

DOS aanbevelingen bij Graves orbitopathie: diagnostiek en behandeling

Kernboodschappen

1. **Graves' orbitopathie (GO)** is de meest voorkomende aandoening van de oogkas en 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 CT- of MRI-scan. Bij ongeveer 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. In deze periode kunnen de onder punt 2 genoemde symptomen verergeren. In de uitgebluste fase is er vooral sprake van stabiele ooglidretractie, proptosis en eventueel dubbelzien als gevolg van motiliteitsbeperking door fibrose.
4. Het roken van sigaretten is een vermijdbare risicofactor voor zowel het ontstaan als de ernst van GO. De behandeling start altijd met het advies om te stoppen met roken. Hyper- of hypothyreoïdie wordt bij voorkeur gecorrigeerd met een *block and replace*-strategie (stilleggen van de eigen schildklierproductie en suppletie met schildklierhormoon). Als alternatief kan behandeling met radioactief jodium worden overwogen.
5. De behandeling van iedere patiënt met een matige tot ernstige GO of met DON (zie hoofdstuk *Ernst*) dient plaats te vinden in een gespecialiseerd centrum (GC), waar endocrinoloog en orbitachirurg nauw samenwerken en voldoende expertise aanwezig is.
6. DON vereist onmiddellijke behandeling met hoge doses intraveneus toegediend prednison. Bij uitblijven van verbetering is spoeddecompressie noodzakelijk.
7. Actieve GO wordt behandeld met een methylprednisolon-stootkuur. Wanneer de ziekte ten minste 3 maanden inactief en stabiel is (uitgeblust), kan de proptosis worden gecorrigeerd met orbitadecompressie, het dubbelzien met strabismuschirurgie, en de ooglidretractie met een desinsertie van de levatorspier — in deze volgorde, omdat een voorgaande ingreep een volgende kan beïnvloeden. Tot slot kunnen ooglidcorrecties ter verbetering van het uiterlijk worden uitgevoerd.

8. Sommige patiënten met actieve GO reageren niet of onvoldoende op prednison. Als alternatief kan in een GC behandeling met prednison plus radiotherapie, of met Ciclosporine, Mycophenolaat, Rituximab, Etanercept, Tocilizumab, of mogelijk in de toekomst Teprotumumab worden overwogen (tenzij sprake is van DON, zie punt 6).
-

Alarmsymptomen

Bij afname van de gezichtsscherpte, verkleining van het gezichtsveld, moeite met kleuronderscheiding of bij constatering van papiloedeem, is er een sterke verdenking op *Dysthyroid Optic Neuropathy* (DON). In dat geval moet de patiënt zo spoedig mogelijk worden verwezen naar een gespecialiseerd centrum.

Bij lagofthalmie (onvolledige sluiting van de oogleden) als gevolg van ooglidretractie en proptosis kan een cornea-ulcus ontstaan. Ook dan is directe verwijzing naar een gespecialiseerd centrum geïndiceerd.

Naamgeving

In Europa werd de aandoening vroeger aangeduid als **ziekte van Von Basedow**, tegenwoordig spreken we van **Graves' orbitopathie** of **Graves' ophthalmopathie (GO)**.

In Engeland wordt het vaak **TAO (Thyroid Associated Orbitopathy)** genoemd, in de Verenigde Staten **TED (Thyroid Eye Disease)**.

Hoewel geen van deze termen volledig adequaat is, bestaat er momenteel geen betere naam.

Rond 1800 werd de ziekte voor het eerst beschreven door Parry (VK), Von Basedow (Duitsland) en Graves (Ierland).¹

Diagnose

De diagnose **GO** wordt regelmatig gemist of laat gesteld: van de naar een gespecialiseerd centrum verwezen patiënten gaat het in 70% van de gevallen om de vraag “*Is dit GO?*” en in slechts 30% om een behandelingsadvies.

GO kan zowel bilateraal als unilateraal voorkomen.

De diagnose wordt gesteld op basis van de typische klinische presentatie:²

- bovenooglidretractie (aanwezig bij ±90% van patiënten)
- proptosis (60%)
- motiliteitsbeperking, met name elevatiebeperking (45%)
- in combinatie met:
 - verdikte oogspieren op CT- of MRI-scan (waarbij beeldvorming ook andere pathologie uitsluit)
 - en/of aanwezigheid van auto-antilichamen:
 - TSH-receptorantilichamen (TSH-RAb, vroeger TSI genoemd, tegenwoordig TSHR-binding inhibitor immunoglobulins = TBII)
 - anti-thyreoidperoxidase (anti-TPO)
 - een positieve familie-anamnese voor de ziekte van Graves ondersteunt de diagnose verder.

