 jaar. Vierentwintig van de 95 patiënten bleken te zijn behandeld met stootkuren methylprednisolon, 50 hadden een orbitadecompressie ondergaan, 39 één of meer schielzienscorrecties en 51 één of meer ooglidcorrecties. Na deze interventies had 78% geen klachten meer, 16% had milde klachten van dubbelbeelden in de uiterste blikrichting, 5% voelde zich gehandicapt door een sterk verkleind veld van binoculair enkelzien en 1 persoon klaagde over voortdurende pijn in het gelaat.

### ***Recidief***

In tegenstelling tot de meeste andere auto-immuunziekten is GO self-limiting en recidiveert vrijwel nooit. **Toch zijn uitzonderingen beschreven.**<sup>29</sup>

### ***Toekomstige ontwikkelingen***

Prednison is de geaccepteerde behandeling voor patiënten met actieve GO, maar in zeker 20-30% niet of onvoldoende effectief.<sup>30</sup> Daarom wordt er al jaren gezocht naar een beter middel. Teprotumumab, een stof die bindt aan het IGF-1-receptorcomplex, is het eerste medicijn, dat niet alleen de activiteit van GO onderdrukt, maar ook de proptosis doet afnemen. Teprotumumab is echter nog niet vergeleken met prednison; het is zeer kostbaar en in Europa nog niet beschikbaar.<sup>22</sup>

### ***GO en de perifere oogarts***

GO is niet altijd makkelijk te herkennen. Wekenlange roodheid en oedeem van de conjunctiva en/of zwelling van de oogleden kan wijzen op GO, naast de eerdergenoemde verschijnselen. Let dan ook eens op de hals van de patiënt; is er sprake van een struma? Veel GO-patiënten hebben familieleden (moeder, tante), die ook GO hebben gehad. Bij twijfel: laat schildklierfuncties en auto-antistoffen bepalen. Adviseer patiënten die roken, daarmee te stoppen en vraag de huisarts hen daarbij met een afkick-programma te helpen. Schrijf tijdelijk lubricantia voor. Fresnelprisma's bieden soms uitkomst. GO is een *self-limiting disease* en verloopt mild bij 60% van de patiënten. De behandeling van patiënten met ernstiger vormen van GO is complex (een prednisonkuur alleen volstaat vrijwel nooit) en dient daarom in een GC plaats te vinden. Omdat GO een langdurige aandoening kan zijn, is goede voorlichting van groot belang.

## Literatuur

- 1 Wiersinga WM & Kahaly GJ. Graves' Orbitopathy. A Multidisciplinary Approach. Eds. Karger 2007.
- 2 Wiersinga WM, Perros P, Kahaly GJ, Mourits MP, Baldeschi L, Boboridis K, Boschi A, Dickinson AJ, Kendall-Taylor P, Krassas GE, Lane CM, Lazarus JH, Marcocci C, Marino M, Nardi M, Neoh C, Orgiazzi J, Pinchera A, Pitz S, Prummel MF, Sartini MS, Stahl M, von Arx G. European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers. *Eur J Endocrinol.* 2006 Sep;155(3):387-9.
- 3 Bartley GB, Fatourehchi V, Kadrmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA, Gorman CA. The incidence of Graves' ophthalmopathy in Olmsted County, Minnesota. *Am J Ophthalmol.* 1995 Oct;120(4):511-7.
- 4 Gerding MN, Terwee CB, Dekker FW, Koornneef L, Prummel MF, Wiersinga WM. Quality of life in patients with Graves' ophthalmopathy is markedly decreased: measurement by the medical outcomes study instrument. *Thyroid.* 1997 Dec;7(6):885-9.
- 5 Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and the risk of Graves'. Orbitopathy. *JAMA*1993;269:479-482.
- 6 Kalmann R, Mourits MP. Diabetes mellitus: A risk factor in patients with Graves' orbitopathy. *Br J Ophthalmol.* 1999 Apr;83(4):463-5.
- 7 Fatourehchi V, Bartley GB, Eghbali-Fatourehchi GZ, Powell CC, Ahmed DDF, Garrity JA. Graves' dermopathy and acropachy are markers of severe Graves' ophthalmopathy. *Thyroid.* 2003 Dec;13(12):1141-4.
- 8 Wiersinga WM, Smit T, Van der Gaag R, Koornneef L. Temporal relationship between the onset of Graves' ophthalmopathy and onset of thyroidal Graves' disease. *J Endocrinol Invest* 1988;11:615-619.
- 9 Reliability of exophthalmos measurement and the exophthalmometry value distribution in a healthy Dutch population and in Graves' patients. An exploratory study. Mourits MP, Lombardo SH, van der Sluijs FA, Fenton S. *Orbit.* 2004 Sep;23(3):161-8.
- 10 Koornneef L. Eyelid and orbital fascial attachments and their clinical significance. *Eye* 1988;2:130-134.
- 11 McKeag D, Lane C, Lazarus JH, Baldeschi L, Boboridis K, Dickinson AJ, Hullo AI, Kahaly G, Krassas G, Marcocci C, Marinò M, Mourits MP, Nardi M, Neoh C, Orgiazzi J, Perros P, Pinchera A, Pitz S, Prummel MF, Sartini MS, Wiersinga WM, European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). Clinical features of dysthyroid optic neuropathy: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) survey *Br J Ophthalmol.* 2007 Apr;91(4):455-8.
- 12 Rundle FF. Management of exophthalmos and related ocular changes in Graves' Disease. *Metabolism* 1957;6:36-48.
- 13 Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, van der Gaag R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: A novel approach. *Br J Ophthalmol* 1989;73:639-44.

