



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-338 Teprotumumab

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

**Teprotumumab
[endokrine Orbitopathie]**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- retrobulbäre Radiotherapie
- Orbitadekompression
- Lidkorrekturen bei Veränderung der Lidkonfiguration
- Augenmuskeloperation bei Diplopie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Wirkstoff ATC-Code Handelsname®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Teprotumumab (TEPEZZA®) wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie.
Methylprednisolon H02AB04 Metypred® 125/250/forte 1000 mg GALEN Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung	Augenkrankheiten (DS: 4, 5): Erkrankungen der Augen, die aufgrund ihres Schweregrades einer hochdosierten Injektionstherapie bedürfen: – Erkrankungen des Sehnerven (Optikusneuropathie z.B. anteriore ischämische Opticusneuropathie, Neuritis nervi optici) – endokrine Orbitopathie
Prednisolon H02AB06 Prednisolon 2/5/10/20/50 mg GALEN® Tabletten	Augenkrankheiten (DS: b bis a): – bei Systemerkrankungen mit Augenbeteiligung und bei immunologischen Prozessen in der Orbita und im Auge: Optikusneuropathie (z.B. Riesenzellerteriitis, anteriore ischämische Optikusneuropathie (AION), traumatische Optikusneuropathie), Morbus Behçet, Sarkoidose, endokrine Orbitopathie, Pseudotumor der Orbita, Transplantatabstoßung und bei bestimmten Uveitiden wie Harada-Erkrankung und sympathischer Ophthalmie
Prednison H02AB07 Prednison 5/10/20/50 mg GALEN® Tabletten)	Augenkrankheiten (DS: b bis a): – Bei Systemerkrankungen mit Augenbeteiligung und bei immunologischen Prozessen in der Orbita und im Auge: Optikusneuropathie (z.B. Riesenzellerteriitis, anteriore ischämische Optikusneuropathie (AION), traumatische Optikusneuropathie), Morbus Behçet, Sarkoidose, endokrine Orbitopathie, Pseudotumor der Orbita, Transplantatabstoßung und bei bestimmten Uveitiden wie Harada-Erkrankung und sympathischer Ophthalmie.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-338 (Teprotumumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 10. Januar 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien.....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	10
Referenzen	13
Anhang	14

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DON	Dysthyroid opticus neuropathy
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GO	Graves orbitopathy
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *endokrine Orbitopathie* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 08.12.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 368 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurde insgesamt eine Referenz eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten CR im AWG identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten SR im AWG identifiziert.

3.3 Leitlinien

Bartalena L et al., 2021 [1].

EUGOGO

The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy

Zielsetzung/Fragestellung

After the publication of the 2016 European Thyroid Association (ETA)/European Group on GO (EUGOGO) guidelines for the management of GO (8), several relevant studies have been published, particularly randomized clinical trials (RCTs) of newer biological agents for the treatment of moderate-to-severe and active GO (1, 9, 10, 11, 12). This prompted the EUGOGO Executive Committee to appoint an ad hoc task force committed to updating the guidelines, focusing on the medical management of GO.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: k.A.;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: siehe unten;
- Alle Mitglieder begutachteten und bestätigten die finale Version. Zu einem formalen Konsensusprozess sowie externem Begutachtungsverfahren werden keine Angaben gemacht;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: unklar.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed search strategies, with particular regard to papers published after the publication of the previous EUGOGO consensus statement (2008-2015)
- In addition, the list of references of relevant citations and chapters of major textbooks were evaluated for any additional appropriate citation.

LoE / GoR

- was used to make recommendations and express the quality of the evidence (13). The

- The task force used the following coding system (a) indicates a strong recommendation and is associated with the phrase 'we recommend', and (b) denotes a weak recommendation and is associated with the phrase 'we suggest'. Evidence grading: ØØØØ denotes very-low quality evidence; ØØØØ, low quality; ØØØØ, moderate quality; ØØØØ, high quality. The draft was

Sonstige methodische Hinweise

-

Empfehlungen

Zur Erst- und Zweitlinienbehandlung siehe auch Anhang Abbildung 1 und Abbildung 2.