Incidentie en impact

De geschatte jaarlijkse incidentie van GO bedraagt ongeveer **16 vrouwen en 3 mannen per 100.000 personen** in de algemene bevolking.³

De ziekte kan ontstaan op een leeftijd van 20 tot 75 jaar, met een piek in de 6e decade.³

GO heeft een grote impact:

- veranderend uiterlijk
- pijnlijke ogen
- dubbelzien
- wazig zien

- verminderde deelname aan sociale activiteiten
- problemen met autorijden
- relationele spanningen door prikkelbaarheid bij hyperthyreoïdie⁴

Ernstige vormen van GO kunnen tot wel 5 jaar duren en leiden niet zelden tot verlies van werk en relatie.

Risicofactoren

- Roken⁵
- Hoge leeftijd
- Mannelijk geslacht
- Diabetes mellitus⁶
- Aanwezigheid van pretibiaal myxoedeem
- Acropachy⁷

De ziekte van Graves (Graves' Disease, GD) en Graves' Orbitopathie (GO)

Graves' disease is een auto-immuunziekte van de schildklier, die in ongeveer 80% van de gevallen leidt tot hyperthyreoïdie, in 10% tot hypothyreoïdie, en bij 10% een euthyreoïde toestand veroorzaakt. In 25–40% van de patiënten met GD is er sprake van een geassocieerde **Graves' orbitopathie (GO)**. GO kan optreden voorafgaand aan GD, gelijktijdig, of pas na het ontstaan van GD.⁸ Een andere, veel zeldzamere manifestatie van GD is **Graves' dermopathie** (pretibiaal myxoedeem).⁷

Differentiaal diagnose

Rode, geïrriteerde, tranende ogen komen voor bij veel oogandoeningen, waarbij GO slechts zelden de oorzaak is — en dan meestal in combinatie met andere typische symptomen (zoals ooglidretractie, proptosis, motiliteitsbeperking).

- **Ooglidzwellling** kan eveneens verschillende oorzaken hebben. Wanneer de oorzaak niet duidelijk is, moet men terughoudend zijn met een blefaroplastiek, omdat achteraf kan blijken dat de zwelling het eerste symptoom van GO was. Na een blefaroplastiek kan dan een ernstige ooglidretractie ontstaan, die de patiënt zal toeschrijven aan de ingreep.

- **Ooglidretractie** kan ook:
 - congenitaal zijn
 - ontstaan als compensatie bij contralaterale ptosis
 - het gevolg zijn van littekens na trauma
 - passen bij het syndroom van Parinaud

- **Proptosis** wordt gedefinieerd bij een Hertel-waarde >22 mm.⁹
 Proptosis ontstaat door zwelling of volumetoename van weefsels in de orbita. Naast GO kunnen oorzaken zijn:
 - idiopathische orbitale ontsteking
 - infectieuze orbitale ontsteking
 - benigne tumoren (bijvoorbeeld caverneus hemangioom, meningeoom)
 - andere tumoren

- **Verworven motiliteitsstoornissen en dubbelzien** kunnen eveneens ontstaan door:
 - trauma
 - intracerebrale pathologie

Pathogenese

Door een nog niet volledig opgehelderde oorzaak maakt het lichaam auto-antistoffen aan die gericht zijn tegen de TSH-receptor van thyreoocyten. Deze antistoffen kunnen leiden tot zowel hyperthyreoïdie als hypothyreoïdie. Dezelfde auto-antistoffen worden verantwoordelijk gehouden voor activatie van het **TSH/IGF-1-receptorcomplex** op fibroblasten in de orbita. Deze stimulatie activeert T-cellen, wat leidt tot accumulatie van T-cellen, macrofagen en mestcellen, en tot het vrijkomen van pro-inflammatoire cytokines. Fibroblasten gaan hierdoor meer **glucosaminoglycanen (GAGs, o.a. hyaluron)** produceren, wat oedeem en ontsteking veroorzaakt. Een deel van de geactiveerde fibroblasten differentieert bovendien tot vetcellen.

