



COVID-19 Kapanmasının Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Tedavisine Etkileri

Effects of COVID-19 Lockdown on Age-Related Macular Degeneration Treatment

Serdar BİLİCİ ^{ID}, Kardelen Ezgi ŞAHİN-ELARSLAN ^{ID}

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

ORCID ID: Serdar Bilici 0000-0003-1346-0850, Kardelen Ezgi Şahin-Elarslan 0000-0002-4759-6230

Bu makaleye yapılacak atıf: Bilici S ve Şahin-Elarslan KE. COVID-19 kapanmasının yaşa bağlı makula dejenerasyonu tedavisine etkileri. Med J West Black Sea. 2023;7(2):247-251.

Sorumlu Yazar

Serdar Bilici

E-posta

drserdarbilici@gmail.com

Geliş Tarihi

11.05.2023

Revizyon Tarihi

30.07.2023

Kabul Tarihi

26.08.2023

ÖZ

Amaç: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) olgularında COVID-19 kapanması nedeniyle yaşanan intravitreal anti-vasküler büyüme faktörü (VEGF) tedavisindeki gecikmenin anatomik ve fonksiyonel etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: COVID-19 nedeniyle anti-VEGF tedavisine ara verilen YBMD olguları çalışmaya dahil edildi. Olguların yaş, cinsiyet, tedaviye verilen ara süresi ve tekrar tedavi sonrası enjeksiyon sayısı ile takip süresi kaydedildi. Karantina öncesi son vizitleri (V0), karantina sonrası ilk (V1) ve son vizitlerindeki (V2) görme keskinlikleri (GK) ve optik koherans tomografi ile santral makula kalınlığı (SMK) değerlendirildi. Olgular tedaviye verilen ara süresine göre 18 hafta ve altı (Grup-1) ile 18 hafta üzeri (Grup-2) olarak alt gruplara ayrıldı.

Bulgular: Çalışmaya yaş ortalaması 73,1 olan 53 olgunun 53 gözü dahil edildi. Pandemi sürecinde tedaviye verilen ara ortalaması 26,4 ± 10,6 haftaydı. Tekrar tedaviye başlanan olguların ortalama takip süresi 32,5 (9-52) hafta olup bu süreç içerisinde ortalama 3,84 (1-9) anti-VEGF tedavi uygulanmıştır. Tüm grupta V0, V1 ve V2 vizitlerindeki ortalama GK sırasıyla 0,78, 0,98 ve 0,89 LogMAR, ortalama SMK değerleri sırasıyla 371,3, 430,8 ve 334,2 mikron bulunmuştur (Sırasıyla p=0,001 ve p=0,010). Grup 1’de V0, V1 ve V2 vizitlerindeki ortalama GK sırasıyla 0,78, 0,89 ve 0,86 LogMAR; ortalama SMK değerleri sırasıyla 374,5, 378,2 ve 308,2 mikron olarak bulunmuştur (Sırasıyla p=0,272 ve p=0,761). Grup 2’de V0, V1 ve V2 vizitlerindeki ortalama GK sırasıyla 0,78, 1,03 ve 0,9 LogMAR; ortalama SMK değerleri sırasıyla 369,6, 457,8 ve 347,5 olarak bulunmuştur (Sırasıyla p=0,006 ve p=0,005).

Sonuç: YBMD olgularında anti-VEGF tedavisine ara verilmesiyle birlikte anatomik ve fonksiyonel olarak kötüleşme izlenmiştir. Tekrar tedaviye başlanması ile SMK’da düzelme olmasına rağmen GK kaybı kalıcı olmuştur.

Anahtar Sözcükler: Anti-vasküler büyüme faktörü, COVID-19, optik koherens tomografi, yaşa bağlı makula dejenerasyonu

ABSTRACT

Aim: Evaluating the anatomical and functional effects of delay in intravitreal anti-vascular growth factor (anti-VEGF) treatment due to the COVID-19 lockdown in age-related macular degeneration (AMD) cases.

Material and Methods: AMD cases in which anti-vascular growth factor (VEGF) treatment was interrupted due to the COVID-19 lockdown were included in the study. Age, gender, the interval time of the treatment delay, the number of injections after retreatment, and the follow-up period were recorded. Visual acuity (VA) and central macular thickness (CMT) of the participants at the last visit before the



Bu eser "Creative Commons Atımlı-GayriTicari-4.0 Uluslararası Lisansı" ile lisanslanmıştır.

lockdown (V0), the first (V1), and the last (V2) visit after the lockdown were evaluated. The cases were divided into subgroups based on delay in treatment: 18 weeks or less (Group-1) and over 18 weeks (Group-2).

Results: 53 eyes of 53 patients with an average age of 73.1 were included in the study. The average delay in the treatment during the pandemic period was 26.4 ± 10.6 weeks. The average follow-up period after the initiation of retreatment was 32.5 (9-52) weeks, and an average of 3.84 (1-9) anti-VEGF treatments were carried out during this period. The mean VA of V0, V1, and V2 visits of the whole group were determined as 0.78, 0.98, and 0.89 LogMAR respectively, and the mean CMT values were found as 371.3, 430.8, and 334.2 microns respectively ($p=0.001$, and $p=0.010$, respectively). The mean VA of V0, V1, and V2 visits were 0.78, 0.89, and 0.86 LogMAR in Group 1 and, 0.78, 1.03, and 0.9 LogMAR in Group 2, respectively ($p=0.272$, and $p=0.006$, respectively). The mean CMT values of V0, V1, and V2 visits were found as 374.5, 378.2, and 308.2 microns in Group 1 and, 369.6, 457.8, and 347.5 in Group 2, respectively ($p=0.761$, and $p=0.005$, respectively).