Number		Recommendations	Strength of recommendation and level of evidence
11	Cumulative and single dose of i.v. glucocorticoids	An intermediate dose of i.v. glucocorticoids, that is, a starting dose of 0.5 g i.v. methylprednisolone once weekly for 6 weeks, followed by 0.25 g once weekly for 6 weeks, cumulative dose 4.5 g, should be used in most cases of moderate-to-severe and active GO.	1, ØØØØ
12	Cumulative and single dose of i.v. glucocorticoids	High-dose regimen, that is, a starting dose of 0.75 g i.v. methylprednisolone once weekly for 6 weeks, followed by 0.5 g once weekly for 6 weeks, cumulative dose 7.5 g, should be reserved for the more severe cases (constant/inconstant diplopia, severe proptosis, severe soft-tissue pathology or involvement) within the moderate-to-severe and active GO spectrum	1, ØØØØ
15	Mycophenolate	Mycophenolate has a positive efficacy/safety profile in patients with moderate-to-severe and active GO, both as monotherapy and in combination with i.v. glucocorticoids	1, ØØØØ
16	Orbital radiotherapy	Orbital radiotherapy is considered an effective second-line treatment for moderate-to-severe and active GO, in combination with glucocorticoids, particularly in the presence of diplopia and/or restriction of extraocular motility	1, ØØØØ
17	Cyclosporine	The combination of cyclosporine and oral glucocorticoids is a valid second-line treatment for moderate-to-severe and active GO	1, ØØØØ
20	Rituximab	Rituximab can be considered a second-line treatment for patients with moderate-to-severe and active GO of recent onset (<12 months) if refractory to i.v. glucocorticoids, as long as dysthyroid optic neuropathy (DON) is excluded. We strongly recommend that such treatment be applied in experienced centers only that manage potentially serious adverse events	1, ØØØØ
21	Tocilizumab	Tocilizumab may be given consideration as a second-line treatment for moderate-to-severe and active glucocorticoid-resistant GO	1, ØØØØ
22	First-line treatment for moderate-to-severe and active GO	Intravenous methylprednisolone in combination with oral mycophenolate sodium (or mofetil) represents the first-line treatment for moderate-to-severe and active GO	1, ØØØØ
23	First-line treatment for moderate-to-severe and active GO	In the more severe forms of moderate-to-severe and active GO, including constant/inconstant diplopia, severe inflammatory signs and exophthalmos > 25 mm, i.v. methyl-prednisolone at the highest cumulative dose (7.5 g per cycle) as monotherapy represents an additional valid first-line treatment	1, ØØØØ
24	Second-line treatments for moderate-to-severe and active GO	If response to primary treatment is poor and GO is still moderate-to-severe and active, subsequent to careful ophthalmic and biochemical (liver enzymes) evaluation, the following second-line treatments should be considered: • Second course of i.v. methylprednisolone monotherapy, starting with high single doses (0.75 g) and a maximal cumulative dose of 8 g per cycle • Oral prednisone/prednisolone combined with either cyclosporine or azathioprine • Orbital radiotherapy combined with oral or i.v. glucocorticoids • Teprotumumab • Rituximab • Tocilizumab	1, ØØØØ
25	Combination of orbital radiotherapy and i.v. glucocorticoids	Based on expert opinion only (as randomized trials are not available), the task force suggests combination of orbital radiotherapy and i.v. methylprednisolone as a potential second-line treatment for moderate-to-severe and active GO	2, ØØØØ

30	Thyroid treatment in patients with GO	Moderate-to-severe, longstanding and inactive GO: as for mild and inactive GO, but consideration should be given to prednisone/ prednisolone prophylaxis if RAI treatment is selected and risk factors (smoking, high TSHR-Ab) are present	1, 0000
31	Thyroid treatment in patients with GO	Moderate-to-severe and active GO: hyperthyroidism should be treated with ATDs until treatment of GO is completed	1, 0000

First-line treatments (Zur Erstlinienbehandlung siehe auch Anhang Abbildung 1.)

As demonstrated by two large RCTs (107, 108) including more than 300 patients with moderate-to-severe and active GO and involving mycophenolate and glucocorticoids, this combination therapy shows a beneficial efficacy/safety profile (110) with a statistically significant and clinically relevant higher benefit than i.v. glucocorticoid monotherapy. Hence, and as shown in Fig. 2, the combination of i.v. methylprednisolone (moderate cumulative dose of 4.5 g over 12 weeks) + mycophenolate sodium 0.72 g per day for 24 weeks is recommended as first-line treatment for most patients with moderate-to-severe and active GO. If the enteric-coated mycophenolate sodium is not available, mycophenolate mofetil is administered (1 g of mofetil is equivalent to 0.72 g of the sodium formulation). In the most severe forms (including constant/ inconstant diplopia, severe soft-tissue signs) within the spectrum of moderate-to-severe and active GO, a higher cumulative dose of i.v. methylprednisolone (7.5 g) as monotherapy is also recommended as an alternative firstline approach. RCTs comparing the higher dose (7.5 g) in combination with mycophenolate to i.v. glucocorticoid monotherapy are not available.

Second-line treatments (Zur Zweitlinienbehandlung siehe auch Anhang Abbildung 2.)

As already recommended in the 2016 ETA/EUGOGO guidelines (8) and subsequent to a careful ophthalmic and biochemical (liver enzymes) evaluation, after 3–4 weeks, a second course of i.v. methylprednisolone monotherapy administering the higher cumulative dose of 7.5 g and starting with single doses of 0.75 g for 6 weeks is a further acknowledged and valid second-line therapy. Of note, a cumulative dose of 8 g i.v. methylprednisolone per cycle is allowed. Alternatively, the combination of oral prednisone/ prednisolone and cyclosporine is recommended, as two RCTs demonstrated the benefits of this combination (8, 129, 130). In addition, azathioprine can be used together with oral glucocorticoids because of its steroid-sparing action in one RCT (Fig. 3).

The largest clinical experience as of today for an alternative evidence-based therapy is with the combination of oral prednisone/prednisolone and orbital radiotherapy (118, 119). However, in view of the evidence that i.v. glucocorticoids are more effective and better tolerated than oral glucocorticoids (1) and that i.v. glucocorticoids combined with orbital radiotherapy are more effective than oral glucocorticoids combined with orbital radiotherapy (83), we suggest that orbital radiotherapy combined with i.v. glucocorticoids can be considered a second-line therapy (expert opinion), particularly in patients with eye muscle dysfunction, although a prospective RCT directly comparing i.v. glucocorticoid monotherapy vs i.v. glucocorticoids combined with orbital radiotherapy is not available and an evidence-based recommendation for a single glucocorticoid dosage is missing.

