

Subfoveal koroid neovaskularizasyonlu yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda fotodinamik tedavi uygulaması

Photodynamic therapy in age-related macular degeneration with subfoveal choroidal neovascularization

Fatih Mehmet ADIBELLİ¹ , Michael HALPERT²

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa Türkiye

² Hadassah University Hospital, Department of Ophthalmology, İsrail.

Öz.

Amaç: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) zemininde gelişen subfoveal koroidal neovasküler membranlı (KNVM) olgularda verteporfin (Visudyne) ve non-termal diod lazer ile yapılan fotodinamik tedavinin (FDT) etkinliğinin araştırılması.

Materyal ve Metod: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna bağlı olarak gelişen subfoveal KNVM için verteporfin ile FDT uygulanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Olgular klasik KNVM'si olan olgular 1. grup ve gizli KNVM'si olan olgular ise 2. grup olmak üzere iki gruba ayrıldılar. Tedavi öncesi ve sonrasında olguların biyomikroskop ile oküler muayeneleri yapıldı, fundus floresein anjiyografileri (FFA), görme keskinlikleri ve sistemik risk faktörleri belirlendi. 2 mg/ml'lik konsantrasyondaki Verteporfinin %5 dekstroz içerisinde intravenöz olarak verildi. İntravenöz ilaç uygulanmasından 15 dk.sonra, 689 nm dalga boyundaki non-termal diod lazer ışını 50 J/cm² dozunda 83 saniye uygulandı.

Bulgular: Toplamda 34 hastanın 37 gözü çalışmaya dâhil edildi. Tüm olguların yaş ortalaması 71,62±5,2 olarak bulundu. Olguların 16'sı (%47,05) kadın, 18'i (% 52,94) erkek idi. Sadece klasik KNVM'si olan 1.grupta 18 göz, sadece gizli KNVM'si olan 2. grupta 19 göz bulunuyordu. Ortalama yaşlar 1. grupta 71,50± 4,91, 2.grupta 71,73± 5,75 idi. Tedavi sonrasında görme keskinliklerinde 1.grupta 3 gözde (% 16,6) 2. Grupta 4 gözde (% 21) artış görüldü. 2 hastada bel ağrısı dışında herhangi bir sistemik komplikasyon gelişmedi.

Sonuç: Verteporfin ile fotodinamik tedavi YBMD zemininde gelişen subfoveal klasik tip KNVM'ların ve gizli tip KNVM'ların tedavisinde etkin bir yöntem olarak tercih edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Fotodinamik tedavi, Verteporfin, Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, Koroidal neovasküler membran.

Abstract

Background: The aim of this study is to investigation of the efficacy of photodynamic therapy (PDT) with verteporfin (Visudyne) and nonthermal diode laser in patients with subfoveal choroidal neovascular membrane (CNVM) on the basis of age-related macular degeneration (AMD).

Material and Methods: Patients who underwent PDT with verteporfin for subfoveal CNV due to age-related macular degeneration were included in the study. The patients were divided into two groups as the first group with classic CNVM and the second group with occult CNVM. Before and after the treatment, ocular examination of the cases with biomicroscopy was performed, fundus fluorescein angiography (FFA), visual acuity and systemic risk factors were determined. Verteporphyrin at a concentration of 2 mg / ml was given intravenously in 5% dextrose. After 15 minutes of intravenous drug administration, the non-thermal diode laser beam at a wavelength of 689 nm was applied at a dose of 50 J / cm² for 83 seconds.

Results: A total of 37 eyes of 34 patients were included in this study. The mean age of the patients was 71.62 ± 5.2 years. Sixteen (47.05%) of the cases were female and 18 (52.94%) were male. There were only 18 eyes in the first group with classic CNVM and 19 eyes in the second group with occult CNVM. The mean ages were 71.50± 4.91 in the first group and 71.73± 5.75 in the second group. Visual acuity was increased in 3 eyes (16.6%) and in 4 eyes (21%) in Group 2. There was no systemic complication except for backache in 2 patients.

Conclusions: Photodynamic therapy with verteporfin may be an effective method in the treatment of subfoveal classic CNVM and occult type CNVM associated with AMD.

