

# Actualización y pauta de tratamiento con verteporfin (Visudyne®) en la terapia fotodinámica

E. Cervera<sup>1</sup>  
M. Díaz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Profesor Asociado  
Fac. Medicina  
Unidad de Mácula  
y Retina Quirúrgica  
<sup>2</sup>Jefe de Servicio  
Consortio Hospital  
General Universitario  
Valencia

## Resumen

La terapia fotodinámica con verteporfin (Visudyne®) ha permitido el tratamiento selectivo de la neovascularización coroidea. Se ha mostrado efectivo en detener la pérdida visual en diversas formas de neovascularización coroidea (degeneración macular asociada a la edad, miopía patológica y presunto síndrome de histoplasmosis ocular).

En esta revisión presentamos el mecanismo de actuación, resultados de los ensayos clínicos y pautas de tratamiento con el verteporfin.

## Resum

La teràpia fotodinàmica amb verteporfin (Visudyne®) ha permès el tractament selectiu de la neovascularització coroidea. S'ha mostrat efectiu en la detenció de la pèrdua visual en diverses formes de neovascularització coroidea (degeneració macular associada a l'edat, miopia patològica i presumpte síndrome de histoplasmosi ocular).

En aquesta revisió presentem el mecanisme d'actuació, resultats d'assajos clínics i pautes de tractament amb el verteporfin.

## Summary

Photodynamic therapy with verteporfin (Visudyne®) has allowed to selectively treat choroidal neovascularization. verteporfin therapy has been shown to halt the progression of visual loss in patients with diferents types of choroidal neovascularization (age-related macular degeneration, pathologic myopia, ocular histoplasmosis syndrom).

In this review we present the way it acts, the results of the diferents clinical trials and the guidelines for using verteporfin in photodynamic therapy.

## Introducción

La Terapia Fotodinámica (TFD) es una plataforma tecnológica que utiliza drogas activadas por la luz para el tratamiento de una amplia variedad de condiciones médicas. Cualquier enfermedad asociada con el crecimiento rápido de tejidos, incluyendo la formación anormal de vasos sanguíneos, puede potencialmente ser tratada con esta tecnología.

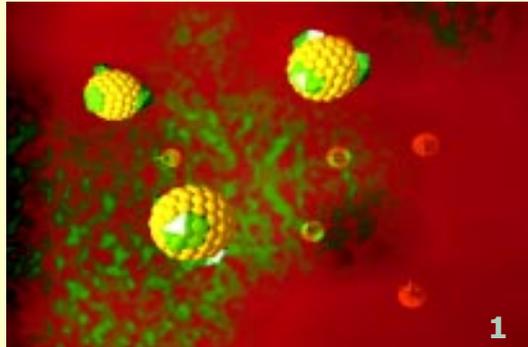
La fotocoagulación laser tradicional para el tratamiento de la neovascularización coroidea (NVC), según lo establecido por el *Macular Photocoagula-*

*tion Study Group*<sup>1</sup>, ha sido la única opción terapéutica no quirúrgica disponible antes del año 1999. La ablación mediante el laser tanto del complejo neovascular como de la retina suprayacente no era realmente un tratamiento ideal para las lesiones subfoveales. A partir de estos hechos diferentes estudios y tratamientos se han puesto en marcha con el objetivo de la destrucción selectiva de los neovasos subretinianos sin afectar a la retina que la rodea.

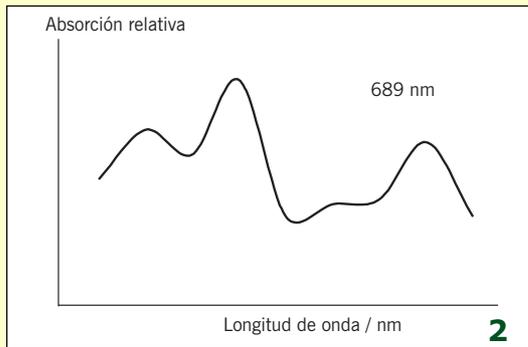
El conocimiento y uso de la TFD proviene de la literatura oncológica y la selectiva destrucción de

Correspondencia:  
Enrique Cervera Taulet  
Servicio de Oftalmología  
Hospital General  
Universitario  
Av. Tres Creus, s/n  
46014 Valencia

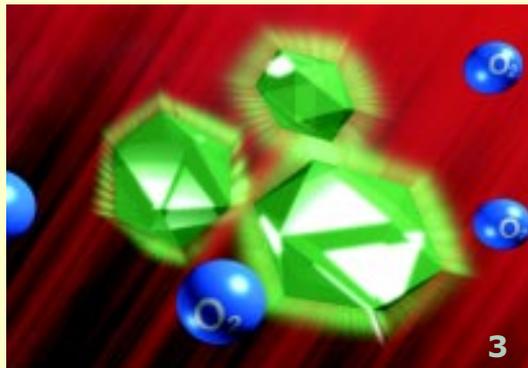
**Figura 1.**  
Unión del verteporfin  
(moléculas verdes)  
a las lipoproteínas de baja  
densidad (LDL)



