



**Fotodynamisk behandling på Ögonkliniken Uddevalla sjukhus 2010-2018 –
En utvärdering av behandlingseffekt**

**Examensarbete 30 hp Läkarpogrammet ht 2019
Anna-Lena Olsson**

Handledare: Madeleine Zetterberg, professor och överläkare Ögonkliniken Sahlgrenska
Universitetssjukhuset

Biträdande handledare: Jochen Bermig, överläkare, Ögonkliniken Uddevalla sjukhus

Innehållsförteckning

Förkortningar.....	1
Abstract	1
Introduktion.....	3
Fotodynamisk terapi.....	3
CNV	5
CNV sekundärt till patologisk myopi.....	7
Polypoidal choroidal vaskulopati (PCV).....	7
Behandling av PCV	10
Central serös chorioretinopati	12
Hemangiom	16
Kort introduktion till några viktiga bildavgivningstekniker.....	17
Optical coherence tomography, OCT.....	17
Fluoresceinangiografi.....	18
Indocyanin grön-angiografi.....	18
LogMAR-begreppet	19
Målsättning.....	20
Material och metoder.....	21
Datansamling.....	21
Analys av variabler.....	22
Statistiska metoder	22
Etik	23
Resultat.....	23
Hela studiepopulationen.....	23
Patienter diagnosticerade med polypoidal koroidal vaskulopati (PCV):.....	25
Analys av prognostiska faktorer hos patienterna diagnosticerade med PCV:.....	27
Subgruppsanalys: tidigare anti-VEGF-behandling.....	28
Subgruppsanalys: storleken på det behandlade området >2000 µm.....	29
Subgruppsanalys: Visus ≥0,5 Snellen innan PDT-behandling.....	30
Subgruppsanalys: bevarad foveakontur före PDT-behandling.....	32
Patienter diagnosticerade med central serös chorioretinopat (CSC):.....	33
Patienter diagnosticerade med hemangiom:.....	35
Patient som diagnostiserats med klassisk CNV.....	36
Patient som diagnostiserats med makroaneurysm.....	37
Patient som diagnostiserats med makuladegeneration sekundärt till patologisk myopi.....	38
Diskussion	39

PCV	39
CSC	41
Hemangiom	43
Studiens styrka respektive svaghet	43
Slutsats	43
Populärvetenskaplig sammanfattning.....	44
Tack.....	44
Referenslista	45

Förkortningar

AMD	åldersrelaterad makuladegeneration
ANCHOR	anti-vascular endothelial growth factor antibody for the Treatment of Predominantly Classic Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration (studie)
CNV	chroidal neovascularisation
CRT	central retinal tjocklek
CSC	central serös chorioretinopati
ETDRS	Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (studie)
EVEREST	efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy (studie)
FA	fluoresceinangiografi
ICGA	indocyanin grön-angiografi
LAPTOP	lucentis and photodynamic therapy on polypoidal choroidal vasculopathy (studie)
LDL	low density lipoprotein
LogMAR	logarithm of the minimal angle of resolution
MARINA	Minimally Classic/Occult Trial the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration (studie)
OCT	optical coherence tomography
PDT	fotodynamisk terapi
PED	pigmentepitelavlossning
PEDF	pigment epithelium derived factor
PLANET	Aflibercept in Polypoidal Choroidal Vasculopathy (studie)
RPE	retinala pigmentepitelet
TAP	treatment of age-related macular degeneration (studie)
VIEW	Vascular Endothelial Growth Factor VEGF Trap-Eye: Investigation of efficacy and Safety in Wet Age-Related Macular Degeneration (studie)
VIP	verteporfin in photodynamic therapy (studie)
VEGF	vascular endothelial growth factor

Abstract

Photodynamic therapy at the Department of Ophthalmology, Uddevalla hospital 2010-

2018 – an evaluation of treatment effect.

Degree project, Programme in Medicine

Anna-Lena Olsson

Supervisor: Madeleine Zetterberg, Professor, MD, Sahlgrenska University Hospital

Co-supervisor: Jochen Bermig, MD, Uddevalla hospital

Introduction: Photodynamic therapy (PDT) is a therapeutic technique in which a photosensitizing agent produces selective tissue damage when activated by light of a certain wavelength. In ophthalmic PDT the photosensitizing agent is Verteporfine which accumulates in abnormal neovascular endothelial cells through their increased expression of low-density lipoprotein receptors. The photochemical reaction produces selective vascular occlusion by thrombosis. Ophthalmic photodynamic therapy was initially developed to treat neovascular age-related macular disease (nAMD) with choroidal neovascularization (CNV). During the later 2000s it has been replaced by anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF)-therapy. PDT is now used off-label for treating other chorioretinal disorders such as polypoidal choroidal vasculopathy (PCV), central serous chorioretinopathy (CSC) and choroidal hemangioma.

Aim: The aim of this study was to evaluate the effect of PDT administered at the Department of Ophthalmology at Uddevalla hospital during 2010-2018.

Methods: This was a retrospective review of patients who were treated with PDT during 2010-2018. A total of 112 patients were identified, 107 of these patients were eligible in this study. Their medical records and optical coherence tomography (OCT) images were reviewed and baseline characteristics including visual acuity, central retinal thickness, preserved foveal contour and in some cases subretinal fluid was recorded as well as information from 3 month and 12 month follow-ups.

Results: The 107 eligible patients were categorized into the following diagnostic groups: 87 patients (81 %) with PCV, 14 patients (13 %) with CSC, 3 patients (3 %) with hemangioma, 1 patient (1 %) with classic CNV, 1 patient (1 %) with CNV secondary to pathological myopia 1 patient (1 %) with retinal macroaneurysm.

A correlation analysis between laser spot size and visual acuity for all 107 patients showed no correlation between the size of the treated area and logMAR.

The PCV-group as a whole showed no difference between visual acuity initially and visual acuity at 12 month follow-up. A sub-group analysis revealed that preserved foveal contour before treatment was associated with significantly higher visual acuity at 3 months follow-up (logMAR 0,28 versus logMAR 0,50) and at 12 months follow-up (logMAR 0,26 versus 0,40). The patients diagnosed with CSC had a higher visual acuity at 12 month follow-up (mean logMAR 0,21) compared to initially (mean logMAR 0,35). At 12 months follow-up 80 % showed a complete resolution of subretinal fluid.

The amount of severe adverse effects such as subretinal bleeding was low, 5,6 %.

Conclusions: PDT was mostly used to treat off-label diagnosis such as PCV and CSC.

Patients diagnosed with CSC showed a better visual acuity at 12 month follow-up compared to patients diagnosed with PCV.

Treatment of large lesions was not correlated with a worse outcome in visual acuity.

Serious adverse effects were low compared to literature.

Key words: Photodynamic treatment, polypoidal choroidal vasculopathy, central serous chorioretinopathy, hemangioma.

Introduktion

Fotodynamisk terapi

Fotodynamisk terapi (PDT) är en behandling där ett fotosensitiserande ämne ger upphov till en selektiv vävnadsskada då det aktiveras av ljus av en specifik våglängd. [1] Behandlingen är en två-steps process där det fotosensitiserande ämnet först administreras, varefter ämnet tar sig till den specifika vävnaden och vävnaden därefter belyses. Då övergår det fotosensitiserande ämnet till ett högre energitillstånd. Då det återvänder till sitt grundtillstånd

överförs energi till syre och fria syreradikaler bildas, samt fria radikaler. Det antas vara framförallt de fria syreradikalerna som ger upphov till cellskada.[2] Det fotosensitiserande ämne som används inom oftalmologin, Verteporfin (Visudyne®), leder till kärlskada genom att det skadar endotelceller. Detta startar en koagulationskaskad som till slut leder till kärlocklusion.[3] Inom oftalmologin utvecklades PDT som en behandlingsmetod under 1990-talet för behandling av koroidal neovaskularisation (CNV) sekundärt till åldersrelaterad makuladegeneration (AMD), framförallt den subfoveala typen som tidigare varit svår att behandla. [2] Verteporfin är löst i en lipoproteinformula som effektivt stänger koroidala neovaskulära kärl genom att det bildar komplex med kärlets LDL-receptorer.[4]

Två stora prospektiva randomiserade studier i slutet på 1990-talet visade att PDT utövade en statistisk signifikant effekt jämfört med placebo när det gällde att bevara synskärpan hos patienter diagnostiserade med koroidal neovaskularisation (TAP- respektive VIP-studien).[5,6] I en meta-analys av studierna fann man att säkerhetsprofilen hos Verteporfin generellt sett liknar den hos placebo. De kliniskt relevanta biverkningarna var synpåverkan i det behandlade ögat, reaktioner vid injektionsstället, fotosensibilitetsreaktioner och ryggvärk vid infusionen.[7] Patienter uppmanas att undvika solljus under 48 timmar efter en PDT-behandling. Som vid många andra infusioner finns risk för att utveckla en allergisk eller anafylaktoid reaktion. Patienten bör därför övervakas under infusionen.[1]

En oftalmologisk PDT-behandling går till enligt följande: Verteporfin ges intravenöst under 10 minuter i en dos av 6 mg/m^2 kroppsytan. Därefter tillåts ämnet transporteras till lesionen och bort från den normala vävnaden under 5 minuter. Verteporfinet aktiveras därefter genom att en icke värmealstrande laser med våglängden 689 nm belyser lesionen. Lasern sitter monterad på ett biomikroskop där slitlampan och en lins utvecklad för laser används för att visualisera fundus och lokalisera lesionen. Laser spot storleken justeras vanligtvis till en marginal om 500 μm . Ett standardprotokoll har utvecklats med laserenergimängd om 50

J/cm² under belysning i 83 sekunder. Ett särskilt protokoll med halverad dos Verteporfin eller halverad energimängd hos laserstrålen kan användas då risken för biverkningar och komplikationer behöver reduceras, till exempel vid behandling av central serös chorioretinopati.[1]

I Sverige och övriga Europa har behandling med oftalmologisk PDT indikationerna vuxna patienter med exsudativ AMD med klassisk CNV samt vuxna patienter med subfoveal koroidal kärlnybildning sekundärt till patologisk myopi.[8] Idag är dock intravitreal injektion med anti-VEGF (anti-Vascular Endothelial Growth Factor) förstahandsbehandlingen vid exsudativ AMD, och PDT ges därför sällan vid detta tillstånd. Behandling med PDT ges off-label till utvalda patienter, framför allt med diagnoserna polypoidal koroidal vaskulopati (PCV), central serös korioretinopati (CSC) och koroidalt hemangiom.[1]

CNV

Choroidal neovaskularisation (CNV) innebär inväxt av nybildade koroidala kärl in mellan retinala pigmentepitelet (RPE) och Bruchs membran (typ 1) eller mellan retina och RPE (typ 2) eller en kombination av båda.[9]

Ett annat sätt att dela in CNV-lesioner är genom deras utseende på fluoresceinografi; klassisk CNV respektive ockult CNV. Klassisk CNV karakteriseras av tidig hyperfluorescens som vanligtvis är välavgränsad. Ockult CNV är karakteristiskt icke-välavgränsad och hyperfluorescensen kommer senare. [10]

Immunhistokemiska studier av preparat från ögon med CNV har visat att det handlar om en form av sårläkningsreaktion som svar på underliggande sjukdom.[11,12] VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) som stimulerar angiogenes, spelar en avgörande roll i utvecklingen av choroidal neovaskularisation.[13] Även PEDF (Pigment Epithelium Derived Factor) verkar spela en roll i utvecklingen av de membran som CNV ger upphov till. PEDF är

en inhibitor av okulär angiogenes och det verkar som om VEGF och PEDF balanserar varandra i processen.[14] Tidigt i processen producerar retinala pigmentepitelet (RPE) VEGF.[15] Makrofager attraheras till yttre delen av Bruchs membran. Dessa producerar inflammatoriska faktorer som stimulerar RPE till att producera mer VEGF.[16] CNV-membranet växer till under den inflammatoriska fasen av processen men vid någon tidpunkt sker en ändring av balansen mot antiangiogenes och antimigration och membranet blir inflammatoriskt inaktivt.[9]

CNV kan uppstå i samband med många ögonsjukdomar [17], den vanligaste är åldersrelaterad makuladegeneration.[18]

Studierna TAP respektive VIP visade att PDT var en effektiv behandling för CNV.[5,6] I takt med att anti-VEGF-läkemedel utvecklades studerades deras effekt på CNV. De två fas 3-studierna MARINA- och ANCHOR visade att anti-VEGF-behandling med Ranibizumab (Lucentis®) var effektiv för behandling av subfoveala CNV-lesioner. MARINA-studien jämförde Ranibizumab med placebo under totalt 24 månader.[19] ANCHOR-studien jämförde PDT och månatlig ”sham”-intraokulär injektion, med månatlig ”sham”-PDT plus Ranibizumab-injektion.[20] I båda studierna stabiliserades patienternas visus och till och med förbättrades hos viss andel av patienterna. VIEW 1 och VIEW 2 var två fas 3-studier som jämförde månatlig och varannan månads-injektion med Aflibercept (Eylea®) med månatlig injektion med Ranibizumab till 2419 patienter med aktiv subfoveal CNV. Resultaten visade att Aflibercept var noninferior till Ranibizumab vad gällde andelen patienter som behöll sin nivå av visus efter 52 veckor.[21]

Ranibizumab är ett humaniserat antigenbindande fragment som är riktat mot alla former av VEGF-A och inhiberar på så sätt angiogenes.[22]

Aflibercept är ett fusionsprotein som binder med hög affinitet till alla VEGF-isoformer.[23]

CNV sekundärt till patologisk myopi

Patologisk myopi är en vanlig orsak till choroidal neovaskularisation hos individer yngre än 50 år.[24] Det finns i dagsläget ingen allmänt accepterad definition av patologisk myopi, men ett öga med patologisk myopi karaktäriseras av en refraktion på -6D eller mer [25] eller av en axial längd om 26,5 mm eller mer.[26] Det finns olika teorier när det gäller hur choroidal neovaskularisation utvecklas sekundärt till patologisk myopi. Den mekaniska teorin bygger på antagandet att en progressiv förlängning av den anteroposteriora axeln leder till en mekanisk stress i retina som leder till en obalans mellan pro-angiogena och anti-angiogena faktorer med nettoeffekten att produktionen av VEGF ökar.[27] En genetisk modell gör gällande att patologisk myopi är genetiskt betingad.[28] En hemodynamisk teori bygger på antagandet att perfusionsförändringar i choroidalcirkulationen hos det myopa ögat skulle vara relaterade till utvecklingen av CNV.[29] Första symtomet på CNV sekundärt till myopi är oftast plötsligt insättande synnedsättning, ibland med metamorfopsi i det centrala synfältet.[30] Prognosen är dålig utan behandling med markant synförsämring till följd av fibrös ärrbildning av lesionen och atrofi kring området.[31] Fluoresceinangiografi och indocyanin grön-angiografi är till stor hjälp vid diagnostiken.[30] Behandling med PDT visade stabilisering av visus, dock utan signifikant förbättring, efter 12 månader i VIP-studien.[6] Anti-VEGF-behandling räknas idag som första hands-behandlingen vid CNV sekundärt till patologisk myopi.[32]

Polypoidal choroidal vaskulopati (PCV)

Polypoidal choroidal vaskulopati är en retinasjukdom där koroidala kärl bildar nätverk och uppvisar abnorma polypliknande ändstrukturer som ger upphov till återkommande serös-anginös avlossning av det retinala pigmentepitelet och neurosensoriska retina. Yanuzzi et al definierade PCV som en sjukdom som tycktes skilja sig från choroidal neovaskularisation (CNV) till följd av åldersrelaterad makuladegeneration (AMD) då de patienter som

diagnostiserats med PCV på deras mottagning i högre grad var av afro-amerikanskt ursprung, de var yngre än den typiska patientpopulationen och tillståndet verkade sakna flera de typiska kännetecknen för AMD, till exempel drusen, ärrbildning och fokal hyperpigmentering.[33] I en senare artikel av Yanuzzi et al beskrivs PCV som lesioner med tubulära och polypoidala komponenter som kan vara belägna peripapillärt såväl som centralt i makula. Strukturerna sträcker sig utåt från inre koroideas plan under retinala pigmentepitelet mot yttre retina och kan ibland, om de är tillräckligt stora, ses som orangea polyper vid inspektion av fundus.[34] De förgrenande kärlnätverken med sina polypliknande ändstrukturer kan visualiseras tydligt genom indocyaningrön angiografi (ICGA).[35] Tidigt i en sådan undersökning ses de som hyperfluorescenta fläckar ("spots"). Efter en tid sker en "wash-out" då lesionen inte längre syns.[35]

PCV betraktas idag som en undergrupp till åldersrelaterad makuladegeneration.