Keywords: Photodynamic therapy, Verteporfin, Age-related macular degeneration, Choroidal neovascular membrane.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Fatih Mehmet ADIBELLİ

Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı,
Osmanbey Kampüsü 63300 Halilliye
Şanlıurfa

Tel: +90 (533) 713 11 33,

E-mail: fadibelli@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 05.11.2018

Kabul tarihi / Accepted: 22.11.2018

Bu çalışma Hadassah Üniversitesi
Hospital, Göz Kliniğinde tez çalışması
olarak yapılmıştır.

Giriş

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD), retinanın merkezi kısmındaki bozulma ile seyreden, gelişmiş ülkelerde 50 yaşın üzerindeki şiddetli ve geri dönüşümsüz görme kaybının başlıca nedenidir (1, 2). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda gelişmiş ülkelerdeki 75 yaşın üzerindeki bireylerde körlüğün bir numaralı nedeni olarak gösterildiğinden önemli bir halk sağlığı sorunudur (3, 4). Olguların %90'ı kuru tip ve %10'u yaş tip olmak üzere temelde iki alt gruptan oluşur. Yaşa bağlı makula dejenerasyonuna bağlı yasal körlüklerin büyük çoğunluğunu koroidal neovasküler membran (KNVM) içeren yaş tip YBMD olguları oluşturmaktadır (5, 6).

Yaş tip YBMD'nin tedavisine yönelik denenmiş ve halen denenmekte olan birçok seçenek bulunmaktadır. Lazer fotokoagülasyon, interferon alfa-2a, eksternal radyasyon uygulaması, submaküler cerrahi bu seçeneklerden bazılarıdır (7-10).

Floresin anjiyografi bulgularına göre yaş tip YBMD sızınının iyi sınırlı olup olmamasına göre klasik ve gizli olarak iki ayrı gruba ayrılır (11). Fotodinamik tedavi (FDT) ışığa duyarlı bir ön ilaç olan verteporfinin lazer enerjisi ile uyarılmasıyla KNVM'de etkin hale gelerek yeni damar oluşumlarında tromboz oluşturarak hastalığı tedavi etmeyi amaçlayan önemli bir tedavi seçeneğidir (12-14). Yapılan randomize çalışmalarla gerek klasik tip KNVM gerekse gizli tip KNVM olgularında etkinliği gösterilmiştir (15, 16). Günümüzde KNVM bulunan YBMD olgularının tedavisi ranibizumab, aflibercept ve bevacizumab gibi ilaçların intravitreal uygulamaları ile yapılmaktadır (17-19).

Bu tez çalışmasında yaş tip YBMD hastalarında verteporfin kullanılarak yapılan FDT'nin klasik ve gizli KNVM tiplerindeki etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Eylül 2001 ve Mart 2002 tarihleri arasında Hadassah University Hospital Göz Kliniğinde YBMD'ye bağlı olarak gelişen subfoveal KNVM nedeniyle fotodinamik tedavi uygulanan hastalar retrospektif olarak incelendi. YBMD'ye bağlı KNVM'ı bulunan ve görme keskinliğini azaltabilecek başka bir oküler hastalıkları olmayan toplam 34 hasta çalışmaya dahil edildi. Fotodinamik tedavi öncesi tüm hastaların tam oftalmolojik muayeneleri yapıldı, en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri ölçüldü ve lezyon tiplerinin ayrımında FFA ve gerekli görüldüğünde indosiyanin yeşili anjiyografisi (İSYA) Canon Fundus Kamera (Canon Sales Co, Inc, Chiba, Japan) ile görüntülendi. Tüm fundus muayeneleri 78 diyoptrilik lens veya kontakt makula lensi (Volk Optical, Mentor, OH) yardımıyla yapıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; fundus muayenesinde subretinal eksüda ve kanama gibi KNVM bulgularının olması, FFA'da erken fazda başlayan aktif sızıntısı olan

klasik ya da baskın klasik tipte lezyon olması, FFA' da geç fazda sızıntısı olanlarda görme keskinliğinin 0,4 ve altında olması veya lezyonun en büyük çapının 4 disk çapından daha küçük olması olarak belirlendi.

