

Critical appraisal Centrale Sereuze Chorioretinopathie (CSC).

Auteurs: Dr. C. Boon en Drs. E.A. Huiskamp.

Conflicterende belangen van de auteurs: geen.

## **Rationale voor clinical appraisal Centrale sereuze chorioretinopathie**

Centrale sereuze chorioretinopathie (CSC) behoort tot de frequentere vormen van retinopathie. Er is weinig bekend over de exacte pathogenese van CSC, en de laatste jaren is er een wildgroei aan therapeutische benaderingen beschreven. Doorgaans wordt een onderscheid gemaakt tussen *acute* en *chronische* CSC. Deze "Critical appraisal Centrale sereuze chorioretinopathie" is een beknopte beschrijving van de aandoening, de rationale voor behandeling, en de beschikbare behandelopties met hun wetenschappelijke onderbouwing, waarbij een onderscheid zal worden gemaakt tussen acute en chronische CSC.

## **Informatiebronnen**

Deze critical appraisal is gebaseerd op een PubMed zoektocht naar relevante literatuur op het gebied van epidemiologie, pathogenese en behandelopties in acute en chronische CSC. De referentielijst aan het eind van een document is een reflectie van de meest relevante literatuur waarop deze appraisal werd gebaseerd.

## **Centrale sereuze chorioretinopathie**

Centrale sereuze chorioretinopathie (CSC) is een relatief vaak voorkomende retinale oorzaak van visusklachten. De aandoening komt vaker voor bij mannen van middelbare leeftijd, maar het komt ook voor op hogere leeftijd en bij vrouwen [1-3]. Wanneer bij CSC de macula is aangedaan kan dit leiden tot permanent visusverlies, metamorfopsie, gestoord kleurenzien en daling van de contrastgevoeligheid als gevolg van schade aan de fotoreceptoren [4-6]. Dit verlies van visus en visuskwaliteit heeft vaak significante invloed op het persoonlijke en professionele leven van patiënten.

### *Risicofactoren.*

Verschillende systemische associaties en risicofactoren zijn voor CSC beschreven [7], waaronder o.a. psychosociale stress [8-10], type A persoonlijkheid [11, 12], het systemisch of lokaal gebruik van corticosteroiden [13-17] en gebruik van sildanafil (Viagra).

### *Pathofysiologie.*

De pathofysiologie van CSC is onduidelijk [18]. Klinische studies wijzen erop dat er sprake is van subretinale vocht lekkage door een dysfunctie van het retinaal pigment epitheel (RPE), in combinatie met (of als gevolg van) hyperpermeabiliteit en verdikking van de choroidale vasculatuur [7, 8, 18]. Er wordt doorgaans een onderscheid gemaakt tussen twee vormen van CSC: *acute* en *chronische* CSC.

*Acute CSC.* In acute CSC is er sprake van een vrij plotseling opgetreden sereuze loslating van de neuroretina, al dan niet in combinatie met een kleine RPE loslating [19-22], welke in veel gevallen binnen 2-3 maanden spontaan in remissie gaat [23]. Een typisch beeld van acute CSC op fluorescentie angiografie is de aanwezigheid van een enkele puntvormige zone van vocht lekkage via een defect in het RPE. Deze focale "hot spot" van lekkage kan aanleiding geven tot een typisch "smoke stack" beeld, waarbij fluoresceïne via een karakteristiek uitwaaiërend

patroon lekt in de subretinale vochtblaas. Hoewel de visus na resolutie van acute CSC meestal weer naar (vrijwel) normale waarden terugkeert, kan er sprake zijn van blijvende metamorfopsie en afwijkingen in kleurzin en contrastgevoeligheid door subtiele schade aan de fotoreceptoren in de macula [24-27]. Wanneer acute CSC in remissie gaat blijven er vaak milde atrofische RPE alteraties achter [28]. Atrofie van fotoreceptoren in de fovea kan zelfs na een succesvol anatomisch herstel ontstaan na een ziekte duur van ongeveer 4 maanden [29].

Zonder behandeling treedt in 15-50% van de patiënten met acute CSC een recidief op [30, 31]. Meestal treedt een recidief van acute CSC op binnen het eerste jaar na de primaire episode. Er zijn slechts weinig goed gedocumenteerde follow-up studies over het natuurlijk beloop van CSC, maar er zijn aanwijzingen dat de visuele prognose na een recidief acute CSC slechter is [8]. De beschikbare studies laten in ongeveer 5-16% van de gevallen van acute CSC een progressie naar een beeld van chronische vocht lekkage zien [3, 20]. Men spreekt doorgaans van een evolutie van acute naar chronische CSC indien er sprake is van subretinaal vocht dat langer dan 3-6 maanden aanwezig blijft [8, 32].