Rituximab can be recommended as second-line treatment at the dosage reported in one RCT (one 500 mg shot) (145) or at lower dose (one 100 mg shot) (145), however not in patients with a potential risk for DON (144, 145). Rituximab is the only drug with a head-to-head comparison of i.v. glucocorticoids (145). Tocilizumab may also be considered in glucocorticoid-resistant patients, though robust data concerning efficacy and safety are still missing. Finally, Teprotumumab, as a promising and effective drug for GO (136, 137), is currently available in the US only. Subsequent to its clearance by the European Medicine Agency, publication of long-term efficacy and safety data, information on need for post-teprotumumab rehabilitative surgery, and, optimally, subsequent to head- to-head comparison with i.v. glucocorticoids within a future RCT, teprotumumab will likely play a

relevant role in the management of patients with moderate-to severe and active GO provided it is available and affordable to each patient (Recommendations #22–25).

Overall and based on the features of GO that they are most likely to be effective for i.v. glucocorticoids, mycophenolate, tocilizumab, rituximab, and cyclosporine substantially decreased inflammatory ophthalmic signs while orbital radiotherapy (preferably in combination with glucocorticoids) significantly improved eye muscle motility and/or diplopia. In comparison, teprotumumab showed the strongest effect on exophthalmos.

Orbital/ophthalmic surgery in the treatment of GO

In the active phase of GO, decompression surgery is indicated in patients with severe exposure keratopathy and, as second-line treatment, in patients with DON not responding to i.v. glucocorticoids. Local treatment (tarsorrhaphies, corneal patches, or gluing) can be used in the same phase as temporary measures to shield the cornea for superficial damages or to correct extreme corneal thinning, thus decreasing risks of spontaneous eyeball perforation or perforation in the course of subsequent decompression surgery. In the post-inflammatory, inactive phase, residual disfigurements (exophthalmos, lid retractions, eyelid, and periorbital puffiness, strabismus, and correlated symptoms such eye grittiness, retro/ peri-ocular tension, and diplopia) can be treated by a combination of decompression, ophthalmic plastic, and strabismus surgery (166).

Referenzen aus Leitlinien

1 Kahaly GJ. Management of Graves thyroidal and extrathyroidal disease: an update. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2020 105 3704–3720. (<https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa646>)

8 Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, Perros P, Salvi M, Wiersinga WM & European Group on Graves. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *European Thyroid Journal* 2016 5 9–26. (<https://doi.org/10.1159/000443828>)

107 Ye X, Bo X, Hu X, Cui H, Lu B, Shao J & Wang J. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with active moderate-to-severe Graves' orbitopathy. *Clinical Endocrinology* 2017 86 247–255. (<https://doi.org/10.1111/cen.13170>)

108 Kahaly GJ, Riedl M, König J, Pitz S, Ponto K, Diana T, Kampmann E, Kolbe E, Eckstein A, Moeller LC et al. Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): a randomised, observer-masked, multicentre trial. *Lancet: Diabetes and Endocrinology* 2018 6 287–298. ([https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30020-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30020-2))

110 Lee ACH, Riedl M, Frommer L, Diana T & Kahaly GJ. Systemic safety analysis of mycophenolate in Graves' orbitopathy. *Journal of Endocrinological Investigation* 2020 43 767–777. (<https://doi.org/10.1007/s40618-019-01161-z>)

118 Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Bruno-Bossio G, Lepri A & Pinchera A. Orbital radiotherapy combined with high dose systemic glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy is more effective than radiotherapy alone: results of a prospective randomized study. *Journal of Endocrinological Investigation* 1991 14 853–860. (<https://doi.org/10.1007/BF03347943>)

119 Bartalena L, Marcocci C, Chiovato L, Laddaga M, Lepri G, Andreani D, Cavallacci G, Baschieri L & Pinchera A. Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1983 56 1139–1144. (<https://doi.org/10.1210/jcem-56-6-1139>)

129 Kahaly G, Schrezenmeier J, Krause U, Schweikert B, Meuer S, Müller W, Dennebaum R & Beyer J. Cyclosporin and prednisone v. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. *European Journal of Clinical Investigation* 1986 16 415–422. (<https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1986.tb01016.x>)

130 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. *New England Journal of Medicine* 1989 321 1353–1359. (<https://doi.org/10.1056/NEJM198911163212002>)

136 Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, Fleming JC, Dailey RA, Tang RA, Harris GJ, Antonelli A, Salvi M, Goldberg RA et al. Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. *New England Journal of Medicine* 2017 376 1748–1761. (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614949>)

137 Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EH, Perdok R, Fleming JC, Fowler BT, Marcocci C, Marino M et al. Teprotumumab for the treatment of active thyroid eye disease. *New England Journal of Medicine* 2020 382 341–352. (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910434>)

- 144 Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG, Prabin T, Bradley EA & Bahn RS. Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 100 432–441. (<https://doi.org/10.1210/jc.2014-2572>)
- 145 Salvi M, Vannucchi G, Curro N, Campi I, Covelli D, Dazzi D, Simonetta S, Guastella C, Pignataro L, Avignone S et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 100 422–431. (<https://doi.org/10.1210/jc.2014-3014>)
- 166 Baldeschi L. Rehabilitative surgery. In *Graves' Orbitopathy A Multidisciplinary Approach – Questions and Answers*, 3rd ed. Eds WM Wiersinga & GJ Kahaly. Basel, Switzerland: Karger, 2017.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 12 of 12, December 2023) am 08.12.2023