**Figura 2.**  
Activación del verteporfin  
mediante un láser no  
térmico con una longitud  
de onda de 689 nm



**Figura 3.**  
La droga activada causa  
la conversión del oxígeno  
normal en una forma  
altamente reactiva



la vascularización tumoral, que comienza en los años 70. En los años 90, los experimentos con TFD en animales fueron aplicados a la neovascularización que afectaba el ojo<sup>2</sup>. A través de los resultados prometedores que se obtienen, se ponen en marcha diferentes ensayos clínicos con diferentes agentes fotosensibilizantes<sup>3-5</sup> estando a la cabeza de todos ellos el verteporfin (Visudyne®, Novartis AG, Basel, Switzerland), primer medicamento activado por la luz aprobado por las autoridades sanitarias para el tratamiento de la neovascularización subretiniana.

## Administración y mecanismo de acción

El ciclo en la TFD es el siguiente:

1. *Administración intravenosa IV de un agente fotosensibilizante* (el verteporfin).
2. *Unión a lipoproteínas de baja densidad (LDL)*. Una vez en el torrente circulatorio las moléculas del verteporfin se unen a las lipoproteínas de baja densidad (Figura 1).
3. *Liberación en células de proliferación acelerada*. El nuevo complejo LDL-Visudyne® es absorbido de la circulación por las células de los vasos sanguíneos anómalos de la coroides, que tienen una gran afinidad por este complejo.
4. *Activación mediante una luz de una determinada longitud de onda*, en este caso un láser no térmico (Figura 2).
5. *La droga activada causa la conversión del oxígeno normal que se encuentra en los tejidos a una forma altamente reactiva denominada oxígeno naciente*, que provoca la muerte de las células a través de la activación del mecanismo de radicales libres que llevan a la activación plaquetaria y la consiguiente obstrucción de los vasos sanguíneos anómalos (Figura 3).

De manera que el tratamiento es altamente selectivo, debido a que la luz es aplicada directamente en los tejidos predestinados como blanco de ataque y la droga se acumula directamente en estas células, reduciéndose el daño a los tejidos normales circundantes.

La cantidad de contraste para la infusión se calcula sobre la base del área de superficie corporal, para lo cual hay que determinar la altura y peso del paciente. La dosis establecida a administrar de Visudyne® es de 6mg por m<sup>2</sup> de superficie corporal.

El contraste se administra IV durante 10 minutos a través de una bomba de infusión. Los parámetros de tratamiento establecidos son los siguientes:

- A los 15 minutos de iniciada la administración se debe comenzar el láser.
- Fuente de láser que suministra 50 J / cm de energía, con una intensidad de 600 mW/cm<sup>2</sup> y una longitud de onda de 689 nm (láser no térmico).
- Duración de aplicación de 83 segundos (Figuras 4 y 5).

A la hora de aplicar la fuente de laser deben dejarse unos márgenes de seguridad de unas 500μ alrededor de toda la lesión (Figura 6). Puede tomarse como referencia el tamaño de la papila.

## Respuesta terapéutica a la terapia fotodinámica con verteporfin (Visudyne®): ensayos clínicos

### Resultados Tap Study (Photodynamic Therapy Study) a dos años<sup>6</sup>

Es el Primer ensayo clínico que se pone en marcha, multicéntrico, internacional y doble ciego. Los criterios de inclusión establecidos son:

- NVC subfoveal en pacientes con degeneración macular asociada a la edad (DMAE), con evidencia clásica.
- Exámenes cada 3 meses durante dos años.
- Distancia lineal mayor  $\leq 5400\mu$ .
- Agudeza visual (AV) 0.1-0.5.

El punto de evaluación más importante reflejaba el % de pacientes con pérdida moderada de AV (definido como pérdida de al menos 3 líneas de AV). Los pacientes tratados con Visudyne® era menos probable que tuvieran al menos pérdida moderada de AV, con diferencias de un 16% a los 12 meses y del 15% a los 24 meses frente al grupo placebo (Figura 7).

Las características de la lesión tenían una gran influencia en los resultados terapéuticos a nivel de AV, sobre todo en el grupo con lesiones predominantemente clásicas, con diferencias de un 26% a los 12 meses y del 28% a los 24 meses. En el grupo con lesiones mínimamente clásicas los resultados apenas varían entre los grupos tratados con Visudyne® y el grupo placebo (Figura 8).

En cuanto a los retratamientos, el promedio de los mismos se situaba en 3,4 el primer año y 2,2 en el 2º año (menor en todo caso que los pertenecientes al grupo placebo).