Chronische CSC. De minderheid van de acute CSC patiënten maakt een evolutie door naar chronische CSC, terwijl de meeste patiënten met chronische CSC geen duidelijke voorgeschiedenis van acute CSC hebben. Chronische CSC lijkt in de meerderheid van de patiënten de primaire ziektepresentatie te zijn, die in meerdere aspecten verschilt van acute CSC. Patiënten met chronische CSC zijn gemiddeld ruim 10 jaar ouder dan patiënten met acute CSC, de man/vrouw ratio ligt lager, en patiënten met chronische CSC hebben vaker afwijkingen in beide ogen. I.t.t. acute CSC zijn in chronische CSC vaak diffuse, uitgebreidere afwijkingen van het RPE en de choroidea te zien op fluorescentie angiografie resp. indocyanine groen (ICG) angiografie, evenals op optische coherentie tomografie (OCT) [3, 8, 33, 34]. Patiënten met chronische CSC hebben vaak een of meerdere diffuse zones van vocht lekkage op fluorescentie angiografie, terwijl patiënten met acute CSC slechts 1 klein RPE-defect met actieve lekkage hebben. Spontaan herstel binnen 2-3 maanden is ongewoon in chronische CSC. Door de langdurige aanwezigheid van subretinaal sereus vocht en uitgebreidere RPE afwijkingen heeft chronische CSC een duidelijk slechtere visuele prognose dan acute CSC, meestal met permanent visusverlies als gevolg van atrofie van fotoreceptoren en RPE in de macula [18, 19, 28-30, 35-39]. Het risico op permanent visusverlies ten gevolge van fotoreceptorschade, retinale verdunning en atrofie neemt toe indien er langer dan 4 maanden sprake is van subretinaal vocht [8]. Bij langbestaande chronische CSC kunnen subretinale fibrineuze afzettingen, therapieresistent intraretinaal oedeem ("posterieure cystoïde degeneratie") en choroidale neovascularisatie (CNV) ontstaan, vaak met verdere visusdaling en een slechtere therapeutische respons tot gevolg [40]. Met name bij patiënten van 55 jaar of ouder dient men in de differentiaal diagnose van chronische CSC ook te denken aan sereuze subretinale lekkage bij polypoidale choroidale vasculopathie of occulte choroidale neovascularisatie.

### **Huidige standaard behandeling van CSC**

Op dit moment is er geen standaard behandeling van acute dan wel chronische CSC, aangezien er geen "gouden standaard" voor therapie is beschreven op basis van randomized controlled trials van voldoende omvang. Wel is er op basis van uitgebreide, voornamelijk retrospectieve, literatuur een tendens onder nationale en internationale experts om chronische CSC binnen 3-4 maanden na presentatie te behandelen met fotodynamische therapie (PDT). Deze tendens is gebaseerd op de observatie dat permanent visusverlies kan optreden indien de aandoening langer dan 4 maanden bestaat [8, 18]. Zowel voor acute als chronische CSC geldt dat herstel versneld kan optreden wanneer het gebruik van corticosteroiden gereduceerd of gestopt wordt,

of wanneer andere risicofactoren zoals psychosociale stress vermeden kunnen worden [41, 42]. Hieronder volgt een critical appraisal van de behandelingen zijn beschreven voor acute en chronische CSC.

### **Critical appraisal van beschreven behandelingen in acute en chronische CSC:**

#### *Focale conventionele laser therapie*

Met conventionele laser therapie wordt lasertherapie bedoeld met een continue puls (i.t.t. micropulse laser therapie) en coagulatie van de retina als beoogd effect (i.t.t. micropulse laser en PDT laser behandeling). De studies over focale conventionele laser behandeling betreffen veelal de behandeling van een focale zone van lekkage op geleide van het fluorescentie angiogram in *acute* CSC. Hierbij werd doorgaans gebruik gemaakt van een argon laser. Geen van deze studies betrof meer dan 67 patiënten. Het exacte werkingsmechanisme bij conventionele lasercoagulatie is onduidelijk. Een hypothese is dat focale laserbehandeling een fibrotisch litteken veroorzaakt dat verdere lekkage voorkomt. Als gevolg hiervan zouden omliggende RPE cellen het subretinale vocht terug kunnen pompen richting de choriocapillaris [43]. Kleine extrafoveale lekpunten, met een doorsnede van ongeveer 250 µm, die zichtbaar zijn op een fluorescentie angiogram (FAG), kunnen worden behandeld met argon laser of diode laser fotocoagulatie [43-46]. In een kleine randomized controlled trial van 42 ogen werd een verkorting van de duur gezien van acute CSC gezien met 2 maanden vergeleken met sham laser [44]. Een andere prospectieve gerandomizeerde gecontroleerde studie van 64 ogen met CSC en een Snellen visus van 0,5 of beter, zonder tekenen van retinale veranderingen in de vorm van cystoïd maculaoedeem (CME) of subretinale deposities, liet zien dat de behandeling met argon laser de duur van de CSC kon verkorten met ongeveer 10 weken [47]. Een kleine retrospectieve studie met 1-7 jaar follow-up (gemiddeld: 4,8 jaar) toonde een verminderde kans op recidieven en een betere visus vergeleken met een niet-behandelde controlegroep in acute CSC [48]. De grootste lange termijn (+/- 9 jaar) follow-up studie liet echter geen voordeel van laser ten opzichte van een expectatief beleid zien wanneer naar visus, kleurenzien, recidieven en progressie naar chronische CSC gekeken werd [43]. In voorgenoemde studies werd geen duidelijk onderscheid gemaakt tussen acute en chronische CSC. Wanneer recidieven ontstonden dan hadden deze de neiging te ontstaan op de plaatsen van de initiële lekplekken bij onbehandelde ogen, en op de grens van de behandelde/onbehandelde retina in de gelaserde ogen [43]. De belangrijkste reden om argon laser te verrichten bij een patiënt met hoge visus is het verkorten van de duur van klachten [19]. Doorgaans wordt focale conventionele argon laser therapie enkel overwogen in patiënten met persisterende CSC met een klein focaal lekpunt buiten de fovea [49].