#	Suchfrage
1	[mh Exophthalmos]
2	(ophthalmopath* OR (Eye NEXT Disease*) OR Orbitopath*):ti,ab,kw
3	(Endocrin* OR graves* OR basedow* OR congestive OR Dysthyroid* OR edema* OR oedema* OR thyroid* OR Myopathic OR Infiltrative OR Hyperthyroid* OR Hyper NEXT thyroid*):ti,ab,kw
4	#2 AND #3
5	(Exophthalm* OR Proptosis):ti,ab,kw
6	((Graves* OR basedow*) NEAR/3 disease*):ti,ab,kw
7	#1 OR #4 OR #5 OR #6
8	#7 with Cochrane Library publication date Between Dec 2018 and Dec 2023, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 08.12.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	Exophthalmos[mh]
2	(ophthalmopath*[tiab] OR Eye Disease*[tiab] OR Orbitopath*)
3	(Endocrin*[tiab] OR graves*[tiab] OR basedow*[tiab] OR congestive[tiab] OR Dysthyroid*[tiab] OR edema*[tiab] OR oedema*[tiab] OR thyroid*[tiab] OR Myopathic[tiab] OR Infiltrative[tiab] OR Hyperthyroid*[tiab] OR Hyperthyroid*[tiab])
4	#2 AND #3
5	Exophthalm*[tiab] OR Proptosis[tiab]
6	(Graves*[tiab] OR basedow*[tiab]) AND disease*[tiab]
7	#1 OR #4 OR #5 OR #6
8	(#7) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND

#	Suchfrage
	(review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data syntheses*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR syntheses*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
9	(#8) AND ("2018/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 08.12.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	Exophthalmos[mh]
2	(ophthalmopath*[tiab] OR Eye Disease*[tiab] OR Orbitopath*)
3	(Endocrin*[tiab] OR graves*[tiab] OR basedow*[tiab] OR congestive[tiab] OR Dysthyroid*[tiab] OR edema*[tiab] OR oedema*[tiab] OR thyroid*[tiab] OR Myopathic[tiab] OR Infiltrative[tiab] OR Hyperthyroid*[tiab] OR Hyperthyroid*[tiab])
4	#2 AND #3
5	Exophthalm*[tiab] OR Proptosis[tiab]
6	(Graves*[tiab] OR basedow*[tiab]) AND disease*[tiab]
7	#1 OR #4 OR #5 OR #6
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
9	(#8) AND ("2018/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 08.12.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, et al.** The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. Eur J Endocrinol 2021;185(4):G43-G67.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Anhang

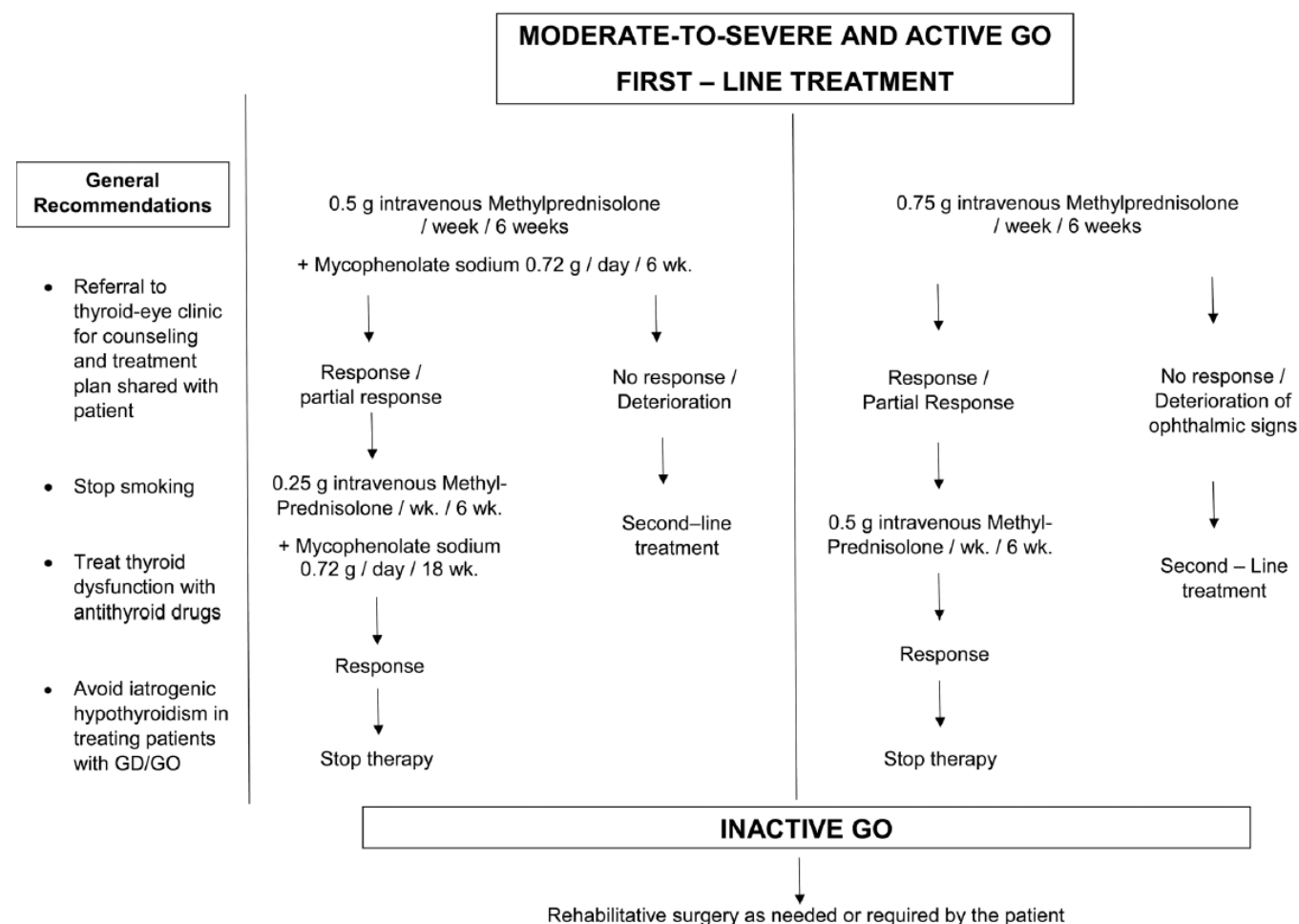


Abbildung 1: Algorithm for the first-line management of moderate-to-severe and active Graves' orbitopathy

