

# Tratamiento de la oftalmopatía distiroidea con lanreótido

ENCARNACIÓN MENGUAL VERDÚ, FERNANDO AGUIRRE BALSALOBRE,  
JOSÉ RAMÓN HUESO ABANCÉNS, OCTAVIO CABALLERO CARPENA

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Revisar los tratamientos con análogos de la somatostatina en el tratamiento de la patología ocular por hipertiroidismo. Presentar datos de la evolución de 20 pacientes tratados con lanreótido.

**MÉTODOS:** Revisión de 20 casos de pacientes con oftalmopatía tiroidea tratados con lanreótido en el Hospital Universitario de San Juan entre octubre de 2004 y marzo de 2008.

**RESULTADOS:** De los 20 pacientes tratados con lanreótido, 17 experimentaron mejoría clínica. Uno o dos ciclos de tratamiento con 8 inyecciones quincenales de 60 mg son suficientes para conseguirla en la mayoría de los casos. Dicha mejoría se mantuvo durante el período de seguimiento (hasta 16 meses). Sólo se produjeron reacciones adversas leves y transitorias en tres pacientes. El coste estimado por paciente es de 8.238 euros.

**CONCLUSIONES:** Lanreótido parece efectivo y seguro, pero serían necesarios estudios prospectivos, comparativos y farmacoeconómicos para obtener datos más concluyentes.

**PALABRAS CLAVE:** enfermedad de Graves-Basedow, exoftalmos, hipertiroidismo, lanreótido, octreoscan, somatulina.

## Lanreotide in the treatment of thyroid orbitopathy

### ABSTRACT

**PURPOSE:** The innovative therapy using somatostatine analogues (SSA) and radioactive methods of screening in patients suffering from ocular pathology subsequent to hyperthyroidism are reviewed. Data from the follow up of sixteen patients treated with lanreotide are presented.

**METHODS:** Clinical records of seventeen patients with thyroid ophthalmopathy treated with lanreotide at the San Juan University Hospital between October 2004 and March 2008 were reviewed.

**RESULTS:** Fourteen out of 17 patients treated with lanreotide improved clinically. Only one or two cycles of 6 IM lanreotide 60 mg injections were enough to achieve this improvement in most of the patients. No recurrence has been reported during the follow-up period (up to 16 months). Only mild and transitory adverse events were reported in 3 subjects. The treatment cost by patient is about 8.238 euros.

**CONCLUSIONS:** The treatment with lanreotide seems to be effective and safe although prospective studies, including clinical trials would be necessary to obtain more conclusive data.

**KEYWORDS:** Graves-Basedow disease, exophthalmopathy, hyperthyroidism, lanreotide, octreoscan, somatulina.

La oftalmopatía tiroidea es un trastorno que afecta a los tejidos blandos y a los músculos extraoculares de las órbitas oculares, y se da principalmente en pacientes afectados de síndrome de Graves, una de las causas más frecuentes de hipertiroidismo.

La función tiroidea se encuentra regulada por el hipotálamo y la hipófisis mediante la secreción de TRH y TSH (tirotrópina), respectivamente. La TSH actúa sobre el tiroides estimulando la síntesis y liberación de hormonas tiroideas  $T_3$  y  $T_4$ . También hay un mecanismo de autorregulación en función del contenido glandular de yodo orgánico y un mecanismo de control periférico mediante la conversión de la

tiroxina ( $T_4$ ) a triyodotironina ( $T_3$ ) o viceversa.

El hipertiroidismo se caracteriza por la presencia de niveles plasmáticos elevados de hormonas tiroideas. Los síntomas y signos clínicos que se presentan se deben a una exageración de las acciones fisiológicas de las hormonas tiroideas, produciéndose una aceleración general del metabolismo (hiperactividad, irritabilidad, intolerancia al calor, aumento de la sudoración, palpitaciones y pérdida de peso con aumento del apetito).

La causa más frecuente de hipertiroidismo es la enfermedad de Graves-Basedow. Se trata de una enfermedad autoinmune que puede llevar asociadas otras enfermedades como diabetes, celiaquía, vitiligo o anemia perniciosa.