- 14 Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol* 1997;47:9-14.
- 15 Eckstein AK, Plicht M, Lax H, Neuhauser M, Mann K, Lederbogen S, Heckmann C, Esser J, Morgenthaler NG. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. *J. Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3464-3470.
- 16 Gerding MN, van der Meer JWC, Broenink M, Bakker O, Wiersinga WM, Prummel MF. Association of thyrotropin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol* 2000;52:267-271.
- 17 Gerding MN, Prummel MF, Wiersinga WM. Assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy by orbital ultrasonography and clinical parameters. *Clin Endocrinol* 2000;52:641-646.
- 18 Gerding MN, van der Zant FM, van Royen EA, Koornneef L, Krenning EP, Wiersinga WM, Prummel MF. Octreotide-scintigraphy is a disease-activity parameter in Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol* 1999;50:373-379.
- 19 Dickinson AJ, Perros P. Controversies in the clinical evaluation of active thyroid-associated orbitopathy: use of a detailed protocol with comparative photographs for objective assessment. *Clin Endocrinol* 2001;55:283-303.
- 20 Gerding MN, Prummel MF, Kalmann R, Koornneef L, Wiersinga WM. The use of colour slides in the assessment of changes in soft-tissue involvement in Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 1998;21:459-462.
- 21 Bartalena L, Veronesi G, Krassas GE, Wiersinga WM, Marcocci C, Marinò M, Salvi M, Daumerie C, Bournaud C, Stahl M, Sassi L, Azzolini C, Boboridis KG, Mourits MP, Soeters MR, Baldeschi L, Nardi M, Currò N, Boschi A, Bernard M, von Arx G, Perros P, Kahaly GJ; European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). Does early response to intravenous glucocorticoids predict the final outcome in patients with moderate-to-severe and active Graves' orbitopathy? *J Endocrinol Invest*. 2017 May;40(5):547-553
- 22 Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EH, Perdok R, Fleming JC, Fowler BT, Marcocci C, Marinò M, Antonelli A, Dailey R, Harris GJ, Eckstein A, Schiffman J, Tang R, Nelson C, Salvi M, Wester S, Sherman JW, Vescio T, Holt RJ, Smith TJ. Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. *N Engl J Med*. 2020 Jan 23;382(4):341-352.
- 23 Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MP, Koornneef L, Berghout A, van der Gaag R. Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy. *Arch Intern Med* 1990;50:1098-1101.
- 24 Tallstedt L, Lundell G, Torring O, Wallin G, Ljunggren JG, Blomgren H, Tabe A. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group. *N Engl J Med* 1992;326:1733-1738.
- 25 Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, Altea MA, Nardi M, Pitz S, Boboridis K, Sivelli P, von Arx G, Mourits MP, Baldeschi L, Bencivelli W, Wiersinga WM, European Group on Graves' Orbitopathy.

- Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med.* 2011 May 19;364(20):1920-31.
- 26 Mourits MP, van Kempen-Harteveld ML, García MB, Koppeschaar HP, Tick L, Terwee CB. Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2000 Apr 29;355(9214):1505-9.
- 27 Prummel MF, Mourits MP, Berghout A, Krenning EP, van der Gaag R, Koornneef L, Wiersinga WM. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 1989 Nov 16;321(20).
- 28 European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO), Mourits MP, Bijl H, Altea MA, Baldeschi L, Boboridis K, Currò N, Dickinson AJ, Eckstein A, Freidel M, Guastella C, Kahaly GJ, Kalmann R, Krassas GE, Lane CM, Lareida J, Marcocci C, Marino M, Nardi M, Mohr Ch, Neoh C, Pinchera A, Orgiazzi J, Pitz S, Saeed P, Salvi M, Sellari-Franceschini S, Stahl M, von Arx G, Wiersinga WM. Outcome of orbital decompression for disfiguring proptosis in patients with Graves' orbitopathy using various surgical procedures. *Br J Ophthalmol.* 2009 Nov;93(11):1518-23.
- 29 Kalmann R, Mourits MP. Late recurrence of unilateral Graves orbitopathy on the contralateral side. *Am J Ophthalmol.* 2002 May;133(5):727-9.
- 30 Yang M, Wiersinga WM, Soeters MR, Mourits MP. What is the aim of immunosuppressive treatment in patients with graves' orbitopathy? *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2014 Mar-Apr;30(2):157-61.