

Recent Advances in Treatment of Age Related Macular Degeneration

Modareszadeh M, MD

Age related macular degeneration (AMD) is the most common cause of visual impairment in the population above 64 years of age in developed countries. Most cases of severe vision loss due to AMD are caused by exudative changes in the macula. Extensive research on AMD has led to advances in its prophylaxis and treatment in recent years. Photodynamic therapy (PDT) was developed in late 1990's in which free oxygen radicals damage the neovascular tissue in a non-thermal way. The first prophylactic treatment for AMD was approved in 2001 which includes oral administration of a combination of vitamins, antioxidants, and minerals. It was shown that this treatment decreases the chance of progression of dry type AMD to more advanced atrophy and choroidal neovascularization. Laser treatment for drusen is currently under investigation. Vitrectomy for removal of subretinal choroidal neovascularization (CNV) has proven not to be effective for visual improvement. Translocation of fovea to an area away from CNV has met some success but the chance of loss of peripheral vision has hampered its general acceptance. An important area of research is the pharmacologic approach to counteract choroidal neovascularization. Three groups of anti-angiogenic agents have been studied; 1) anti-VEGF (vascular endothelial growth factor), 2) recombinant anti-VEGF antibodies, and 3) steroids. Transpupillary thermotherapy has been used for several years and was claimed to be effective for treatment of CNV in some small uncontrolled studies but failed to be more effective than sham treatment in a recent multicenter controlled trial. In general, it seems that the most promising areas of research in the treatment of AMD are prophylactic treatment and antiangiogenic therapy.

Key words: age related macular degeneration, treatment

- Bina J Ophthalmol 2005; 11 (1): 116-121.

نگاهی به پیشرفت‌های اخیر در درمان استحال سنی ماکولا

دکتر سیدمهدی مدرسزاده*

چکیده

استحاله سنی ماکولا (AMD)، شایع‌ترین علت کاهش بینایی در اشخاص بالاتر از ۶۴ سال در کشورهای پیشرفته است. اکثر موارد کاهش شدید بینایی ناشی از AMD، به دلیل تغییرات اگزوداتیو ماکولا روی می‌دهند. در سال‌های اخیر، تحقیقات وسیعی بر روی این بیماری صورت گرفته که منجر به کشفیات جدیدی در زمینه پیش‌گیری و درمان آن شده است. در اواخر دهه ۹۰، درمان فوتوداینامیک (PDT) ابداع شد که در آن، آزاد شدن رادیکال‌های اکسیژن، به طریق شیمیایی و غیرحرارتی، موجب از بین رفتن عروق نورگ‌زایی می‌گردد. در سال ۲۰۰۱، اولین درمان پیش‌گیرانه برای این بیماری کشف شد که شامل تجویز خوراکی مجموعه‌ای از ویتامین‌ها، آنتی‌اکسیدان‌ها و عناصر معدنی است که احتمال تشدید AMD خشک و پیشرفت آن به سوی ایجاد نورگ‌زایی مشیمیه (CNV) را کاهش می‌دهد. لیزر درمانی دروزن (drusen)، در حال حاضر در دست تحقیق است و نتیجه آن هنوز معلوم نیست. ویتراکتومی برای خارج کردن CNV نیز

ثابت شده است که منجر به افزایش حدت بینایی نمی‌شود. جابه‌جا کردن فوواً به نقطه دیگری از اپی‌تلیوم پیگمانته شبکه، موفقیت‌هایی داشته است ولی احتمال از بین رفتن دید محیطی باعث شده است که به طور کلی مورد توجه قرار نگیرد. از اکتشافات مهم و جدید، کشف روش‌های دارویی برای از بین بردن CNV است که سه گروه از این داروها مورد بررسی قرار گرفته‌اند؛ یک گروه داروهای ضد VEGF (vascular endothelial growth factor) به نام آپتامرها، گروه دیگر پادتن‌های نوترکیبی ضد VEGF و گروه سوم، استروئیدها هستند ولی نتایج آن‌ها قطعی نشده است. لیزر درمانی ترنس‌پوپیلاری نیز از سال‌ها قبل پیشنهاد شده و در برخی مطالعات کوچک، نتایج مثبتی از آن گزارش شده است ولی در یک مطالعه بزرگ و چندمرکزی جدید، تاثیر آن مورد تایید قرار نگرفت. در مجموع به نظر می‌رسد که امیدبخش‌ترین زمینه‌های تحقیق در درمان AMD، یکی درمان پیش‌گیرانه و دیگری استفاده از داروهای آنتی‌آنژیوتیک ضد VEGF باشند.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۸۴؛ دوره ۱۱، شماره ۱: ۱۲۱-۱۱۶.

