

Verteporfinle Fotodinamik Tedavi Sırasında Görülen Yan Etkiler

Talip Örel (*), Nilüfer Koçak (**), Ahmet Selim (*), Ferit Hakan Öner (*), Süleyman Kaynak (*), Mehmet Ergin (*)

ÖZET

Amaç: Verteporfinle fotodinamik tedavi sırasında ve sonrasında erken dönemde görülen yan etkilerin değerlendirilmesi.

Gereç-Yöntem: Kasım 2003- Mayıs 2007 tarihleri arasında verteporfinle fotodinamik tedavi (FDT) uygulanan 283 hastanın dosyaları retrospektif olarak tarandı. Tedaviler her türlü yoğun bakım koşullarının bulunduğu Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Gündüz Hastanesinde yapıldı. FDT sırasında ve sonrasında görülebilen olası yan etkiler olarak enjeksiyon yerinde ağrı, ödem, ilacın damar dışına çıkması, infüzyonla ilişkili geçici sırt ağrısı, fotosensitivite reaksiyonu, sistemik yan etkiler olarak bulantı ve alerjik reaksiyonlar, geçici görsel bozukluklar (ışık çakması, görmede bulanıklık), görme keskinliğinde ciddi azalma (birinci haftada görme keskinliğinde ≥ 4 sıra kayıp), lakrimasyon bozuklukları, retina altı ve vitreiçi kanama kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 283 hastadan; iki hastada (%0.7) verteporfin infüzyonu sırasında antekübital ven trasesinde hassasiyet, 12 hastada (%4) infüzyon sırasında bel ağrısı, bir hastada (%0.3) infüzyon sırasında bulantı, bir hastada (%0.3) birinci hafta kontrolünde görme keskinliğinde ≥ 4 sıra kayıp, dört hastada (%1.4) birinci hafta kontrolünde retina altı kanama görüldü. Hastaların hiçbirinde fotosensitivite reaksiyonu, alerjik reaksiyon, lakrimasyon bozuklukları ve vitreiçi kanama görülmedi.

Sonuç: FDT sırasında ve sonrasında erken dönemde görülen yan etkiler genellikle geçici olmakta ve hastaların yaşam kalitesini etkilememektedir. Tedavi öncesinde hasta ve yakınlarını, tedavi sırasında ve sonrasında olabilecek yan etkiler konusunda ayrıntılı olarak aydınlatmak, bu konudaki tıbbi ve sosyal sorunların hafiflemesini sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Fotodinamik tedavi, fotodinamik tedavi yan etkileri, verteporfin, yaşa bağlı makula dejenerasyonu.

SUMMARY

Side Effects During Photodynamic Therapy with Verteporfin

Purpose: To evaluate the side effects of ocular photodynamic therapy (PDT) with verteporfin at the time of therapy and early post-treatment period.

(*) Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

(**) Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Göz Hastalıkları, İzmir

Yazışma adresi: Doç. Dr. Nilüfer Koçak, 1773 Sok. No:29, Tevfik Koçak Apt. D:3, Karşıyaka - İzmir E-posta: nkocak@yahoo.com

Mecmuaya Geliş Tarihi: 14.08.2008

Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 09.09.2008

Kabul Tarihi: 11.10.2008

Material-Methods: 283 patients who had been performed PDT with verteporfin between October 2003 - May 2007 were evaluated retrospectively in this study. Therapies were performed at Dokuz Eylul University Outpatient Hospital at which intensive care unit can be used whenever necessary. Pain, edema, extravasation at injection site, back pain related to infusion, photosensitivity reaction, nausea, vomiting and allergic reactions were evaluated. Transient visual abnormalities (cloudy vision, flashing lights), severe decrease in visual acuity (at first week, ≥ 4 lines), lacrimation disorders, subretinal and intravitreal hemorrhage were evaluated as ocular side effects either during or immediately after the therapy.

Results: Among 283 patients included to study; two patients (%0.7) complained about tenderness of antecubital vein line, 12 patients (%4) complained about back pain and one patient (%0,3) complained about nausea at the time of infusion, one patient (0,3) complained about blurring in visual acuity (≥ 4 lines) and in four patients (%1,4) subretinal hemorrhages were detected within the first week. Photosensitivity reaction, allergic reaction, lacrimation disorders and intravitreal hemorrhage were not detected in any patients.