Etiologi och patogen bakom PCV är i dag ännu inte känd. Histopatologiska studier av preparat från ögon diagnostiserade med PCV har visat degenererade komplex av RPE, Bruchs membran och koriokapillärer, dilaterade koroidala kärl och sklerotiska respektive hyaliniserade koroidala kärl.[36-38]

De förändringar som är typiska för PCV; polyper och ett förgrenat kärlnätverk, återfinns mellan RPE och den yttre delen av Bruchs membran. Detta liknar den anatomiska lokaliseringen för typ 1 CNV, vilket kan utgöra en grund för antagandet att PCV är en variant av typ 1 CNV. Det gör också att det kan vara svårt att diagnostisera mellan CNV och PCV.[39] Indocyanin grön-angiografi (ICGA) anses nödvändig att utföra för att korrekt kunna ställa diagnosen PCV.[49]

Koncentrationen av Vascular Endothelial Growth Factor var högre i ögon diagnostiserade med PCV jämfört med en kontrollgrupp, men lägre jämfört med ögon diagnostiserade med neovaskulär AMD, i en studie publicerad av Tong et al.[40] Detta, menar författarna, antyder

olika typer av patogenes hos PCV respektive AMD. Även Matsuoka et al [14] fann ökade nivåer av VEGF i preparat från ett öga diagnostiserat med PCV.

Rökning har visat sig utgöra en riskfaktor för att utveckla både PCV och neovaskulär AMD (odds ratio 4,4 för PCV, odds ratio 4,9 för neovaskulär AMD).[41]

Prevalensen av PCV har visat sig vara högre i asiatiska populationer; exempelvis 23 % i Japan [42], 22,3% i Kina [43], 24,6 % i Korea [44], jämfört med europeiska populationer; 5,7 % i Danmark [45], 9,8 % i Italien [46] och 9,1 % i England [47]. Prevalensen av PCV anses också vara högre i populationer med afrikanskt ursprung men ingen epidemiologisk studie har rapporterats för dessa grupper ännu.[48] Medelåldern för insjuknande låg mellan 64,6-72,8 år [42-44] i de asiatiska populationerna och mellan 70,2-75,4 år i de europeiska populationerna [45-47]. I de asiatiska populationerna var andelen män högre [42-44], i de europeiska populationerna var andelen kvinnor högre [45-47]. Dock skulle det tänkas vara svårt att korrekt uppskatta prevalensen av PCV eftersom det är en svår diagnos att ställa. Den bildgivande teknik som är gyllene standard för diagnos av PCV är ICGA och den är inte tillgänglig för alla patienter runt om i världen.[49]

Den typiska kliniska bilden av PCV består av dilaterade koroidala kärl med polypliktande ändrar belägna runt makula eller peripapillärt. Lesionerna är inte synliga såvida inte de är stora. De är associerade med serösa och serös-anginösa pigmentepitelavlossningar (PED).[50] Enligt Imamura et al uppvisar en patient som haft symtom i mindre än tre månader typiskt riklig subretinal exsudation och blödning men med överraskande bra visus, till följd av minimala intraretinala förändringar. Hos patienter som haft symtom längre än tre månader ses lipidinlagringar till följd av proteinöst läckage från aktiva aneurysm i lesionerna. De polypoida lesionerna är ofta belägna nära kanten av en PED. På OCT-bilder ses de polypoida lesionerna belägna under PED. Lesionerna kan ge upphov till ett hack i PED som kan visualiseras genom angiografi. Flera och oberoende lesioner kan återfinnas i samma öga. Som

regel innebär PCV i det ena ögat att det andra ögat löper ökad risk för att utveckla tillståndet.[51] PCV betraktas som en kronisk sjukdom där prognosen är individuell. I en studie av Uyama et al som följde fjorton ögon hos tolv patienter under 3 år uppvisade hälften av patienterna en exudativ klinisk bild, med serös PED och serös retinaavlossning. Denna grupp hade en bättre prognos efter tre år. Den andra hälften av patienterna uppvisade en hemorragisk bild; hemorragisk PED och subretinal blödning i makula. Polypoidala lesioner med ett vindruveliknande utseende på ICGA utgjorde en hög risk för återkommande blödningar och exsudat och en sämre prognos då återkommande blödningar leder till degenerering av RPE och yttre retina och leder till synnedsättning.[52]

Behandling av PCV

Laser fotokoagulation med argonlaser har använts för behandling av extrafoveal PCV med gott resultat i form av förbättrat visus. Till nackdelarna hör dock att ett chorioretinalt ärr bildas efter laserbehandling som ger upphov till ett skotom. Ytterligare nackdelar är återfall av polyper, skada på RPE, subretinal blödning och sekundär CNV.[50]

Behandling med PDT gör att de abnorma koroidala kärlen genomgår remodellering, polyper går i regress och exsudat absorberas vilket leder till förbättring av visus. Sju studier av PDT-behandling vid PCV har visat stabil eller förbättrat visus ett år efter behandling hos majoriteten av patienterna.[53-59] Dock är nya eller återkommande PCV-lesioner vanliga vid långtidsuppföljning. Efter ett år hade återfall noterats i 43,9-77 % av studieögonen.[55,60,61] En allvarlig komplikation till PDT-behandling är subretinal blödning. I studierna som nämns ovan [53-59] rapporteras om fall av subretinal blödning i fyra studier, med en frekvens som varierar mellan 2,5–33 % [54-56,59]. Två andra studier har rapporterat en frekvens om 11 % respektive 30,8 %.[62,63]

Vid behandling av CNV sekundärt till AMD utgör anti-VEGF-behandling numera förstahandsvalet [19,20]. Anti-VEGF-behandling har även studerats för behandling av PCV,

då studier har visat att även PCV är associerat med förhöjt uttryck av VEGF. [14,40] Olika studier har studerat effekten av PDT i monoterapi, anti-VEGF i monoterapi samt PDT i kombination med anti-VEGF-behandling. Här följer en redovisning av de mest tongivande randomiserade kontrollerade studierna:

EVEREST-1-studien jämförde effekten av Ranibizumab i monoterapi, PDT i monoterapi och kombinationen av båda hos en patientgrupp om totalt 61 patienter. Resultaten visade att PDT i monoterapi eller i kombination med Ranibizumab gav en signifikant högre polypgression jämfört med Ranibizumab i monoterapi efter sex månader. Det var ingen skillnad i visus mellan grupperna. Reduktionen i central retinal tjocklek var numeriskt större i PDT-armen och i kombinationsarmen jämfört med Ranibizumab-armen.[64]

EVEREST-II-studien omfattade 322 patienter och jämförde Ranibizumab i monoterapi med PDT i kombination med Ranibizumab. Resultatet visade signifikant bättre visus i kombinationsgruppen efter ett år samt signifikant större regression av polyper och sjukdomsaktivitet. Kombinationsgruppen erhöll färre injektioner jämfört med Ranibizumabgruppen. Medelreduktionen i central retinal tjocklek var högre i kombinationsarmen jämfört med monoterapiarmen.[65]

LAPTOP-studien omfattade 93 patienter och jämförde PDT i monoterapi med Ranibizumab i monoterapi. Gruppen som erhöll Ranibizumab i monoterapi visade signifikant bättre resultat avseende visus efter ett år. Ingen statistisk skillnad i central retinal tjocklek kunde påvisas mellan grupperna efter ett år.[66]

PLANET-studien omfattade 50 patienter. Syftet med studien var att studera effekten av Aflibercept. Alla patienter erhöll 3 injektioner av Aflibercept och de med suboptimalt svar randomiserades sedan till Aflibercept plus "sham PDT" som "rescue" eller Aflibercept tillsammans med PDT som "rescue". Aflibercept i monoterapi ("sham PDT") var noninferior till Aflibercept plus aktiv PDT som rescue. Behandlingsgrupperna uppvisade likvärdiga

resultat vad gäller visus och polyprogression efter ett år. Antalet injektioner var likvärdiga i kombinationsgruppen respektive i Aflibercept-gruppen. Reduktion i central retinal tjocklek var likvärdig i båda behandlingsarmarna.[67]

Sammanfattningsvis är det svårt att avgöra om det finns en enskild terapimodell som är överlägsen, både PDT i kombination med anti-VEGF-behandling och anti-VEGF-behandling i monoterapi verkar ge bra resultat. PDT har visat sig effektivt när det gäller regression av polyper, anti-VEGF i monoterapi samt i kombination med PDT har visat bra resultat avseende visus. Anti-VEGF-behandling kan vara fördelaktigt ur logistiksypunkt då en sådan behandling inte kräver FA eller ICGA-undersökning. En PDT-behandling kan ge allergisk reaktion. Dock visade EVEREST-II-studien att fler injektioner kan krävas, jämfört med kombinationsbehandling med PDT. En individuell bedömning bör göras av varje enskilt fall.[68]

Central serös chorioretinopati

Central serös korioretinopati (CSC) är en korioretinal sjukdom som ger upphov till serös retinaavlossning. Patogenesen är inte helt klarlagd men teorin som lades fram av Gass 1967 talar om ökad tjocklek i choroidea och choroidal hyperpermeabilitet som tillsammans med ett ökat hydrostatiskt tryck ger upphov till avlossning av retinala pigmentepitelet (RPE). Detta leder till slut försämrade barriärfunktion i retinala pigmentepitelet (RPE) och vätska läcker in subretinalt.[69] Detta kan i sin tur leda till avlossning av sensorisk retina och pigmentepitelavlossning (PED). Teorin är aktuell ännu idag [69] och stöds av undersökning med indocyanin grön-angiografi och OCT[70,71]

Män drabbas oftare än kvinnor. Patienterna upplever progressiv synnedsättning med metamorfopsi och dyskromatopsi, vilket påverkar livskvaliteten på ett negativt sätt.[72]

CSC är en relativt vanlig sjukdom som anses vara den fjärde vanligaste icke-kirurgiska retinopatin, efter neovaskulär AMD, diabetesrelaterat makulaödem och retinalvensockklusion.[69]

Många riskfaktorer har associerats till CSC. Endast några av dessa redovisas här.

Kortikosteroidbruk har beräknats utgöra 37 gånger ökad risk i en studie.[73] Att vara en typ A-personlighet har länge ansetts vara en riskfaktor; högpresterande, målmedveten och tävlingsinriktad [74]. Även stress, svårigheter att hantera denna och hög aggressionsnivå kan leda till utvecklande av CSC.[75] Förhöjda nivåer av kortisol och endogen mineralkortikoiddysfunktion har återfunnits hos CSC-patienter.[76]

Det vanligaste förloppet vid CSC är att den subretinala vätskan resorberas spontant inom 3-6 månader. CSC delas upp i akut respektive kronisk CSC baserat på symtomduration, graden av läckage uppskattat via angiografi och eventuell atrofi av RPE.[69] Med hjälp av OCT kan graden av subretinal vätska uppskattas vilket underlättar bedömning av symtomduration och behandlingsval.[77] I denna studie ingår patienter med kronisk CSC, därför läggs fokus på denna kategori.

Närvaro av subretinal vätska under mer än fyra månader kan resultera i atrofi i retina på grund av avsaknad av kontakt mellan neurosensoriska retina och retinala pigmentepitelet.[78]

Behandlingen bör därför riktas mot att bryta förloppet. De vanligaste behandlingarna för kronisk CSC är PDT, mineralkortikoidreceptorantagonister, mikropulslaser och argonlaserfotokoagulation.

Yannuzzi et al var den första forskargrupp som behandlade kronisk CSC med PDT 2003 [79]; totalt 20 ögon hos 15 patienter behandlades med PDT i full dos, dvs enligt samma protokoll (6 mg/m²) som i TAP- och VIP-studierna.[5,6] Hos 60 % av patienterna resorberades den subretinala vätskan inom 6 veckor. För att minimera risken för PDT-relaterade biverkningar har PDT med reducerat protokoll utvecklats för behandling av CSC.[1] Till exempel

utvärderade Chan et al behandling med PDT av 48 patienter i halv dos, dvs 3 mg/m². [80] Resultatet visade att behandlingen var effektiv; hos 83,3 % försvann den subretinala vätskan efter tre månader, och ingen patient drabbades av biverkningar. I en studie av Nicoló et al jämfördes behandling med PDT i halv dos med PDT med halverad energimängd i lasern (25 J/m²). Studien visade att den subretinala vätskan hade försvunnit i högre grad hos de som behandlades med halv dos efter en månad jämfört de som behandlats med halverad energimängd (86,2 % respektive 61,3 %). [81] I den enda stora prospektiva randomiserade kontrollerade studien för behandling av kronisk CSC, PLACE-studien, gavs PDT i halv dos i en av behandlingsarmarna. [82] I den andra behandlingsarmen gavs mikropuls laser. Behandling med mikropuls laser innebär att fotonstrålning ges till retina i pulser under 0,1-0,5 sekunder, där varje sådan puls i sin tur består av en rad pulser som varar 100-300 µs. Med behandlingen levereras värme som är så pass låg att proteiner inte denaturerar och inga laserskador uppstår. Behandlingen syftar till att öka uttrycket av proteiner som kan återställa funktionen i RPE. [1] Studien visade att PDT i halv dos är överlägsen mikropuls laser då det gäller resorption av vätska och förbättring av visus, där 67,2 % av patientfallen med subretinal vätska hade resorberats efter 7-8 månader i PDT-behandlingsarmen, jämfört med 28,8 % av patientfallen i behandlingsarmen som fick mikropuls laser. [82]

Laser fotokoagulation är en lasermetod där en värmebärande laser, vanligtvis argon- eller diodlaser, riktas mot punktformiga läckage och syftet är att stänga den lokala defekten genom att koagulation uppstår. Denna typ av laserbehandling bör endast ges mot läckagepunkter utanför fovea, då den kan ge synnedsättning, skotom och CNV. [83]

Behandling med mineralkortikoidreceptorantagonister har väckt intresse dels på grund av att förhöjda nivåer av kortisol och endogen mineralkortikoiddysfunktion har återfunnits hos CSC-patienter [76], men också efter studier gjorda av Zhou et al. I en studie fann de att mineralkortikoidreceptorer uttrycks i vissa celler i neurosensoriska retina. [84] I en annan

studie på råttor fann de att intravitreal injektion av glukokortikoiden kortikosteron ledde till ett svar i choroidea; choroideal förtjockning (choroidal thickening) som liknar processer som sker i koroidea vid CSC. Eftersom glukokortikoider även binder till mineralkortikoidreceptorer kan svaret ha utlösts av glukokortikoidreceptorer eller mineralkortikoidreceptorer (MR). Andra råttor fick intravitreal injektion av aldosteron, som specifikt binder till mineralkortikoidreceptorer. Samma svar noterades hos dessa råttor.[85]

Hyperkalemi är en biverkan som måste beaktas och kaliumnivåer bör övervakas vid behandling med MR-antagonist.[69] Behandling med mineralkortikoidreceptorantagonister har visat sig ha ett kliniskt värde, en sammanställning av studier gjord i en reviewartikel [69, Table 5] visar att resorptionen av subretinal vätska har varierat mellan 25-100 % i 22 studier. Dock har ännu inga stora prospektiva randomiserade studier gjorts som visar på långtidseffekten av behandling med MR. Två sådana studier är dock pågående just nu. Författarna till reviewartikeln, van Rijssen et al [69] anser dock inte att det i dagsläget finns tillräcklig evidens för att rekommendera behandling med MR-antagonister.