* استاد- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳ مرداد ۱۳۸۴

تاریخ تایید مقاله: ۵ مهر ۱۳۸۴

مقدمه

و به همین دلیل، این نحوه لیزر درمانی از ابتدا مورد استقبال متخصصان شبکه قرار نگرفت.

با توجه به افزایش روزافزون جمعیت افراد مسن در جوامع غربی و به تبع آن، افزایش تعداد مبتلایان به AMD، در حال حاضر تحقیقات وسیعی برای یافتن درمان مناسب این بیماری جریان دارد که منجر به نتایج امیدبخشی نیز شده است. در این مقاله، شرح مختصری از این پیشرفت‌ها ارائه شده است.

درمان فوتودینامیک (Photodynamic Therapy)

مطالعات بالینی در اواخر دهه ۹۰، مفید بودن درمان فوتودینامیک (PDT) را نشان دادند. در این نحوه درمان، ماده‌ای به نام Verteporfin به داخل سیاهرگ تزریق می‌شود و در CNV تجمع می‌یابد. سپس نوعی از لیزر دیود به ته چشم تابانده می‌شود که باعث رها شدن رادیکال‌های آزاد اکسیژن از ماده فوق می‌گردد. رادیکال‌های آزاد اکسیژن، این عروق را از بین می‌برند؛ بنابراین نحوه اثر این نوع درمان، کاملاً شیمیایی و غیرحرارتی است. این درمان بیش‌تر در جهت حفظ بینایی عمل میکند و احتمال کاهش شدید بینایی را به نصف کاهش می‌دهد ولی بهبود بینایی فقط در یک‌ششم بیماران مشاهده می‌شود.^۱ این درمان، اگرچه به نوبه خود، گامی به جلو محسوب می‌شود ولی هزینه بسیار سنگین آن و عود CNV که نیاز به

استحاله سنی ماکولا (AMD)، شایع‌ترین علت اختلال بینایی در اشخاص بالای ۶۴ سال در کشورهای پیشرفته است.^۲ اگرچه در حدود ۸۰ درصد موارد AMD، از نوع خشک، یعنی آتروفی کوریوریتینال ناحیه مرکزی ماکولا با یا بدون دروزن (drusen) می‌باشند ولی حدود ۸۰ درصد از موارد کاهش بینایی شدید و کوری قانونی (legal blindness) ناشی از این بیماری، به علت ایجاد نورگ‌زایی مشیمیه (CNV) و خون‌ریزی یا تراوش مایع و آگزودا از آن است که عملکرد ناحیه ماکولا را به شدت مختل می‌نماید.^{۳،۴}

در سال‌های ۱۹۸۰، مطالعات مفصلی با عنوان کلی "مطالعه فوتوکواگولیشن ماکولا" (Macular Photocoagulation Study) انجام شدند که مفید بودن لیزر درمانی CNV خارج فووایی (extrafoveal) و کنار فووایی (juxtafoveal) را نشان دادند ولی لیزر درمانی CNV، در مواردی که ناحیه مرکز فوواً را اشغال کرده باشد؛ هم‌چنان به عنوان یک معضل باقی است. اگرچه در مطالعات فوق نشان داده شد که موارد CNV زیرفووایی، در صورتی که با لیزرهای حرارتی (آرگون و کریپتان) درمان شوند؛ در پایان دو سال نسبت به چشم‌های درمان‌نشده، وضعیتشان اندکی بهتر است^۵ ولی مشکل اصلی در این موارد، کاهش شدید و فوری بینایی است که توجه آن برای بیمار بسیار مشکل است