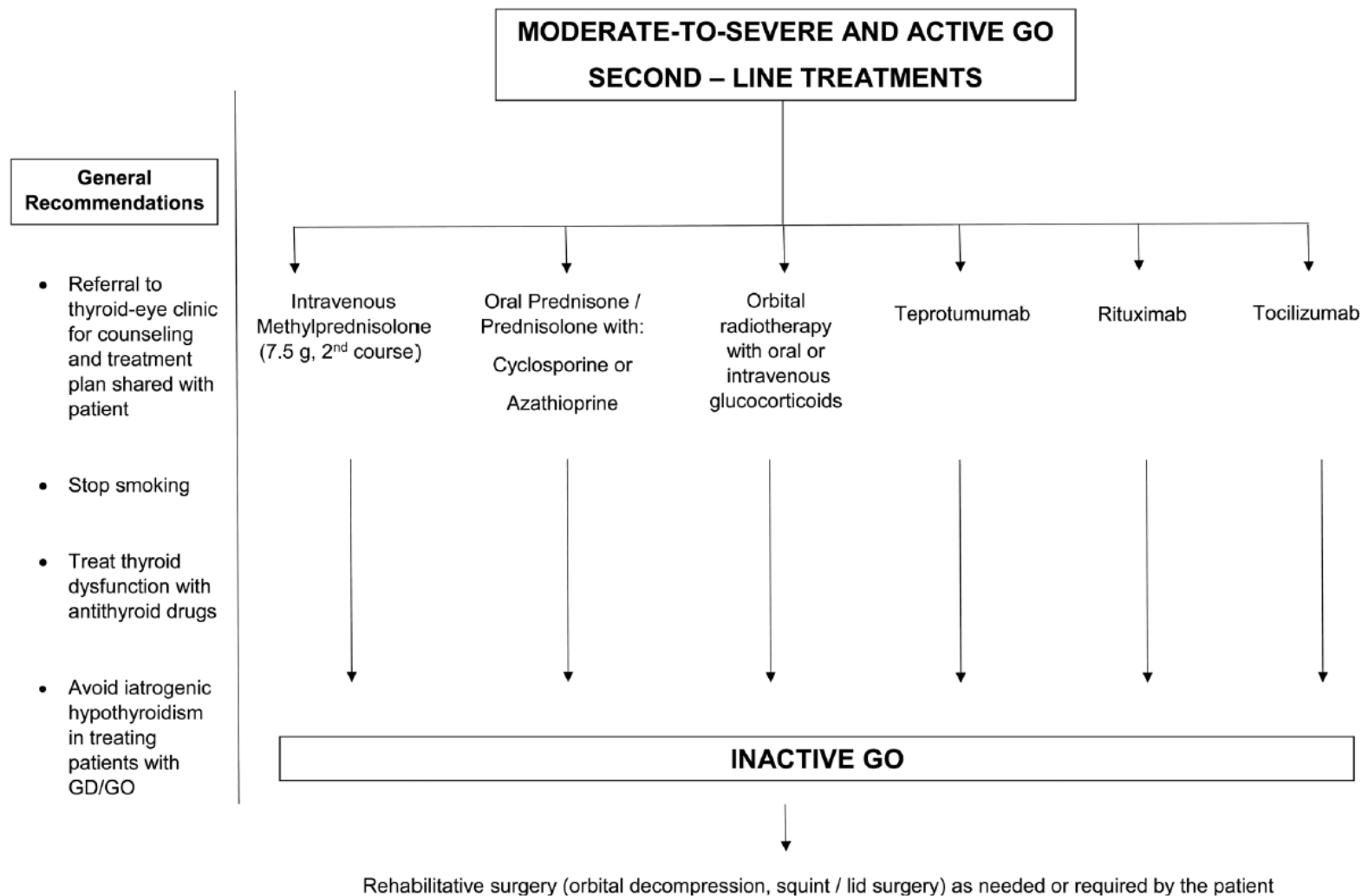


Abbildung 2: Algorithm for the second-line management of moderate-to-severe and active Graves' orbitopathy

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-338

Verfasser	
Name der Institution	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie
Datum der Erstellung	13. Dezember 2023

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation	
wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie. Kriterien für die Behandlungsentscheidungen sind Aktivität und Schweregrad der endokrinen Orbitopathie. Hinsichtlich der Aktivität wird das aktive und das inaktive Krankheitsstadium unterschieden meist mittels des klinischen Aktivitätscores: CAS ≥ 3 = aktives Krankheitsstadium. Hinsichtlich des Schweregrades wird eine milde von der moderat schweren und der schweren Visus bedrohenden endokrinen Orbitopathie unterschieden.	
Clinical activity Score (CAS)	Nein/ja
Subjektive Aktivitätszeichen	
Schmerzen oder Druckgefühl hinter dem Augapfel während der letzten 4 Wo	0/1
Schmerzen bei Auf-, Ab, oder Seitenblick während der letzten 4 Wochen	0/1
Objektive Entzündungszeichen	
Rötung der Augenlider	0/1
Schwellung der Augenlider	0/1
Diffuse Rötung der Konjunktiva in mindestens einem Quadranten	0/1
Chemosis	0/1
Karunkelschwellung	0/1
Zeichen der Progredienz	
Zunahme der Protrusio > 2 mm während der letzten 1-3 Monate	0/1
Verminderung der Augenbeweglichkeit in beliebiger Richtung $> 8^\circ$ während der letzten 1-3 Monate	0/1
Visusminderung um > 1 Linie während d. letzten 1 – 3 Monate	0/1
Gesamtscore	Maximal 10