Het oedeem en de toename van vetweefsel veroorzaken:

- ooglidzwellings
- zwelling van oogspieren
- proptosis

Daarnaast ontstaat fibrose, waardoor de ooglidretractie en functiestoornissen van de oogspieren worden verklaard. De beperkte motiliteit kan leiden tot een **kin-omhoog torticollis** of dubbelbeelden.

Bij forse zwelling van de oogspieren en een strak septum orbitale kan de orbita-inhoud niet voldoende naar voren uitwijken, waardoor de intra-orbitale druk stijgt en **dysthyroïde opticusneuropathie (DON)** kan ontstaan.^{10,11}

Beloop

Graves' orbitopathie (GO) verloopt doorgaans bifasisch:

1 Actieve fase

In deze fase nemen de klachten en afwijkingen toe. Patiënten klagen vaak over pijn of een drukkend gevoel achter de ogen. Bij onderzoek zijn de oogleden oedemateus (gezwollen) en rood, evenals de conjunctiva. Ook de caruncula (traanheuvel) kan rood en gezwollen zijn. Proptosis kan in deze fase verder toenemen, het dubbelzien kan verergeren, en de gezichtsscherpte kan afnemen.

2 Uitgebluste fase

Na de actieve fase volgt een periode van stabiliteit, waarin de ontstekingsverschijnselen verdwijnen. Pijn en roodheid verdwijnen, maar restverschijnselen zoals ooglidretractie, proptosis en motiliteitsstoornissen (waardoor dubbelzien) kunnen blijven bestaan¹² en stabiel worden.

Niet elke patiënt met GO maakt een duidelijke of klinisch herkenbare actieve fase door. Bij oudere patiënten, mannen en rokers verloopt de actieve fase meestal veel uitgesprokener dan bij vrouwen van 30–50 jaar.

Activiteit

Of er sprake is van een *actieve* Graves' orbitopathie (GO) kan worden vastgesteld met behulp van de **Clinical Activity Score (CAS)**.¹³ Deze score beoordeelt tien kenmerken verdeeld over pijn, roodheid, zwelling, toename van proptosis en functiestoornissen:

Categorie	Kenmerk
Pijn	1. Pijn of druk 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
Proptosis	8. Toename van proptosis ≥ 2 mm in 1–3 maanden
Gestoorde functie	9. Verslechtering oogbewegingen $\geq 5^\circ$ in 1–3 maanden 10. Afname visus ≥ 1 lijn Snellenkaart (met stenopeïsche opening) in 1–3 maanden

Clinical Activity Score (CAS) bij Graves' orbitopathie

De Clinical Activity Score (CAS) bestaat uit 10 items. Voor elk aanwezig item wordt 1 punt toegekend, waarbij de som van deze punten de CAS vormt (0–10). De items 1 t/m 7 kunnen tijdens één consult worden beoordeeld. Voor de overige drie items zijn ten minste twee consulten nodig om progressie vast te stellen.

Met een cut-off waarde van 4 op een schaal van 10 heeft de CAS een positief voorspellende waarde voor 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%.¹⁴ De intrinsieke waarde van de CAS blijkt uit de relatie met andere activiteitsparameters, zoals TBII-spiegels^{15,16}, echografie¹⁷ en octreetide-scintigrafie.¹⁸

Er is echter kritiek op de CAS, omdat alle items evenveel gewicht hebben gekregen, de eerste zeven items subjectief zijn en de score binair is (aanwezig/niet aanwezig). Ondanks deze beperkingen blijkt dat beoordelaars in 86% van de gevallen tot overeenstemming komen.¹⁹ Met behulp van de EUGOGO-foto-atlas (eugogo.eu) kunnen de eerste zeven items bovendien beter gegradeerd worden.^{19,20}

Ondanks de tekortkomingen is de CAS populair geworden en is deze tot op heden een vast onderdeel van vrijwel iedere belangrijke gerandomiseerde studie op het gebied van Graves' orbitopathie.^{21,22}

Ernst van Graves' orbitopathie (GO)

- **Milde GO (60%)¹**
Er is sprake van milde ooglidretractie en proptosis, met een lichte beperking van de oogbewegingen. Deze klachten beïnvloeden het dagelijks functioneren nauwelijks. Vaak volstaan lubricantia (kunsttranen). Blijvende bovenooglidretractie kan worden gecorrigeerd met een ooglidverlenging (levatorinsertie).
- **Matig-ernstige GO (35%)**
Hierbij zijn er forse proptosis en retractie, en treedt dubbelzien op, waardoor het dagelijks leven flink wordt verstoord. Verwijzing naar een gespecialiseerd centrum (GC) is aangewezen. Bij actieve ziekte wordt immunosuppressieve behandeling gestart; als de ziekte stabiel is, komen reconstructieve operaties in aanmerking.
- **Visusbedreigende GO (5%)**
Hierbij is er sprake van directe bedreiging van het gezichtsvermogen. Onmiddellijke behandeling in een gespecialiseerd centrum is noodzakelijk.