(RPE) چسبانده می‌شود. این عمل به دو روش جابه‌جایی کلی و یاجابه‌جایی محدود انجام می‌گردد. هدف این است که ناحیه قووا از روی CNV دور شود تا بتوان CNV را لیزردرمانی نمود؛ بدون این که قووا لیزر شود. گزارش‌های متعددی که در این مورد ارائه شده‌اند؛ حاکی از آنند که احتمال بهبود بینایی در این بیماران، حدود دو برابر PDT است ولی عود CNV شایع است و مطالعات طولانی‌مدت نیز در این مورد وجود ندارد. مشکل اصلی در روش جراحی این است که در تعداد قابل توجهی از بیماران، احتمال جداشدگی مجدد شبکیه و ویتریورتینوپاتی پرولیفراتیو (PVR) وجود دارد که دید بیمار را از بین می‌برد و جراحی مجدد نیز ممکن است موفقیت‌آمیز نباشد و دید بیمار تا حد درک نور کاهش یابد.^{۱۰}

اگر در نظر داشته باشیم که سیر طبیعی CNV در بدترین حالت، یعنی ایجاد اسکار دیسکی‌شکل، به ندرت محیط شبکیه را مبتلا می‌نماید و دید بیمار در حد شمارش انگشتان باقی می‌ماند؛ درمی‌یابیم که چرا این روش جراحی به طور کلی مورد توجه اکثر قریب به اتفاق متخصصان شبکیه قرار نگرفته است و بعید است که در آینده نیز مورد اقبال واقع گردد. یک روش جراحی دیگر هم انجام ویتروکتومی و خارج کردن CNV از زیر شبکیه به طور مکانیکی با استفاده از فورسپس است که به طور کلی موفقیتی نداشته و امروزه منسوخ شده است.^{۱۱،۱۲} آن‌چه در سال‌های اخیر مورد توجه روزافزون بوده است؛ استفاده از روش دارویی برای از بین بردن CNV می‌باشد.

عوامل آنتی‌آژیوژنیک

این روش به طور عمده بر پایه بلوکه کردن پروتئین‌های VEGF (vascular endothelial growth factor) استوار است. این پروتئین‌ها، گروهی از پروتئین‌های موجود در بدن هستند که در دهه اخیر نقش آن‌ها در ایجاد نورگزایی و نیز حفظ ساختمان طبیعی شبکه مویرگی در بافت‌ها مورد مطالعه قرار گرفته است. علاوه بر این، انواع VEGF، تراوایی عروق بدن را به شدت افزایش می‌دهند و احتمال دارد که در جذب گویچه‌های سفید خون و ایجاد التهاب بافتی نیز نقش داشته باشند.^{۱۳} بحث در مورد انواع VEGF، مفصل و جالب است ولی در حوصله این مقاله نمی‌گنجد ولی انواع داروهای ضد VEGF به طور اختصار ذکر می‌شوند. یک گروه از بلوکه‌کننده‌های VEGF، آپتامرها (aptamers)

درمان‌های مکرر دارد و نیز عدم بهبود بینایی در اکثر بیماران، باعث شده است که چندان مورد رضایت چشم‌پزشکان و نیز بیماران قرار نگیرد. هر جلسه این درمان در ایران، حدود دو میلیون تومان هزینه برمی‌دارد و به طور متوسط ۳ تا ۵ بار باید درمان را تکرار نمود. بنابراین برای اکثر بیماران ما، انجام این درمان از نظر مالی امکان‌پذیر نیست. به علاوه، این درمان بیش‌تر در موارد CNV کلاسیک (predominantly classic) اثربخش است و در اکثر موارد CNV، چندان موثر نیست.