Schweregrad	Klinischer Befund
--------------------	--------------------------

Milde EO	Lidretraktion bis 2mm, milde entzündliche Weichteilsymptome, keine oder nur sehr geringe Augenbewegungsstörung (Reduktion der monokularen Exkursionen maximal 8°), Exophthalmus < 3mm Leistungsfähigkeit und Wohlbefinden meist gut
Moderat schwere EO	Lidretraktion >2 mm, moderate bis schwere entzündliche Weichteilsymptomatik, Exophthalmus > 3 mm, Reduktion der monokularen Exkursionen >8°, Leistungsfähigkeit und Wohlbefinden signifikant reduziert
Visus bedrohende EO	Optikuskompression und/oder schwerer Expositionskeratopathie.

Tabelle2: Einteilung der EO nach Schweregrad [2]

Fragen zur Vergleichstherapie

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Die Behandlungsstandards für die mittelschwerer bis schwere endokrine Orbitopathie unterscheiden sich in den USA und in Europa, da der IGF1 Rezeptorblocker Teprotumumab in Europa noch nicht zugelassen ist[3, 4].

Es gibt eine „clinical practice guidelines“ zur Therapie der endokrinen Orbitopathie von 2021 der EUGOGO (European Group on Graves' Orbitopathy - ein Expertengremium von Augenärzten und Endokrinologen deren Hauptforschungsgebiet die Endokrine Orbitopathie ist). Die Abbildung 1 zeigt die Behandlungsübersicht, modifiziert dargestellt nach den Empfehlungen der „clinical practice guidelines“[4].

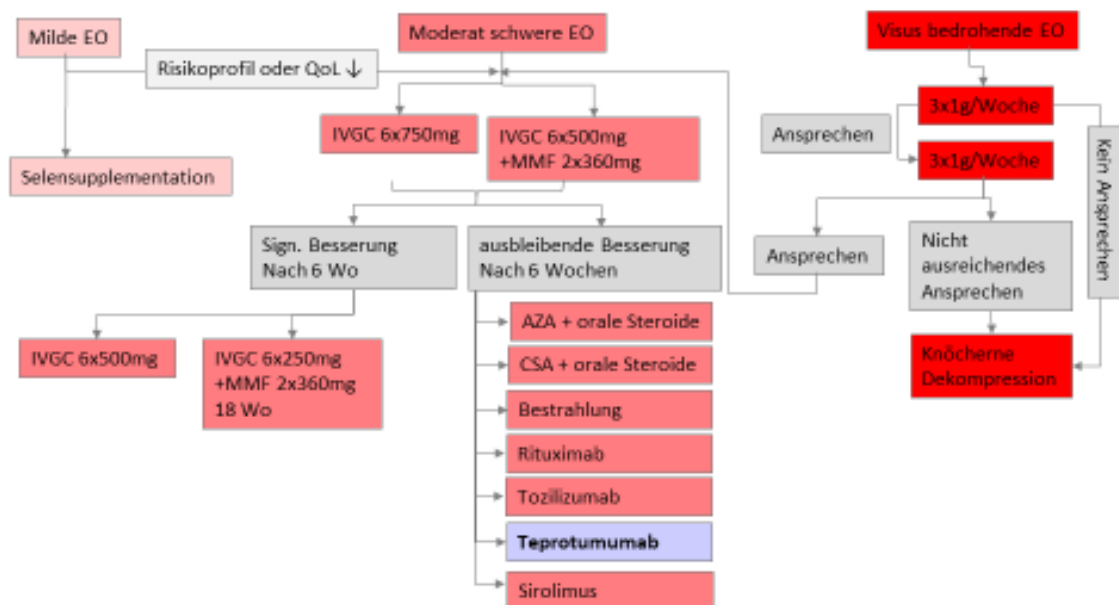


Abbildung 1: Managementschema entsprechend den „clinical practice guidelines“ der EUGOGO 2021.

Für die moderat schwere aktive Endokrine Orbitopathie wird als First line Behandlung entweder eine intravenöse Steroidstoßtherapie (6x750mg und 6x500mg) jeweils einmal pro Woche über 12 Wochen empfohlen oder alternativ eine kombinierte intravenöse Steroidtherapie (6x500mg und 6x250mg) in Kombination mit Mucophenolat natrium/Mucophenolat Mofetil 2 × 360 mg über 24 Wochen. Nach sechs Wochen dieser Behandlung wird eine Evaluation empfohlen und falls kein ausreichendes

Therapieansprechen eintritt, wird der Einsatz von sogenannten second line Therapien empfohlen. Als Eskalationstherapie hat man die Wahl zwischen DMARDS (Azathioprin [5] oder Cyclosporin[6]), Biologika (Rituximab [7], Tocilizumab [8]) und v.a. bei Augenbewegungsstörungen einer zusätzlichen Bestrahlung [9]. Bezüglich der Besserung der Augenbeweglichkeit schneidet eine kombinierte Therapie aus intravenösen Steroiden und Bestrahlung signifikant besser ab als jede Therapie für sich allein. Der Einsatz der Bestrahlungstherapie scheint auch einen günstigen Effekt hinsichtlich der Vermeidung des Übergangs in ein Visus bedrohendes Stadium der endokrinen Orbitopathie zu haben [10].