Recibido:  
12 agosto 2009  
Aceptado:  
30 agosto 09

Autor responsable  
Dra. Encarnación  
Mengual Verdú  
Sección Oftalmología  
Hospital Universitario  
San Juan de Alicante  
Carretera Alicante,  
Valencia s/n.  
03550 Sant Joan d'Alacant  
mengual\_encver@gva.es

Los pacientes con esta enfermedad presentan bocio difuso y anticuerpos estimulantes del tiroides (TSHAc o TSAb) circulantes. Estos anticuerpos son los que se unen a los receptores de TSH en las células foliculares del tiroides y estimulan la producción excesiva de hormonas tiroideas.

Al tratarse de una enfermedad autoinmune hay activación de linfocitos T que, además de reconocer antígenos de la célula folicular tiroidea, también se unen a antígenos similares del tejido orbitario. Estos linfocitos T orbitarios activados liberan una serie de citoquinas que provocan los fenómenos inflamatorios y edema mucinoso en el ámbito de la órbita. La evolución de este proceso origina proptosis, exoftalmos, alteración de la motilidad, fibrosis, congestión venosa, compresión en el ápex e incluso neuropatía.

Para valorar la gravedad de la orbitopatía y clasificarla se pueden utilizar varios métodos. La clasificación NOSPECS fue propuesta por la Asociación Americana del Tiroides y ahora es poco utilizada. Otros autores propusieron más tarde el CAS (Clinical Activity Score)<sup>3</sup> que clasifica la enfermedad en términos de su espectro de presentación clínica. Otras clasificaciones son el STI (Soft Tissue Inflammation) y el OI (Ophthalmopathy Index)<sup>4</sup>.

Los linfocitos activados, infiltrados en el tejido orbital, presentan en su membrana receptores de somatostatina  $sstr^5$  y son la diana farmacológica de los análogos de la somatostatina, como veremos más adelante.

Esta orbitopatía afecta mayormente a mujeres y está negativamente influenciada por factores como el tabaquismo y la edad. El tabaquismo también actúa disminuyendo la efectividad del tratamiento<sup>6</sup>.

Se discute si existe un antígeno común orbital y tiroideo y la tendencia es aceptar que se trata de un proceso independiente pero superpuesto con la enfermedad de Graves. Esto implica que un satisfactorio control metabólico del hipertiroidismo no se relaciona con la mejoría de la enfermedad orbitaria y explica los casos de orbitopatía en enfermos eutiroideos o con tiroiditis.

El tratamiento de la orbitopatía tiroidea dependerá del grado de afectación y del compromiso visual del paciente. Si la orbitopatía es activa (está en fase inflamatoria) se debe iniciar un tratamiento antiinflamatorio con esteroides y/o inmunosupresores. En pacientes con mala respuesta al tratamiento esteroide o en los que se desee evitar el uso de corticoides pueden utilizarse tratamientos alternativos. Se trata de otros tipos de inmunosupresores (ciclosporina, azatioprina, metotrexato o ciclofosfamida), inmunoglobulinas, complementos minerales, antioxidantes, colchicina y los análogos de la somatostatina, que se encuentran en fase de estudio para esta indicación. Los resultados de estos estudios son muy dispares y todavía no hay resultados definitivos, ya que no hay suficientes ensayos ni pacientes en estudio. Algunos concluyen que los análogos de la so-

matostatina no tienen efectos terapéuticos significativos en la orbitopatía tiroidea moderada o severa<sup>7</sup>, otros observan reducciones en el grado de proptosis<sup>8</sup> y otros aseguran que son fármacos efectivos en el tratamiento de la orbitopatía tiroidea<sup>9-10</sup>.

La somatostatina es una hormona que inhibe la secreción de hormona del crecimiento y es segregada por el hipotálamo de forma pulsátil. Sus funciones primarias son la regulación de la secreción de hormonas y como un neurotransmisor cuyas actividades biológicas tienen efectos supresivos sobre el cerebro, hipófisis, intestino, páncreas exocrino y endocrino, glándulas adrenales, tiroides y riñones. Estos efectos biológicos son mediados por unión a receptores específicos de la somatostatina; sus receptores son glucoproteínas de membranas que generalmente se acoplan a proteínas GTP de unión y exhiben alta afinidad por la somatostatina. Se han identificado 5 subtipos de receptores de la somatostatina ( $sstr_1$  a  $sstr_5$ ) con efecto inhibidor de la adenilciclase. Como se ha dicho, la somatostatina presenta funciones inhibitorias, entre ellas la inhibición de la liberación de TSH por reducción de su respuesta a la TRH hipotalámica.