Conclusion: Side effects of PDT with verteporfin at the time of management and soon after the therapy are generally temporary and do not effect the quality of life. Given detailed information is very important to the patients and their relatives before the management for controlling the side effects of PDT with verteporfin.

Key Words: Age related macular degeneration, photodynamic therapy, side effects of photodynamic therapy, verteporfin.

Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu (YBMD) gelişmiş ülkelerde özellikle 50 yaş üzerindeki popülasyonda ciddi santral görme kaybına yol açan dejeneratif bir retina hastalığıdır. Batı dünyasında 65 yaş üzerinde en sık görme kaybı sebebidir (1-5).

Verteporfinle fotodinamik tedavi (FDT); özel dalga boyuna duyarlı verteporfin' in intravenöz olarak verilmesi ve sonrasında uygulanan laser ile lezyon bölgesinde bu maddenin fotoaktivite kazanması yoluyla etki yaratan bir tedavi seklidir. Dual seçici etki sayesinde verteporfin, sadece neovasküler dokuda daha yoğun bir birikim oluşturmakta ve uygulanan laserle o bölgede daha yüksek aktivasyon göstermektedir. Böylece, normal damar dokuları büyük ölçüde korunarak, neovasküler yapıların tıkanması sağlanmaktadır. Verteporfin uzun dalga boyunda emilim pikine sahip olması nedeniyle neovasküler doku önündeki kan, sıvı, melanin ve fibrotik doku gibi yapılardan kolayca geçebilmektedir. Bu aslında, kanamalı veya sıvı birikimi göstermekte olan maküler lezyonlarda da kullanılması açısından bir avantaj sağlamaktadır.

Bununla birlikte verteporfin sistemik dolanımında kaldığı süre içinde sadece göz yapıları için değil, genel olarak ışıkla temas eden dokularda, başta cilt olmak üzere fotodinamik etkinlik gösterebilmektedir. Bu durum, bazı sistemik yan etkilerin doğmasına neden olabilir. Verteporfinin yarılanma ömrü 5-6 saattir ve 24 saat içinde vücuttan tamamen atılır. Bu özellikleri fotosensitivitenin süresini kısaltmaktadır. Verteporfin tedavisinden sonra fotosensitivite reaksiyonuna maruz kalınmaması

için hastaların ilk 48 saat içinde ciltlerini ve gözlerini direkt güneş ışığı, parlak halojen ışık gibi yüksek güçte ışıklarla korumasız temastan kaçınmaları önerilmektedir (6).

FDT için 6 mg/m² verteporfin (Visudyne; Novartis Ophthalmic AG, Hettlinger, Switzerland), %5 dekstroz içerisinde 30 ml solüsyon şeklinde 3 ml/dakika hızla intravenöz olarak verilir. İnfüzyonun başlamasından 15 dakika sonra 50 J/cm² şiddetindeki diod laser 83 saniye süreyle uygulanır. FDT'de laser, lezyonun en uzun çapından 1000µ daha geniş bir spot alanında uygulanmaktadır. Özellikle çok kolay kanama eğilimindeki neovasküler membranlarda gerek laserin etkisi ve gerekse göze yapılan minimal travmaların katkısı ile, uygulama sırasında ve hemen sonrasında kanamalar ile karşılaşılabilir. Bunun yanı sıra, özellikle koroid damarlarının da muhtemelen fotodinamik etkinlikten pay almalarına bağlı bazı görsel yakınmaların olması, ya da optik sinirdeki perfüzyon değişiklikleri gibi etkenler, hastaların değişik tarzda tanımladıkları ve farklı zamanlarda ortaya çıkan görsel yakınmalara neden olabilmektedir.