Er zijn verschillende complicaties die kunnen optreden na argon laser therapie. Zo kan op de plaats van het laserlitteken choroidale neovascularisatie ontstaan in 3-5% van de behandelde patiënten na lange termijn follow-up [31, 43]. Tevens kan scotoomvorming optreden t.h.v. het laserlitteken, waardoor deze conventionele laserbehandeling niet geschikt is voor sub- of juxtafoveale lekpunten. Ook is conventionele lasertherapie niet geschikt voor diffuse lekkage, die vaak optreedt i.g.v. chronische CSC, aangezien in deze gevallen een te groot gebied behandeld zou moeten worden met een groot resulterend scotoom. Gezien de voorgenoemde nadelen en beperkingen, en een gebrek aan visuswinst in de meeste studies, wordt conventionele argon laser therapie tegenwoordig nog maar zelden gebruikt.

#### *Photodynamische therapie (PDT) met verteporfin (Visudyne)*

Photodynamische therapie is oorspronkelijk ontwikkeld voor behandeling van neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie, en wordt tegenwoordig ook “off-label” gebruikt voor de behandeling van CSC. Er wordt verondersteld dat het therapeutische effect van PDT in CSC wordt veroorzaakt door een kortdurende hypoperfusie van de choriocapillaris en een langdurige remodelering en stabilisatie van het choroidale vaatbed, met een vermindering van zowel de choroidale congestie als de vasculaire hyperpermeabiliteit en extravasculaire lekkage [50-52].

De resultaten van PDT in chronische CSC zijn beschreven in een groot aantal retrospectieve studies, en een prospectieve niet-gecontroleerde case series studie, met in totaal meer dan 500 beschreven patiënten. In deze studies werd de zone van PDT behandeling doorgaans bepaald op basis van de hyperfluorescente zones op ICG angiografie die overeenkwamen met lekpunten op fluorescentie angiografie. De studies vonden in 70-100% van de patiënten met chronische CSC een complete resorptie van het subretinale vocht op OCT na behandeling met PDT, met verbetering van de retinale anatomie, stijging van de visus [53-58] en verbetering van de retinale sensitiviteit ([59-63].

Initiële studies behandelden chronische CSC met de standaard dosis, behandelduur en energie instellingen voor PDT behandeling die ook worden gebruikt voor neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie [64-66]. In het geval van PDT met deze standaard-instellingen zijn echter in zeldzame gevallen plotselinge visusdaling ten gevolge van ernstige choroidale ischemie, RPE atrofie en choroidale neovascularisatie beschreven. Naar aanleiding van deze zeldzame complicaties behandelen de meeste oogartsen tegenwoordig met een van de drie volgende strategieën [18, 49, 67] :

- 1) halve *dosis* verteporfin ( $3 \text{ mg/m}^2$  i.p.v.  $6 \text{ mg/m}^2$ ) met standaard energie en behandelduur
- 2) halve *energie* (“fluence”,  $25 \text{ J/cm}^2$  i.p.v.  $50 \text{ J/cm}^2$ ) met standaard dosis verteporfin en behandelduur
- 3) halve *behandelduur* (42 seconden i.p.v. 83 seconden) met standaard dosis verteporfin en energie.

In een niet-gerandomiseerde studie van 42 patiënten met chronische CSC werd standaard energie/fluence PDT ( $50 \text{ J/cm}^2$ ) vergeleken met halve energie/fluence PDT ( $25 \text{ J/cm}^2$ ) [68]. In deze studie werden vergelijkbare resultaten gezien ten aanzien van visusstijging en resolutie van sereuze loslatingen [68]. In deze studie ontwikkelde 1 patiënt een choroidale neovascularisatie na standaard fluence PDT. De auteurs concludeerden dat halve energie/fluence PDT in chronische CSC even effectief en waarschijnlijk veiliger was dan standaard fluence PDT [68, 69]. Een gelijkaardige effectiviteit en veiligheidsprofiel zijn beschreven i.g.v. PDT met halve dosis verteporfin/Visudyne[18,55].

Lange termijn follow-up studies (1-4 jaar follow-up) in ruim 200 patiënten die PDT (halve dosis, halve energie, of standaard PDT instellingen) ondergingen voor chronische CSC vonden een afwezigheid van vocht na PDT in >90% van de patiënten [55-57, 70, 71]. In geen van deze lange termijn follow-up studies werden complicaties gevonden. Retrospectieve gegevens wijzen erop dat de kans op anatomisch succes na PDT in patiënten met chronische CSC mogelijk lager is indien er sprake is van een minder intense choroidale hyperfluorescentie van het lekkagegebied op ICG angiografie, of in geval van posterieure cystoïde intraretinale afwijkingen [54, 72]. Ook zou deze subgroep van chronische CSC patiënten een hogere kans op recidieven hebben [54, 72].