La corta vida media de la somatostatina (1-3 min.) ha estimulado la síntesis de análogos con semivida más prolongada: el octreótido (80-100 min.) y el lanreótido (63-100 min.). Ambos pueden presentarse en forma LAR incorporados a microesferas de un polímero biodegradable. El lanreótido, además, está disponible también en una nueva forma galénica, autogel, cuyo efecto inhibidor dura 4 semanas tras una administración intramuscular (Somatulina Autogel comercializado por Ipsen Pharma, España).

La primera indicación de estos análogos fue el tratamiento de la acromegalia en casos que mantenían niveles altos de hormona del crecimiento, incluso después de someterse a cirugía o radioterapia. Ensayos clínicos comparan la eficacia entre el octreótido LAR y el lanreótido autogel en el tratamiento de la acromegalia, concluyendo que son igualmente eficaces<sup>11</sup>.

Otras indicaciones son el tratamiento de los síntomas clínicos asociados a tumores neuroendocrinos (síndrome carcinoide, lipoma, cáncer de estómago, glucagonoma, insulinooma) y el tratamiento de adenomas hipofisarios productores de tirotropina responsables de hipotiroidismo en los casos donde estén contraindicadas o fracasen la cirugía y la radioterapia. Este fármaco también es capaz de inhibir la secreción de diferentes tumores endocrinos que contienen receptores de somatostatina. Así, inhibe la secreción y puede disminuir el tamaño de diversos tumores hipofisarios (adenomas secretores de TSH) y tumores de estirpe neuroendocrina (como el carcinoma medular de tiroides). Por último, todavía se encuentra en fase de estudio su indicación en pacientes con oftalmopatía tiroidea. Por ello para

su utilización en estos casos es necesaria la autorización de uso compasivo.

El octreoscan o [111In-DTPA-D-Phe1] octreótido es un radiofármaco compuesto por una molécula de octreótido, análogo de la somatostatina, acoplado a DTPA (ácido dietilentriaminopentaacético) y marcado con un isótopo radiactivo, el Indio111.

El octreoscan se utiliza para la detección *in vivo* de receptores de somatostatina (sstr) presentes en la membrana de leucocitos activados, puesto que se une a estos receptores y permite localizar así algunos tumores endocrinos u otras patologías, como la orbitopatía tiroidea.

Aproximadamente unas 24 horas después de la administración intravenosa del radiofármaco se toman imágenes planares y tomográficas mediante SPECT (tomografía computarizada de emisión de fotones) para ver dónde ha habido hipercaptación del mismo.

Esta prueba permite obtener imágenes gammagráficas de diversos tumores que contienen receptoressstr, así como imágenes de la captación orbitaria del octreoscan. En la figura 1 se observa la captación tiroidea de octreoscan en un paciente con enfermedad de Graves.

Otros compuestos relacionados son el Indio-111-pentetreótido y el [111In-DTPA-D-Phe1]RC-160. Estructuralmente se diferencian del octreoscan en que están formados por otros análogos de la somatostatina diferentes. La ventaja del pentetreótido es que puede hacerse la SPECT sólo 4 horas después. En cuanto al RC-160, tiene una mayor radiactividad sanguínea (*background*), pero puede ser útil en la detección de tumores que expresan ciertos subtipos del receptorsstr, que no une el octreótido y sí este análogo<sup>12</sup>.