درمان پیش‌گیرانه

کمی بعد از معرفی PDT، یعنی سال ۲۰۰۱، اولین درمان پیش‌گیرانه برای AMD اعلام شد. مطالعات مربوط نشان دادند که تجویز مجموعه‌ای از ویتامین‌ها، آنتی‌اکسیدان‌ها و عناصر معدنی، احتمال تشدید موارد خشک AMD و یا پیش‌رفت آن به CNV را به میزان یک‌چهارم تا یک‌سوم کاهش می‌دهد.^۷ خوش‌بختانه این داروها چندان گران‌قیمت نیستند و استفاده از آن‌ها برای اکثر بیماران میسر است. از نظر سیستمیک نیز چندان مشکلی برای اغلب بیماران ایجاد نمی‌نمایند و در حال حاضر، مورد استفاده می‌باشند. درمان‌های متعددی نیز برای این بیماری در دست بررسی هستند و درمان AMD، به یکی از داغ‌ترین و فعال‌ترین زمینه‌های تحقیق در چشم‌پزشکی تبدیل شده است. لیزردرمانی برای پس‌رفت دروزن از سال‌ها پیش انجام شده و نتایج متفاوتی از آن ارائه شده است.^۸

طبق برخی از گزارش‌ها، احتمال بروز CNV بعد از لیزردرمانی دروزن افزایش می‌یابد ولی این روش درمانی، اکنون انجام نمی‌شود. در حال حاضر، مطالعه بزرگی در چند مرکز در امریکا، با شرکت ۱۰۵۲ بیمار در حال اجرا می‌باشد^۹ که پس از مشخص شدن نتیجه آن می‌توان در این مورد، راهکار مناسب را ارائه نمود.

روش‌های جراحی

یکی از این روش‌های جراحی، تغییر محل ماکولاست (macular translocation) که در آن پس از انجام ویتروکتومی، شبکیه به وسیله تزریق مایع، از محل خود جدا می‌گردد و پس از بردن شبکیه در ناحیه محیطی یا بدون آن، این بخش از شبکیه چرخانده و سپس دوباره روی اپی‌تلیوم پیگمانته شبکیه

وجود دارد؛ ممکن است مفید باشد.

یک گروه دیگر از داروهای ضد VEGF، پادتن‌های نوترکیبی (recombinant) هستند. در ساخت این داروها، قسمت خارج‌یاخته‌ای دو نوع از مولکول‌های گیرنده VEGF، به نام‌های VEGFR-1 و VEGFR-2 با قسمت FC ایمونوگلوبولین G₁ ترکیب می‌شود و مولکول بزرگی شبیه پادتن ایجاد می‌گردد که با قدرت جاذبه زیادی، مولکول‌های VEGF را به خود جذب می‌نماید. نوع کلی این داروها نیز تله VEGF (VEGF Trap) یا پادتن ضد VEGF نامیده می‌شود.^{۱۵}

یک نوع از این داروها ماده‌ای بنام بواسیزوماب (Bevacizumab) با نام تجارتي آواستین (Avastin) است که توسط شرکت Genentech ساخته شده است و به عنوان نوع سیستمیک تله VEGF به صورت داخل‌سیاهرگی تزریق می‌شود و توسط FDA برای درمان سرطان کولورکتال تایید شده است. همین دارو به تازگی به صورت تجربی در درمان CNV حاصل از AMD نیز مورد مطالعه بالینی قرار گرفته که نتایج آن رضایت‌بخش بوده است.^{۱۵}

از آن‌جا که این مولکول بزرگ است؛ برای تزریق داخل‌زجاجیه‌ای مناسب نیست و نمی‌تواند از شبکیه و RPE عبور نماید. به همین دلیل، شرکت Genentech یکی از مشتقات آن را که مولکول کوچک‌تری دارد و ممکن است به صورت تزریق داخل‌زجاجیه‌ای موثر باشد؛ تولید نموده است که نام ژنریک آن رانی‌بیزوماب (Ranibizumab) می‌باشد. نام تجارتي این دارو Lucentis است که در حال حاضر در دست مطالعه می‌باشد و هنوز مورد تایید FDA قرار نگرفته است. در مطالعات انجام‌شده در میمون، نشان داده شده است که تزریق داخل‌زجاجیه‌ای این دارو از ایجاد CNV تجربی با لیزر جلوگیری می‌نماید.^{۱۶}