Bu çalışmada FDT sırasında ve sonrasında erken dönemde görülen yan etkiler değerlendirildi.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kasım 2003- Mayıs 2007 tarihleri arasında kliniğimizde, retina biriminde FDT uygulanan 283 hastanın dosyaları retrospektif olarak tarandı. Bu dönem içinde

hasta başına ortalama 1.27 ± 0.64 adet seans FDT'nin tedavi esnası ve sonrası erken dönem komplikasyonları değerlendirildi. Tedaviler her türlü yoğun bakım koşullarının bulunduğu Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Gündüz Hastanesinde yapıldı. FDT sırasında görülen yan etkiler; enjeksiyon yerinde ağrı, ödem, ilacın damar dışına çıkması, geçici sırt ağrısı olarak kaydedildi. FDT sonrası erken izlem döneminde (ilk iki hafta) görülen yan etkiler olarak fotosensitivite reaksiyonları, geçici görsel bozukluklar (ışık çakması, görmede bulanıklık), ciddi görme keskinliğinde azalma (birinci haftada görme keskinliğinde ≥ 4 sıra kayıp), lakrimasyon bozuklukları, retina altı ve vitreici kanama, bulantı ve alerjik reaksiyonlar kaydedildi.

FDT uygulaması sırasında verteporfin önce distile su içinde çözünür hale getirildi. Hastanın vücut yüzey alanına göre dozu ayarlanarak %5 dekstroz ile 30 ml'ye tamamlandı. Özel bir infüzyon kiti ve pompa yardımı ile 10 dakika süreyle dakikada 3 ml olacak şekilde ilaç intravenöz olarak infüze edildi. Infüzyon başladıktan 15 dakika sonra kontakt lens (Ocular Reichel Mainster x1-ORMR x1 Ocular Instrument) yardımı ile diod laser (Carl Zeiss Meditec Visulas 690 PDT Laser w/SL 120 SL) ile 83 sn laser uygulaması yapıldı. Laserin dalga boyu 689 nm, yoğunluğu 600 mW/cm^2 , ışık dozu 50 J/cm^2 şeklindeydi. Uygulanacak spot çapı en büyük lezyon çapının üzerine 1000 μ eklenerek belirlendi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 283 hastanın 132'si (%47) kadın, 151'i (%53) erkekti. Yaş ortalaması 76 (33-93) yılı. FDT uygulanan 283 hastadan, 265 hastada (%93,65) yaş tip YBMD, 12 hastada (%4,24) dejeneratif miyopi, iki hastada (%0,7) anjioid streak, dört hastada (%1,41) idiyopatik koroid neovasküler membranı (KNVM) mevcuttu. Tedavi uygulanan 283 hastaya hasta başına ortalama 1.27 ± 0.64 adet seans FDT uygulandı. Tekrarlayan uygulamalar ile komplikasyon görülme sıklığı arasında korelasyon saptanmadı.

İki (%0,7) hastada antekübital ven trasesinde infüzyon sırasında hassasiyet gelişti. Hiçbir hastada ilaç damar dışına çıkmadı. Hastaların hiçbirinde fotosensitivite reaksiyonu, alerjik reaksiyon veya lakrimasyon bozuklukları görülmedi.

Hastaların 12'sinde (%4,24) infüzyon sırasında bel ağrısı oldu. Bel ağrısı başladıktan sonra hastaların infüzyon kitinin boyunun olanak verdiği mesafede yürümeleri sağlandı. Tüm hastalarda bel ağrısı yürüyüşle hafifledi ve hiçbir hastada ağrıdan dolayı infüzyonun durdurulmasına gerek olmadı. Bir (%0,3) hastada infüzyon sıra-

sında bulantı oldu. Infüzyonun bitimiyle hastanın bulantısı düzeldi. Miyopiye ikincil KNVM olan bir (%0,3) hastada birinci hafta kontrolünde görme keskinliğinde ≥ 4 sıra kayıp görüldü. Hastanın dilatasyonlu fundus muayenesinde retina pigment epitel (RPE) dekolmanının olduğu görüldü. Hastanın takibinde ek tedaviye gerek olmadan görme keskinliği tedavi öncesi düzeyine ulaştı. Dört (%1,41) hastada birinci hafta kontrolünde retina altı kanama görüldü. Bu durum hastalığın doğal seyrinin bir parçası olarak değerlendirildi. Hastaların izlem dönemlerinde retina altı kanamada bir miktar azalma görüldü. Hastaların bir aylık erken dönem takiplerinde hiçbir hastada vitreici kanama görülmedi. Hastalar geçici görme kaybından şikayetçi olmadılar.