La gammagrafía orbitocraneal con octreoscan es positiva en los pacientes con enfermedad de Graves, ya que los tejidos orbitales y tiroideos están infiltrados de leucocitos activados con receptoressstr en su membrana. Hay una correlación entre la captación orbital de octreoscan y la puntuación CAS en los pacientes con orbitopatía tiroidea (OT)<sup>13</sup>, es decir con la puntuación de actividad clínica de la enfermedad. Varios estudios sugieren que también hay correlación entre la captación de octreoscan y la respuesta clínica a los diferentes tratamientos de la orbitopatía (corticosteroides<sup>14-15</sup>, análogos de la somatostatina<sup>15-17</sup> o radioterapia<sup>18</sup>, pudiendo ser una ayuda para predecir la eficacia de cada tratamiento en cada paciente.

## Material y métodos

A partir del programa Farmasyst y del registro de solicitudes de tratamientos de uso compasivo que mantiene el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de San Juan, se identificaron 20 pacientes tratados con Somatulina Autogel entre octubre de 2004 y 11 de marzo de 2008 con la intención de realizar un estudio observacional re-

trospectivo. Para la recopilación de la información de cada paciente se diseñaron unas hojas de recogida de datos en las que se registraba toda la información relevante: fecha de las gammagrafías y resultados, dosis administradas de lanreótido y fechas, medida del exoftalmos antes y después del tratamiento, presión intraocular (PIO), agudeza visual o visión central (AV/VC), resultado del octreoscan, mejoría clínica y medicación concomitante.

La variable final elegida para evaluar la eficacia del tratamiento de Somatulina Autogel en la reducción de la exoftalmopatía asociada a hipertiroidismo secundario a la enfermedad de Graves-Basedow fue la mejoría clínica. Mejoría clínica es una variable combinada resultante de la mejora de dos o varias de las siguientes variables intermedias:

- Exoftalmometría (mm)
- PIO (presión intraocular)
- Agudeza visual (AV)
- Negativización de los receptores de somatostatina a nivel orbitario a través de la técnica de cribado OCTREOSCAN.
- Valoración subjetiva del paciente.

Los registros del Servicio de Medicina Nuclear reflejan un total de 38 pacientes a los que se realizó una gammagrafía por oftalmopatía tiroidea; de éstos 20 fueron positivos para receptoressstr orbitarios y se seleccionaron como candidatos a tratamiento con lanreótido tras ser autorizado el uso compasivo. A todos los pacientes se les hizo un estudio gammagráfico tras el tratamiento para valorar la respuesta y conveniencia de continuación.

En todos los casos el tratamiento se realizó con la especialidad Somatulina autogel 60 mg, en administraciones quincenales por vía IM en glúteo, excepto en el comienzo del tratamiento del paciente 14, al que se le administraron las dos primeras dosis mensuales de Somatulina autogel 90 mg. Este paciente recibió trece administraciones seguidas. Los demás recibieron un ciclo de 6 administraciones con un descanso de 1 a 3 meses si era necesario un segundo ciclo.

La ventaja de esta formulación de lanreótido es la posibilidad de administrarlo quincenalmente. En estudios con otros análogos de la somatostatina, como el octreótido, el fármaco tiene que administrarse varias veces al día, aunque la forma LAR del octreótido permite administraciones mensuales. En la tabla 2 se muestran las pautas de administración de análogos de la somatostatina en otros estudios.

**Tabla 1. Clasificación de la proptosis.**

Proptosis (mm)	
Leve	19-20
Moderada	21-23
Severa	> 23

Tabla 2. Resumen de dosis y pautas de los ensayos.

Caso	Fármaco	Dosis	Pauta	Duración
(7)	Octreótido LAR	30 mg.	Mensual	-
(8)	Octreótido LAR	30 mg.	Mensual	4 meses
(17)	Lanreótido	30 mg.	Quincenal	-
(19)	Lanreótido	40 mg.	Quincenal	3 meses
(9)	Lanreótido	30 mg.	Quincenal	3 meses
(10)	Lanreótido	30 mg.	Quincenal	3 meses

Tabla 4. Precio del tratamiento con Somatulina.

	Dosis	Precio dosis	Total
Octreoscan	59	541€	31.919€
Somatulina autogel 60 mg.	150	708€	106.200€
Somatulina autogel 90 mg.	2	964€	1.928€
			140.047€

Tabla 3.