چنان‌چه موثر و بی‌زیان بودن داروی فوق در مطالعات انسانی تایید شود؛ ممکن است با توجه به نیاز به دفعات کم‌تر تکرار، نسبت به پگاپتانیب که درمان با آن نیاز به تزریقات مکرر (۸ بار) دارد؛ ارجحیت داشته باشد. در ضمن، رانی‌بیزوماب همه‌ایزوفورم‌های VEGF را بلوکه می‌نماید؛ در حالی که پگاپتانیب فقط VEGF₁₆₅ را خنثا می‌کند. اگرچه به نظر می‌رسد که رانی‌بیزوماب از نظر تاثیر ضد VEGF قوی‌تر باشد ولی با توجه به نقش سایر ایزوفورم‌های VEGF در حفظ عروق طبیعی چشم، مشخص نشده است که آیا درمان ضد VEGF غیرانتخابی، تاثیر

هستند. این نام از کلمه aptus لاتینی به معنای هم‌اندازه بودن یا جور شدن گرفته شده است. آپتامرها، مولکول‌های اسید نوکلئیک از نوع RNA یا DNA تک‌رشته‌ای صناعی هستند که به VEGF وصل می‌شوند و آن را بلوکه می‌نمایند. مولکول VEGF در این حالت، دیگر توانایی اتصال به گیرنده‌های سطح‌یاخته‌ای را ندارد و از نظر شیمیایی، بی‌خاصیت می‌شود.^{۱۴}

نوعی از آپتامرها که بیش از همه مورد مطالعه قرار گرفته است؛ پگاپتانیب (Pegaptanib) نام دارد که ایزوفورم VEGF₁₆₅ را بلوکه می‌نماید. پگاپتانیب، علاوه بر اثر آنتی‌آنژیوژنیک، تراوش از عروق نورگ‌زایی موجود را نیز به شدت کاهش می‌دهد. اثر این دارو پس از طی مراحل اولیه تحقیق، در انسان‌ها نیز به شکل تزریق داخل‌زجاجیه‌ای استفاده شد که گزارش مطالعه انسانی آن در سال ۲۰۰۴ انتشار یافت.^{۱۴}

از محاسن این دارو آن است که اثرش محدود به نوع و اندازه خاصی از CNV نیست و می‌تواند علیه همه انواع آن به کار برده شود. طبق این مطالعه، پس از یک سال، ۷۰ درصد از بیمارانی که پگاپتانیب دریافت کرده بودند؛ کم‌تر از ۱۵ حرف از جدول بینایی را از دست دادند ولی این رقم در موارد شاهد (بدون تزریق) ۵۵ درصد بود.^{۱۴} نتیجه مطالعه دوساله نیز به زودی منتشر خواهد شد.

پگاپتانیب به تازگی توسط FDA تایید شده و هم‌اکنون استفاده بالینی آزاد از آن شروع شده است. سازنده آن شرکت Eyetech است ولی توسط شرکت فایزر به بازار عرضه می‌شود و نام تجارتي آن Macugen است. اگرچه نتایج اولیه آن (نتایج یک‌ساله) چندان درخشان نبودند و بیش‌تر در جهت حفظ دید موجود موثر بوده است ولی تاثیر آن بر روی همه انواع CNV، نکته مثبتی است و امتیازی در مقایسه با PDT محسوب می‌شود. البته خطرات تزریق داخل‌زجاجیه‌ای را نیز باید در نظر داشت که احتمال بروز آندوفتالمیت، خون‌ریزی زجاجیه و جداسدگی شبکیه (RD) از آن جمله‌اند.^{۱۳}

مساله مهم دیگر آن است که این دارو، اولین داروی ضد VEGF است که مورد استفاده بالینی قرار گرفته و در واقع طلیعه ورود به دوران داروهای ضد VEGF است که به نظر می‌رسد دورانی از اکتشافات مهم دارویی باشد و کاربرد آن علاوه بر AMD، در رتینوپاتی دیابتی و بیماری‌های متعدد دیگری که در آن‌ها نورگ‌زایی و یا تراوش غیرعادی عروقی در ماکولا (CME)

CNV به ویژه نوع مخفی مورد استفاده می‌باشد و در مطالعات کوچک و گاهی بدون شاهد، نتایج مثبتی از آن برای ثابت نگاه داشتن دید و یا بهبود آن گزارش شده‌است^{۲۰-۲۲}.