Çalışma kapsamının dışında tutulma kriterleri; KNVM olgularında görme keskinliğinin 0,4'den yüksek veya lezyonun en büyük çapının 4 disk çapından daha büyük olması, YBMD'den farklı nedenlere bağlı subfoveal KNVM'ler ve görme keskinliğini azaltan ek oküler patolojisi bulunması, lezyonun ektrafoveal olması, tedaviyi ve takibi sürdürmemesi olarak belirlendi. Ayrıca diyabetik retinopati, hipertansif retinopati, retina cerrahisi geçirmiş hastalar da çalışmaya alınmadı.

Fotodinamik tedavi uygulaması öncesinde hastaların boyları ve kiloları ölçülerek vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Verteporfin (Visudyne Novartis Ophthalmic AG, Hettlinger,, İsviçre) flk. 7 ml enjeksiyonluk distile su ile sulandırılarak 2 mg/ml'lik konsantrasyonda %5 dekstroz içerisinde 30 ml solüsyon şeklinde 3ml/dakika hızla intravenöz olarak verildi. İntravenöz ilaç uygulanmasından 15 dakika sonra 689 nm dalga boyundaki non-termal diod lazer ışını, 600 mW/cm² ve total doz olarak 50 J/cm² olacak şekilde 83 saniye uygulandı. Uygulanacak spot büyüklüğü lezyonun en büyük çapına 1000 mikron ilave edilerek hesaplandı ve uygulanması gereken spotun sınırlarının optik diskten en az 200 mikron uzakta olacak şekilde yapıldı. Hastalar FDT sonrası 1. hafta, 1. ay ve sonrasında ayda bir kontrollere çağrıldılar.

Tedaviden önce ve sonra en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, fundus muayene bulguları, fundus FFA bulguları, takip süreleri kaydedildi. Üç ay sonrasındaki takipte muayene ve FFA bulgularına göre tedavinin tekrar edilip edilmeyeceğine karar verildi. Fundus floresin anjiyografide aktif KNVM görülmesi sonucunda tedavi tekrarı kararı alındı.

Fotodinamik tedavinin başarı ölçütleri görme keskinliğinde 3 sıradan daha az görme kaybı olması, görme keskinliğinin değişmemesi ya da artması, FFA' da lezyonun küçülmesi veya inaktivasyon bulgularının görülmesi şeklinde belirlendi. Başarısızlık ölçütü ise FFA değişikliklerine bakılmaksızın görme keskinliğinde görme kaybının 3 sıradan daha fazla bulunması olarak belirlendi.

İstatistiksel analiz için SPSS 11.0 programı kullanıldı. Sayısal verilerin normal dağılıp dağılmadığını tespit etmek amacıyla One-Sample Kolmogorow Smirnow testi kullanıldı. Lezyon grupları arasındaki karşılaştırma için Independent Sample T testi, tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliğinin değerlendirilmesi için ise Paired Sample T test uygulandı. Numerik olmayan verilerin gruplar arası karşılaştırılması için Ki-kare Testi yapıldı p < 0,05 bulunan değerler anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Yaşa bağlı makula dejenerasyonuna bağlı olarak gelişen subfoveal KNVM için verteporfin ile FDT uygulanan 34 hastanın 37 gözü çalışmaya dahil edildi.

Tüm olguların yaş ortalaması $71,62 \pm 5,2$ olarak bulundu. Olguların 16'sı (%47,05) kadın, 18'i (% 52,94) erkek idi. On dokuz (%55,88) olgunun sağ gözüne, 12 olgunun (%35,29) sol gözüne, 3 olgunun (%8,82) her iki gözüne birden FDT uygulandı. Olguların minimum takip süresi 1 ay, maksimum takip süresi 6 ay, ortalama takip süresi $4,18 \pm 1,5$ ay olarak bulundu.

Sadece klasik KNVM olan 1.grupta 18 göz, sadece gizli KNV si olan 2. grupta 19 göz bulunuyordu Ortalama yaşlar 1. grupta $71,50 \pm 4,91$, 2.grupta $71,73 \pm 5,75$ idi ($p=0.894$). Snellen eşeli ile ölçülen görme keskinlikleri tedavi öncesi ile grup 1'de 0.20 (± 0.12), grup 2 de 0.19 (± 0.13) idi. Tedavi sonrasında görme keskinliklerinde 1. grupta 3 gözde (% 16,6) 2. grupta 4 gözde (%21) artış görüldü.