A parte del efecto sobre la AV, podemos analizar también la repercusión sobre la sensibilidad al contraste. En lesiones predominantemente clásicas, aquellos tratados con Visudyne® pierden menos letras de sensibilidad al contraste que aquellos tratados con placebo, a parte de tener una mayor estabilidad en el tiempo.

La evolución de la angiografía fluoresceínica (AGF) a los 12 y 24 meses mostraba que aquellos pacientes con lesiones predominantemente clásicas y tratados con Visudyne® tenían menos posibilidad de progresión del leakage y más posibilidad de tener ausencias de leakage.

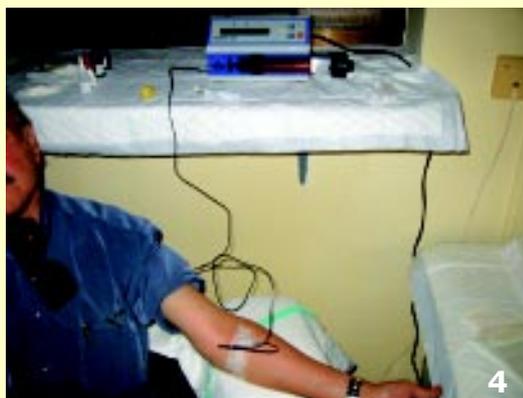


Figura 4. Procedimiento de infusión



Figura 5. Aplicación del láser

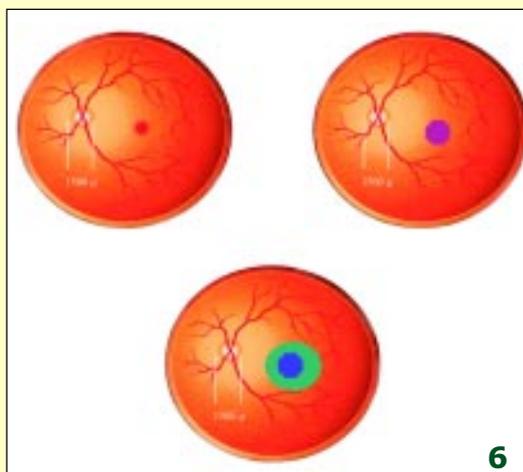
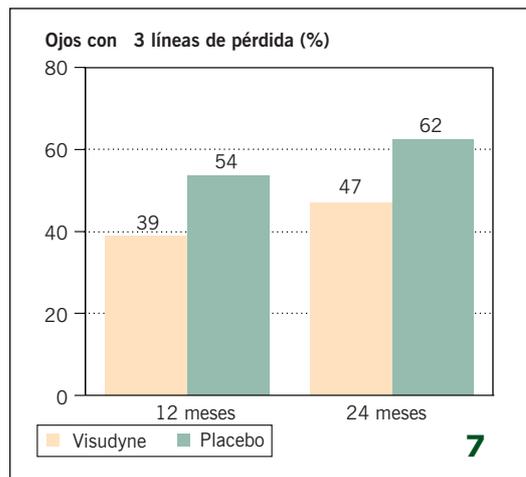
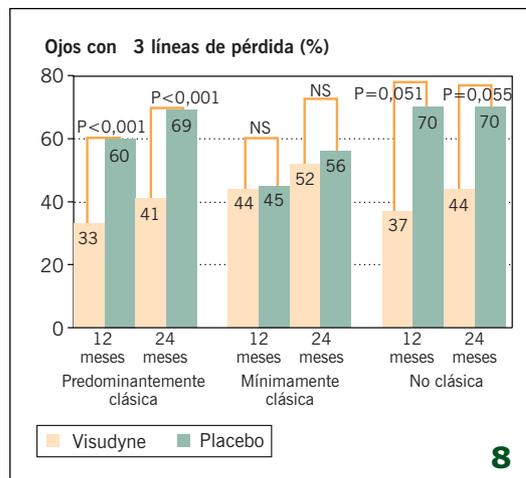


Figura 6. Esquema gráfico de aplicación del spot láser

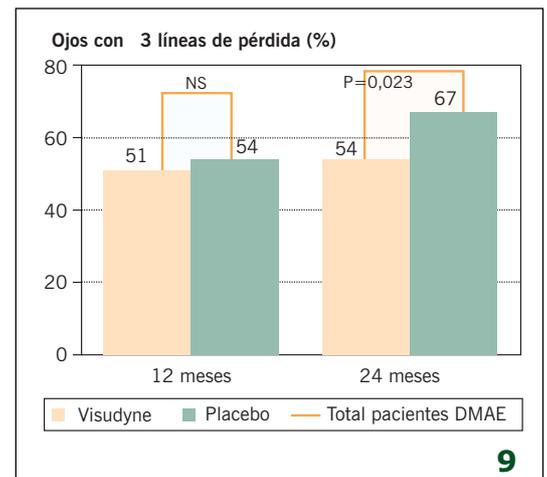
**Figura 7.**  
Estudio TAP. Los pacientes tratados con Visudyne® era menos probable que tuvieran al menos pérdida moderada de AV, con diferencias de un 16% a los 12 meses y del 15% a los 24 meses frente al grupo placebo