In een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek met 63 patiënten met acute CSC werd PDT met halve dosis verteporfin toegepast op geleide van hyperfluorescentie op het ICG angiogram. Deze patiënten hadden na behandeling allemaal een stabiele of hogere visus in vergelijking met de placebo groep, waar dit in 79% het geval was [73]. In een niet-gerandomiseerde prospectieve

studie van 26 patiënten met > 3 maanden actieve “acute” CSC werd PDT met halve dosering verteporfin vergeleken met focale laserbehandeling, waarbij een snellere resolutie van subretinaal vocht gezien in de PDT groep, maar 3 maanden na behandeling werd er geen verschil meer tussen de behandelingen gevonden [74]. De groepen in deze kleine studie waren echter niet goed vergelijkbaar, aangezien in het geval van de focale laser-groep (n=12) sprake was van focale lekkage buiten de fovea, terwijl in de PDT-groep (n=14) juist sprake was van diffuse lekkage (n=10) of sub- dan wel juxtafoveale lekkage [74].

#### *Micropuls diode laser therapie*

Micropuls lasers geven laserpulsen af die bestaan uit multiële korte energiepulsen (0.1-0.3 milliseconden) met minuscule pauzes tussen elke micropuls, in tegenstelling tot de continue laser pulsen met ononderbroken energie afgifte bij “conventionele” argon lasers of standaard diode lasers (100-200 milliseconden)[75]. Hierdoor treedt bij micropuls laser behandeling minder thermische schade aan het RPE en neurosensore retina op in vergelijking met conventionele lasers. Er zijn enkele kleine retrospectieve studies (maximaal 25 patiënten per studie) en een prospectieve niet-gerandomiseerde niet-gecontroleerde studie die concludeerden dat high-density subthreshold micropulse laser therapie (HSML) effectief kan zijn bij 41-58% van de patiënten met CSC t.g.v. focale lekkage [76-79]. Er is echter geen enkele studie die subthreshold micropuls laser behandeling vergelijkt met focale laser van extrafoveale laesies of PDT behandeling in CSC. Subthreshold microdiode laser lijkt, evenals argon laser, niet effectief wanneer er diffuse RPE lekkage is op het FAG, zoals bij patiënten met chronische CSC [76].

#### *Transpupillaire thermotherapie*

Transpupillaire thermotherapie (TTT) is in enkele kleine studies beschreven als een succesvolle therapie bij juxtafoveale CSC [80-82], maar er zijn te weinig goede studies om deze therapie op waarde te schatten.

#### *VEGF remmende therapie*

Anti-VEGF behandeling wordt vaak toegepast bij retinale aandoeningen die gepaard gaan met neovascularisatie, zoals neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie, retinale veneuze occlusies en diabetisch macula-oedeem. Er is een aantal artikelen waarin de behandeling van CSC met intravitreaal toegediende anti-VEGF wordt beschreven. Het merendeel betreft niet-gecontroleerde retrospectieve case series waarbij behandeld werd met bevacizumab [83-85]. Er zijn twee kleine gerandomiseerde studies en één niet-gerandomiseerde studie waarin anti-VEGF behandeling wordt vergeleken met PDT voor de behandeling van chronische CSC. In twee studies werd geen significant verschil in anatomisch succes of visus gevonden tussen bevacizumab en PDT na een follow-up van een 6-9 maanden, terwijl in een derde studie een lager anatomisch succespercentage werd gezien van ranibizumab t.o.v. low-fluence PDT [86-88]. Het werkingsmechanisme van intravitreale injectie van anti-VEGF medicatie is onduidelijk. Er is i.g.v. typische acute of chronische CSC immers geen sprake van retinale of choroidale neovascularisatie en er is vermoedelijk geen verhoogd VEGF in het kamerwater van CSC patiënten aanwezig [89]. Ook zijn er tot op heden geen gegevens gepubliceerd die wijzen op een duidelijke rol voor VEGF in het ontstaan van choroidale verdikking, hyperpermeabiliteit en vocht lekkage in CSC.

#### *Overige behandelingen*

Andere behandelingen voor CSC die zijn beschreven in kleine case reports zijn het systemisch gebruik van glucocorticoid-receptor blockers zoals mifepristone en ketoconazol [90-92],

bètablockers [93-95], en aldosteron-receptorantagonist eplerenon [97]. Op dit moment is geen gefundeerde uitspraak te doen over de waarde van deze behandelingen in CSC.

#### **Aanbevelingen:**

1. Acute CSC behoeft in eerste instantie geen behandeling. Het subretinale vocht gaat vaak binnen enkele maanden spontaan in regressie. Herstel kan mogelijk versneld optreden in acute en chronische CSC wanneer het gebruik van corticosteroiden gereduceerd of gestopt kan worden, of psychosociale stress vermeden kan worden. Behandeling kan worden overwogen in geval van een beeld van acute CSC met duur van > 3 maanden, of indien patiënten groot belang hebben bij visueel herstel binnen die 3 maanden, of in geval van een recidief acute CSC.

Bij focale lekpunten op fluorescentie angiografie op afstand van de fovea, kan focale argon of diode laserbehandeling worden toegepast (level 2). Deze benadering heeft doorgaans slechts een kortere ziekteduur als effect, en gaat gepaard met risico's zoals choroidale neovascularisatie. Met name bij lekpunten dichtbij of onder de fovea lijkt daarom PDT (met halve dosis verteporfin of halve energie/fluence of halve behandelduur) de meest aangewezen behandeling (level 2).