Olguların görme keskinliklerindeki değişimler gruplar bazında incelendiğinde, klasik KNVM grubunda görme keskinliğinde artış gösteren 3 (%16,6) olgu, 3 sıradan daha az görme kaybı olan 1 (%5,5) olgu, görme keskinliği aynı kalan 9 (%61,1) olgu, 3 ve daha fazla sıra görme kaybı olan 5 (%27,7) olgu bulunuyordu (Tablo 1).

Tablo 1. Klasik ve Gizli KNVM olgularındaki GK değişimleri.

GÖRME KESKİNLİĞİ	KLASİK KNVM OLGULARI (n=18)	GİZLİ KNVM OLGULARI (n=19)
ARTIŞ	3 (%16,6)	6 (%31,5)
STABİL	9 (%50)	6 (%31,5)
≥ 1 , <3 SIRA KAYIP	1 (%5,5)	2 (%10,5)
≥ 3 SIRA KAYIP	5 (%27,7)	5 (%26,3)

Tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliği ortalamaları açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü ($p=0.833$, $p=0.713$, sırasıyla) (Tablo 2 ve 3).

Tablo 2. Klasik KNVM lezyon grubunda görme keskinliğindeki değişimin karşılaştırılması

	Ortalama	N	Std. Sapma
Tedavi Öncesi GK	0,2	18	0,12
Tedavi Sonrası GK	0,19	18	0,18

Tablo 3. Gizli KNVM grubunda görme keskinliğindeki değişimin karşılaştırılması.

	Ortalama	N	Std. Sapma
Tedavi Öncesi GK	0,19	19	0,13
Tedavi Sonrası GK	0,21	19	0,19

Tedavi sonrasında 2 olguda görülen infüzyona bağlı bel ağrısı (%5,4) dışında cilt reaksiyonu veya fotosensitivite gibi başka bir sistemik komplikasyon izlenmedi.

Tartışma

Yaşa bağlı makula dejenerasyonlu hastaların tedavisinde birçok yöntem denenmiştir. Diyet laser yardımıyla yapılan transpiller termoterapi tek başına bir tedavi yönteminden ziyade kombine tedavi olarak önerilmiş ancak geniş serili randomize çalışmalarla yararı gösterilememiştir (20, 21). Eksternal radyasyon tedavisinin de YBMD'li hastalarda görme keskinliği üzerinde yararlı etkileri bulunmadığı bildirilmiştir (22, 23). Submaküler cerrahi YBMD tedavisinde denenmiş ancak yapılan çalışmalar submaküler membran eksizyonunun görme keskinliği üzerinde olumlu bir etkisinin olmadığını göstermiştir (24, 25).

Fotodinamik tedavi, foveal avasküler bölgenin merkezi altında yer alan, KNVM'ı bulunan YBMD'lu olguların görme kaybı riskini azaltmak için geniş çaplı, çok merkezli randomize klinik çalışmalarda kanıtlanmış bir tedavi yöntemidir(13). Fotodinamik tedavi, ayaktan tedavi prosedürü olarak yapılabilecek iki adımlık bir tekniktir. İşlemin ilk adımı, laser ışığı ile aktive edilen bir ilacın intravenöz infüzyonunu içerir; ikinci aşama ilacın, oksijen varlığında ilacın emdiği bir dalga boyunda termal olmayan laser ışığı ile aktifleştirilmesidir (26). Buradaki temel mekanizma serbest radikaller gibi sitotoksik oksijen türlerinin oluşumunun akabinde trombosit aktivasyonuna ve daha sonra da tromboza neden olarak tedavi bölgesinde selektif olarak yeni damarları tıkayarak gerçekleşmektedir (27, 28).

Verteporfin (benzoporfirin türevi monoasit, BPDMA, Visudyne), porfirinden türetilen ve iki regioizomerden oluşan, fotodinamik tedavi için üretilmiş ikinci nesil hafif aktive bir ilaçtır (29). Lipofiliktir ve plazma zarı hücreleri tarafından alınır (30). Verteporfin tedavisinin, uygun doz ve fotoaktivasyon zamanlamasında kullanıldığında fizyolojik intraoküler dokulara çok az hasar vereceği gösterilmiştir (31).

"The Treatment of Age-Related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy" (TAP) çalışma grubu subfoveal klasik KNVM'lı olguları, "The Verteporfin In Photodynamic Therapy Trial" (VIP) çalışma grubunda ise subfoveal gizli KNVM'lı olguları çalışma kapsamına almışlar ve uzun dönem takiplerde plasebo gruplarına göre daha iyi görme keskinliği oranları ve daha iyi FFA bulguları elde ettiklerini bildirmişlerdir (15, 16).