در دو مطالعه که توسط پیمان و همکاران در سال ۲۰۰۳ منتشر شد؛ این درمان روی چشم خرگوش انجام پذیرفت و در بررسی هیستوپاتولوژیک نشان داده شد که تمام ضخامت شبکیه حسی و RPE و حتا کوریوکاپیلاریس در این روش، دچار سوختگی می‌گردند^{۲۳} و^{۲۴}. بالاخره، مهم‌ترین گزارش در مورد این روش، در کنگره آکادمی چشم‌پزشکی امریکا در سال ۲۰۰۴ توسط ابداع کننده آن یعنی دکتر Elias Reichel ارایه شد^{۲۵}. این مطالعه با شرکت تعداد زیادی از بیماران در ۲۲ مرکز چشم‌پزشکی در امریکا انجام پذیرفت و بیماران دو سال تحت پی‌گیری قرار گرفتند. نتایج بینایی در بیماران درمان‌شده با بیماران گروه شاهد (sham control) در هیچ زمانی از مطالعه متفاوت نبود و بنابراین نشان داده شد که این روش، درمان موثری برای CNV نمی‌باشد.

نتیجه‌گیری

با توجه به روند رو به افزایش سن مردم، استحالته سنی ماکولا، روز به روز اهمیت بیش‌تری پیدا می‌کند. این بیماری در دو دهه گذشته، زمینه‌فعالی برای تحقیقات چشم‌پزشکی بوده است. درمان‌های متعددی برای این بیماری پیشنهاد شده‌اند که در حال حاضر به نظر می‌رسد امیدبخش‌ترین آن‌ها، یکی درمان پیش‌گیرانه در مرحله خشک و دیگری درمان CNV با استفاده از داروهای آنتی‌آنژیوتیک می‌باشد.

منفی بر عروق دارد یا خیر. به هر حال، ملاحظه می‌شود که درمان ضد VEGF، درمان جذاب و جالبی است که نویدبخش درمان موثر CNV در آینده خواهد بود.

بالاخره، گروه دیگری از داروهای آنتی‌آنژیوتیک، کورتیکواستروئیدها هستند که مهم‌ترین دارو در این گروه، Anecortave است. در این دارو، با تغییراتی، خاصیت گلوکوکورتیکوئیدی آن حذف شده ولی خاصیت آنتی‌آنژیوتیک آن حفظ شده است و به صورت تزریق زیرتنونی خلفی استفاده می‌شود. اگرچه نتیجه درمان با آن در مرحله ۱ و ۲ مطالعات تجربی، مثبت بوده و در یک مطالعه بالینی نیز موثر بودن آن تایید شده است^{۱۷} ولی در یک مطالعه بالینی دیگر که توسط خود شرکت سازنده (Alcon) انجام گردید؛ اثربخشی آن به اثبات نرسید^{۱۸} و در حال حاضر مورد استفاده قرار نمی‌گیرد.

از تریامسینولون داخل زجاجیه‌ای نیز برای درمان CNV استفاده شد که اثرش موقت و ناپایدار است و به همین دلیل به تنهایی به کار نمی‌رود ولی همراه با PDT استفاده می‌شود و به نظر می‌رسد که نیاز به تکرار PDT را کاهش می‌دهد^{۱۹}.