Två andra typer av behandlingar som förekommer i kliniken är karbanhydrashämmare och topikala NSAIDs. Karbanhydrashämmare tros verka via acidifiering av det subretinala rummet vilket ökar resorptionen av vätska genom RPE.[86] En studie där 15 patienter behandlades med acetazolamide visade att tiden till resorption av subretinal vätska var kortare jämfört med kontrollgruppen men att visus eller risken för återfall inte skiljde sig åt mellan behandlingsgruppen och kontrollgruppen.[87]

Topikal administrering av NSAID-läkemedlet Nepafenac för behandling av CSC studerades av Alkin et al. Studien bestod av 31 ögon som behandlades 3 gånger om dagen under 4 veckor eller till komplett resorption av subretinal vätska. Resultatet visade en signifikant förbättring av visus efter 6 månader jämfört med kontrollgruppen. Dessutom visade 82 % i

behandlingsgruppen komplett resorption av subretinal vätska jämfört med 43 % i kontrollgruppen.[88]

CNV kan finnas hos patienter med CSC och det kan också utvecklas gradvis. Det kan vara svårt att skilja typ 1-CNV från CSC.[89] Behandlingen för CSC som kompliceras av aktiv subretinal CNV är intraviteal anti-VEGF-behandling tillsammans med PDT.[90]

Hemangiom

Choroidalt hemangiom är en benign kongenital kärltumör. Det finns två typer av choroidala hemangiom; den välavgränsade (circumskript) typen och den diffusa, som klassificeras beroende på graden av choroidalt engagemang. Den välavgränsade typen utgörs av enskilda lesioner som vanligtvis återfinns bakom ekvatorn. Den diffusa typen involverar oftast fler än en kvadrant av den posteriora polen och är ofta kopplad till Sturge-Webers syndrom.[91,92] Medelåldern hos patienter med välavgränsade hemangiom har funnits vara 47 år i en undersökning av 200 patienter.[93] Välavgränsade hemangiom kan orsaka retinaavlossning på grund av subretinal vätska och/eller makulärt ödem och kan på så sätt ge synnedsättning.[94] Laserfotokoagulation har rapporterats vara effektivt avseende vätskeresorption, dock kan ärrbildning efter behandlingen ge synpåverkan. Tumörens storlek minskar inte, och återfall har observerats i 50 % av fallen som behandlats.[92] Transpupillär termoterapi är en annan typ av laserterapi där en värmegivande laserstråle ger hypertermi och ocklusion av blodkärl inuti tumören. Behandlingen har visat sig vara effektiv för resolution av retinaavlossning.[95] PDT har visat sig vara en effektiv behandlingsmetod. En genomgång av 28 publicerade studier av PDT-behandling mot välavgränsat hemangiom utförd av Cerman et al visade att den subretinala exudationen försvann hos 273 av 278 patienter.[94] En av de inkluderade studierna jämförde standardprotokollet för PDT-behandling (6 mg/m², 50 J/cm² och 83 sek) med ett modifierat protokoll (6 mg/m², infusion i bolusdos under 1 minut, start av laser vid

minut 5, 100 J/m², 166 sek) visade ingen signifikant skillnad avseende visus, tumörregression och resolution av vätska.[96]

Sturge-Webers syndrom är en sällsynt medfödd neurokutan sjukdom. Hur syndromet tar sig uttryck varierar men vanliga manifestationer inkluderar portvinsfärgat födelsemärke i ansiktet, intrakraniella leptomenigeala angiom, hemianopi, glaukom, choroidalt hemangiom, epileptiska anfall och kognitiva nedsättningar.[97]

Sturge-Webers syndrom manifesterar sig hos de flesta tidigt i barnaåren, men det finns fall där framförallt neurologiska symtom visar sig i vuxen ålder.[98] Choroidala hemangiom sekundärt till Sturge-Webers syndrom är vanligtvis diffusa till sin form, till skillnad från choroidal hemangiom som inte är kopplade till Sturge-webers syndrom. Målet med behandlingen är att minska lesionen, minska mängden subretinal och intraretinal vätska med minimal skada på neurosensoriska retina.[99] Tsipursky et al tar i sin artikel upp fyra publicerade artiklar som rör PDT-behandling mot diffus choroidalt hemangiom sekundärt till Sturge-Webers syndrom. Standardprotokollet för PDT gavs i alla fyra artiklar, dvs 6 mg/m², 50 J/cm² och 83 sek exponeringstid. I en artikel gavs Verteporfin i bolusdos (infusion över 5 minuter).[100] Komplet resorption av vätska och en förbättring av visus uppnåddes i alla fall av behandlingar; uppföljningstid 4-9 månader. Patienterna som behandlades var 12-31 år.[100-103]

Kort introduktion till några viktiga bildavgivningstekniker

Optical coherence tomography, OCT.

Optical coherence tomography är en icke invasiv bildteknik där infrarött ljus ger upphov till tvärsnittsbilder av retina med hög upplösning.[104,105] OCT jämförs ofta med ultraljud, men det infraröda ljuset ger en högre spatial upplösning.[105] Analys av interferens mellan ljusvågor som reflekteras av vävnaden och referensljusvågor skapar en bild av vävnaden.

Retinas olika lager kan identifieras och tjockleken kan mätas. Förutom tjocklek kan OCT även visa förekomst av pigmentepitelavlossning, subretinal vätska, intraretinala cystor med mera[104,105]. Information om tjocklek ges i form av en cirkel indelad i 9 sektorer.[105] I denna studie används termen central retinal tjocklek (CRT) som måttet i den innersta sektorn som uppmätts av OCT-maskinen.

OCT används rutinmässigt inom ögonsjukvården; vid misstanke om eller vid uppföljning av sjukdomar i ögats bakre segment, till exempel åldersrelaterad makuladegeneration (AMD), diabetesretinopati, polypoidal choroidal vaskulopati, central serös chorioretinopati.[104,105]

Fluoresceinangiografi

Ett fluorescerande ämne sänder ut ljus av en längre våglängd då det belyses av ljus med en kortare våglängd. Vid både fluoresceinangiografi (FA) och indocyanin grön-angiografi (ICGA) injiceras fluoroforerna intravenöst varefter ögat belyses med ljus av en specifik våglängd. Ljus emitteras tillbaka och genom att använda ett särskilt filter filtreras ljus av annan våglängd än den intressanta bort. Bilder tas kontinuerligt från injektion enligt särskilda protokoll.[104]

Natriumfluorescein är ett vattenlösligt ämne som binds ca 70 % till protein i blodbanan.

Natriumfluorescein exciteras vid 490 nm våglängd. Fluoresceinangiografi används för att avbilda den retinala och den choroidala cirkulationen.[104]

Indocyanin grön-angiografi

ICGA är en bättre metod för att visualisera choroidalcirkulationen då metoden bygger på att ICGA-molekylen sänder ut ljus nära det infraröda spektrat, som kan penetrera pigmentepitelet, exsudat och tunna lager av subretinalt blod. ICGA-molekylen är större än natriumfluoresceinmolekylen och stannar därför i högre grad i choroidalcirkulationen.[104]

Vid både FA och ICGA bedöms bilderna utefter förekomst av hypo- eller hyperfluorescens. Hypofluorescens uppstår vid maskering, t ex av blod eller vid fyllnadsdefekter, t ex vaskulär ocklusion. Hyperfluorescens uppstår vid läckage ut från blodbanan, t ex vid dysfunktion i endotelcellernas tight junctions, vid poolning, som innebär brott i den yttre blod-retinabariären; RPE, och vid atrofi av RPE; så kallad fönsterdefekt. [104]

ICGA är av ovanstående resonemang en bättre metod för att visualisera polypoidal choroidal vaskulopati, PCV, där blödning ofta föreligger.[104]

LogMAR-begreppet

Av tradition anges distansvisus, dvs synskärpa på avstånd, ofta enligt Snellen-metoden; internationellt används ofta bråktal medan vi i Sverige använder decimaltal.

I denna studie anges visus enligt logMAR-skalan. LogMAR är en förkortning för (the) logarithm of the minimal angle of resolution; logaritmen av minsta upplösningvinkeln.

LogMAR-skalan möjliggör statistiska analyser av synskärpemätningar. För att omvandla visus uppmätt i Snellen till logMAR logaritmeras Snellenvärdet och minustecknet tas bort från resultatet. Formel från Holladay et al: $\text{LogMAR} = -\text{Log}(\text{synskärpa uttryckt som decimal})$. [106] Exempel: en patients synskärpa uppmäts till 0,5 Snellen. $\text{log } 0,5 = -0,3$.

Minustecknet tas bort, synskärpan enligt logMAR blir då 0,3. Enligt samma princip motsvarar 1,0 Snellen logMAR 0.

Då man jämför synskärpan uppmätt enligt Snellen (i decimaltal) med synskärpan omräknad till logMAR ser man att logMAR-skalan är linjär, till skillnad från decimalskalan. Tabell 1 är tagen från artikeln New visual acuity charts for clinical research, publicerad av Ferris FL i Am J Opht 1982;94:91-96 och syftar till att illustrera förhållandet mellan Snellenskalen och logMAR-skalan.

Tabell 1. Förhållandet mellan Snellen och logarithm of the minimal angle of resolution (logMAR), från artikeln New visual acuity charts for clinical research, publicerad av Ferris FL i Am J Opht 1982;94:91-96. Tabellen visar att logMAR-skalan är linjär till skillnad från Snellensskalan.

Snellen	logMAR
0,1	+1,0
0,125	+0,9
0,16	+0,8
0,20	+0,7
0,25	+0,6
0,32	+0,5
0,40	+0,4
0,5	+0,3
0,63	+0,2
0,80	+0,1
1,00	0
1,25	-0,1
1,60	-0,2
2,00	-0,3

I LogMAR-skalan kan en enskild bokstav ges ett värde. Detta gäller om syntavlan innehåller fem optotyper (bokstäver) per rad, en sådan syntavla är anpassad till logMAR-skalan.

Eftersom varje rad ges ett värde om 0,1 logMAR får då varje bokstav ett värde om 0,02 logMAR. Detta möjliggör mer detaljerade synskärpmätningar i de fall patienten läser några enskilda bokstäver på raden nedanför eller inte läser alla bokstäver på raden. Exempel: patienten läser alla optotyper på raden som motsvarar logMAR 0 plus två bokstäver på raden -0,1. Om tavlan har fem optotyper per rad subtraheras värdet 0,04 ifrån värdet 0; uppmätt synskärpa blir då logMAR -0,06. Ett exempel då en sådan syntavla används är då man mäter visus enligt ETDRS; Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study, ett särskilt protokoll.[107]

Målsättning

Att redovisa hur många patienter och vilka diagnoser som har behandlas med PDT under tidsperioden 2010-2018 på Ögonkliniken Uddevalla sjukhus. Specifika frågeställningar som undersökningen skall besvara är:

Vad har den fotodynamiska behandlingen haft för effekt på utfallsmåtten visus och central retinal tjocklek hos dessa patienter? Finns det någon korrelation mellan storleken på det behandlade området och utfallsmåtten visus och central retinal tjocklek? Skiljer sig utfallet mellan de diagnoser som behandlats med PDT under den aktuella tidsperioden? Vad visar en sugrupsanalys av faktorerna tidigare anti-VEGF-behandling, laser spot storlek $\geq 2000 \mu\text{m}$, visus $\geq 0,5$ Snellen före behandling och bevarad foveakontur före behandling hos patienterna som diagnosticerats med PCV? Finns det biverkningar som förekommer särskilt ofta?

Material och metoder

Studien var retrospektiv och omfattade alla patienter som registrerats med åtgärds-koden DC001, Fotodynamisk behandling vid makuladegeneration, från och med 2010-01-01 till och med 2018-12-31. Endast ett öga per patient studerades. Det öga som först fått PDT-behandling under ovan nämnda tidsperiod var det öga som inkluderades. Exklusionskriteriet var fotodynamisk behandling mot det aktuella ögat innan angivna studieperiod.

Datainhämtningen gav 113 patienter. Av dessa exkluderades 6 patienter; 4 på grund av att de fått fotodynamisk behandling mot det aktuella ögat innan den angivna studieperioden, en patient på grund av att fel åtgärds-kod registrerats vid besöket och en patient på grund av att det saknades data från tre månader samt tolv månader efter PDT-behandling för denne.

Datainsamling

Data inhämtades från journalsystemet Melior och bild databasen Imagenet.

Data som samlades in från Melior utgjordes dels av demografiska data; ålder vid PDT-behandling samt kön, och dels av behandlingsrelaterade data: datum för PDT-behandling, diagnos vid PDT-behandling, eventuell anti-VEGF-behandling innan PDT-behandling och i så fall antal anti-VEGF-behandlingar, storleken på det behandlade området (laser spot storlek), eventuell dosreducering vid PDT-behandlingen, visus (distans-) före PDT-behandlingen, tre månader efter behandlingen samt tolv månader efter behandlingen, datum

för tremånadersuppföljningen, datum för tolv månadersuppföljningen, eventuella ytterligare PDT-behandlingar inom tolv månader och antal sådana, eventuella anti-VEGF-behandlingar inom tolv månader och antal sådana, biverkningar/komplikationer.

Bilddatabasen Imagenet används vid ögonklinikerna i Västra Götalandsregionen och lagrar bilder tagna vid fluoresceinangiografier, indocyanin grön-angiografier och OCT-undersökningar. I Imagenet granskades OCT-bilder tagna innan PDT-behandling och ett år efter PDT-behandling. För patienter diagnostiserade med central serös chorioretinopati granskades även OCT-bilder tagna tre månader efter behandling.

Analys av variabler

Visus var enligt journaluppgifter mätt enligt ETDRS- eller Snellentavla och räknades om till logMAR för statistisk analys.