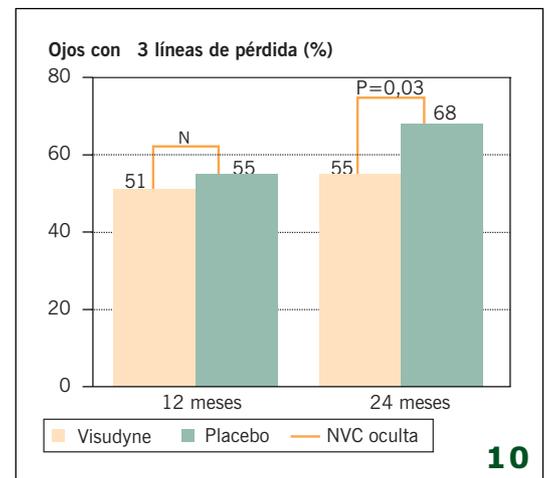
**Figura 8.**  
Estudio TAP. Diferente respuesta al tratamiento con verteporfin según las características de la lesión



**Figura 9.**  
Estudio VIP. Diferencias significativas a los 24 meses entre el grupo tratado con verteporfin y el grupo placebo



**Figura 10.**  
Estudio VIP. En el subgrupo de pacientes con NVC oculta sin componente clásico en relación con la pérdida moderada de AV, diferencias significativas a los 24 meses con diferencias del 13%



De manera que extraemos las siguientes conclusiones del estudio TAP:

- Que la terapia con Visudyne® puede reducir el riesgo de pérdida moderada de AV en pacientes con NVC predominantemente clásicas en la DMAE.
- Los beneficios vistos a los 12 meses se mantienen a los 24 y 36.
- Se recomienda en pacientes con lesiones predominantemente clásicas.
- La mayoría de pacientes se han seguido controlando durante el tercer año. Los beneficios obtenidos se han mantenido. El nº de retratamientos se ha reducido a 1,1 y la AV se ha estabilizado entre los meses 24 y 36.

### Resultados Vip study (Verteporfin in Phtodynamic Therapy)

El ensayo clínico VIP en su fase IIIb se designa para determinar si la terapia con Visudyne® puede beneficiar a otros tipos de NVC 2º a DMAE y aquellos con NVC subfoveal 2º a miopía magna (MM).

Vamos a centrarnos en primer lugar en pacientes con DMAE<sup>7</sup>.

El principal objetivo del estudio era determinar si reducía el riesgo de pérdida visual moderada. El diseño del estudio y el protocolo de tratamiento fue el mismo que para el TAP.

Los criterios de elección principales:

- $\geq 50$  años, con lesión subfoveal con al menos 50% del área de lesión que fuera NVC.
- Mayor diámetro lineal  $\leq 5400\mu$ .

A su vez incluía dos posibles variables de pacientes:

- Si los pacientes tenían lesiones ocultas sin clásica (correspondía al mayor porcentaje de casos), tenían que:
  - AV  $\geq 0,2$ .
  - Criterios de progresión: hallazgo de sangre, deterioro anatómico o deterior de la AV en 3 meses  $> 1$  línea.
- Aquellos que tenían NVC con componente clásico tenían que tener una AV  $\geq 0,5$ .

En cuanto a la diferencia en % de pacientes con al menos pérdida moderada de AV ( $\geq 3$  líneas), las diferencias no eran significativas a los 12 meses. Sí en cambio a los 24 meses, con una diferencia absoluta del 13% a favor del grupo de tratamiento con Visudyne® (Figura 9).

En el subgrupo de pacientes con NVC oculta sin componente clásico en relación con la pérdida moderada de AV, las diferencias no eran significativas a los 12 meses, si así a los 24 con diferencias del 13% (Figura 10).

Analizando más este subgrupo, aquellos que presentaban bajos niveles de AV ( $\leq 0,4$ ) o pequeñas lesiones ( $< 4$  diámetros de disco) presentaban diferencias del 15% a los 12 meses y del 26% a los 24 en relación con la pérdida moderada de AV siempre a favor del grupo tratado con Visudyne® (Figura 11).