Behandeling van Graves' hyperthyreoïdie

Er zijn drie behandelopties:

1. **Titreeren met een thyreostaticum**
Nadeel is dat hiermee vaak onvoldoende snel wordt ingegrepen en onnodig tijd verloren gaat.
2. **Radioactief jodium**
Voordeel: definitieve behandeling.
Nadeel: vrijwel altijd levenslange thyroxinesubstitutie nodig en mogelijk verergering van de orbitopathie.

Graves' hyperthyreoïdie verdwijnt immers bij circa 63% van de patiënten na ongeveer een jaar spontaan.²³

3. **Block & replacement** (thyreostaticum + thyrox)
Heeft de voorkeur als eerste therapie.

Bij overgevoeligheid voor thyreostatica of recidieven is radioactief jodium een goed alternatief, maar dit kan de orbitopathie verergeren. Bij actieve GO, hoge antistofspiegels of rokers wordt radioactief jodium daarom gecombineerd met prednison (bijvoorbeeld 3 maanden: 2 weken 60 mg, 2 weken 40 mg, 8 weken 20 mg oraal). Er bestaan echter geen gecontroleerde studies hierover.

Geïnduceerde hypothyreoïdie kan GO ook verergeren en moet zo snel mogelijk met thyroxine worden gecorrigeerd.²⁴

Medicamenteuze en/of radiotherapeutische behandeling van GO

- **Milde maar actieve GO**
Behandeling met selenium 2 x 100 microgram per dag gedurende 6 maanden.²⁵
- **Actieve, matig-ernstige GO**
Volgens het EUGOGO-protocol:
 - 500 mg methylprednisolon intraveneus, 1 keer per week gedurende 6 weken
 - gevolgd door 250 mg intraveneus, 1 keer per week gedurende 6 weken
(bron: eugogo.eu)

Als alternatief: retrobulbaire radiotherapie (20 Gy cumulatief in 2 weken, gefractioneerd in 2 Gy per dag).²⁶

- **Dysthyroïde optische neuropathie (DON)**
Volgens het EUGOGO-protocol:
 - 1000 mg methylprednisolon intraveneus, 3 achtereenvolgende dagen
 - 1 week later herhaling gedurende 3 dagen
 - gevolgd door orale prednison in een afbouwschema

Radiotherapie of ciclosporine in combinatie met prednison kan effectief zijn bij patiënten die onvoldoende reageren op prednison alleen.²⁷ Ook mycofenolaat, etanercept, rituximab of tocilizumab kunnen worden overwogen, maar de effectiviteit is nog onvoldoende bewezen. Mogelijk biedt teprotumumab²² in de toekomst een oplossing.

Chirurgische behandelingen

Proptosis kan worden gecorrigeerd met een orbitadecompressie, waarbij — afhankelijk van de ernst — één of meer wanden van de oogkas gedeeltelijk of volledig worden verwijderd, al dan niet gecombineerd met vetexcisie. Er bestaan verschillende chirurgische benaderingstechnieken.

De resultaten van verschillende technieken voor orbitadecompressie verschillen uiteindelijk niet wezenlijk.²⁸ Belangrijke complicaties zijn:

- verlies van het gezichtsvermogen (uiterst zeldzaam)
- ontstaan of verergering van dubbelzien

Dubbelzien kan in de stabiele fase worden gecorrigeerd met recessie of verlenging van de oogspieren die de beperking veroorzaken. Retractie en verdikking van de oogleden kunnen vervolgens, bij voorkeur in dezelfde zitting en onder lokale verdoving, worden gecorrigeerd. Bij circa 15% van de patiënten is meer dan één ooglidcorrectie nodig voor een bevredigend resultaat.

Resultaten op lange termijn

Een recente studie onderzocht een cohort van 95 patiënten met matig-ernstige tot ernstige GO, na een follow-up van 5 jaar. Deze patiënten waren gedurende 1 jaar behandeld in een gespecialiseerd centrum (GC).