I Imagenet granskades OCT-bilder avseende bevarad foveakontur (ja/nej) och för patienter diagnostiserade med central serös chorioretinopati även förekomst av subfoveal vätska (ja/nej). Granskning av OCT-bilder gjordes av läkarstudenten under handledning av biträdande handledare. I samband med granskningen av OCT-bilderna inhämtades det av OCT-apparaturen angivna värdet för central retinal tjocklek.

Till biverkningar/komplikationer räknades sådana som är kända i litteraturen sedan tidigare och som på ett uppenbart sätt påverkade patienten (till exempel räknades subjektiv synförsämring utan motsvarande objektiv försämring av visus inte som en biverkan).

Statistiska metoder

Medelvärde, standarddeviation, och median beräknades för kön, ålder, observationstid, storleken på det behandlade området och eventuell anti-VEGF-behandling före PDT-behandling. För statistisk analys av signifikant förändring efter tre månader och tolv månader samt korrelation användes icke-parametriska tester då data bedömdes vara snedfördelade.

Statistisk analys av signifikant förändring utfördes inom respektive diagnosgrupp om

diagnosgruppen ansågs innehålla ett tillräckligt stort antal patienter, analys av korrelation utfördes för hela patientpopulationen. Numeriska data analyserades med hjälp av SPSS version 25.

Etik

Detta arbete betraktas som ett internt kvalitetsarbete och skall inte publiceras, och därför har ingen ansökan om etiskt godkännande från Etikprövningsnämnden gjorts.

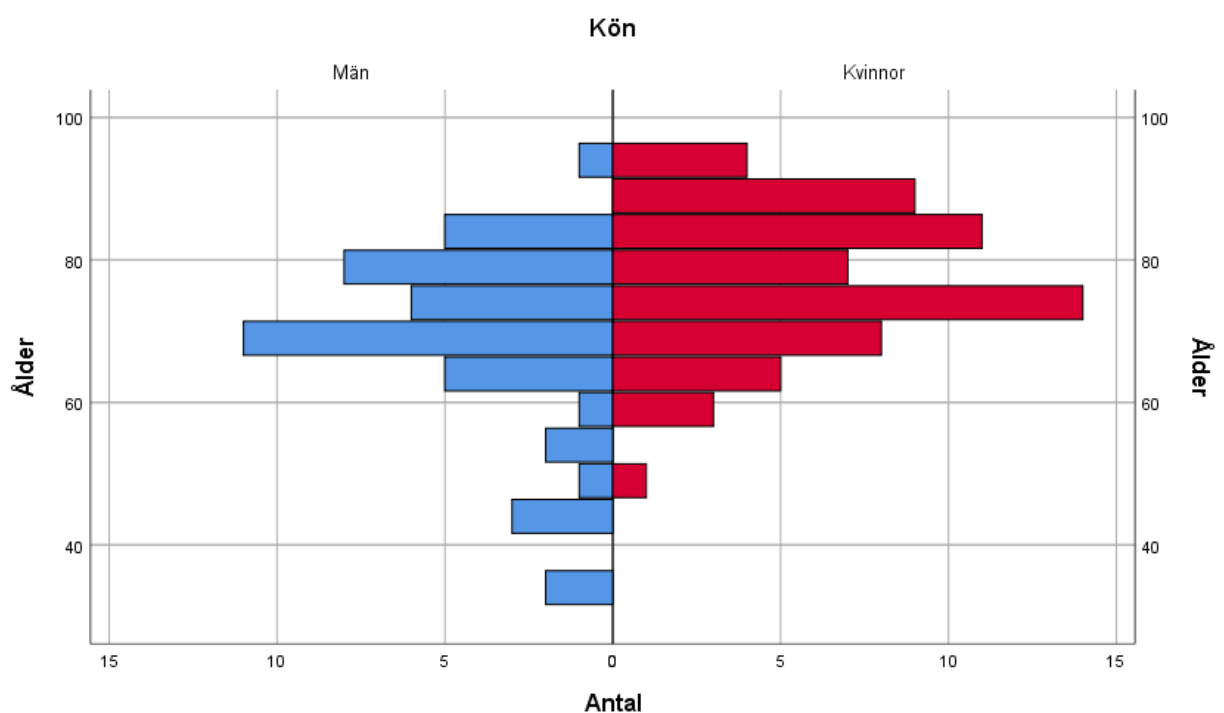
Personuppgifter har pseudonymiserats vid dataregistreringen. Inga resultat presenteras på ett sådant sätt att en enskild patient kan identifierats.

Resultat

Hela studiepopulationen

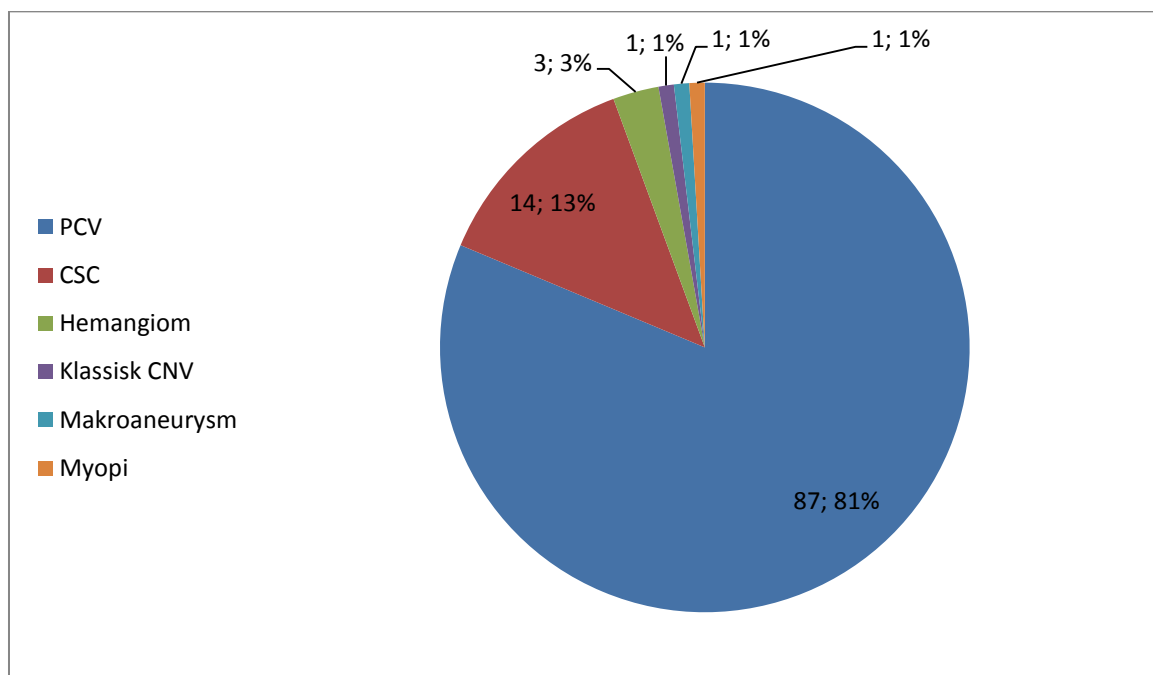
Totalt inkluderades 107 ögon från 107 patienter i studien. Medelobservationstid var 11,2 månader \pm 1,9 månader, median 12 månader.

Könsfördelningen var 45 (41,7%) män och 62 (58,3%) kvinnor. Deras ålder varierade från 34 år till 96 år (medelålder $73,4 \pm 12,3$ år, median 75 år). Figur 1 illustrerar åldersfördelningen.



Figur 1 visar åldersfördelningen för hela patientpopulationen (n=107).

Figur 2 illustrerar fördelningen av diagnoser. Diagnosfördelningen såg ut enligt följande: 87 (81,3%) patienter hade diagnosticerats med polypoidal koroidal vaskulopati (PCV), 14 (13 %) patienter hade diagnosticerats med central serös korioretinopati (CSC), 3 (2,8 %) patienter hade diagnosticerats med hemangiom, 1 (0,9 %) patient hade diagnosticerats med klassisk koroidal neovaskularisation (CNV), 1 (0,9 %) patient hade diagnosticerats med makroaneurysm och 1 (0,9 %) patient hade diagnosticerats med koroidal neovaskularisation till följd av patologisk myopi.



Figur 2 visar fördelningen av diagnoser för hela studiepopulationen (n=107). Fördelningen anges i absoluta tal samt i procent. PCV; polypoidal choroidal vascklopati. CSC; central serös chorioretinopati. CNV; choroidal neovaskularisation.

Storleken på det behandlade området (laser spot storlek) varierade från 100 μm till 6300 μm (medelvärde 2240 $\mu\text{m} \pm 1026 \mu\text{m}$, median 2150 μm). Data saknades för 11 patienter.

Ingen korrelation kunde påvisas mellan laser spot storlek 100 μm – 6300 μm och utfallsmåtten logMAR 3 månader ($\rho = -0,031, p = 0,769, n=93$), logMAR 1 år ($\rho = -0,059, p = 0,589, n=87$), eller central retinal tjocklek (CRT) 1 år ($\rho = -0,002, p = 0,983, n=95$). Ingen korrelation kunde påvisas mellan laser spot storlek $\geq 2000 \mu\text{m}$ och utfallsmåtten logMAR 3

månader ($\rho = -0,128$, $p = 0,350$, $n=55$), logMAR 1 år ($\rho = -0,163$, $p = 0,242$, $n=53$) eller CRT 1 år ($\rho = -0,082$, $p = 0,569$, $n=50$).

Totalt drabbades 16 patienter (15 %) av biverkningar eller komplikationer av PDT-behandlingen. Majoriteten (14; 13 %) var diagnostiserade med PCV. Resterande två fall (2 %) rörde sig om patienter diagnostiserade med CSC. Tre patienter (2,8 %) upplevde ryggvärk vid infusionen av Verteporfin. Sju patienter (6,5 %) upplevde synförsämring inom sju dagar efter PDT-behandlingen vilket kunde uppmätas objektivt vid återbesök inom två månader. En patient (0,9 %) drabbades av en allergisk reaktion vid infusion av Verteporfin, denna upphörde spontant då infusionen avbröts.

Patienter diagnostiserade med polypoidal koroidal vaskulopati (PCV):

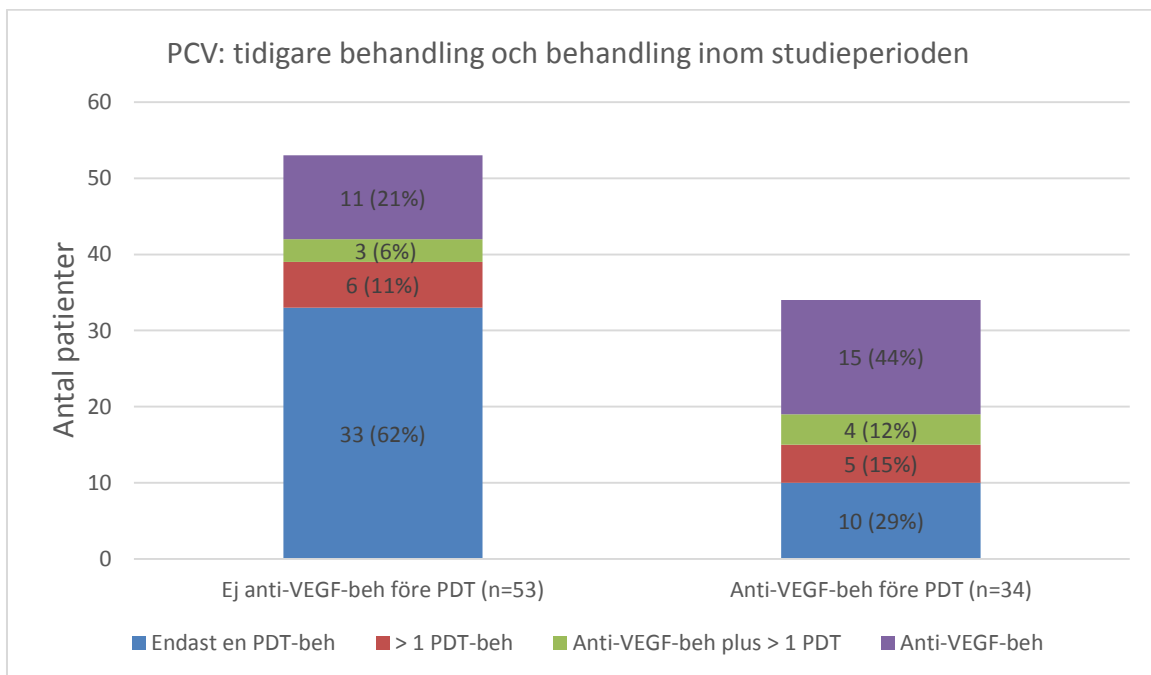
Totala antalet patienter diagnostiserade med PCV var 87 stycken. Könsfördelningen var 31 (35,6 %) män och 56 (64,4 %) kvinnor. Deras ålder varierade från 51 till 96 år (medelålder $76,3 \pm 9,3$ år, median 76 år).

Tabell 2 visar deskriptiv statistik för gruppen PCV-patienter som helhet.

Tabell 2. Deskriptiv statistik för hela gruppen av patienter som diagnostiserats med polypoidal choroidal vaskulopati (PCV) avseende visus; logarithm of the minimal angle of resolution (logMAR), samt central retinal tjocklek (CRT) före behandling, 3 månader respektive 12 månader efter behandling.

	PCV-diagnos (n = 87)
LogMAR initialt	(n=87)
Medelvärde (SD)	0,36 (0,23)
Median (variationsvidd)	0,32 (0,00-0,94)
LogMAR 3 mån	(n=85)
Medelvärde (SD)	0,41 (0,30)
Median (variationsvidd)	0,32 (0,00-1,40)
LogMAR 1 år	(n=80)
Medelvärde (SD)	0,45 (0,43)
Median (variationsvidd)	0,32 (0,00-2,00)
CRT (μm) initialt	(n=74)
Medelvärde (SD)	321 (158)
Median (variationsvidd)	278 (118-1383)
CRT (μm) 1 år	(n=77)
Medelvärde	229 (60)
Median (variationsvidd)	219 (127-491)

Gruppen av patienter som diagnostiserats med PCV kunde delas in i en grupp som erhållit anti-VEGF-behandling före PDT-behandling (anti-VEGF-gruppen; n=34, 39 %) och i en grupp som inte erhållit anti-VEGF-behandling före PDT-behandling (den behandlingsnaiva gruppen; n=53, 61 %). Figur 3 illustrerar hur dessa båda grupper skiljer sig åt med avseende på om de under studieperioden (ett år) erhåller endast en PDT-behandling eller fler än en PDT-behandling och/eller anti-VEGF-behandling.



Figur 3 visar gruppen av patienter som diagnostiserats med polypoidal choroidal vaskulopati (PCV) indelad i två grupper med avseende på eventuell anti-vascular endothelial growth factor-behandling (a-VEGF) före fotodynamisk terapi-behandling (PDT). Antalet behandlingar och typ av behandling som respektive grupp mottagit under studieperioden redovisas i respektive stapel. Antalet behandlingar redovisas i absoluta tal samt i procent.