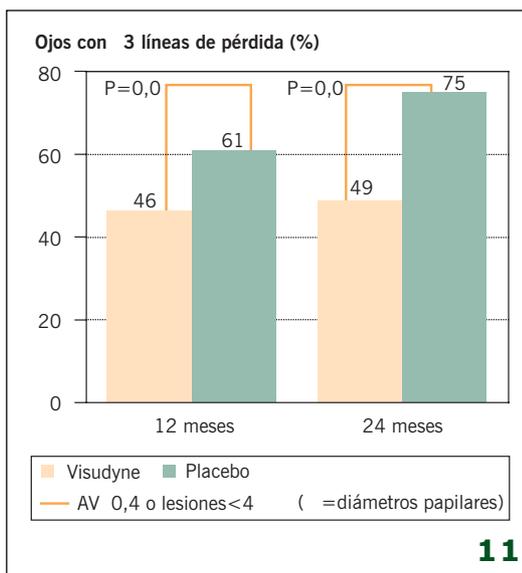
Entre las conclusiones del estudio VIP destacar que en las formas ocultas sin componente clásico el tratamiento con Visudyne® es beneficioso en relación a la pérdida moderada de AV a los 24 meses. Y que el pronóstico mejora en pacientes con menores AV o lesiones de menor tamaño.

*Vamos a describir ahora el segundo aspecto que desarrolla el ensayo VIP, la miopía patológica (MP)<sup>8</sup>.*

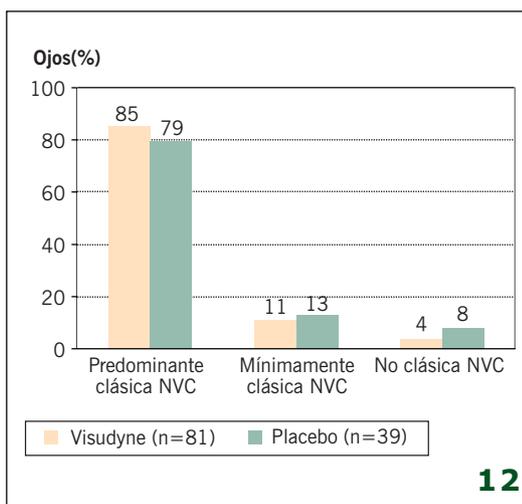
Principal objetivo del estudio: determinar si la terapia con verteporfín podría aumentar la posibilidad de estabilizar o mejorar la AV comparada con el placebo.

Para ser incluido en el estudio, los pacientes tenían que presentar en fondo de ojo manifestaciones propias de miopía patológica. Asimismo, tenían que tener un equivalente esférico  $\geq - 6$  dioptrías, y en aquellos con un equivalente esférico menor, tener una longitud axial de al menos 26,5 mm.

Criterios de inclusión:



**Figura 11.** Estudio VIP. Analizando el subgrupo de NVC oculta, aquellos con bajos niveles de AV ( $\leq 0,4$ ) o pequeñas lesiones ( $< 4$  diámetros de disco) presentaban diferencias significativas a los 24 meses en relación con la pérdida moderada de AV siempre a favor del grupo tratado con Visudyne®



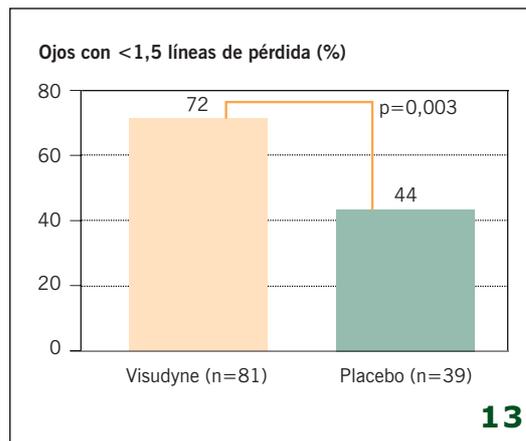
**Figura 12.** Estudio VIP. Pacientes con miopía patológica. Mayoritariamente lesiones predominantemente clásicas

- $\geq 18$  años.
- AV  $\geq 20/100$ .
- Neovascularización subfoveal (clásica, oculta o ambas).
- Mayor diámetro lineal de la lesión  $\leq 5400\mu$ .

Mayoritariamente se trataba de lesiones predominantemente clásicas (Figura 12). La principal variable del estudio era el % de pacientes con visión estable, definida como una pérdida de visión menor de 1,5 líneas (Figura 13).

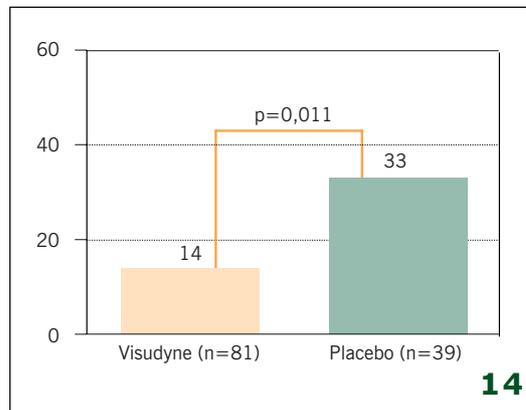
De la misma forma, pacientes que reciben verteporfín tienen menos posibilidades de tener al menos pérdida moderada de visión ( $< 3$  líneas de pérdida de vi-

**Figura 13.**  
Estudio VIP. Los pacientes con MP tratados con Visudyne® tenían más posibilidad de visión estable



13

**Figura 14.**  
Estudio VIP. Los pacientes con MP tratados con Visudyne® tenían al menos menor probabilidad de pérdida moderada de AV a los 12 meses



14

sión): el 14% de los ojos tratados con Visudyne® perdían al menos 3 líneas de AV frente al 33% de los tratados con placebo (Figura 14).