2. Bij een beeld van chronische CSC met een serieuze subretinale vochtophoping is de kans spontaan herstel relatief klein en neemt de kans op blijvende visusschade toe. In dat geval kan behandeling overwogen worden. Bij chronische CSC met centrale, diffuse en/of multifocale lekkage op fluorescentie angiografie lijkt op dit moment behandeling met PDT met halve dosis verteporfin, of met halve fluence/energie, op geleide van het ICG angiogram, de meest effectieve behandeling (level 2).

Voor de overige beschreven behandelingen van CSC (micropuls diodelaser, transpupillaire thermotherapie, intravitreale injectie van anti-VEGF medicatie, orale glucocorticoid-receptor blockers en bèta-blockers) is tot op heden te weinig bewijs om hun plaats in de behandeling van CSC te bepalen.

#### *Overige overwegingen:*

- Voor optimale klinische indicatiestelling van *acute* CSC zijn vereist: gegevens over ziekteduur, visus, funduscopie, OCT scan, fluorescentie angiografie en (optioneel) ICG angiografie.
- Voor optimale indicatiestelling van *chronische* CSC zijn vereist: gegevens over ziekteduur, visus, funduscopie, OCT scan, fluorescentie angiografie en ICG angiografie
- Uitkomst-indicatoren bij CSC en indicatiestelling voor herbehandeling of afbreken behandeling: visus, aan- of afwezigheid van subretinaal/intraretinaal vocht op OCT. Bij alle patiënten dient te worden nagegaan of er gebruik van corticosteroiden is, welke in overleg met patient en behandelend arts eventueel gereduceerd of gestopt kunnen worden.
- Kosten-baten studies zijn nog niet beschikbaar voor de behandelingen van CSC beschreven in deze clinical appraisal.

#### **Referenties**

- 1.Kitzmann, A.S., et al., *The incidence of central serous chorioretinopathy in Olmsted County, Minnesota, 1980-2002*. Ophthalmology, 2008. **115**(1): p. 169-73.2.
- 2.Ross, A., A.H. Ross, and Q. Mohamed, *Review and update of central serous chorioretinopathy*. Current opinion in ophthalmology, 2011. **22**(3): p. 166-73.

3. Spaide, R.F., et al., *Central serous chorioretinopathy in younger and older adults*. Ophthalmology, 1996. **103**(12): p. 2070-9; discussion 2079-80.
4. Mutlak, J.A., et al., *Central visual function in patients with resolved central serous retinopathy. A long term follow-up study*. Acta ophthalmologica, 1989. **67**(5): p. 532-6.
5. Maaranen, T. and M. Mantyjarvi, *Contrast sensitivity in patients recovered from central serous chorioretinopathy*. International ophthalmology, 1999. **23**(1): p. 31-5.
6. Jalali, S., et al., *Visual prognosis in central serous choroidopathy: residual Amsler grid changes*. Canadian journal of ophthalmology. Journal canadien d'ophtalmologie, 1991. **26**(5): p. 270-2.
7. Liew, G., et al., *Central serous chorioretinopathy: a review of epidemiology and pathophysiology*. Clinical & experimental ophthalmology, 2012.
8. Wang, M., et al., *Central serous chorioretinopathy*. Acta ophthalmologica, 2008. **86**(2): p. 126-45.
9. Spahn, C., J. Wiek, and T. Burger, *[Operationalized psychodynamic diagnostics (OPD) in patients with central serous chorioretinopathy]*. Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie, 2004. **54**(2): p. 52-7.
10. Conrad, R., et al., *[Central serous chorioretinopathy and psychological stress]*. Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, 2000. **97**(8): p. 527-31.
11. Yannuzzi, L.A., *Type-A behavior and central serous chorioretinopathy*. Retina, 1987. **7**(2): p. 111-31.
12. Yannuzzi, L.A., *Type A behavior and central serous chorioretinopathy*. Transactions of the American Ophthalmological Society, 1986. **84**: p. 799-845.
13. Haimovici, R., et al., *Risk factors for central serous chorioretinopathy: a case-control study*. Ophthalmology, 2004. **111**(2): p. 244-9.
14. Tittl, M.K., et al., *Systemic findings associated with central serous chorioretinopathy*. American journal of ophthalmology, 1999. **128**(1): p. 63-8.
15. Cunningham, E.T., Jr., P.R. Alfred, and A.R. Irvine, *Central serous chorioretinopathy in patients with systemic lupus erythematosus*. Ophthalmology, 1996. **103**(12): p. 2081-90.
16. Sharma, O.P., N. Rao, and M. Roy, *Sarcoidosis and central serous retinopathy: a dangerous combination*. Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG / World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders, 1998. **15**(2): p. 189-91.
17. Khng, C.G., et al., *Central serous retinopathy complicating systemic lupus erythematosus: a case series*. Clinical & experimental ophthalmology, 2000. **28**(4): p. 309-13.
18. Gemenetzi, M., G. De Salvo, and A.J. Lotery, *Central serous chorioretinopathy: an update on pathogenesis and treatment*. Eye, 2010. **24**(12): p. 1743-56.
19. Laatikainen, L. and M. Hoffren, *Long-term follow-up study of nonsenile detachment of the retinal pigment epithelium*. European journal of ophthalmology, 1991. **1**(2): p. 79-84.
20. van Velthoven, M.E., et al., *Evaluation of central serous retinopathy with en face optical coherence tomography*. The British journal of ophthalmology, 2005. **89**(11): p. 1483-8.
21. Mitarai, K., F. Gomi, and Y. Tano, *Three-dimensional optical coherence tomographic findings in central serous chorioretinopathy*. Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie, 2006. **244**(11): p. 1415-20.