I den behandlingsnaiva gruppen får majoriteten av patienterna (62 %) endast en PDT-behandling under studieperioden. I anti-VEGF-gruppen får majoriteten av patienterna (71 %) någon form av ytterligare behandling under studieperioden. Antalet anti-VEGF-behandlingar innan PDT-behandling varierade från 1 till 45 stycken (medelvärde $15,4 \pm 11,3$ stycken, median 12,5 stycken). Antalet anti-VEGF-behandlingar inom tolv månader efter PDT-behandling för den behandlingsnaiva gruppen varierade från 3 till 8 stycken (medelvärde 3,9, median 3,5). Antalet anti-VEGF-behandlingar inom tolv månader efter PDT-behandling för

anti-VEGF-gruppen varierade från 1 till 11 stycken (medelvärde 4,2; median 3). Antalet ytterligare PDT-behandlingar inom tolv månader för den behandlingsnaiva gruppen varierade från 1 till 2 stycken (medelvärde 1,2 median 1). Antalet ytterligare PDT-behandlingar inom tolv månader för anti-VEGF-gruppen varierade från 1 till 2 (medelvärde 1,1; median 1). Andel behandlingsnaiva patienter som behöll eller förbättrades i visus efter tolv månader var 55 % (data saknas för fem patienter). Andel patienter i anti-VEGF-gruppen som behöll eller förbättrades i visus var 39 % (data saknas för tre patienter). Sex patienter (5,6 %) drabbades av subretinal blödning; 4 av dessa var makulaengagerade, en var icke-makulaengagerande men gav upphov till ödem i makula och en engagerade fovea. Två fall av makulaengagerande blödningar resorberas spontant. Ett fall av makulaengagerande blödning vitrektomerades (pga glaskroppsblödning efter Actilysebehandling). Ett fall av makulaengagerande blödning behandlas med Aflibercept, förbättras inte. Behandling avslutas. Ett fall av icke-makulaengagerande blödning resorberas med hjälp av behandling med Ranibizumab. Ett fall av blödning i fovea Actilysebehandlas, fortsätter därefter behandlas med Ranibizumab samt Aflibercept. Blödningen resorberas inte, behandlingen avslutas. Sex patienter (7 %) drabbades av subjektivt synnedsättning som kunde verifieras objektivt vid nästa återbesök. Två av dessa fall återfår initialvisus under studieperioden, resterande fyra fall återfår inte initialvisus. Tre patienter (3 %) drabbades av ryggvärk vid infusionen vid Verteporfine®.

Analys av prognostiska faktorer hos patienterna diagnostiserade med PCV:

Gruppen patienter som diagnostiserats med PCV (=87) delades upp i subgrupper och analyser utfördes för att undersöka statistisk signifikans för fyra eventuella prognostiska faktorer: tidigare behandling med anti-VEGF, storlek på det behandlade området <2000 µm, Snellenvisus $\geq 0,5$ innan PDT-behandling samt bevarad foveakontur innan PDT-behandling.

Subgruppsanalys: tidigare anti-VEGF-behandling

Antalet patienter som fått anti-VEGF-behandling innan PDT var 34 stycken och antalet patienter som inte fått anti-VEGF-behandling innan PDT var 53 stycken.

Tabell 3 visar analys av statistisk signifikans mellan grupperna där medianvärdet för logMAR hos respektive grupp initialt, tre månader efter behandling med PDT respektive tolv månader efter behandling med PDT samt central retinal tjocklek (CRT) initialt och tolv månader efter behandling visas tillsammans med p-värdet för det icke-parametriska testet för grupperna emellan. I tabellen visas också Snellenekvivalenten till respektive median logMAR.

Tabell 3. Andelen patienter som diagnosticerats med polypoidal choroidal vaskulopati (PCV) uppdelad i två subgrupper med avseende på tidigare anti-vascular endothelial growth factor-behandling (a-VEGF). Analys av statistisk signifikans mellan grupperna avseende visus; logarithm of the minimal angle of resolution (logMAR), och central retinal tjocklek (CRT) redovisas för tidpunkterna före fotodynamisk terapi-behandling, 3 månader respektive 12 månader efter behandling.

	Tidigare a-VEGF-behandling Ja, n=34	Tidigare a-VEGF-behandling Nej, n=53	p-värde^a
LogMAR initialt Median (variationsvidd)	(n=34) 0,39 (0,00-0,94)	(n=54) 0,30 (0,00-0,80)	<0,05
Snellenekvivalent ^b initialt	0,4-0,5	0,5	
LogMAR 3 mån Median (variationsvidd)	(n=33) 0,36 (0,02-1,40)	(n=52) 0,30 (0,00-1,02)	0,080
Snellenekvivalent ^b 3 mån	0,4-0,5	0,5	
LogMAR 12 mån Median (variationsvidd)	(n=31) 0,34 (0,02-2,00)	(n=49) 0,30 (0,00-1,70)	0,152
Snellenekvivalent ^b 12 mån	0,4-0,5	0,5	
CRT (µm) initialt Median (variationsvidd)	(n=32) 278 (118-504)	(n=42) 313 (149-1383)	0,153
CRT (µm) 12 mån Median (variationsvidd)	(n=30) 240 (127-451)	(n=47) 211 (156-491)	0,462

a= Mann-Whitney U-test. Signifikansnivå p<0,05.

b= approximativt Snellenvärde visas i de fall logMAR-värdet inte motsvaras av ett enskilt Snellenvärde.

Resultatet visar en statistisk signifikant skillnad i logMAR mellan grupperna innan PDT-behandling. Gruppen som fått anti-VEGF-behandling innan PDT-behandling; anti-VEGF-gruppen, hade sämre visus (högre logMAR) innan PDT-behandling. Den gruppen förbättras dock kontinuerligt vid efterföljande mätpunkter vad gäller median-logMAR jämfört med den

behandlingsnaiva gruppen, som har samma median-logMAR under hela studieperioden. Dock är skillnaden mellan grupperna vid tidpunkterna tre månader samt tolv månader inte statistisk signifikant. Vad gäller central retinal tjocklek finns det en ringa skillnad mellan grupperna initialt och tolv månader efter PDT-behandling som inte är statistiskt signifikant. Båda grupperna sjunker i median-CRT under studieperioden.

Subgruppsanalys: storleken på det behandlade området >2000 µm

Antalet patienter som fått PDT-behandling med laser spot size >2000 µm var 39 stycken och antalet patienter som fått PDT-behandling med laser spot size ≤ 2000 µm var 41 stycken (data saknades för 8 patienter). Tabell 4 visar analys av statistisk signifikans mellan grupperna där medianvärdet för logMAR hos respektive grupp initialt, tre månader efter behandling med PDT respektive tolv månader efter behandling med PDT samt central retinal tjocklek (CRT) initialt och tolv månader efter behandling visas tillsammans med p-värdet för det icke-parametriska testet för grupperna emellan. I tabellen visas också Snellenekvivalenten till respektive median logMAR.

Tabell 4. Antalet patienter som diagnosticerats med polypoidal choroidal vaskulopati (PCV) uppdelad i två subgrupper med avseende på fotodynamisk terapi-behandling med laser spot storlek > 2000 µm. Analys av statistisk signifikans mellan grupperna avseende visus; logarithm of the minimal angle of resolution (logMAR), och central retinal tjocklek (CRT) redovisas för tidpunkterna före behandling, 3 månader respektive 12 månader efter behandling.

	Spotsize >2000µm Ja, n=39	Spotsize >2000µm Nej, n=41	p-värde ^a
LogMAR initialt Median (variationsvidd)	(n=39) 0,30 (0,06-0,84)	(n=41) 0,32 (0,00-0,80)	0,775
Snellenekvivalent ^b initialt	0,5	0,4-0,5	
LogMAR 3 mån Median (variationsvidd)	(n=38) 0,31 (0,04-1,40)	(n=40) 0,30 (0,00-1,06)	0,730
Snellenekvivalent ^b 3 mån	0,4-0,5	0,5	
LogMAR 12 mån Median (variationsvidd)	(n=35) 0,32 (0,00-2,00)	(n=39) 0,28 (0,00-1,70)	0,777
Snellenekvivalent ^b 12 mån	0,4-0,5	0,5-0,6	
CRT (µm) initialt Median (variationsvidd)	(n=29) 326 (149-1383)	(n=38) 287 (118-536)	0,404

CRT (μm) 12 mån	(n=32)	(n=39)	
Median (variationsvidd)	217 (132-491)	222 (127-451)	0,603

a=Mann -Whitney U-test. Signifikansnivå $p < 0,05$.

b=approximativt Snellenvärde visas i de fall logMAR-värdet inte motsvaras av ett enskilt Snellenvärde.

Resultatet visar en låg skillnad mellan grupperna avseende visus vid alla tre tidpunkter.

Gruppen som blivit behandlad med en spot storlek $\leq 2000 \mu\text{m}$ förbättras kontinuerligt i medianvisus. Gruppen som blivit behandlad med en spot storlek $> 2000 \mu\text{m}$ försämras något i medianvisus över tid. Vad gäller central retinal tjocklek finns det en knapp skillnad initialt mellan grupperna. Denna minskar i båda grupperna, mer uttalat hos gruppen som blivit behandlad med en spotsize $> 2000 \mu\text{m}$. Skillnaden i central retinal tjocklek mellan grupperna är inte statistisk signifikant vid någon av tidpunkterna.

Subgruppsanalys: Visus $\geq 0,5$ Snellen innan PDT-behandling

Andelen patienter med visus $\geq 0,5$ Snellen innan PDT-behandling var 45 stycken och antalet patienter med visus $< 0,5$ Snellen innan PDT-behandling var 43 stycken. Tabell 5 visar analys av statistisk signifikans mellan grupperna där medianvärdet för logMAR hos respektive grupp initialt, tre månader efter behandling med PDT respektive tolv månader efter behandling med PDT samt central retinal tjocklek (CRT) initialt och tolv månader efter behandling visas tillsammans med p-värdet för det icke-parametriska testet för grupperna emellan. I tabellen visas också Snellenekvivalenten till respektive median logMAR.

Tabell 5. Andelen patienter som diagnosticerats med PCV uppdelad i två subgrupper med avseende på visus $\geq 0,5$ Snellen före fotodynamisk terapi-behandling. Analys av statistisk signifikans mellan grupperna avseende visus; logarithm of the minimal angle of resolution (logMAR), och central retinal tjocklek (CRT) redovisas för tidpunkterna före behandling, 3 månader respektive 12 månader efter behandling.

	Snellen $\geq 0,5$ före PDT Ja, n=43	Snellen $\geq 0,5$ före PDT Nej, n=45	p-värde^a
LogMAR initialt Median (variationsvidd)	(n=43) 0,20 (0,00-0,80)	(n=44) 0,47 (0,32-0,94)	<0,001
Snellenekvivalent ^b initialt	0,6-0,7	0,3-0,4	
LogMAR 3 mån Median (variationsvidd)	(n=42) 0,20 (0,00-0,70)	(n=43) 0,54 (0,04-1,40)	<0,001
Snellenekvivalent ^b 3 mån	0,6-0,7	0,2-0,3	
LogMAR 12 mån Median (variationsvidd)	(n=42) 0,22 (0,00-1,08)	(n=38) 0,43 (0,04-2,00)	<0,001
Snellenekvivalent ^b 12 mån	0,6	0,3-0,4	
CRT (μm) initialt Median (variationsvidd)	(n=33) 291 (175-567)	(n=41) 298 (118-1383)	0,972
CRT (μm) 12 mån Median (variationsvidd)	(n=40) 228 (153-491)	(n=37) 211 (127-451)	0,269

a=Mann-Whitney U-test, signifikansnivå $p < 0,05$.

b= approximativt Snellenvärde visas i de fall logMAR-värdet inte motsvaras av ett enskilt Snellenvärde.

Skillnaden i visus mellan grupperna accentueras något tre månader efter behandling, men vid tidpunkten tolv månader efter behandling är skillnaden lika stor som initialt. Skillnaden mellan grupperna är statistiskt signifikant vid de tre tidpunkterna.

För gruppen Snellen $\geq 0,5$ är skillnaden mellan logMAR initialt och logMAR tolv månader inte statistiskt signifikant, $p = 0,090$.

För gruppen Snellen $< 0,5$ är skillnaden mellan logMAR initialt och logMAR tre månader statistiskt signifikant, $p < 0,05$. Dock är skillnaden mellan logMAR initialt och logMAR tolv månader för samma grupp inte statistiskt signifikant, $p = 0,511$.

Det råder ingen egentlig skillnad i central retinal tjocklek mellan grupperna vid de två tidpunkterna. Båda grupperna uppvisar en minskning i central retinal tjocklek (CRT) över studieperioden som är statistisk signifikant; $p < 0,001$ för båda grupperna.

Subgruppsanalys: bevarad foveakontur före PDT-behandling

Antalet patienter med bevarad foveakontur innan PDT-behandling var 43 stycken, antalet patienter utan bevarad foveakontur innan PDT-behandling var 43 stycken (data saknas för en patient). Tabell 6 visar analys av statistisk signifikans mellan grupperna där medianvärdet för logMAR hos respektive grupp initialt, tre månader efter behandling med PDT respektive tolv månader efter behandling med PDT samt central retinal tjocklek (CRT) initialt och tolv månader efter behandling visas tillsammans med p-värdet för det icke-parametriska testet för grupperna emellan. I tabellen visas också Snellenekvivalenten till respektive median logMAR.

Tabell 6. Andelen patienter som diagnosticerats med PCV uppdelad i två subgrupper med avseende på bevarad foveakontur innan fotodynamisk terapi-behandling. Analys av statistisk signifikans mellan grupperna avseende visus; logarithm of the minimal angle of resolution (logMAR), och central retinal tjocklek (CRT) redovisas för tidpunkterna före behandling, 3 månader respektive 12 månader behandling.

	Bevarad foveakontur innan PDT Ja, n=43	Bevarad foveakontur innan PDT Nej, n=43	p-värde ^a
LogMAR initialt Median (variationsvidd)	(n=43) 0,24 (0,00-0,80)	(n=43) 0,36 (0,10-0,94)	0,001
Snellenekvivalent ^b initialt	0,5-0,6	0,4-0,5	
LogMAR 3 mån Median (variationsvidd)	(n=43) 0,28 (0,00-1,06)	(n=41) 0,50 (0,06-1,40)	<0,001
Snellenekvivalent ^b 3 mån	0,5-0,6	0,3	
LogMAR 12 mån Median (variationsvidd)	(n=42) 0,26 (0,00-2,00)	(n=37) 0,40 (0,04-1,52)	<0,05
Snellenekvivalent ^b 12 mån	0,5-0,6	0,4	
CRT (µm) initialt Median (variationsvidd)	(n=36) 302 (175-589)	(n=38) 287 (118-1383)	0,273
CRT (µm) 12 mån Median (variationsvidd)	(n=39) 212 (156-451)	(n=37) 237 (127-491)	0,213

a=Mann-Whitney U-test. Signifikansnivå $p < 0,05$.

b= approximativt Snellenvärde visas i de fall logMAR-värdet inte motsvaras av ett enskilt Snellenvärde.