Als weitere second line Therapie wird auch der Einsatz von Teprotumumab empfohlen (aber in Europa bisher nicht zugelassen).

Bei allen diesen Therapien (außer Bestrahlung) handelt es sich um sogenannte immunsuppressive Therapien, deren Hauptwirkung in der Reduktion der Entzündungsaktivität liegt (Reduktion des klinischen Aktivitätsscore CAS). Signifikant weniger effektiv sind diese Medikamente bei der Exophthalmus-Reduktion und hinsichtlich der Besserung der Augenbeweglichkeit (siehe heat map).

Allen Therapien, die bisher in Europa verfügbar sind, ist gemeinsam, dass sie nur einen geringen Effekt auf alle proliferativen Manifestationen der endokrinen Orbitopathie (Exophthalmus, Myopathie) haben. Dies ist dagegen der Hauptwirkeffekt einer Blockade des IGF1R. Abbildung zwei zeigt eine heat map der Behandlungseffekte.

Drug	CAS	Proptosis ↓ 2mm	Diplopia ↓ 1 class	Disease relapse (weeks)
IVGC (Zang 2011 JCEM, Salvi 2015 JCEM, Kahaly 2018 Lancet, Campi, 2021 Frontiers Endo)	45-83%	0-46%	0-60%	21-40% (after 12 weeks)
MMF Kahaly 2018 Lancet	80%	n.n.	n.n	8% week 12 11% week 24
RTX Salvi 2015 JCEM	100%	30%	20%	0% week 40
RTX Stan 2015 JCEM	31%	No change	No change	0% week 40
TCZ Peres-Moreiras AJO 2018	93%	27%	7%	No data
IVGC + Bestrahlung	76,4%	13%	71% 26%	CAS 1,4%, Proptosis 6% Motility 21%, Diplopia 21%
TEP Douglas 2020 NEJM	59%	83%	68%	29% week 51
Sirulimus Lanzillo 2022 J Endo Invest	86%	80	63%	No data

Abbildung 2: Behandlungseffekte der in der „clinical practice guidelines“ zur Therapie der mittelschweren bis schweren endokriner Orbitopathie empfohlenen Maßnahmen [7, 8, 11-17]

Aufgrund der unterschiedlichen Therapieansätze Immunsuppression (Hemmung von Entzündungszellen bzw. Neutralisation von Entzündungsmediatoren) und der IGF1 Rezeptorblockade (Hemmung eines wichtigen Wachstumsfaktors) lassen sich beide Therapien in ihrer Wirkung nicht direkt vergleichen, sind eher additiv einsetzbar.

In Deutschland wird im wesentlichen immunsuppressiv mit intravenösen Steroiden gegebenenfalls in Kombination mit einer Bestrahlung bei Motilitätsstörung behandelt. Weit verbreitet ist auch der Einsatz des

Immunsuppressivums Mucophenolat. Wenn diese Therapie nicht ausreichend ist, werden entweder andere Antirheumatika (DMARDS) oder Biologica (Rituximab, Tocilizumab) eingesetzt.

Zusätzlich ist das Management der bekannten Risikofaktoren wichtig: konsequente euthyreote Einstellung der Schilddrüse, Rauchstopp und Überweisung in ein spezialisiertes Zentrum, wenn sich kein ausreichender Behandlungserfolg erzielen lässt. Ältere Patienten >55 Jahre mit Diabetes mellitus sind bei mittlerer bis schwerer Endokriner Orbitopathie besonders gefährdet, eine visusbedrohende Manifestation mit Sehnervenkompression zu entwickeln [18-20]

Bei der schweren Visus bedrohenden Manifestation muss ganz zeitnah gehandelt werden. Zunächst wird eine medikamentöse Dekompression mit hohen Dosen einer intravenösen Steroidtherapie empfohlen mit $3 \times 1 \text{ g}$ innerhalb von einer Woche und bei Therapieansprechen Wiederholung in der zweiten Woche. Falls kein ausreichendes Therapieansprechen eintritt, ist operativ eine knöcherne Dekompression angezeigt [21].

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? Wie unterscheiden sich die Therapieoptionen in der Behandlung eines akuten bzw. chronischen Krankheitsstadiums?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Bei der mittelschweren bis schweren endokrinen Orbitopathie kann man eine Orbitopathie mit und ohne Augenbewegungsstörung unterscheiden.

Wenn keine Augenbewegungsstörung vorliegt, werden die Patienten mit einer immunsuppressiven Therapie behandelt. Liegt eine Augenbewegungsstörung vor, ist eine intravenöse Steroidtherapie in Kombination mit einer Orbitaspitzenbestrahlung angezeigt. Eine Strahlentherapie allein ist signifikant weniger wirksam. In den beiden Zulassungsstudien zu Teprotumumab [16, 22] für die Therapie der mittelschweren bis schweren endokrinen Orbitopathie zeigte sich, im Gegensatz zu den immunsuppressiven Therapien, ein hervorragender Behandlungseffekt auch hinsichtlich der Exophthalmus-Reduktion und partiell auch hinsichtlich der Besserung der Augenbeweglichkeit. Nach Ergebnissen dieser Studien zu urteilen, werden dadurch in Zukunft weniger Korrekturoperation bleibender Schäden bei den Patienten mit schweren Stadien der endokrinen Orbitopathie notwendig sein. Allerdings erleidet auch ein Drittel der mit IGF1R blockierenden Antikörpern behandelten Patienten nach Ende der Therapie eine Rückkehr der Erkrankung [23] mit erneuter Behandlungsindikation. Weiterhin ist diese Therapie mit signifikanten Nebenwirkungen assoziiert hinsichtlich der Muskelfunktion, des Glukosestoffwechsels, der Darmbarriere und des Gehörs [24].