TARTIŞMA

FDT kullanıma girdiği 2000 yılından bu yana KNVM'ların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bütün ülkelerde olduğu gibi FDT yapılan merkez sayısı ülkemizde de artmaktadır. Yeni kullanıma giren bir tedavi şekli olması itibarıyla etkinlik ve komplikasyonları üzerine yapılmış uzun süreli takip sonuçları tedavi sürecinde FDT'nin tekrarlanabilmesi açısından önem kazanmaktadır. Çalışma sonuçlarımız göz önüne alındığında FDT'nin hastalar tarafından iyi tolere edildiği, olası görülebilecek yan etkilerinin çoğunlukla hafif ve geçici olduğu gözlemlendi. Çoklu tedavi yapılan hastalarda mızca FDT'nin birikim etkisi gözlenmedi.

FDT sırasında antekübital ven hassasiyeti bu çalışmada %0,7 oranında izlenirken Türkiye'den yapılan diğer iki çalışmada hastaların hiçbirinde görülmediği belirtilmiştir (7,8). TAP-VIP-VOH (9-11) grubunun çalışmalarında ise antekübital ven hassasiyeti ortalama %4,8 oranında bildirilmiştir. Fotosensitivite reaksiyonu TAP, VIP ve VOH çalışmasında %2,2 oranında saptanmıştır. Reaksiyonların hafif veya orta derecede ve geçici olduğu, tedaviden sonraki üç gün içinde direkt güneş ışığı ile temas edildikten sonra gözlemlendiği vurgulanmıştır. Çalışmaların sonucunda hastaların tedavi sonrasında kendilerini nasıl korumaları gerektiğinin daha iyi anlatılması ile fotosensitivite reaksiyonlarının görülme oranlarının azalacağı belirtilmiştir. Bu çalışmada ve yapılan diğer bazı çalışmalarda hastalarda fotosensitivite reaksiyonu gözlenmemiştir (7,8,12).

Verteporfin infüzyonu sırasında görülen sırt ağrısının mekanizması tam olarak açıklanamamaktadır. Verteporfin uygulaması sırasında aktive olan alternatif kompleman yolu ile anafatoksin yapımının vücutta bel, sırt, göğüs ve yan ağrılarına, solunum sıkıntısı, kan basıncında yükselme ve sıcak basmalarına neden olabileceği düşünülmektedir (12). Yapılan çalışmalarda verteporfin in-

füzyonuna bağlı görülen ağrının, kompleman aktivasyonu sonrasında nötrofil göçü sonucu olabileceği belirtilmektedir (10,13). Verteporfin infüzyonu sırasında bel ağrısı bu çalışmada % 4 oranında saptanırken, TAP, VIP VOH (9-11) çalışma grubunda %2, diğer çalışmalarda %3.1 - %2.3 oranında bildirilmiştir (7,8). 273 hastayı içeren diğer bir çalışmada infüzyona bağlı sırt ağrısı altı (%2.2) hastada belirtilmiştir (12). TAP (14) çalışmasının beş yıllık takibi içeren sonuçlarında FDT sonrasında görülen yan etkilerde daha önceki sonuçlarına göre belirgin bir artış olmadığı, birkaç tane ilave infüzyona bağlı sırt ağrısı ile fotosensitivite reaksiyonu gördüklerini belirtmişlerdir.

İnfüzyon sırasında bulantı bu çalışmada %0.3 oranında saptanırken, TAP, VIP ve VOH (9-11) çalışma grubunda %2.5 oranında saptanmıştır. Schnurrbusch ve ark.'ları (12) 273 hastayı içeren çalışmalarında atrial fibrilasyon, geçici kan basıncı yükselmesi ve periferik vasküler bozuklukların 13 (%4,8) hastada görüldüğünü belirtmişlerdir. Kardiyovasküler komplikasyon görülen hastaların hepsinin 65 yaşının üzerinde olduğu ve sistemik hipertansiyonlarının olduğu vurgulanmıştır. Dispne ve sıcak basması iki (%0,7) hastada görülmüştür. Ayrıca infüzyonun başlamasında dört saat sonra altı (%2,2) hastanın vücudlarında genel kaşıntının başladığı ve 72 saat içinde geçtiği rapor edilmiştir. Benzer şikayetler TAP ve VIP (15,16) çalışmalarında da bildirilmiştir. Bu çalışmada hastaların hiçbirisinde kardiyovasküler ve respiratuar sistemlere ait komplikasyonlar veya kaşıntı şikayeti görülmedi.