Resultatet visar att det finns en skillnad i visus mellan grupperna initialt, där gruppen som inte har en bevarad foveakontur har sämre visus. Denna skillnad har accentuerats vid tidpunkten tre månader, men vid tidpunkten tolv månader efter behandling är skillnaden lika stor som initialt. Skillnaden i visus mellan grupperna är statistisk signifikant vid alla tre tidpunkter. För gruppen som saknar bevarad foveakontur före PDT-behandling är skillnaden mellan logMAR initialt och logMAR tre månader statistiskt signifikant ($p < 0,05$). Skillnaden mellan logMAR initialt logMAR tolv månader är däremot inte statistisk signifikant ($p = 0,107$). Det råder ingen egentlig skillnad i central retinal tjocklek mellan grupperna vid de två tidpunkterna, och i båda grupperna sker en minskning av den centrala retinala tjockleken (CRT) som är statistisk signifikant ($p < 0,001$ för gruppen med bevarad foveakontur respektive $p < 0,05$ för gruppen utan bevarad foveakontur).

Patienter diagnostiserade med central serös chorioretinopat (CSC):

Antalet patienter diagnostiserade med CSC var 14 stycken. Könsfördelningen var 13 (93%) män och 1 (7%) kvinna. Deras ålder varierade från 34 år till 81 år (medelvärde 57,6 år \pm 15 år, median 63 år). Tre patienter hade fått anti-VEGF-behandling före PDT-behandlingen, en av dessa i kombination med Spironolakton. Tre av dessa patienter erhöll anti-VEGF-behandling inom ett år efter PDT-behandling. Anledningen till anti-VEGF-behandlingarna var osäker diagnos samt ockult membran i kombination med CSC. En patient hade behandlats med karbanhydrashämmare, topikal NSAID och mikropulslaser före PDT-behandlingen. En patient hade behandlats med karbanhydrashämmare och topikal NSAID innan PDT-behandlingen. En patient hade behandlats med spironolakton. En patient fick ytterligare en PDT-behandling under studieperioden. Av de 14 patienterna hade 13 stycken erhållit PDT i halv dos. Tabell 7a visar deskriptiv statistik avseende visus och central retinal tjocklek innan behandling med PDT, tre månader efter behandling samt tolv månader efter behandling.

Tabell 7a. Deskriptiv statistik avseende visus och central retinal tjocklek för patienter diagnosticerade med central serös chorioretinopati (CSC) (n=14). Visus; logarithm of the minimal angle of resolution (logMAR), samt central retinal tjocklek (CRT) vid tidpunkterna före behandling med fotodynamisk terapi, 3 månader respektive 12 månader efter behandling redovisas.

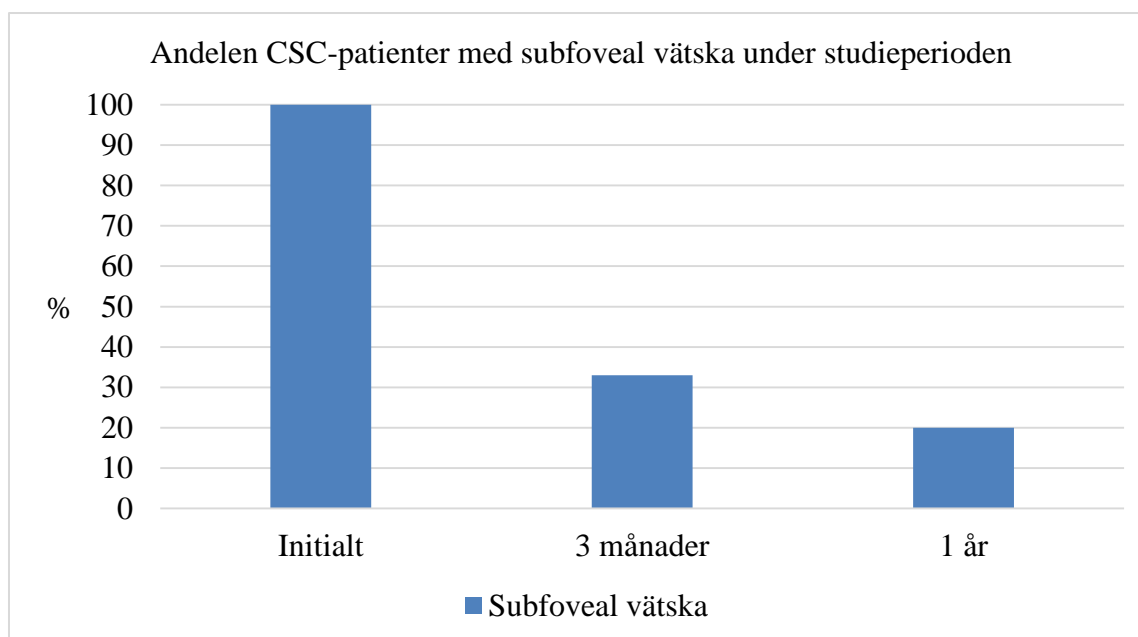
	logMAR initialt n=14	logMAR 3 mån n=12	logMAR 12 mån n=10	CRT (µm) initialt n=13	CRT (µm) 3 mån n=11	CRT (µm) 12 mån n=10
Medelvärde	0,35	0,37	0,21	406	236	215
SD	0,17	0,33	0,22	183	54,6	30,9
Median	0,34	0,33	0,13	349	230	214
Min	0,06	0,00	0,00	198	179	151
Max	0,60	0,88	0,58	843	331	271

Tabell 7b visar deskriptiv statistik avseende subfoveal vätska och bevarad foveakontur innan behandling med PDT, tre månader efter behandling samt tolv månader efter behandling.

Tabell 7b. Deskriptiv statistik avseende subfoveal vätska och bevarad foveakontur för patienter diagnosticerade med central serös chorioretinopati (CSC) (n=14) vid tidpunkterna före fotodynamisk terapi-behandling, 3 månader respektive 12 månader efter behandling redovisas.

Subfoveal vätska	Ja (antal)	Nej (antal)	Bevarad foveakontur	Ja (antal)	Nej (antal)
Initialt (n=14)	14	0	Initialt (n=14)	13	1
3 månader (n=12)	4	8	3 månader (n=11)	10	1
12 mån (n=10)	2	8	12 mån (n=10)	10	0

Bedömning av den deskriptiva statistiken ger att visus förbättras kontinuerligt under studieperioden, sett till median-logMAR. Den centrala retinala tjockleken (CRT) minskar kontinuerligt under studiepopulationen, sett till både medelvärde och median. Dock saknas data för fyra patienter vid tolv månadersuppföljningen.



Figur 3. Figuren visar förändringen i andelen patienter med subfoveal vätska för gruppen av patienter som diagnostiserats med central serös chorioretinopati (CSC). Andel i procent.

Antalet patienter med subfoveal vätska ser ut att minska under studieperioden, vilket visualiseras i figur 3, dock saknas även här data för fyra patienter. Antalet patienter med bevarad foveakontur ser ut att hålla sig konstant under studieperioden, data för 3-4 patienter saknas dock vid tidpunkten tre månader och vid tolv månader.

Två patienter (14 %) drabbades av biverkningar/komplikationer. En patient drabbades av en allergisk reaktion vid infusion av Verteporfin och en patient drabbades av en synförsämring som kunde verifieras objektivt vid efterföljande återbesök. Patienten återfick initialvisus inom studieperioden.

Patienter diagnostiserade med hemangiom:

Antalet patienter diagnostiserade med hemangiom utgjorde tre stycken. Könsfördelningen var två kvinnor och en man. Deras ålder var 47 år, 58 år respektive 75 år. För en av patienterna misstänkte man hemangiomet som en del utav Sturge-Webers syndrom. För de två andra rörde det sig om ett circumskript hemangiom. En av patienterna erhöll Verteporfine®-injektionen som bolusdos, för resterande två patienter saknas detaljerade uppgifter om PDT-behandlingsparametrar. Ingen av patienterna erhöll ytterligare PDT-behandling inom ett år.

Tabell 8 visar deskriptiv statistik avseende visus och central retinal tjocklek innan behandling med PDT, 3 månader efter behandling samt ett år efter behandling.

Tabell 8. Deskriptiv statistik avseende visus; logarithm of the minimal angle of resolution (logMAR), och central retinal tjocklek (CRT) vid tidpunkterna före fotodynamisk terapi-behandling, 3 månader respektive 12 månader efter behandling för de tre patienterna diagnostiserade med hemangiom.

	Man 47 år	Kvinna 58 år	Kvinna 75 år
LogMAR initialt	0,08	0,40	0,10
CRT initialt (µm)	247	265	240
LogMAR 3 mån	0,00	0,22	0,00
LogMAR 12 mån	0,02	0,15	0,05
CRT 12 mån (µm)	235	189	224

Hos alla tre patienter fanns en bevarad foveakontur före samt efter PDT-behandling.

Bedömning av den deskriptiva statistiken ger att visus har förbättrats tolv månader efter PDT-behandling jämfört med före PDT-behandling. Den centrala retinala tjockleken (CRT) har minskat tolv månader efter PDT-behandling jämfört med före PDT-behandling.

Patient som diagnostiserats med klassisk CNV

En patient hade diagnostiserats med klassisk CNV. Patienten var en kvinna, 87 år gammal vid tidpunkten för PDT-behandlingen. Hon hade inte erhållit anti-VEGF-behandling före PDT-behandlingen. Hon erhöll inte någon ytterligare PDT-behandling och inte heller någon anti-VEGF-behandling inom ett år efter PDT-behandlingen.

Tabell 9 visar deskriptiv statistik för visus och central retinal tjocklek innan behandling med PDT, tre månader efter behandling samt tolv månader efter behandling.

Tabell 9. Deskriptiv statistik avseende visus; logarithm of the minimal angle of resolution (logMAR), och central retinal tjocklek (CRT) vid tidpunkterna före fotodynamisk terapi-behandling, 3 månader respektive 12 månader efter behandling för den enda patienten diagnostiserad med klassisk choroidal neovaskularisation (CNV).

	LogMAR initialt	LogMAR 3 månader	LogMAR 12 mån	CRT (µm) initialt	CRT (µm) 12 mån
Patient med klassisk CNV	0,08	0,08	0,02	237	179

Patienten hade en bevarad foveakontur före PDT-behandling samt tolv månader efter PDT-behandling.

Visus har förbättrats tolv månader efter PDT-behandling jämfört med före PDT-behandling, och den centrala retinala tjockleken har minskat tolv månader efter behandlingen.

Patient som diagnostiserats med makroaneurysm

En patient hade diagnostiserats med makroaneurysm. Patientens var en kvinna, 79 år gammal vid PDT-behandlingen. Tabell 10 visar deskriptiv statistik för visus och central retinal tjocklek innan behandling med PDT och tre månader efter PDT-behandling.

Tabell 10. Deskriptiv statistik avseende visus; logarithm of the minimal angle of resolution (logMAR), och central retinal tjocklek (CRT) vid tidpunkterna före fotodynamisk terapi-behandling respektive 6 månader efter behandling för den enda patienten diagnostiserad med makroaneurysm.

	LogMAR initialt	LogMAR 3 månader	LogMAR 12 mån	CRT (µm) initialt	CRT (µm) 12 mån
Patient med makroaneurysm	0,48	0,32	uppgift saknas (0,15 vid 6 mån)	679	uppgift saknas (192 µm vid 6 mån)

Enligt journaluppgifter var ursprungsdiagnosen PCV, vilket motiverade behandlingen med PDT. Vid återbesöket 3 månader efter behandlingen bedöms det inte längre som PCV, utan som ett makroaneurysm. Vid uppföljning sex månader efter PDT-behandlingen har patienten

ser patienten logMAR 0,15 (motsvarande 0,7 Snellen) och CRT är 192 μm . Ingen ytterligare uppföljning.

Patient som diagnostiserats med makuladegeneration sekundärt till patologisk myopi

En patient hade diagnostiserats med makuladegeneration sekundärt till patologisk myopi. Patienten var en kvinna, 60 år gammal vid tidpunkten för PDT-behandlingen. Hon hade inte erhållit någon anti-VEGF-behandling före PDT-behandlingen. Hon erhöll en ytterligare PDT-behandling inom tolv månader efter den första PDT-behandlingen, men inte någon anti-VEGF-behandling inom nämnda period. Tabell 11 visar deskriptiv statistik för visus och central retinal tjocklek innan behandling med PDT och tre månader efter PDT-behandling.

Tabell 11. Deskriptiv statistik avseende visus; logarithm of the minimal angle of resolution (logMAR), och central retinal tjocklek (CRT) vid tidpunkterna före fotodynamisk terapi-behandling, 3 månader respektive 12 månader efter behandling för den enda patienten diagnostiserad med makuladegeneration sekundärt till patologisk myopi.

	LogMAR initialt	LogMAR 3 månader	LogMAR 12 mån	CRT (μm) initialt	CRT (μm) 12 mån
Patient med pat. myopi	0,74	0,88	1,00	uppgift saknas	310

Patienten hade inte en bevarad foveakontur före PDT-behandling och ej heller tolv månader efter PDT-behandling. Visus försämras under uppföljningstiden och är sämre tolv månader efter PDT-behandling jämfört med före behandlingen. Uppgift saknas om den centrala retinala tjockleken (CRT) före PDT-behandlingen vilket inte möjliggör bedömning av förändring över tid.

Diskussion

Syftet med studien var att studera resultatet av PDT-behandling som administrerats på Ögonkliniken Uddevalla sjukhus under perioden 2010-2018. Under denna period gavs PDT-behandling till totalt 112 patienter. Av dessa 112 patienter exkluderades 5 patienter från studien på grund av tidigare PDT-behandling mot det aktuella ögat i fyra fall och på grund av avsaknad av uppföljningsdata i ett fall.

PDT har framförallt givits som off-label behandling, bortsett från två patienter, som diagnostiserats med klassisk CNV respektive CNV sekundärt till patologisk myopi. För dessa två diagnoser finns det en godkänd behandling; anti-VEGF-behandling.

En patient i studien diagnostiserades med makroaneurysm efter behandlingen med PDT. Hen hade initialt diagnostiserats med PCV men vid återbesöket bedömde man att det rörde sig om ett makroaneurysm som hade behandlats. Patientens resultat har analyserats för sig och ingår inte i gruppen PCV-patienter. Den vanligaste behandlingen för retinala makroaneurysm är laser fotokoagulation.[108]

För hela patientpopulationen om 107 individer fann vi ingen korrelation mellan storleken på det behandlade området och utfallet i visus och central retinal tjocklek. Detta tolkas som att storleken på det behandlade området inte påverkar utfallet av visus och central retinal tjocklek.