Gegenwärtig wird mit der vornehmlich immunsuppressiven Therapie bei schwerer betroffenen Patienten meist nur ein Stadium der Defektheilung erreicht. Aus diesem Grund sind dann, wenn die Erkrankung mindestens sechs Monate stabil und inaktiv ist (chronisches Stadium), Korrekturoperation angezeigt. Zur Reduktion des Exophthalmus kann eine knöcherne Dekompression oder Fettdekompression erfolgen. Als nächster Schritt folgt die Korrektur von Fehlstellungen der Augen zur Korrektur von Doppelbildwahrnehmung oder störender Kopfzwangshaltung. Als letzter und dritter Schritt können Korrekturen der Lidstellung erfolgen [25].

Referenzliste:

1. Mourits, M.P., et al., *Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach*. Br J Ophthalmol, 1989. **73**(8): p. 639-44.

2. European Group on Graves, O., et al., *Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers*. Eur J Endocrinol, 2006. **155**(3): p. 387-9.
3. Burch, H.B., et al., *Management of Thyroid Eye Disease: A Consensus Statement by the American Thyroid Association and the European Thyroid Association*. Thyroid, 2022. **32**(12): p. 1439-1470.
4. Bartalena, L., et al., *The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy*. Eur J Endocrinol, 2021. **185**(4): p. G43-G67.
5. Rajendram, R., et al., *Combined immunosuppression and radiotherapy in thyroid eye disease (CIRTED): a multicentre, 2 x 2 factorial, double-blind, randomised controlled trial*. Lancet Diabetes Endocrinol, 2018. **6**(4): p. 299-309.
6. Kahaly, G., et al., *Ciclosporin and prednisone v. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study*. Eur J Clin Invest, 1986. **16**(5): p. 415-22.
7. Salvi, M., et al., *Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study*. J Clin Endocrinol Metab, 2015. **100**(2): p. 422-31.
8. Perez-Moreiras, J.V., et al., *Steroid-Resistant Graves' Orbitopathy Treated with Tocilizumab in Real-World Clinical Practice: A 9-Year Single-Center Experience*. J Clin Med, 2021. **10**(4).
9. Oeverhaus, M., et al., *Combination Therapy of Intravenous Steroids and Orbital Irradiation is More Effective Than Intravenous Steroids Alone in Patients with Graves' Orbitopathy*. Horm Metab Res, 2017. **49**(10): p. 739-747.
10. Shams, P.N., et al., *Reduced risk of compressive optic neuropathy using orbital radiotherapy in patients with active thyroid eye disease*. Am J Ophthalmol, 2014. **157**(6): p. 1299-305.
11. Campi, I., et al., *Therapy With Different Dose Regimens of Rituximab in Patients With Active Moderate-To-Severe Graves' Orbitopathy*. Front Endocrinol (Lausanne), 2021. **12**: p. 790246.
12. Zang, S., K.A. Ponto, and G.J. Kahaly, *Clinical review: Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(2): p. 320-32.
13. Kahaly, G.J., et al., *Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): a randomised, observer-masked, multicentre trial*. Lancet Diabetes Endocrinol, 2018. **6**(4): p. 287-298.
14. Stan, M.N., et al., *Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy*. J Clin Endocrinol Metab, 2015. **100**(2): p. 432-41.
15. Perez-Moreiras, J.V., et al., *Efficacy of Tocilizumab in Patients With Moderate-to-Severe Corticosteroid-Resistant Graves Orbitopathy: A Randomized Clinical Trial*. Am J Ophthalmol, 2018. **195**: p. 181-190.
16. Douglas, R.S., et al., *Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease*. N Engl J Med, 2020. **382**(4): p. 341-352.
17. Lanzolla, G., et al., *Sirolimus as a second-line treatment for Graves' orbitopathy*. J Endocrinol Invest, 2022. **45**(11): p. 2171-2180.
18. Oeverhaus, M., et al., *Influence of biological sex, age and smoking on Graves' orbitopathy - a ten-year tertiary referral center analysis*. Front Endocrinol (Lausanne), 2023. **14**: p. 1160172.
19. Kemchoknatee, P., et al., *Predictive factors of development of dysthyroid optic neuropathy among individuals with thyroid-eye disease*. Eur J Ophthalmol, 2023: p. 11206721231199868.
20. Bartalena, L., et al., *Epidemiology, Natural History, Risk Factors, and Prevention of Graves' Orbitopathy*. Front Endocrinol (Lausanne), 2020. **11**: p. 615993.
21. Curro, N., et al., *Clinical and Visual Outcomes of Dysthyroid Optic Neuropathy After Surgical Orbital Decompression*. Thyroid, 2023. **33**(6): p. 743-751.
22. Smith, T.J., et al., *Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy*. N Engl J Med, 2017. **376**(18): p. 1748-1761.

23. Douglas, R.S., et al., *Teprotumumab Efficacy, Safety, and Durability in Longer-Duration Thyroid Eye Disease and Re-treatment: OPTIC-X Study*. Ophthalmology, 2022. **129**(4): p.438-449.
24. Shah, S.A., et al., *Teprotumumab-Related Adverse Events in Thyroid Eye Disease: A Multi-Center Study*. Ophthalmology, 2023.
25. Eckstein, A., M. Schittkowski, and J. Esser, *Surgical treatment of Graves' ophthalmopathy*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2012. **26**(3): p. 339-58.