22. Castro-Correia, J., et al., *Long-term follow-up of central serous retinopathy in 150 patients*. Documenta ophthalmologica. Advances in ophthalmology, 1992. **81**(4): p. 379-86.
23. Gilbert, C.M., et al., *Long-term follow-up of central serous chorioretinopathy*. The British journal of ophthalmology, 1984. **68**(11): p. 815-20.
24. Ojima, Y., et al., *Restoration of outer segments of foveal photoreceptors after resolution of central serous chorioretinopathy*. Japanese journal of ophthalmology, 2010. **54**(1): p. 55-60.
25. Ooto, S., et al., *High-resolution imaging of resolved central serous chorioretinopathy using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy*. Ophthalmology, 2010. **117**(9): p. 1800-9, 1809 e1-2.
26. Hagen, S., et al., *The effect of photodynamic therapy on macular sensitivity in eyes with acute central serous chorioretinopathy*. Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie, 2012.
27. Baran, N.V., V.P. Gurlu, and H. Esgin, *Long-term macular function in eyes with central serous chorioretinopathy*. Clinical & experimental ophthalmology, 2005. **33**(4): p. 369-72.
28. Bujarborua, D., *Long-term follow-up of idiopathic central serous chorioretinopathy without laser*. Acta ophthalmologica Scandinavica, 2001. **79**(4): p. 417-21.
29. Wang, M.S., B. Sander, and M. Larsen, *Retinal atrophy in idiopathic central serous chorioretinopathy*. American journal of ophthalmology, 2002. **133**(6): p. 787-93.
30. Loo, R.H., et al., *Factors associated with reduced visual acuity during long-term follow-up of patients with idiopathic central serous chorioretinopathy*. Retina, 2002. **22**(1): p. 19-24.
31. Yap, E.Y. and D.M. Robertson, *The long-term outcome of central serous chorioretinopathy*. Archives of ophthalmology, 1996. **114**(6): p. 689-92.
32. Eandi, C.M., et al., *Acute central serous chorioretinopathy and fundus autofluorescence*. Retina, 2005. **25**(8): p. 989-93.
33. Yannuzzi, L.A., *Central serous chorioretinopathy: a personal perspective*. American journal of ophthalmology, 2010. **149**(3): p. 361-363.
34. Polak, B.C., G.S. Baarsma, and B. Snyers, *Diffuse retinal pigment epitheliopathy complicating systemic corticosteroid treatment*. The British journal of ophthalmology, 1995. **79**(10): p. 922-5.
35. Levine, R., A.J. Brucker, and F. Robinson, *Long-term follow-up of idiopathic central serous chorioretinopathy by fluorescein angiography*. Ophthalmology, 1989. **96**(6): p. 854-9.
36. Wong, R., A. Chopdar, and M. Brown, *Five to 15 year follow-up of resolved idiopathic central serous chorioretinopathy*. Eye, 2004. **18**(3): p. 262-8.
37. Stewart, J.M., *Half dose verteporfin PDT for central serous chorioretinopathy*. The British journal of ophthalmology, 2006. **90**(7): p. 805-6.
38. Brancato, R., et al., *Eight-year follow-up of central serous chorioretinopathy with and without laser treatment*. Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie, 1987. **225**(3): p. 166-8.
39. Otsuka, S., N. Ohba, and K. Nakao, *A long-term follow-up study of severe variant of central serous chorioretinopathy*. Retina, 2002. **22**(1): p. 25-32.