PCV

Den största patientgruppen utgjordes av patienter diagnostiserade med PCV (81 %). För denna grupp utfördes subgruppsjämförelser- och analyser. Först delades gruppen in i en behandlingsnaiv grupp och en grupp som tidigare fått anti-VEGF-behandling. Detta visade att den behandlingsnaiva gruppen i större utsträckning klarade sig med en PDT-behandling under

de efterföljande tolv månaderna. Patienterna som tidigare behandlats med anti-VEGF-behandling behövde i större utsträckning ytterligare behandlingar under de efterföljande tolv månaderna, framförallt i form av ytterligare anti-VEGF-behandling. De flesta av patienterna i den här gruppen hade tidigare diagnostiserats med CNV sekundärt till AMD och behandlats för denna, och därefter fått sekundära polypoidala förändringar. Ingen eftergranskning av ICG-angiografibilder har dock gjorts i. Hos de behandlingsnaiva har diagnosen PCV kanske varit mer entydig och lesionerna sådana att de bedömts som att de lätt kunnat behandlas med PDT. I kliniken har man mer och mer gått mot att behandla PCV med anti-VEGF-behandling i första hand, då randomiserade studier har visat att anti-VEGF-behandling i monoterapi utgör ett behandlingsalternativ. I detta patientmaterial verkar det som om PDT-behandling i monoterapi har gett upphov till mindre antal ytterligare behandlingar under de första tolv månaderna. Dock är detta en retrospektiv studie utan kontrollgrupp vilket gör att det är svårt att uttala sig om graden av behandlingseffekt. Resultaten får tolkas som trender. En slutsats som det dock går att dra av subgruppsjämförelsen är att det går att behandla PCV med PDT i monoterapi och i kombination, vilket studier har visat.[64-67] De positiva resultat i och med monoterapi i klinikens eget patientkollektiv kommer att leda till att man kommer att erbjuda PDT i större utsträckning än de senaste två åren där man i stort sett har använt sig av anti-VEGF-behandling som förstahandsalternativ.

De patienter som tidigare hade behandlats med anti-VEGF-behandling hade även något sämre visus på gruppnivå, såväl initialt som efter tolv månader. Detta skulle kunna bero på att de har haft en längre period av sjukdomsaktivitet jämfört med den behandlingsnaiva gruppen, som består av patienter som är nydiagnostiserade.

Andelen behandlingsnaiva patienter som behöll eller förbättrades i visus var 55 %.

Genomgång av sju icke-randomiserade prospektiva eller retrospektiva studier [53-58] visade

jämförbar andel som varierade mellan 59-95 %. Motsvarande andel i gruppen som behandlats med anti-VEGF var 39 %. Här har det inte gått att hitta någon jämförbar grupp i litteraturen. Ytterligare subgruppsanalyser av PCV-patientpopulationen visade att en stor laser spot storlek, dvs ett större behandlat område, inte gav upphov till någon signifikant skillnad i visus eller central retinal tjocklek jämfört med de som haft en mindre lesion och som behandlats med en mindre laser spot storlek. Detta bekräftar den övergripande korrelationsanalysen, att varken små eller stora behandlade områden verkar korrelera med sämre eller bättre visus, eller sämre eller bättre anatomiskt resultat. En annan subgruppsanalys visade att patienter som hade ett bra visus före behandlingen (Snellen $\geq 0,5$) också på gruppnivå hade ett bra visus efter behandlingen. En ytterligare subgruppsanalys visade att patienter med bevarad foveakontur före behandlingen hade signifikant bättre visus jämfört med patienter utan bevarad foveakontur, såväl före som efter behandling. Detta verkar logiskt, då fovea får sin kontur av att de inre lagren av retina separerar och foveolan, den innersta delen av fovean, innehåller endast tappar. Fovean omfattar de centrala fem graderna av synfältet som 40 % av den primära synbarken bearbetar stimuli ifrån.[109]

Sex patienter (5,6 %) drabbades av subretinal blödning. Studier har rapporterat om frekvens om 2,5-33 %. [54-56,59,62,63] Subretinal blödning förekommer dock även hos obehandlade patienter. 52] Sex patienter drabbades av objektivt verifierbar synnedläggning. I TAP- respektive VIP-studien, som låg till grund för godkännandet av PDT som behandling av CNV är motsvarande andel för akut (inom sju dagar) insättande synnedläggning 0,7 % respektive 4,9 %.[5,6] Silva et al uppger en andel om 14 %.[55]

CSC

Andelen patienter som diagnostiserats med kronisk central serös chorioretinopati utgjorde 14 %. Andelen män (93 %) övervägde. Det är känt sedan tidigare att män drabbas i högre grad.[72]

Tre av patienterna hade behandlats med anti-VEGF-behandling tidigare. Orsaken var osäker diagnos; CNV eller CSC. Det är känt ifrån litteraturen att det kan vara svårt att differentiera mellan CNV och CSC.[89]

Två av patienterna hade behandlats med karbanhydrashämmare och topikal NSAID tidigare, två typer av behandlingar som har studerats och funnits ha viss effekt.[86-88] Ytterligare en patient hade behandlats med mineralkortikoidreceptorantagonisten Spironolakton.

Mineralkortikoidreceptorantagonister har i vissa studier funnits ha en relativt god effekt, men expertis inom området anser att evidensgraden är låg.[1]

Resultatet för patienterna i denna studie visar ett bra resultat för visus efter tolv månader (medelvärde logMAR 0,35 initialt respektive 0,21 vid tolv månader) samt ett mycket bra anatomiskt resultat med reduktion av CRT och subfoveal vätska samt en större andel patienter med bevarad foveakontur vid tolv månader jämfört med initialt.

Få biverkningar har rapporterats; ett fall av synnedbättning efter PDT-behandlingen och ett fall av allergisk reaktion vid infusion av Verteporfin. I kliniken har man varit återhållsam med att behandla central serös chorioretinopati med PDT då man vill undvika PDT-relaterade biverkningar. I många av fallen är exspektans en förstahandsstrategi. En del fall väljer man att behandla med mikropulslaser. I detta patientmaterial har det framkommit få biverkningar; endast en patient har upplevt en objektivt verifierbar synförsämring inom sju dagar efter PDT-behandlingen. En annan patient drabbades av en allergisk reaktion vid infusionen av Verteporfin, vilket är en typ av biverkning som inte är specifik för central serös chorioretinopati. I PLACE-studien registrerades inga behandlingsrelaterade biverkningar bland de 80 patienter som erhöll PDT-behandling. Studien visade också att PDT-behandling i halv dos är överlägsen behandling med mikropulslaser förbättring av visus och resorption av subretinal vätska.[82]

Enligt PLACE-studien går det bra att behandla mot fovea. Det framgår dock inte i journalerna vilka patienter som har behandlats mot fovea.

Hemangiom

Tre patienter (3 %) hade diagnostiserats med hemangiom. En förbättring av visus uppnåddes efter behandlingen (medelvärde logMAR 0,19 respektive 0,07 vid tolv månader) samt en reduktion av CRT.

För hemangiom finns ingen godkänd behandling, PDT har visat god effekt i studier.[94, 100-103]

Studiens styrka respektive svaghet

Fördelen med denna studie är att det är en real-life studie, det vill säga patienterna har inte behandlats enligt ett särskilt studieprotokoll utan har granskats, kallats till behandling och behandlats enligt gängse rutiner på kliniken. Nackdelen med studien är att det är en icke-randomiserad icke-kontrollerad studie, vilket gör att det inte går att uttala sig om behandlingseffekt, resultaten får tolkas mot bakgrund av att det kan finnas andra faktorer som kan påverka resultaten.

Slutsats

PDT har framför allt använts för behandling av off-label-diagnoser, endast två patienter hade diagnostiserats med diagnoser där PDT är en godkänd behandling. De vanligaste diagnoserna var polypoidal choroidal vasculopati (PCV) respektive central serös chorioretinopati (CSC).

Behandling av stora områden (det vill säga behandling med laser spot $\geq 2000 \mu\text{m}$) var inte korrelerat till sämre visus. Patienter som diagnostiserats med CSC hade bättre visus vid tidpunkten tolv månader efter behandling jämfört med patienter som diagnostiserats med PCV. PDT har visat sig vara en säker behandling, då allvarliga biverkningar har varit låga eller i nivå med litteraturen. PDT skulle därför kunna utgöra förstahandsalternativ för

behandling av central serös chorioretinopati. I detta patientmaterial har CNV sekundärt till myopi varit den enda diagnos där en försämring av visus noterats.

Populärvetenskaplig sammanfattning

I den här studien har vi granskat en behandling som har utförts på ögonkliniken Uddevalla sjukhus under perioden 2010-2018. Behandlingen kallas för fotodynamisk terapi, förkortas PDT. Den ges vid vissa kärlsjukdomar i ögats näthinna. Kärlsjukdomarna leder till sämre syn, i vissa på grund att kärlen blöder och i vissa fall på grund av att kärlen läcker vätska och näthinnan svullnar.

Vad vi har tittat på i studien är vilka typer av kärlsjukdomar som man har behandlat och vi har utvärderat hur resultatet har blivit. Totalt har 112 patienter behandlats under tidsperioden 2010-2018, uatv dessa ingår 107 patienter är i själva studien. Studien visade att behandlingen generellt sett gav patienterna bättre syn. Antalet allvarliga biverkningar var lågt.

Sammanfattningsvis bedömer vi att behandling med PDT har varit säker och effektiv.

Tack

Tack till Jochen Bermig, Martin Thiel och Madeleine Zetterberg som har möjliggjort detta examensarbete.

Särskilt tack till Jochen som har bistått med handledning och glatt humör.

Stort tack också till all personal på Ögonkliniken Uddevalla sjukhus som har fått mig att känna mig välkommen.

Tack till Gunilla Magnusson som ställde upp som examinator.

Referenslista

- 1) Newman DK. Photodynamic therapy: current role in the treatment of chorioretinal conditions. *Eye* (2016); 30: 202-210.
- 2) Donati G, Kapetanios AD, Pournaras CJ. Principles of Treatment of Choroidal Neovascularization with photodynamic Therapy in Age-Related Macular Degeneration. *Semin Ophthalmol* 1999; 14: 2-10.
- 3) Fingar VH. Vascular effects of photodynamic therapy. *J Clin Laser Med Surg* 1996; 14: 323-328.
- 4) Miller JW, Walsh AW, Kramer M, Hasan T, Michaud N, Flotte TS *et al.* Photodynamic therapy of experimental choroidal neovascularization using lipoprotein-delivered benzoporphyrin. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 810-818.
- 5) Bressler NM; Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. 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.
- 6) Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin. 1-year results of a randomized clinical trial--VIP report no. 1. *Ophthalmology*. 2001;108(5):841-52.
- 7) Azab M, Benchaboune M, Blinder KJ, Bressler NM, Bressler SB, Gragoudas ES *et al.*: Verteporfin 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 and Verteporfin In Photodynamic Therapy Study Report no. 4. *Retina*. 2004;24(1):1-12.
- 8) EPAR-dokumentationen (the European Public Assessment Report) om Visudyne® finns att ladda ned på European Medicines Agencys hemsida: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/visudyne> (20190914)
- 9) Grossniklaus HE, Green WR. Choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(3):496-503.
- 10) 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.
- 11) Grossniklaus HE, Martinez JA, Brown VB, Lambert HM, Sternberg P Jr, Capone A Jr, Aaberg TM, Lopez PF. Immunohistochemical and histochemical properties of surgically excised subretinal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 1992;114(4):464-72.

- 12) Grossniklaus HE, Hutchinson AK, Capone A Jr, Woolfson J, Lambert HM. Clinicopathologic features of surgically excised choroidal neovascular membranes. *Ophthalmology*. 1994;101(6):1099-111.
- 13) Kwak N, Okamoto N, Wood JM, Campochiaro PA. VEGF is major stimulator in model of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(10):3158-64.
- 14) Matsuoka M, Ogata N, Otsuji T, Nishimura T, Takahashi K, Matsumura M. Expression of pigment epithelium derived factor and vascular endothelial growth factor in choroidal neovascular membranes and polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(6):809-15.
- 15) Kvant A, Algvere PV, Berglin L, Seregard S. Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37(9):1929-34.
- 16) Oh H, Takagi H, Takagi C, Suzuma K, Otani A, Ishida K, Matsumura M, Ogura Y, Honda Y. The potential angiogenic role of macrophages in the formation of choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40(9):1891-8.
- 17) Green WR, Wilson DJ. Choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 1986;93(9):1169-76.
- 18) Gehrs KM, Anderson DH, Johnson LV, Hageman GS. Age-related macular degeneration--emerging pathogenetic and therapeutic concepts. *Ann Med*. 2006;38(7):450-71.
- 19) Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419-31.
- 20) Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009;116(1):57-65.
- 21) Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD et al. Intravitreal aflibercept (VEGF Trap-Eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:2537-2548.
- 22) Ferrara N, Damico L, Shams N, Lowman H, Kim R. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2006;26(8):859-70.
- 23) Dixon JA, Oliver SC, Olson JL, Mandava N. VEGF Trap-Eye for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009;18(10):1573-80.
- 24) Cohen SY, Laroche A, Leguen Y, Soubrane G, Coscas GJ. Etiology of choroidal neovascularization in young patients. *Ophthalmology*. 1996;103(8):1241-4.
- 25) Fredrick DR. Myopia. *BMJ*. 2002;324(7347):1195-9.
- 26) Miller DG, Singerman LJ. Natural history of choroidal neovascularization in high myopia. *Curr Opin Ophthalmol*. 2001;12(3):222-4.

- 27) Seko Y, Seko Y, Fujikura H, Pang J, Tokoro T, Shimokawa H. Induction of vascular endothelial growth factor after application of mechanical stress to retinal pigment epithelium of the rat in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40(13):3287-91.
- 28) Leveziel N, Yu Y, Reynolds R, Tai A, Meng W et al. Genetic factors for choroidal neovascularization associated with high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(8):5004-9.
- 29) Wakabayashi T, Ikuno Y. Choroidal filling delay in choroidal neovascularisation due to pathological myopia. *Br J Ophthalmol.* 2010;94(5):611-5.
- 30) Soubrane G. Choroidal neovascularization in pathologic myopia: recent developments in diagnosis and treatment. *Surv Ophthalmol.* 2008;53(2):121-38.
- 31) Yoshida T, Ohno-Matsui K, Yasuzumi K, Kojima A, Shimada N et al. Myopic choroidal neovascularization: a 10-year follow-up. *Ophthalmology.* 2003;110(7):1297-305.
- 32) Adatia FA, Luong M, Munro M, Tufail A. The other CNVM: a review of myopic choroidal neovascularization treatment in the age of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Surv Ophthalmol.* 2015;60(3):204-15.
- 33) Yannuzzi LA, Sorenson J, Spaide RF, Lipson B. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV). *Retina.* 1990;10(1):1-8.
- 34) Yannuzzi LA, Ciardella A, Spaide RF, Rabb M, Freund KB, Orlock DA. The expanding clinical spectrum of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Arch Ophthalmol.* 1997;115(4):478-85.
- 35) Escaño MF, Fujii S, Ishibashi K, Matsuo H, Yamamoto M. Indocyanine green videoangiography in macular variant of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Jpn J Ophthalmol.* 2000; 44(3):313-6
- 36) Okubo A, Sameshima M, Uemura A, Kanda S, Ohba N. Clinicopathological correlation of polypoidal choroidal vasculopathy revealed by ultrastructural study. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(10):1093-8.
- 37) Kuroiwa S, Tateiwa H, Hisatomi T, Ishibashi T, Yoshimura N. Pathological features of surgically excised polypoidal choroidal vasculopathy membranes. *Clin Exp Ophthalmol.* 2004;32(3):297-302.
- 38) Nakashizuka H, Mitsumata M, Okisaka S, Shimada H, Kawamura A, Mori R, Yuzawa M. Clinicopathologic findings in polypoidal choroidal vasculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(11):4729-37.
- 39) Alshahrani ST, Al Shamsi HN, Kahtani ES, Ghazi NG. Spectral-domain optical coherence tomography findings in polypoidal choroidal vasculopathy suggest a type 1 neovascular growth pattern. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:1689-95.
- 40) Tong JP, Chan WM, Liu DT, Lai TY, Choy KW, Pang CP, Lam DS. Aqueous humor levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor in polypoidal choroidal vasculopathy and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol.* 2006;141(3):456-62.
- 41) Cackett P, Yeo I, Cheung CM, Vithana EN, Wong D, Tay WT, Tai ES, Aung T, Wong TY. Relationship of smoking and cardiovascular risk factors with polypoidal choroidal vasculopathy and age-related macular degeneration in Chinese persons. *Ophthalmology.* 2011;118(5):846-52.