Yaş ve cinsiyet açısından farklılıkları bulunmayan klasik ve gizli KNV membranları olan iki ayrı olgu grubunun tedavi başarılarının karşılaştırıldığı bu çalışmada gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası ortalama görme keskinliklerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Ancak 1. grupta 13 (%72,2) 2. grupta 14 (%73,7) olgunun materyal metot kısmında belirtilen başarı kriteri kapsamında olduğu görülmüştür. Geniş olgu sayılı randomize çalışmalarda belirtilen verteporfine bağlı komplikasyonlar olan dispne, parestezi, alerjik reaksiyonlar,

fotosensitivite görülmemiş, sadece iki olguda bel ağrısı görülmüştür. Olgu sayısının azlığı ve kısa takip süresi çalışmamızı sınırlandıran faktörler arasında sayılabilir. Klasik ve gizli KNVM bulunan yaş tip YBMD hastalarının tedavisinde Verteporfin ile FDT etkili ve güvenli bir yöntemdir. Yapılan çok merkezli randomize çalışmalarla intravitreal ranibizumab ve aflibercept monoterapileri KNVM tedavisinde daha etkin oldukları gösterilmiş olsa da halen bazı özel olgularda FDT kullanımı devam etmektedir. Günümüzde YBMD hastalığının bir komponenti olan polipoidal koroidal vaskülopatili olgularda, kronik santral seröz koryoretinopatilerde, myopiye bağlı KNVM olgularında ve bazı koroidal hemanjiyom olgularında diğer tedavilerle kombine olarak FDT halen uygulanmaktadır (32-35).