Número de paciente	Edad	Sexo	Dosis	Exoftalmos OD/OI		PIO (OD/OI)		AVVC (OD/OI)	
				Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después
1	25	M	18	24/21	22/20	20/19	12/14	1/0.7	1/0.9
2	48	M	6	21/23	21/20	18/16	16/17	0.4/0.4	0.6/0.4
3	42	V	4	22/23	21/22	20/20	18/18	0.1/0.8	0.2/0.8
4	47	M	12	23/20	21/20	21/20	19/18	0.8/0.8	0.8/0.8
5	59	M	8	23/20	21/19	23/21	20/18	0.16/0.4	0.4/0.3
6	41	M	6	18/25	18/21	18/17	13/16	0.2/0.5	0.2/0.5
7	51	V	6	19/21	18/19	17/18	12/14	0.5/0.6	0.6/0.6
8	31	M	18	18/23	18/21	16/15	17/18	0.9/0.8	1/0.7
9	25	M	6	20/22	9/21	16/18	12/14	1/1	1/1
10	27	M	6	22/24	19/22	21/20	18/18	0.9/0.8	1/0.9
11	41	M	6	20/23	18/20	14/16	14/12	1/1	0.9/1
12	36	M	8	22/23	20/20	18/20	16/16	1/1	1/1
13	44	M	15	23/26	23/25	18/14	14/12	0.7/0.8	1/1
14	46	V	13	25/24	21/22	21/20	18/18	0.9/0.9	1/1
15	38	M	6	24/24	26/23	21/20	17/18	1/1	1/1
16	55	M	8	21/22	19/20	17/17	17/17	0.9/1	0.9/1
17	32	M	6	20/26	20/24	18/21	18/21	1/1	1/1
18	32	M	6	20/26	20/24	12/18	12/16	1/1	1/1
19	32	M	6	20/26	20/24	17/19	17/19	0.9/1	0.9/1
20	32	M	6	20/26	20/24	19/19	19/19	0.8/0.8	0.9/0.9

En la tabla 3 se muestran los datos recogidos de cada paciente. Un paciente no llegó a recibir la medicación porque, a pesar de haber sido autorizado el uso compasivo, el exoftalmos resultó no ser de origen tiroideo en una segunda evaluación clínica. Este paciente no se ha reflejado en la tabla.

## Resultados

Se observó mejoría de los parámetros evaluados en 17 de veinte pacientes. Un paciente (5,88%) podría considerarse un fracaso terapéutico (paciente 15) ya que se finalizó

el tratamiento debido a la negativización de los receptores de somatostatina a nivel orbitario, pero no se produjo ninguna mejoría clínica.

En cuanto a la aparición de efectos secundarios, tres pacientes refirieron problemas gastrointestinales, náuseas o visión borrosa tras las primeras administraciones, que fueron transitorios. En uno de ellos desaparecieron tras reducir la dosis de 90 mg a 60 mg.

En la figura 1 se muestra la gammagrafía orbitocraneal antes del tratamiento y en la figura 2, después de 13 administraciones de Somatulina autogel del paciente 14; com-

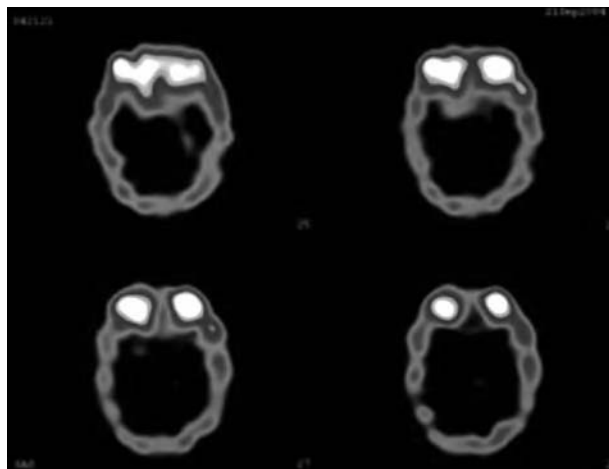


Figura 1. Gammagrafía orbitocraneal pre-tratamiento.

parando ambas imágenes se aprecia claramente una menor captación orbitaria de octreoscan en la segunda.

Además, hubo en este paciente una mejoría clínica importante, ya que la reducción del exoftalmos fue de 4 mm en el ojo derecho y 2 mm en el ojo izquierdo.