Bu çalışmada hiçbir hastada senkop izlenmezken, Schnurrbusch ve ark.'larının (12) çalışmalarında iki hastada FDT'den 48 saat sonra senkop görülmüştür. Fakat yazarlar görülen senkopun FDT ile ilişkili olduğu konusunda emin olmadıklarını bildirmişlerdir.

FDT sonrasında birinci haftada Snellen eşeline göre dört sıra ve üzerinde görme kaybı, bu çalışmada bir (%0,3) hastada RPE dekolmanına ikincil olarak saptandı. TAP, VIP ve VOH (9-11) çalışma grubunda erken dönemde dört sıra ve üzerinde görme keskinliğinde azalma %1,8, Öner ve ark.'larının (7) çalışmasında %0,7, Yetik ve ark.'larının (8) çalışmasında %0,4 oranında saptanmıştır. Chaudhry ve ark.'ları (17) yaptıkları çalışmada YBMD'ye ikincil gelişen KNVM tedavisi için yapılan FDT sonrasında ikinci haftada üç hastada geniş submakuler kanama geliştiğini ve hastaların üçünde warfarin tedavisi aldığını belirtmişlerdir. 97 hastanın 104 gözünü içeren diğer bir çalışmada FDT sonrasında ilk iki haftada 23 (%22) gözde subfoveal kanama gözlenmiş, 23 gözün dördünde (%17,4) subfoveal kanamanın görme keskinliğinde anlamlı azalmaya neden olduğu

belirtilmiştir (18). Üçüncü ayın sonunda bu gözlerde görme keskinliğinde anlamlı oranda artış gözlenmiştir. Çalışmanın sonunda FDT yapılacak hastalara subfoveal kanama riskinin düşüğe olsa ihtimal dahilinde olduğunun söylenmesi gerekliliği vurgulanmıştır. Diğer bir çalışmada 273 gözün sekizinde (%2,9) FDT'den sonraki yedi gün içinde yoğun retina içi ve retina altı kanamaya ikincil dört sıra ve üzerinde görme keskinliğinde azalma bildirilmiştir (12). Bu çalışmada dört (%1,4) hastanın birinci hafta kontrolünde retina altı kanama görüldü. Görülen kanamaların hastalığın doğal seyri ile ilişkili olduğu FDT'ye ikincil gelişmediği düşünüldü. Hastaların izlem dönemlerinde retina altı kanamada bir miktar azalma görüldü.

Ladas ve ark.'ları (19) olgu sunumlarında 42 yaşındaki hastada patolojik miyopiye ikincil gelişen KNVM tedavisi için FDT uygulaması sonrasında tedavi öncesinde floresein ve indosiyanın yeşil anjiyografide olmamasına rağmen tedavinin hemen ardından retina altı kanama ile birlikte lake çatlaklarının geliştiğini rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda 12 hastada (%4,24) dejeneratif miyopiye ikincil gelişen KNVM tedavisi için FDT uygulandı. Hiçbir hastada retina altı kanama ile birlikte lake çatlakları gelişmedi. Bir (%0,3) hastada RPE dekolmanı gelişti ve izlem döneminde tedavisiz geriledi. Isola ve ark.'larının (20) çalışmasında FDT sonrasında sekiz (%2,1) hastada birinci haftada üç sıra ve üzerinde görme keskinliğinde azalma ile karakterize koroidal iske mi görülmedi.

Diğer bir çalışmada FDT sonrası üç gün içinde hastaların %27,8'inde geçici görsel değişiklikler bildirilmiştir (12). Bu şikayetlerin kendiliğinden birkaç gün ile birkaç hafta arasında kaybolduğu vurgulanmıştır. TAP ve VIP (16,21) çalışmalarında bu oran çalışma grubunda %30, plasebo grubunda %12,8 olarak belirtilmiştir. Bu çalışmada hiçbir hasta geçici görsel değişiklik şikayetinde bulunmadı.