40. Yannuzzi, L.A., et al., *Peripheral retinal detachments and retinal pigment epithelial atrophic tracts secondary to central serous pigment epitheliopathy*. *Ophthalmology*, 1984. **91**(12): p. 1554-72.
41. Sharma, T., et al., *Visual outcome after discontinuation of corticosteroids in atypical severe central serous chorioretinopathy*. *Ophthalmology*, 2004. **111**(9): p. 1708-14.
42. Gelber, G.S. and H. Schatz, *Loss of vision due to central serous chorioretinopathy following psychological stress*. *The American journal of psychiatry*, 1987. **144**(1): p. 46-50.
43. Ficker, L., et al., *Long-term follow-up of a prospective trial of argon laser photocoagulation in the treatment of central serous retinopathy*. *The British journal of ophthalmology*, 1988. **72**(11): p. 829-34.
44. Robertson, D.M. and D. Ilstrup, *Direct, indirect, and sham laser photocoagulation in the management of central serous chorioretinopathy*. *American journal of ophthalmology*, 1983. **95**(4): p. 457-66.
45. Verma, L., et al., *Comparative evaluation of diode laser versus argon laser photocoagulation in patients with central serous retinopathy: a pilot, randomized controlled trial [ISRCTN84128484]*. *BMC ophthalmology*, 2004. **4**: p. 15.
46. Ricci, F., F. Missiroli, and L. Cerulli, *Indocyanine green dye-enhanced micropulsed diode laser: a novel approach to subthreshold RPE treatment in a case of central serous chorioretinopathy*. *European journal of ophthalmology*, 2004. **14**(1): p. 74-82.
47. Leaver, P. and C. Williams, *Argon laser photocoagulation in the treatment of central serous retinopathy*. *The British journal of ophthalmology*, 1979. **63**(10): p. 674-7.
48. Burumcek, E., et al., *Laser photocoagulation for persistent central serous retinopathy: results of long-term follow-up*. *Ophthalmology*, 1997. **104**(4): p. 616-22.
49. Quin, G., et al., *Diagnosis and interventions for central serous chorioretinopathy: review and update*. *Clinical & experimental ophthalmology*, 2012.
50. Chan, W.M., et al., *Choroidal vascular remodelling in central serous chorioretinopathy after indocyanine green guided photodynamic therapy with verteporfin: a novel treatment at the primary disease level*. *The British journal of ophthalmology*, 2003. **87**(12): p. 1453-8.
51. Schlotzer-Schrehardt, U., et al., *Dose-related structural effects of photodynamic therapy on choroidal and retinal structures of human eyes*. *Graefes' archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 2002. **240**(9): p. 748-57.
52. Schmidt-Erfurth, U., et al., *Histopathological changes following photodynamic therapy in human eyes*. *Archives of ophthalmology*, 2002. **120**(6): p. 835-44.
53. Lai, T.Y., et al., *Safety enhanced photodynamic therapy with half dose verteporfin for chronic central serous chorioretinopathy: a short term pilot study*. *The British journal of ophthalmology*, 2006. **90**(7): p. 869-74.
54. Nicolo, M., et al., *Association between the efficacy of half-dose photodynamic therapy with indocyanine green angiography and optical coherence tomography findings in the treatment of central serous chorioretinopathy*. *American journal of ophthalmology*, 2012. **153**(3): p. 474-480 e1.
55. Chan, W.M., et al., *Safety enhanced photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy: one-year results of a prospective study*. *Retina*, 2008. **28**(1): p. 85-93.
56. Valmaggia, C., I. Haueter, and H. Niederberger, *Photodynamic therapy in the treatment of persistent central serous chorioretinopathy: a two-year follow-up*. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 2012. **229**(4): p. 323-6.

57. Rouvas, A., et al., *Long-term results of half-fluence photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy*. *European journal of ophthalmology*, 2012. **22**(3): p. 417-22.
58. Jirarattanasopa, P., et al., *Assessment of macular choroidal thickness by optical coherence tomography and angiographic changes in central serous chorioretinopathy*. *Ophthalmology*, 2012. **119**(8): p. 1666-78.
59. Senturk, F., et al., *Microperimetric changes after photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy*. *American journal of ophthalmology*, 2011. **151**(2): p. 303-9 e1.
60. Fujita, K., et al., *Correlation of integrity of cone outer segment tips line with retinal sensitivity after half-dose photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy*. *American journal of ophthalmology*, 2012. **154**(3): p. 579-85.
61. Fujita, K., M. Yuzawa, and R. Mori, *Retinal sensitivity after photodynamic therapy with half-dose verteporfin for chronic central serous chorioretinopathy: short-term results*. *Retina*, 2011. **31**(4): p. 772-8.
62. Boni, C., P. Kloos, and C. Valmaggia, *New guidelines in the treatment of persistent central serous chorioretinopathy: PDT with half-dose verteporfin*. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 2012. **229**(4): p. 327-30.
63. Wu, Z.H., et al., *Improvement in multifocal electroretinography after half-dose verteporfin photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy: a randomized placebo-controlled trial*. *Retina*, 2011. **31**(7): p. 1378-86.
64. Taban, M., D.S. Boyer, and E.L. Thomas, *Chronic central serous chorioretinopathy: photodynamic therapy*. *American journal of ophthalmology*, 2004. **137**(6): p. 1073-80.
65. Yannuzzi, L.A., et al., *Indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study*. *Retina*, 2003. **23**(3): p. 288-98.
66. Cardillo Piccolino, F., et al., *Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy*. *Retina*, 2003. **23**(6): p. 752-63.
67. Lee, T.G. and J.E. Kim, *Photodynamic therapy for steroid-associated central serous chorioretinopathy*. *The British journal of ophthalmology*, 2011. **95**(4): p. 518-23.
68. Reibaldi, M., et al., *Standard-fluence versus low-fluence photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy: a nonrandomized clinical trial*. *American journal of ophthalmology*, 2010. **149**(2): p. 307-315 e2.
69. Reibaldi, M., et al., *Functional retinal changes measured by microperimetry in standard-fluence vs low-fluence photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy*. *American journal of ophthalmology*, 2011. **151**(6): p. 953-960 e2.
70. Silva, R.M., et al., *PHOTODYNAMIC THERAPY FOR CHRONIC CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY: A 4-Year Follow-up Study*. *Retina*, 2012.
71. Jirarattanasopa, P., M. Ratanasukon, and P. Bhurayanontachai, *The one-year results of half-dose photodynamic therapy with verteporfin in chronic or recurrent central serous chorioretinopathy*. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*, 2012. **95 Suppl 4**: p. S56-60.
72. Inoue, R., et al., *Association between the efficacy of photodynamic therapy and indocyanine green angiography findings for central serous chorioretinopathy*. *American journal of ophthalmology*, 2010. **149**(3): p. 441-6 e1-2.
73. Chan, W.M., et al., *Half-dose verteporfin photodynamic therapy for acute central serous chorioretinopathy: one-year results of a randomized controlled trial*. *Ophthalmology*, 2008. **115**(10): p. 1756-65.