Kaynaklar

1. Fine SL, Berger JW, Maguire MG, Ho AC. Age-related macular degeneration. The New England journal of medicine. 2000;342(7):483-92.
2. Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age-related macular degeneration. Survey of ophthalmology. 1988;32(6):375-413.
3. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology. 1992;99(6):933-43.
4. Klaver CC, Wolfs RC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. Age-specific prevalence and causes of blindness and visual impairment in an older population: the Rotterdam Study. Arch Ophthalmol. 1998;116(5):653-8.
5. Vinding T. Age-related macular degeneration. Macular changes, prevalence and sex ratio. An epidemiological study of 1000 aged individuals. Acta ophthalmologica. 1989;67(6):609-16.
6. Bressler NM, Bressler SB, Gragoudas ES. Clinical characteristics of choroidal neovascular membranes. Arch Ophthalmol. 1987;105(2):209-13.
7. Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol. 1997;115(6):741-7.
8. Interferon alfa-2a is ineffective for patients with choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Results of a prospective randomized placebo-controlled clinical trial. Pharmacological Therapy for Macular Degeneration Study Group. Arch Ophthalmol. 1997;115(7):865-72.
9. Bergink GJ, Hoyng CB, van der Maazen RW, Vingerling JR, van Daal WA, Deutman AF. A randomized controlled clinical trial on the efficacy of radiation therapy in the control of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: radiation versus observation. Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie. 1998;236(5):321-5.
10. Bressler NM. Submacular surgery. Are randomized trials necessary? Arch Ophthalmol. 1995;113(12):1557-60.
11. Group MPS. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol. 1991;109(9):1242-57.
12. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. Arch Ophthalmol. 1999;117(10):1329-45.
13. Schmidt-Erfurth U, Miller JW, Sickenberg M, Laqua H, Barbazetto I, Gragoudas ES, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of retreatments in a phase 1 and 2 study. Arch Ophthalmol. 1999;117(9):1177-87.
14. Fine SL. Photodynamic therapy with verteporfin is effective for selected patients with neovascular age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol. 1999;117(10):1400-2.
15. Bressler NM. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-tap report 2. Arch Ophthalmol. 2001;119(2):198-207.
16. Arnold J, Barbezetto I, Birngruber R, Bressler N, Bressler S, Donati G, et al. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization-verteporfin in photodynamic therapy report 2. American journal of ophthalmology. 2001;131(5):541-60.
17. Turgut B, Kasar K, Can Nb, Çeliker Ü. Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresansında İntravitreal Ranibizumab Enjeksiyonu Sonuçlarımız. Journal of Retina-Vitreous. 2012;20(1):027-30.
18. Şekeryapan B, Özdek Ş, Özmen Mc, Gürel G, Hasanreisöğlü B. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna bağlı koroidal neovaskülarizasyon tedavisinde tek başına bevacizumab veya fotodinamik tedavi ile kombinasyon: 12 ay sonuçları. Journal of Retina-Vitreous. 2011;19(2):097-102.
19. Bozkurt K. Eksudatif tip yaşa bağlı makula dejenerasyonundaki koroid neovaskülarizasyonunun tedavisinde intravitreal anti-VEGF uygulamalarının karşılaştırılması. 2017.
20. Reichel E, Berrocal AM, Ip M, Kroll AJ, Desai V, Duker JS, et al. Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. Ophthalmology. 1999;106(10):1908-14.
21. Mainster MA, Reichel E. Transpupillary thermotherapy for age-related macular degeneration: long-pulse photocoagulation, apoptosis, and heat shock proteins. Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina. 2000;31(5):359-73.
22. Spaide RF, Guyer DR, McCormick B, Yannuzzi LA, Burke K, Mendelsohn M, et al. External beam radiation therapy for choroidal neovascularization. Ophthalmology. 1998;105(1):24-30.
23. Spaide RF, Guyer DR, McCormick B, Yannuzzi LA, Burke K, Mendelsohn M, et al. External beam radiation therapy for choroidal neovascularization. Ophthalmology. 1998;105(1):24-30.
24. Merrill PT, LoRusso FJ, Lomeo MD, Saxe SJ, Khan MM, Lambert HM. Surgical removal of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Ophthalmology. 1999;106(4):782-9.
25. Gass J. Biomicroscopic and histopathologic considerations regarding the feasibility of surgical excision of subfoveal neovascular membranes. Transactions of the American Ophthalmological Society. 1994;92:91.
26. Manyak MJ, Russo A, Smith P, Glatstein E. Photodynamic therapy. 1988.
27. Husain D, Miller JW. Photodynamic therapy of exudative age-related macular degeneration. Seminars in ophthalmology. 1997;12(1):14-25.
28. Husain D, Miller JW, Michaud N, Connolly E, Flotte TJ, Gragoudas ES. Intravenous infusion of liposomal benzoporphyrin derivative for photodynamic therapy of experimental choroidal neovascularization. Archives of Ophthalmology. 1996;114(8):978-85.
29. Aveline B, Hasan T, Redmond RW. Photophysical and photosensitizing properties of benzoporphyrin derivative monoacid ring A (BPD-MA). Photochemistry and photobiology.

- 1994;59(3):328-35.
30. Allison B, Pritchard P, Levy J. Evidence for low-density lipoprotein receptor-mediated uptake of benzoporphyrin derivative. *British journal of cancer*. 1994;69(5):833.
 31. Husain D, Kramer M, Kenny AG, Michaud N, Flotte TJ, Gragoudas ES, et al. Effects of photodynamic therapy using verteporfin on experimental choroidal neovascularization and normal retina and choroid up to 7 weeks after treatment. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1999;40(10):2322-31.
 32. Matsumiya W, Honda S, Otsuka K, Miki A, Nagai T, Imai H, et al. One-year outcome of combination therapy with intravitreal aflibercept and verteporfin photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2017;255(3):541-8.
 33. van Dijk EH, Fauser S, Breukink MB, Blanco-Garavito R, Groenewoud JM, Keunen JE, et al. Half-Dose Photodynamic Therapy versus High-Density Subthreshold Micropulse Laser Treatment in Patients with Chronic Central Serous Chorioretinopathy: The PLACE Trial. *Ophthalmology*. 2018.
 34. Chen Y, Sharma T, Li X, Song Y, Chang Q, Lin R, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy in asian patients with myopic choroidal neovascularization: brilliance, a 12-Month, Randomized, Double-Masked Study. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2018.
 35. Ho Y-F, Chao A, Chen K-J, Chao A-N, Wang N-K, Liu L, et al. Clinical outcomes and predictors of response to photodynamic therapy in symptomatic circumscribed choroidal hemangioma: A retrospective case series. *PLoS one*. 2018;13(5):e0197088.