Bu çalışmanın ve literatürde yapılan diğer çalışmaların sonuçları birlikte değerlendirildiğinde FDT sırasında ve sonrasında erken dönemde görülen yan etkiler genellikle geçici olmakta ve hastaların yaşam kalitesini etkilememektedir. FDT'nin hastaların yaşam kalitesi ve görme keskinliğini muhafaza edebilme, orta ve ileri düzeyde görme kaybını engelleyebildiği göz önüne alındığında bu yan etkilerin kabul edilebilir olduğunu düşünmekteyiz. Özellikle iyi yetiştirilmiş deneyimli hemşire ve yardımcı personel ile özenli çalışılmasının, hastaların ve hasta yakınlarının FDT'den önce, tedavi sırasında olabilecekler hakkında bilgilendirilmeleri ve tedavi sonrasında da kendilerini korumaları konusunda detaylı ay-

dınlatılmaları, gelişebilecek olası komplikasyonları en aza indireceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Ferris FL: III. Senile macular degeneration: review of epidemiologic features. *Am J Epidemiol* 1983;118: 132-151.
- Klein R, Klein BEK, Linton KLP: Prevalence of age related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992; 99: 933-943.
- Vinderling JR, Dielemans I, Hoffman A, et al: The Prevalence of age related macular degeneration in the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1995;102: 205-210.
- Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al: An international classification and grading system for age-related macular degeneration. The international ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol*. 1995;39: 367-374.
- Öz Ö, Yıldırım Ö: Laser treatments in Exudative age -related macular degenerations. *Ret-Vit* 2005;13:161-167.
- Verteoporfin Roundtable 2000 and 2001 Participants; Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) study group principal investigators; Verteoporfin in photodynamic therapy (VIP) study group principal investigators. Guidelines for using verteoporfin (visudyne) in photodynamic therapy to treat choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes. Novartis Ophthalmics Inc., Duluth, GA 30097, USA. *Retina*. 2002 Feb;22:6-18.
- Öner A, Özkırış A, Karaküçük S: Photodynamic therapy: 18 months follow-up results : *Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes Medical Journal)* 2007;29(1):35-39.
- Yetik H, Müftüoğlu G, Akar S, Aras C, Özkan Ş: 24 Months Follow-Up Results in Ocular Photodynamic Therapy: *Ret - Vit* 2005; 13: 173 - 178.
- Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Verteoporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteoporfin. Three-year results of open label extension of 2 randomized clinical trials: TAP report 5. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 1307-1314.
- Verteoporfin In Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. Verteoporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: meta-analysis of 2-year safety results in three randomized clinical trials: Treatment Of Age-Related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy. VIP Report no. 4. *Retina*. 2004;24:1-12.
- Verteoporfin in Ocular Histoplasmosis (VOH) Study Group. Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization with Verteoporfin in the Ocular Histoplasmosis Syndrome One-Year Results of an Uncontrolled, Prospective Case Series. *Ophthalmology* 2002; 109:1499-1505.
- Schnurrbusch UE, Jochmann C, Einbock W, Wolf S: Complications after photodynamic therapy. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1347-50.
- Spaide RF, Maranan L: Neutrophil margination as a possible mechanism for verteoporfin infusion-associated pain. *Am J Ophthalmol* 2003;135:549-550.
- Kaiser PK; Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Verteoporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: 5-year results of two randomized clinical trials with an open-label extension: TAP report no. 8. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:1132-1142.
- Verteoporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteoporfin. 1-year results of a randomized clinical trial--VIP report no. 1. *Ophthalmology* 2001;108:841-852.
- Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in aged-related macular degeneration with verteoporfin. Two-year results of 2 randomized clinical trials: TAP report 2. *Arch Ophthalmol* 2001;119:198-207.
- Chaudhry NA, Lavaque AJ, Tom DE, Liggett PE: Large submacular hemorrhage following PDT with verteoporfin in patients with occult CNVM secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2007;38:64-68.
- Gelissen F, Inhoffen W, Karim-Zoda K, Grisanti S, Partsch M, Voelker M, Bartz-Schmidt KU: Subfoveal hemorrhage after verteoporfin photodynamic therapy in treatment of choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:198-203.
- Ladas ID, Moschos MM, Rouvas AA, Karagiannis DA, Kokolakis SN: Lacquer crack formation after photodynamic therapy. *Eur J Ophthalmol* 2003;13:729-733.
- Isola V, Pece A, Parodi MB: Choroidal ischemia after photodynamic therapy with verteoporfin for choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2006;142:680-683.
- Blinder KJ, Blumenkranz MS, Bressler NM, et al. Verteoporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia: 2-year results of a randomized clinical trial--VIP report no. 3. *Ophthalmology* 2003; 110:667-673.