- 74.Lim, J.W., et al., *Comparative study of patients with central serous chorioretinopathy undergoing focal laser photocoagulation or photodynamic therapy*. The British journal of ophthalmology, 2011. **95**(4): p. 514-7.
- 75.Sivaprasad, S., et al., *Micropulsed diode laser therapy: evolution and clinical applications*. Survey of ophthalmology, 2010. **55**(6): p. 516-30.
- 76.Chen, S.N., et al., *Subthreshold diode micropulse photocoagulation for the treatment of chronic central serous chorioretinopathy with juxtafoveal leakage*. Ophthalmology, 2008. **115**(12): p. 2229-34.
- 77.Lanzetta, P., et al., *Nonvisible subthreshold micropulse diode laser (810 nm) treatment of central serous chorioretinopathy. A pilot study*. European journal of ophthalmology, 2008. **18**(6): p. 934-40.
- 78.Ricci, F., et al., *Indocyanine green enhanced subthreshold diode-laser micropulse photocoagulation treatment of chronic central serous chorioretinopathy*. Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie, 2009. **247**(5): p. 597-607.
- 79.Gupta, B., et al., *Micropulse diode laser photocoagulation for central serous chorioretinopathy*. Clinical & experimental ophthalmology, 2009. **37**(8): p. 801-5.
- 80.Shukla, D., et al., *Transpupillary thermotherapy for subfoveal leaks in central serous chorioretinopathy*. Eye, 2008. **22**(1): p. 100-6.
- 81.Wei, S.Y. and C.M. Yang, *Transpupillary thermotherapy in the treatment of central serous chorioretinopathy*. Ophthalmic surgery, lasers & imaging : the official journal of the International Society for Imaging in the Eye, 2005. **36**(5): p. 412-5.
- 82.Sharma, T. and S.D. Parikh, *Transpupillary Thermotherapy for Juxtafoveal Leak in Central Serous Chorioretinopathy*. Ophthalmic surgery, lasers & imaging : the official journal of the International Society for Imaging in the Eye, 2010: p. 1-3.
- 83.Lim, J.W. and M.U. Kim, *The efficacy of intravitreal bevacizumab for idiopathic central serous chorioretinopathy*. Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie, 2011. **249**(7): p. 969-74.
- 84.Lim, J.W., S.J. Ryu, and M.C. Shin, *The effect of intravitreal bevacizumab in patients with acute central serous chorioretinopathy*. Korean journal of ophthalmology : KJO, 2010. **24**(3): p. 155-8.
- 85.Artunay, O., et al., *Intravitreal bevacizumab in treatment of idiopathic persistent central serous chorioretinopathy: a prospective, controlled clinical study*. Current eye research, 2010. **35**(2): p. 91-8.
- 86.Lee, J.Y., et al., *Intravitreal bevacizumab versus the conventional protocol of photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy*. Acta ophthalmologica, 2011. **89**(3): p. e293-4.
- 87.Semeraro, F., et al., *Intravitreal bevacizumab versus low-fluence photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy*. Japanese journal of ophthalmology, 2012. **56**(6): p. 608-12.
- 88.Bae, S.H., et al., *A randomized pilot study of low-fluence photodynamic therapy versus intravitreal ranibizumab for chronic central serous chorioretinopathy*. American journal of ophthalmology, 2011. **152**(5): p. 784-92 e2.
- 89.Lim, J.W., M.U. Kim, and M.C. Shin, *Aqueous humor and plasma levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-8 in patients with central serous chorioretinopathy*. Retina, 2010. **30**(9): p. 1465-71.

- 90.Nielsen, J.S. and L.M. Jampol, *Oral mifepristone for chronic central serous chorioretinopathy*. Retina, 2011. **31**(9): p. 1928-36.
- 91.Nielsen, J.S., A. Bachhawat, and L.M. Jampol, *A case of chronic severe central serous chorioretinopathy responding to oral mifepristone: update*. Retina, 2008. **28**(9): p. 1363.
- 92.Golshahi, A., et al., *Ketoconazole in the treatment of central serous chorioretinopathy: a pilot study*. Acta ophthalmologica, 2010. **88**(5): p. 576-81.
- 93.Tatham, A. and A. Macfarlane, *The use of propranolol to treat central serous chorioretinopathy: an evaluation by serial OCT*. Journal of ocular pharmacology and therapeutics : the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics, 2006. **22**(2): p. 145-9.
- 94.Chrapek, O., K. Spackova, and J. Rehak, *[Treatment of central serous chorioretinopathy with beta blockers]*. Ceska a slovenska oftalmologie : casopis Ceske oftalmologicke spolecnosti a Slovenske oftalmologicke spolecnosti, 2002. **58**(6): p. 382-6.
- 95.Fabianova, J., M. Porubska, and Z. Cepilova, *[Central serous chorioretinopathy--treatment with beta blockers]*. Ceska a slovenska oftalmologie : casopis Ceske oftalmologicke spolecnosti a Slovenske oftalmologicke spolecnosti, 1998. **54**(6): p. 401-4.
- 96.Zhao, M., et al., *Mineralocorticoid receptor is involved in rat and human ocular chorioretinopathy*. The Journal of clinical investigation, 2012. **122**(7): p. 2672-9.