- 24 patiënten kregen stootkuren met methylprednisolon
- 50 patiënten ondergingen een orbitadecompressie
- 39 patiënten kregen één of meer scheelzienscorrecties
- 51 patiënten ondergingen één of meer ooglidcorrecties

Na deze interventies:

- 78% had geen klachten meer
- 16% had milde klachten van dubbelzien in de uiterste blikrichting
- 5% voelde zich beperkt door een sterk verkleind binoculair enkelzien-veld
- 1 persoon klaagde over aanhoudende pijn in het gezicht

Recidief

Graves' orbitopathie is, in tegenstelling tot veel andere auto-immuunziekten, self-limiting en recidiveert vrijwel nooit. Uitzonderingen zijn echter beschreven.²⁹

Toekomstige ontwikkelingen

Prednison is momenteel de standaardbehandeling voor actieve GO, maar is in 20–30% van de gevallen niet of onvoldoende effectief.³⁰ Daarom wordt gezocht naar betere alternatieven.

Teprotumumab, een middel dat bindt aan het IGF-1-receptorcomplex, is het eerste medicijn dat niet alleen de activiteit van GO onderdrukt, maar ook proptosis vermindert. Teprotumumab is echter nog niet vergeleken met prednison, is zeer kostbaar en in Europa nog niet beschikbaar.²²

Rol van de perifere oogarts

GO is niet altijd eenvoudig te herkennen. Symptomen zoals wekenlange roodheid en oedeem van de conjunctiva, of zwelling van de oogleden, kunnen wijzen op GO. Denk daarnaast aan:

- aanwezigheid van een struma
- familieanamnese (bijvoorbeeld moeder of tante met GO)

Bij twijfel is het verstandig om schildklierfuncties en auto-antistoffen te bepalen. Adviseer rokers om te stoppen en betrek daarbij de huisarts voor begeleiding. Lubricantia kunnen tijdelijk verlichting bieden; soms zijn Fresnel prisma's nuttig tegen dubbelzien.

GO verloopt bij 60% van de patiënten mild en is self-limiting. Ernstigere vormen van GO zijn complex en behoeven behandeling in een gespecialiseerd centrum, aangezien een prednisonkuur alleen meestal onvoldoende is. Omdat GO een langdurige aandoening kan zijn, is goede voorlichting aan de patiënt essentieel.

Literatuur

1. Wiersinga WM, Kahaly GJ. *Graves' Orbitopathy. A Multidisciplinary Approach*. Karger; 2007.
2. Wiersinga WM, Perros P, Kahaly GJ, Mourits MP, Baldeschi L, Boboridis K, et al. 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, Fatourech V, Kadmas 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;269:479–82.
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. Fatourech V, Bartley GB, Eghbali-Fatourech 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;11:615–9.
9. Mourits MP, Lombardo SH, van der Sluijs FA, Fenton S. Reliability of exophthalmos measurement and the exophthalmometry value distribution in a healthy Dutch population and in Graves' patients: an exploratory study. *Orbit*. 2004 Sep;23(3):161–8.
10. Koornneef L. Eyelid and orbital fascial attachments and their clinical significance. *Eye*. 1988;2:130–4.
11. McKeag D, Lane C, Lazarus JH, Baldeschi L, Boboridis K, Dickinson AJ, et al. 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, et al. 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;91:3464–70.

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;52:267–71.
17. Gerding MN, Prummel MF, Wiersinga WM. Assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy by orbital ultrasonography and clinical parameters. *Clin Endocrinol*. 2000;52:641–6.
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;50:373–9.
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;21:459–62.
21. Bartalena L, Veronesi G, Krassas GE, Wiersinga WM, Marcocci C, Marinò M, et al. 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):547–53.
22. Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EH, Perdok R, et al. Teprotumumab for the treatment of active thyroid eye disease. *N Engl J Med*. 2020 Jan 23;382(4):341–52.
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;150:1098–102.
24. Tallstedt L, Lundell G, Topping O, Wallin G, Ljunggren JG, Blomgren H, et al. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism: the Thyroid Study Group. *N Engl J Med*. 1992;326:1733–8.
25. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel MF, Stahl M, et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med*. 2011 May 9;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):1353–9.
28. European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO), Mourits MP, Bijl H, Altea MA, Baldeschi L, Boboridis K, et al. 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.