En las figuras 3 y 4 se muestra la diferencia del exoftalmos antes y después del tratamiento. Todos los pacientes tratados eran candidatos a cirugía para paliar las consecuencias de la exoftalmopatía y ninguno ha sido intervenido hasta el momento debido a la mejoría conseguida con el tratamiento.

Ninguno de los pacientes tratados que consiguió la mejoría clínica ha tenido recidiva alguna, una vez se negativizaron los receptores de somatostatina a nivel orbitario. El mayor período de seguimiento sin recidiva a fecha de hoy se sitúa en 16 meses.

Para calcular el coste económico del tratamiento con análogos de la somatostatina hay que tener en cuenta tanto el precio del fármaco administrado como del radiofármaco utilizado en el cribado de los pacientes candidatos al tratamiento y en los controles de cada paciente tratado. El coste por paciente es de 8.238 euros.

## Discusión

El tratamiento ha sido efectivo en 17 de los 20 pacientes estudiados que han finalizado el tratamiento y es seguro ya que los efectos adversos son de poca gravedad. Estudios previos realizados con un número limitadísimo de pacientes mostraron tendencias de eficacia similares<sup>19-20</sup>.

El SPECT con octreótido marcado radiactivamente es una prueba de imagen de realización sencilla y poco invasiva que ha sido útil para indicar tratamiento médico a los pacientes afectados de orbitopatía tiroidea debida a enfermedad de Graves, gracias a que ayuda a diferenciar la fase activa de esta patología de la no activa<sup>10</sup>. En el análisis de los cuatro primeros casos tratados en nuestro hospital<sup>20</sup>, que

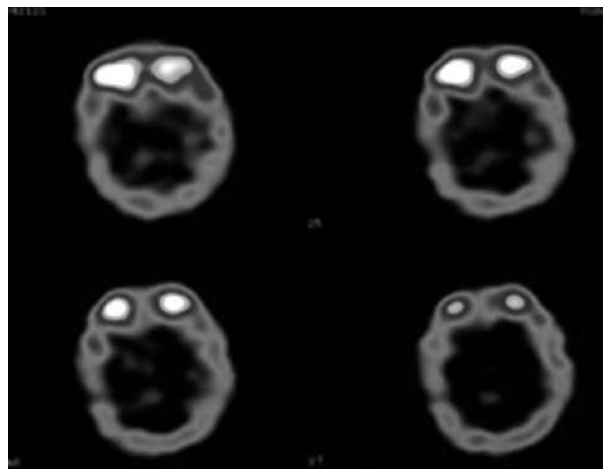


Figura 2. Gammagrafía orbitocraneal postratamiento.



Figura 3. A. Fotografía del paciente 14 antes del tratamiento. B. Después del tratamiento.

también se han incluido en esta revisión de casos, se puso de manifiesto que los pacientes con más de 15 meses de evolución mostraron negatividad en el SPECT, siendo los pacientes de menor tiempo de evolución positivos (2, 4, y 10 meses). Por ello, pasado ese tiempo parece que no es tan útil realizar el SPECT. La mayor mejoría y la más rápida se observó en las manifestaciones relacionadas con la superficie ocular, siendo necesario únicamente tratamiento de mantenimiento con lágrimas artificiales. El exoftalmos y la retracción palpebral mejoraron parcialmente en todos los pacientes que los presentaban. En cambio, la miopatía no se alteró clínicamente, por lo que pensamos que es un tratamiento que está indicado en la fase activa de la enfermedad y no en la de fibrosis.

Hasta el momento el efecto perdura tras la suspensión del tratamiento, siendo el período máximo de seguimiento de 16 meses. Pilarska y Kulig comunicaron efectos duraderos en seis pacientes tras un período de seguimiento de 24 meses, concluyendo que el efecto del tratamiento con lanreótido es persistente<sup>9</sup>. Son necesarios ensayos clínicos controlados y aleatorizados que incluyan mayor número de pacientes, así como estudios farmacoeconómicos que permitan valorar la eficacia y los costes totales del tratamiento comparándolos con los costes totales de la cirugía.