Los hallazgos terapéuticos con la terapia con Visudyne® se mantienen a los 24 meses. Los pacientes tratados con verteporfin tenían mayor probabilidad de mejorar la visión:

- 40% de los tratados con Visudyne® ganaban al menos 1 línea de AV frente al 13% del grupo placebo.
- 12% de los tratados con Visudyne® ganaban al menos 3 líneas de AV frente al 0% del grupo placebo.

Concluyen afirmando que la terapia con verteporfin aumenta la probabilidad de visión estable o incluso mejora en pacientes con neovascularización subfoveal debido a la miopía patológica.

Se ha puesto además en marcha un nuevo ensayo clínico para ver la eficacia del verteporfin en el tratamiento de la neovascularización subfoveal secundaria al Presunto Síndrome de Histoplasmosis ocular<sup>9</sup>.

Criterios de inclusión:

- Mayor diámetro lineal de la lesión  $\leq 5400\mu$ .
- Neovascularización coroidea clásica u oculta subfoveal.
- AV entre 0,1 y 0,5.

Resultados al año del estudio:

- Los pacientes tratados:
  - 56% ganaron 7 o más letras de AV.
  - El 16% perdieron 8 o más letras de AV y el 8% perdieron 15 o más letras de AV.
- Los pacientes no tratados:
  - La NVC resulta en una AV de  $\leq 0,1$  hasta en un 58%.
  - Si la NVC es subfoveal con una AV  $\geq 0,2$ , el 71% empeoraban y el 29% permanecían igual o mejoraban.
  - Si la AV inicial era  $\leq 0,1$ , el 87% permanecían igual o se deterioraban, mientras que la AV mejoraba en el 13%.
- Ausencia de leakage en el 43% de los pacientes tratados con componente clásico.

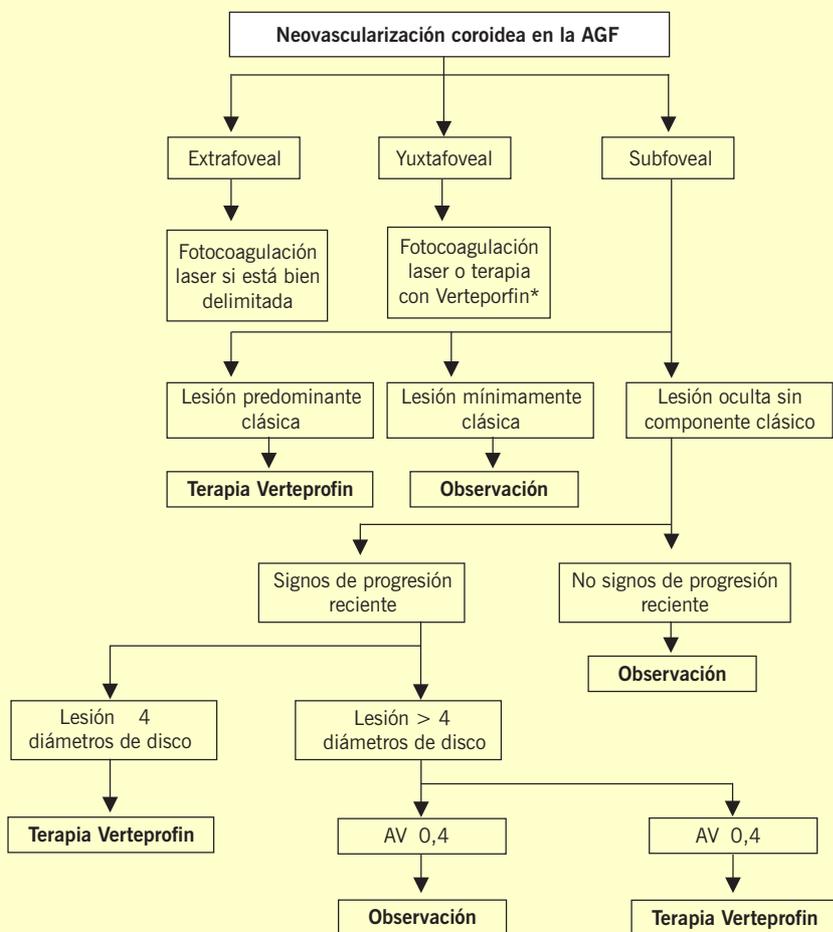
### Criterios actuales de tratamiento con verteporfin

Las pautas de selección de pacientes y el manejo clínico de los mismos deben ser revisados. El algoritmo terapéutico propuesto (Figura 15) puede ser de utilidad para el tratamiento de pacientes con neovascularización coroidea.