ترموترپای از طریق مردمک (TTT)

در TTT (Transpupillary Thermotherapy)، از لیزر فروسرخ در حد تحت آستانه‌ای (subthreshold) استفاده می‌شود. این روش موجب افزایش موقت حرارت بافت‌ها می‌گردد و هدف، آن است که افزایش حرارت در حدی باشد که CNV را از بین ببرد ولی به بافت‌های اطراف، یعنی شبکیه، RPE و کوریوکاپیلاریس آسیبی وارد نکند. این روش چند سال است که برای درمان

منابع

- 1- Eye Disease Prevalence Research Group. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:477-485.
- 2- Age-Related Eye Disease Study Research Group. Potential public health impact of age-related eye disease study results: AREDS report No. 11. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1621-1624.
- 3- Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004;137:486-495.
- 4- Eye Disease Prevalence Research Group. The prevalence of age related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:564-572.
- 5- Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Updated finding from two clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1993;111:1200-1209.
- 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. One-year

- results of 2 randomized clinical trials-TAP report. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1329-1345.
- 7- Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized Placebo-controlled clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision Loss: AREDS report No. 8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417-1436.
 - 8- Hsu J, Maguire MG, Fine SL. Laser prophylaxis for age related macular degeneration. *Can J Ophthalmol* 2005;40:320-323.
 - 9- Fine SL. Complications of age related macular degeneration prevention trial (CAPT) Subspecialty day presentation. Annual meeting of the American Academy of Ophthalmology. October 2004, New Orleans, LA.
 - 10- Pieramici DJ, De Juan E Jr, Fujii GY, Reynolds SM, Melia M, Humayun MS. Limited inferior macular translocation for the treatment of subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2000;130:419-428.
 - 11- Submacular Surgery Trials (SST) Research Group. Surgery for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: ophthalmic findings. SST report No. 11. *Ophthalmology* 2004;111:1967-1980.
 - 12- Submacular Surgery Trials (SST) Research Group. Surgery for hemorrhagic choroidal neovascular lesions of age-related macular degeneration: ophthalmic findings. SST report No.13. *Ophthalmology* 2004;111:1993-2006.
 - 13- Schachat AP. New treatments for age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2005;112:531-532.
 - 14- Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR, et al. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004;351:2805-2816.
 - 15- Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS. Systemic Bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2005;112:1035-1047.
 - 16- Krzystolik MC, Afshari MA, Adamis AP, Gaudreault J, Gragoudas ES, Michaud NA. Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. *Arch Ophthalmol* 2002;120:338-346.
 - 17- Anecortave Acetate Clinical Study Group. Anecortave acetate as monotherapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration. Twelve-month clinical outcomes. *Ophthalmology* 2003;110:2372-2383.
 - 18- Alcon, Inc. Alcon announces anecortave acetate clinical results [news release]. Available at: http://investalconinc.com/phenix_zhtml?c=1309468;p=ireol-news_Article&ID=630541 & hieblight. (Access December 30,2004)
 - 19- Spide RF, Sorenson J, Maranan L. Combined PDT with verteporfin and intra-vitreous triamcinolone acetate for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2003;110:1517-1525.
 - 20- Park CH, Duker JS, Mainster MA, Puliafito CA, Reichel E. Transpupillary thermotherapy (TTT) of occult choroidal neovascularization: a retrospective, noncomparative case series of fifty seven eyes. *Semin Ophthalmol* 2001;16:66-69.
 - 21- Gustavsson C, Agardh E. Transpupillary thermotherapy for occult subfoveal choroidal neovascularization: a 1-year, retrospective randomized pilot study. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83:148-153.
 - 22- Newsome RS, Mc Alister JC, Saeed M, El-Ghonemy K, Mc Hugh JD. Results 28 months following transpupillary thermotherapy for classic and occult choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36:94-102.
 - 23- Peyman GA, Genaidy M, Moshfeghi DM, Ghahramani F, Yonea S, Men G. Transpupillary theramotherapy threshold parameters: fundoscopic, angiographic, and histologic findings in pigmented and nonpigmented rabbits. *Retina* 2003;23:371-377.
 - 24- Peyman GA, Genaidy M, Yonea S, Men G, Ghahramani F, Kuo PC, et al. Transpupillary thermotherapy threshold parameters: effect of indoceyanine green pretreatment. *Retina* 2003;23:378-386.
 - 25- Reichel E. Transpupillary thermotherapy. Subspecialty day presentation. Annual meeting of the American Academy of Ophthalmology. 2004, New Orleans, LA.