## Referencias

1. Pérez Moreiras JV, Coloma Bockos JE, Prada Sánchez MC Orbitopatía tiroidea: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2003; 78: 407-31.
2. Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, Pinchera A. Management of thyroid eye disease. *Eur J Endocrinol* 2002; 29: 458-65.
3. 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.
4. Donaldson SS, Bagshaw MA, Kriss JP. Supervoltage orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 37: 276-85.
5. Pasquali D, Notaro A, Bonavolonta G, Vassallo P, Belastella A, Sinisi AA Somatostatine receptor genes are expressed in lymphocytes from retroorbital tissues in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5125-9.
6. Eckstein A, Quadbeck B, Mueller G, Rettenmeier AW, Hoermann R, Mann K, Steuhl P, Esser J Impact of smoking on the response to treatment of thyroid associated ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 773-6.
7. Dickinson AJ, Vaidya B, Miller M, Coulthard A, Perros P, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of octreotide long-acting repeatable (LAR) in thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5910-5.
8. Wémeau JL, Caron P, Beckers A, Rohmer V, Orgiazzi J, Borson-Chazot F, et al. Octreotide (long-acting release formulation) treatment in patients with Graves' orbitopathy: clinical results of a four-month, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 841-8.
9. Pilarska K, Kulig G. Lanreotide in the treatment of thyroid orbitopathy. *Przegl Lek* 2004; 61: 845-7.
10. Krassas GE, Doumas A, Kaltsas T, Halkias A, Pontikides N. Somatostatin receptor scintigraphy before and after treatment with somatostatin analogues in patients with thyroid eye disease. *Thyroid* 1999; 9: 47-52.
11. Van Thiel SW, Romijn JA, Biermasz NR, Ballieux BEPM, Frölich M, Smit JWA, Corssmit EPM, Roelfsema F, Pereira AM Octreotide long-acting repeatable and lanreotide Autogel are equally effective in controlling growth hormone secretion in acromegalic patients. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 489-95.
12. Breeman WA, Hofland LJ, van der Pluijm M, van Koetsveld PM, de Jong M, Setyono-Han B, Bakker WH, Kwekkeboom DJ, Visser TJ, Lamberts SW A new radiolabelled somatostatin analogue [111In-DTPA-D-Phe1]RC-160: preparation, biological activity, receptor scintigraphy in rats and comparison with [111In-DTPA-D-Phe1]octreotide. *Eur J Nucl Med* 1994; 21: 328-35.
13. Postema PT, Krenning EP, Wijngaarde R, Kooy PP, Oei HY, van den Bosch WA, Reubi JC, Wiersinga WM, Hooijkaas H, van der Loos T, et al. [111In-DTPA-D-Phe1]octreotide scintigraphy in thyroidal and orbital Graves' disease: a parameter for disease activity? *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1845-51.
14. Colao A, Lastoria S, Ferone D, Pivonello R, Macchia PE, Vassallo P, Bonavolonta G, Muto P, Lombardi G, Fenzi G. Orbital scintigraphy with [111In-DTPA-D-Phe1]octreotide predicts the clinical response to corticosteroid therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3790-4.
15. Kabaly G, Diaz M, Hahn K, Beyer J, Bockisch A. Indium-111-pentetreotide scintigraphy in Graves' ophthalmopathy. *J Nucl Med* 1995; 36: 550-4.
16. Krassas GE, Dumas A, Pontikides N, Kaltsas T. Somatostatin receptor scintigraphy and octreotide treatment in patients with thyroid eye disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42: 571-80.
17. Pichler R, Maschek W, Holzinger C. Therapy with somatostatin analogs in patient with orbitopathy and positive Octreoscan. *Acta Med Austriaca* 2001; 28: 99-101.
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 (Oxf)* 1999; 50: 373-9.
19. Krassas GE, Kaltsas T, Dumas A, Pontikides N, Tolis G. Lanreotide in the treatment of patients with thyroid eye disease. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 416-22.
20. Aguirre-Balsalobre F, Mengual-Verdu E, Muñoz-Acosta JM, et al. Gammagrafía con octreótido en la orbitopatía distiroidea. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2007; 82: 133-9.