- 42) Sho K, Takahashi K, Yamada H, Wada M, Nagai Y, Otsuji T et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: incidence, demographic features, and clinical characteristics. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(10):1392-6.
- 43) Wen F, Chen C, Wu D, Li H. Polypoidal choroidal vasculopathy in elderly Chinese patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2004;242(8):625-629.
- 44) Byeon SH, Lee SC, Oh HS, Kim SS, Koh HJ, Kwon OW. Incidence and clinical patterns of polypoidal choroidal vasculopathy in Korean patients. *Jpn J Ophthalmol.* 2008;52(1):57-62.
- 45) Lorentzen TD, Subhi Y, Sørensen TL. Presenting characteristics and prevalence of polypoidal choroidal vasculopathy in Scandinavian patients with treatment-naïve exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2018;96(5):475-480.
- 46) Scassellati-Sforzolini B, Mariotti C, Bryan R, Yannuzzi LA, Giuliani M, Giovannini A. Polypoidal choroidal vasculopathy in Italy. *Retina.* 2001;21(2):121-5.
- 47) Yadav S, Parry DG, Beare NAV, Pearce IA. Polypoidal choroidal vasculopathy: a common type of neovascular age-related macular degeneration in Caucasians. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(10):1377-1380.
- 48) Honda S, Matsumiya W, Negi A. Polypoidal choroidal vasculopathy: clinical features and genetic predisposition. *Ophthalmologica.* 2014;231(2):59-74.
- 49) Koh AH; Expert PCV Panel, Chen LJ, Chen SJ, Chen Y, Giridhar A et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: evidence-based guidelines for clinical diagnosis and treatment. *Retina.* 2013;33(4):686-716.
- 50) Kumar A, Kumawat D, Sundar M D, Gagrani M, Gupta B, Roop P, Hasan N, Sharma A, Chawla R. Polypoidal choroidal vasculopathy: a comprehensive clinical update. *Ther Adv Ophthalmol.* 2019;11:1-26.
- 51) Imamura Y, Engelbert M, Iida T, Freund KB, Yannuzzi LA. Polypoidal choroidal vasculopathy: a review. *Surv Ophthalmol.* 2010;55(6):501-15.
- 52) Uyama M, Wada M, Nagai Y, Matsubara T, Matsunaga H, Fukushima I, Takahashi K, Matsumura M. Polypoidal choroidal vasculopathy: natural history. *Am J Ophthalmol.* 2002;133(5):639-48.
- 53) Spaide RF, Donsoff I, Lam DL, Yannuzzi LA, Jampol LM, Slakter J, Sorenson J, Freund KB. Treatment of polypoidal choroidal vasculopathy with photodynamic therapy. *Retina.* 2012;32 Suppl 1:529-35.
- 54) Chan WM, Lam DS, Lai TY, Liu DT, Li KK, Yao Y, Wong TH. Photodynamic therapy with verteporfin for symptomatic polypoidal choroidal vasculopathy: one-year results of a prospective case series. *Ophthalmology.* 2004;111(8):1576-84.
- 55) Silva RM, Figueira J, Cachulo ML, Duarte L, Faria de Abreu JR, Cunha-Vaz JG. Polypoidal choroidal vasculopathy and photodynamic therapy with verteporfin. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005;243(10):973-9.
- 56) Akaza E, Yuzawa M, Matsumoto Y, Kashiwakura S, Fujita K, Mori R. Role of photodynamic therapy in polypoidal choroidal vasculopathy. *Jpn J Ophthalmol.* 2007;51(4):270-7.
- 57) Otani A, Sasahara M, Yodoi Y, Aikawa H, Tamura H, Tsujikawa A, Yoshimura N. Indocyanine green angiography: guided photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol.* 2007;144(1):7-14.

- 58) Lee MW, Yeo I, Wong D, Ang CL. Photodynamic therapy with verteporfin for polypoidal choroidal vasculopathy. *Eye*. 2009;23(6):1417-22.
- 59) Lee SC, Seong YS, Kim SS, Koh HJ, Kwon OW. Photodynamic therapy with verteporfin for polypoidal choroidal vasculopathy of the macula. *Ophthalmologica*. 2004;218(3):193-201.
- 60) Kurashige Y, Otani A, Sasahara M, Yodoi Y, Tamura H, Tsujikawa A, Yoshimura N. Two-year results of photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(4):513-519.
- 61) Akaza E, Yuzawa M, Mori R. Three-year follow-up results of photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Jpn J Ophthalmol*. 2011;55(1):39-44.
- 62) Rishi P, Rishi E, Sharma M, Maitray A, Bhende M et al. Incidence, outcomes, and risk factors for hemorrhagic complications in eyes with polypoidal choroidal vasculopathy following photodynamic therapy in Indian subjects. *Indian J Ophthalmol*. 2017;65(8):712-718.
- 63) Hiramani Y, Tsujikawa A, Otani A, Yodoi Y, Aikawa H, Mandai M, Yoshimura N. Hemorrhagic complications after photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 2007;27(3):335-41.
- 64) Koh A, Lee WK, Chen LJ, Chen SJ, Hashad Y, Kim H et al. EVEREST study: efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2012;32(8):1453-1464.
- 65) Koh A, Lai TYY, Takahashi K, Wong TY, Chen LJ, et al. Efficacy and Safety of Ranibizumab With or Without Verteporfin Photodynamic Therapy for Polypoidal Choroidal Vasculopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(11):1206-1213.
- 66) Oishi A, Kojima H, Mandai M, Honda S, Matsuoka T et al. Comparison of the effect of ranibizumab and verteporfin for polypoidal choroidal vasculopathy: 12-month LAPTOP study results. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(4):644-51.
- 67) Lee WK, Iida T, Ogura Y, Chen SJ, Wong TY, Mitchell P, Cheung GCM, Zhang Z, Leal S, Ishibashi T. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept for Polypoidal Choroidal Vasculopathy in the PLANET Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(7):786-793.
- 68) Cheung CMG, Lai TYY, Ruamviboonsuk P, Chen SJ, Chen Y, Freund KB, Gomi F, Koh AH, Lee WK, Wong TY. Polypoidal Choroidal Vasculopathy: Definition, Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Ophthalmology*. 2018;125(5):708-724.
- 69) van Rijssen TJ, van Dijk EHC, Yzer S, Ohno-Matsui K, Keunen JEE et al. Central serous chorioretinopathy: Towards an evidence-based treatment guideline. *Prog Retin Eye Res*. 2019;73:100770.
- 70) Maruko I, Iida T, Sugano Y, Ojima A, Ogasawara M, Spaide RF. Subfoveal choroidal thickness after treatment of central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*. 2010;117(9):1792-9.
- 71) Yannuzzi LA, Slakter JS, Gross NE, Spaide RF, Costa D, Huang SJ, Klancnik JM Jr, Aizman A. Indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for

- treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. *Retina*. 2003;23(3):288-98.
- 72) Breukink MB, Dingemans AJ, den Hollander AI, Keunen JE, MacLaren RE, Fauser S, Querques G, Hoyng CB, Downes SM, Boon CJ. Chronic central serous chorioretinopathy: long-term follow-up and vision-related quality of life. *Clin Ophthalmol*. 2016;11:39-46.
 - 73) Haimovici R, Koh S, Gagnon DR, Lehrfeld T, Wellik S. Risk factors for central serous chorioretinopathy: a case-control study. *Ophthalmology*. 2004;111(2):244-9.
 - 74) Yannuzzi LA. Type A behavior and central serous chorioretinopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1986;84:799-845.
 - 75) Lahousen T, Painold A, Luxenberger W, Schienle A, Kapfhammer HP, Ille R. Psychological factors associated with acute and chronic central serous chorioretinopathy. *Nord J Psychiatry*. 2016;70(1):24-30.
 - 76) Haimovici R, Rumelt S, Melby J. Endocrine abnormalities in patients with central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*. 2003;110(4):698-703.
 - 77) Song IS, Shin YU, Lee BR. Time-periodic characteristics in the morphology of idiopathic central serous chorioretinopathy evaluated by volume scan using spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2012;154(2):366-375.
 - 78) Wang MS, Sander B, Larsen M. Retinal atrophy in idiopathic central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2002;133(6):787-93.
 - 79) Yannuzzi LA, Slakter JS, Gross NE, Spaide RF, Costa D, Huang SJ, Klancik JM, Aizman A. Indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. *Retina* 2003;23:288-298.
 - 80) Chan WM, Lai TY, Lai RY, Tang EW, Liu DT, Lam DS. Safety enhanced photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy: one-year results of a prospective study. *Retina*. 2008;28(1):85-93.
 - 81) Nicoló M, Eandi CM, Alovise C, Grignolo FM, Traverso CE, Musetti D, Cardillo Piccolino F. Half-fluence versus half-dose photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(5):1033-7.
 - 82) van Dijk EHC, Fauser S, Breukink MB, Blanco-Garavito R, Groenewoud JMM 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;125(10):1547-1555.
 - 83) Daruich A, Matet A, Dirani A, Bousquet E, Zhao M, Farman N, Jaisser F, Behar-Cohen F. Central serous chorioretinopathy: Recent findings and new physiopathology hypothesis. *Prog Retin Eye Res*. 2015;48:82-118.
 - 84) Zhao M, Valamanesh F, Celerier I, Savoldelli M, Jonet L, Jeanny JC, Jaisser F, Farman N, Behar-Cohen F. The neuroretina is a novel mineralocorticoid target: aldosterone up-regulates ion and water channels in Müller glial cells. *FASEB J*. 2010;24(9):3405-15.
 - 85) Zhao M, Célérier I, Bousquet E, Jeanny JC, Jonet L, Savoldelli M, Offret O, Curan A, Farman N, Jaisser F, Behar-Cohen F. Mineralocorticoid receptor is involved in rat and human ocular chorioretinopathy. *J Clin Invest*. 2012;122(7):2672-9.

- 86) Wolfensberger TJ, Dmitriev AV, Govardovskii VI. Inhibition of membrane-bound carbonic anhydrase decreases subretinal pH and volume. *Doc Ophthalmol.* 1999;97(3-4):261-71.
- 87) Pikkell J, Beiran I, Ophir A, Miller B. Acetazolamide for central serous retinopathy. *Ophthalmology.* 2002;109(9):1723-5.
- 88) Alkin Z, Osmanbasoglu OA, Ozkaya A, Karatas G, Yazici AT. Topical nepafenac in treatment of acute central serous chorioretinopathy. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol.* 2013;2(4):96-101.
- 89) Fung AT, Yannuzzi LA, Freund KB. Type 1 (sub-retinal pigment epithelial) neovascularization in central serous chorioretinopathy masquerading as neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2012;32(9):1829-37.
- 90) Peiretti E, Caminiti G, Serra R, Querques L, Pertile R, Querques G. Anti-vascular endothelial growth factor therapy versus photodynamic therapy in the treatment of choroidal neovascularization secondary to central serous chorioretinopathy. *Retina.* 2018;38(8):1526-1532.
- 91) Berry M, Lucas LJ. Circumscribed choroidal hemangioma: A case report and literature review. *J Optom.* 2017 Apr - Jun;10(2):79-83.
- 92) Sen M, Honavar SG. Circumscribed choroidal hemangioma: An overview of clinical manifestation, diagnosis and management. *Indian J Ophthalmol.* 2019 Dec;67(12):1965-1973.
- 93) Shields CL, Honavar SG, Shields JA, Cater J, Demirci H. Circumscribed choroidal hemangioma: clinical manifestations and factors predictive of visual outcome in 200 consecutive cases. *Ophthalmology.* 2001 Dec;108(12):2237-48.
- 94) Cerman E, Çekiç O. Clinical use of photodynamic therapy in ocular tumors. *Surv Ophthalmol.* 2015;60(6):557-74.
- 95) Gündüz K. Transpupillary thermotherapy in the management of circumscribed choroidal hemangioma. *Surv Ophthalmol.* 2004;49(3):316-27.
- 96) Pilotto E, Urban F, Parrozzani R, Midena E. Standard versus bolus photodynamic therapy in circumscribed choroidal hemangioma: functional outcomes. *Eur J Ophthalmol.* 2011;21(4):452-8.
- 97) Silverstein M, Salvin J. Ocular manifestations of Sturge-Weber syndrome. *Curr Opin Ophthalmol.* 2019;30(5):301-305
- 98) Comi AM. Presentation, diagnosis, pathophysiology, and treatment of the neurological features of Sturge-Weber syndrome. *Neurologist.* 2011;17(4):179-84.
- 99) Tsipursky MS, Golchet PR, Jampol LM. Photodynamic therapy of choroidal hemangioma in sturge-weber syndrome, with a review of treatments for diffuse and circumscribed choroidal hemangiomas. *Surv Ophthalmol.* 2011;56(1):68-85.
- 100) Singh AD, Rundle PA, Vardy SJ, Rennie IG. Photodynamic therapy of choroidal haemangioma associated with Sturge-Weber syndrome. *Eye.* 2005;19(3):365-7.
- 101) Huiskamp EA, Müskens RP, Ballast A, Hooymans JM. Diffuse choroidal haemangioma in Sturge-Weber syndrome treated with photodynamic therapy under general anaesthesia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005;243(7):727-30.
- 102) Anand R. Photodynamic therapy for diffuse choroidal hemangioma associated with Sturge Weber syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2003;136(4):758-60.

- 103) Bains HS, Cirino AC, Ticho BH, Jampol LM. Photodynamic therapy using verteporfin for a diffuse choroidal hemangioma in Sturge-Weber syndrome. *Retina*. 2004;24(1):152-5.
- 104) Kanski JJ, Bowling B. Acquired Macular Disorders. In Bowling B, Kanski JJ. *Kanski's clinical ophthalmology: a systematic approach*. Eighth edition. Edinburgh: Elsevier; 2015[2016].
- 105) Mosfeghi AA, Mavrofrides EC, Puliafito CA. Optical Coherence Tomography and Retinal Thickness Assessment for Diagnosis and Management. In Ryan SJ, Schachat AP, editors. *Retina Vol. 2, Medical retina*. Mosby Elsevier; 2006.
- 106) Holladay JT. Proper method for calculating average visual acuity. *J Ref Surg* 1997;13:388-391.
- 107) Ferris FL, Kassoff A, Bailey I. New visual acuity charts for clinical research. *Am J Ophthalmol* 1982;94:91-96.
- 108) Pitkänen L, Tommila P, Kaarniranta K, Jääskeläinen JE, Kinnunen K. Retinal arterial macroaneurysms. *Acta Ophthalmol* 2014;9(2):101-104.
- 109) Hendrickson AE. Organization of the adult primate fovea. In: Penfold PL, Provis GM (eds): *Macular Degeneration*. Heidelberg, Germany: Springer Verlag; 2005:1-20.