Hay criterios que condicionan la selección de pacientes para el tratamiento con verteporfin y que influyen directamente en los resultados tras el tratamiento:

### Características de la lesión en pacientes con DMAE

1. *Lesión predominantemente clásica* (componente clásico ocupa  $\geq 50\%$  del área de la lesión): el tratamiento es beneficioso. Mejores resultados en aquellos con apenas componente oculto.
2. *Lesión mínimamente clásica* (componente clásico  $< 50\%$  pero  $> 0\%$  del total de la lesión): los resultados descritos no son buenos. Sin embargo, el hecho que se hayan descrito mejoras en la sensibilidad al contraste en determinados pacientes<sup>10</sup> obliga a individualizar los casos. Serán candidatos al tratamiento:



**Figura 15.** Algoritmo terapéutico neovascularización coroidea

\*Cuando se suponga que la fotocoagulación laser se extienda al centro de la fovea, se considerará terapia con Verteporfin

**15**

- a. Cuando el componente clásico vaya aumentando en el periodo de seguimiento (se aproxima al 50%).
  - b. Lesiones de pequeño tamaño ( $\leq 4$  diámetros de disco) y menores niveles de AV.
3. **Lesión oculta sin componente clásico:** ha demostrado que reduce el riesgo de pérdida moderada o severa de AV en casos de NVC con signos de progresión (presencia de sangre o aumento del tamaño de la lesión o pérdida de AV en los últimos 12 meses). Los mejores resultados se obtienen en lesiones de menor tamaño ( $< 4$  diámetros de disco) y menores niveles de AV ( $\leq 0,4$ ). Los datos en la actualidad no recomiendan el tratamiento en lesiones mayores de 9 diámetros de disco.

**Características de la lesión en pacientes con miopía patológica**

En principio no debería influir en la selección de pacientes para el tratamiento con TFD porque no ha demostrado que tenga influencia en la evolución tras la terapia.

**Tamaño de la lesión**

En las lesiones predominantemente clásicas, el tamaño de la lesión no debería ser motivo de exclusión para el tratamiento.

En lesiones ocultas sin componente clásico, lesiones mayores de 4 diámetros de disco sólo deberían con-

siderarse el tratamiento si la AV se ha deteriorado a niveles  $\leq 0,4$ .

### **Localización de la lesión**

La terapia con verteporfin estaría indicada en pacientes con lesiones subfoveales y en lesiones juxtafoveales que están tan próximas a la fóvea que la fotocoagulación con laser convencional se extenderá por debajo del centro de la zona avascular foveal, y además todos los demás criterios se cumplen.

### **Agudeza visual**

- En la actualidad no se ha establecido un nivel inferior de AV por debajo del cual la terapia con verteporfin no estaría indicada. Pero de cualquier forma, se considera razonable considerar el tratamiento, suponiendo que se cumplen los demás criterios, si el nivel de visión del paciente es tal que una mayor pérdida de visión condicionaría una pérdida en la calidad de vida del mismo.
- En lesiones ocultas, si tienen una AV  $\geq 0,4$  sólo se considerará el tratamiento en lesiones de menor tamaño ( $< 4$  diámetros de disco).

Por otro lado, existen una serie de criterios que no influyen en la selección de pacientes y, por tanto, en el éxito final tras el tratamiento:

- Edad del paciente.
- Hipertensión arterial sistémica.
- Fotocoagulación láser previa que no se extienda al centro de la zona avascular foveal.
- Otras causas de NVC diferentes a la MP y la DMAE. En aquellos casos cuando se suponga que la evolución natural sin tratamiento sea peor que la evolución tras el tratamiento.
- Lesiones subfoveales contiguas al nervio óptico (NO): no debería ser una contraindicación, pero por el riesgo de dañar la vascularización del NO, el spot láser no debería cubrir el NO, y por tanto situarlo más allá de  $200\mu$  alejado del mismo.
- Otros supuestos:
  - No hay datos sobre resultados en otras vasculopatías retinianas (diabéticos).
  - No hay datos en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
  - No hay datos en pacientes con enfermedad hepática significativa.

## **Tratamiento y seguimiento**

La TFD debería iniciarse en la primera semana tras realizar la angiografía inicial.

### **Controles tras el tratamiento**

- Controles a los 2,5-3 meses tras el tratamiento inicial o tras cualquier retratamiento.
- Si no se indica retratamiento, los controles iniciales se efectuarán al 1,5 o a los 3 meses según la interpretación dudosa o no del caso.
- Si no se ha indicado retratamiento por lo menos en 6 meses, los controles pueden efectuarse cada 6-12 meses, salvo que el paciente note modificación de su sintomatología.

### **Cuándo indicar retratamiento**

- Cada 3 meses si hay difusión del complejo neovascular.
- Hasta la fecha no se conocen alternativas al régimen de retratamientos que puedan resultar mejor o peor que lo descrito.
- Se podrá indicar adelantar el retratamiento si el paciente se queja de pérdida de visión, si se ha documentado dicha pérdida visual y la AGF muestra aumento de la neovascularización.

### **Cuándo suspender los retratamientos**

Por supuesto, cuando no haya fuga de fluoresceína en la AGF. Sin embargo, hay que establecer unas recomendaciones en situaciones concretas donde no se indicará un nuevo retratamiento:

- En lesiones muy grandes, especialmente con niveles muy bajos de AV, y suponiendo que el tratamiento adicional no va a evitar un mayor deterioro y, por tanto, un impacto positivo en la calidad de vida del paciente.
- En lesiones estables, considerando que una lesión está estable cuando la AV se encuentra inalterada o incluso ha mejorado, la biomicroscopía y la AGF permanecen sin cambios o presentan una mejor imagen con respecto al control anterior y si todos los siguientes criterios están presentes:
  - Mínimo escape de fluoresceína desde el complejo neovascular ( $< 50\%$  del área tratada en la visita previa).

- Apariencia cicatricial plana.
- El fluido subretiniano es mínimo o no está presente.

## Seguridad y efectos adversos de la terapia con verteporfin

Todos los ensayos clínicos de la terapia con verteporfin<sup>6-9</sup> han mostrado que el tratamiento es seguro y bien tolerado, con menos de un 4% de pacientes a los que se les haya tenido que suspender el tratamiento.

Trastornos visuales (visión borrosa, destellos de luz) se han descrito más frecuentes en el grupo tratado que en el grupo placebo:

- 12% en el *TAP study* y 26% en el *VIP study*.
- Generalmente se resuelven en un periodo corto de tiempo (días a semanas).
- Es poco frecuente que ocurra después de las dos primeras semanas tras el tratamiento.

Descensos agudos de visión (en los 7 primeros días tras el tratamiento) se han detectado en el 0,7% de los pacientes tratados en el *TAP study* y en el 4,4% de los pacientes tratados del grupo de DMAE del *VIP study*. Todos los pacientes afectados tuvieron una mejoría de visión tras el incidente inicial. Se recomienda en estos casos no volver a retratar.

Entre los efectos adversos sistémicos descritos, con una escasa incidencia, destacan:

- El dolor de espalda (2,2% de los pacientes tratados del grupo DMAE), de intensidad leve o moderada y de causa desconocida.
- Efectos adversos en el lugar de la inyección (11,6%).
- Reacciones de fotosensibilidad (2,2%): las mayores fueron reacciones transitorias de leves a moderadas que resultaron de la exposición directa a la luz solar en los tres primeros días tras el tratamiento y que se resolvieron en la primera semana.

## Bibliografía

1. Macular Photocoagulation Study Group
2. Regillo CD. Update on photodynamic therapy. *Curr Opin Ophthalmol* 2000;11:166-70.
3. Lin SC, Lin CP, Feld JR, *et al.* The photodynamic occlusion of choroidal vessels using benzoporphyrin derivative. *Curr Eye Res* 1994;13:513-22.
4. Peyman GA, Moshfeghi DM, Moshfeghi A, *et al.* Photodynamic therapy for choriocapillaris using tin ethyl etiopurpurin (SnET2). *Ophthalmic Surg Lasers* 1997; 28:409-17.
5. Blumenkranz MS, Woodburn KW, Qing F, *et al.* Lutetium texaphyrin (Lu-Tex): a potential new agent for ocular fundus angiography and photodynamic therapy. *Am J Ophthalmol* 2000;129:353-62.
6. 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;119:198-207.
7. Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomised clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization-verteporfin in Photodynamic Therapy Report 2. *Am J Ophthalmol* 2001;131:541-60.
8. Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin: 1-year results of a randomised clinical trial-VIP report N° 1. *Ophthalmology* 2001;108:841-52.
9. David A. Saperstein, *et al.* for the verteporfin in Ocular Histoplasmosis (VOH) study group. PDT of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin in the Ocular Histoplasmosis Syndrom. *Ophthalmology* 2002; Vol 109:1499-505.
10. Gary S. Rubin, *et al.* and the TAP study group. Effects of verteporfin Therapy on contrast sensitivity: results from the treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) investigation. *TAP report* 4. *Retina* 2002;Vol 22(5):536-44.