Conclusion: In AMD cases, anatomical and functional deterioration was observed with the discontinuation of anti-VEGF therapy. Although there was an improvement in CMT with re-initiation of treatment, the loss of VA was irreversible.

Keywords: Age-related macular degeneration, anti-vascular growth factor, COVID-19, optical coherence tomography

GİRİŞ

Makulanın ilerleyici dejeneratif bir hastalığı olan yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) 60 yaş üstü populasyonda görme kaybının önde gelen bir nedenidir (1). Anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ajanların intravitreal olarak uygulanması koroidal neovaskülarizasyonun neden olduğu eksüstasyonu baskılayarak neovasküler YBMD tedavisinde yeni bir sayfa açılmasını sağlamıştır (2-5). Ancak bu tedavi planına uyulmaması ve uygun zamanda tedaviyi almamak, YBMD hastalarında daha kötü sonuçlara ve potansiyel olarak geri dönüşü olmayan görme kaybına neden olabilmektedir (6,7).

Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 (SARS-CoV-2)'nin neden olduğu COVID-19 (Corona Virus Disease-2019) hastalığı, 2019 sonunda Çin' de ortaya çıktıktan sonra hızla tüm dünyaya yayılarak bir pandemiye neden oldu (8). Türkiye'de doğrulanmış ilk COVID-19 vakasının bildirilmesinin ardından COVID-19 yayılmasını sınırlamak için 16 Mart 2020'de kısıtlamalar ve sokağa çıkma yasakları getirildi. Kapanma sırasında, ulusal sağlık sistemi öncelikli olarak COVID-19 ile ilişkili hastalıkların önlenmesine ve acil servislerin yönetimine odaklandı. Dünya çapında çoğu ülkede olduğu gibi, ülkemizdeki oftalmoloji kliniklerinin çoğunda, düzenli klinik ziyaretler, elektif ameliyatlar, programlanmış intravitreal enjeksiyonlar ve acil olmayan göz rahatsızlıkları ertelendi (9-13). Ek olarak, birçok hasta da COVID-19' a maruz kalmamak adına kendi insiyatifleriyle rutin göz hastalıkları muayenelerini ertelemiştir.

Bu çalışmamızda kliniğimizde neovasküler YBMD nedeniyle anti-VEGF tedavisi uygulanan olgularda COVID-19 kapanması nedeniyle tedaviye verilen aranın etkisini değerlendirmeyi amaçladık. Bu analizin, başka bir COVID-19 salgını dalgası veya gelecekteki diğer pandemiler gibi gerçek hayattaki acil durumlarda YBMD olgularının yönetimine ilişkin değerli bilgiler sağlaması planlandı.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamız, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Etik Kurulu onayı (2022/04-19) ile Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak gerçekleştirildi. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda YBMD nedeniyle intravitreal anti-VEGF tedavisi almakta olan olgulardan COVID-19 pandemisine bağlı karantina nedeniyle tedaviye ara verilen ve karantina öncesi son intravitreal enjeksiyon tarihi 17.02.2020-13.03.2020 tarihleri arasında olanlar çalışmaya dahil edildi. Olguların Temmuz 2021 tarihine kadar olan verileri retrospektif olarak incelendi.

Olguların yaş, cinsiyet, tedaviye verilen ara süresi (hafta) ve tekrar tedavi sonrası enjeksiyon sayısı ile takip süresi kaydedildi. Karantina öncesi son ziyaretleri (V0), karantina sonrası ilk ziyaretleri (V1) ve karantina sonrası son ziyaretlerindeki (V2) en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (GK-LogMAR) ve optik koherans tomografi ile (Spectralis, Heidelberg Engineering, Almanya) santral makula kalınlığı (SMK) değerlendirildi. Olgular tedaviye verilen ara süresine göre 18 hafta ve altı (Grup-1) ile 18 hafta üzeri (Grup-2) olarak alt gruplara ayrıldı.

Uygun kalitede optik koherens tomografi (OKT) görüntüleri olmaması, veri eksikliği bulunması, okuler cerrahi öyküsü olması (glokom cerrahisi, katarakt cerrahisi, pars plana vitrektomi gibi) ve ek retina hastalığı olması (Epiretinal membran, retinal vasküler tıkanık, dejeneratif miyopi gibi) dışlama kriteri olarak belirlendi.

İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerinin istatistiksel analizleri için Statistical Package for Social Sciences (SPSS), Windows için sürüm 23.0 (SPSS Inc. Chicago, ABD) bilgisayar paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler kısmında kategorik değişkenler sayı ve yüzde verilerek; sürekli değişkenler ise ortalama \pm standart sapma ve ortanca (en küçük-en büyük değer) ile sunulmuştur. Veriler değerlendirilirken, parametrik test varsayımlarını sağlamayan ve normal dağılıma

uymayan bağımlı grup verileri için Friedman testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak alınmıştır. Çalışmanın sonunda G-Power programı ile yapılan güç analizinde 0,5 etki büyüklüğü, %5 hata payı, 53 örneklem büyüklüğü ile %81,4 güç hesaplanmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya 24 kadın 29 erkek toplam 53 olgunun 53 gözü dahil edildi. Olguların yaş ortalaması $63,1 \pm 8,1$ ' di. Pandemi sürecinde tedaviye verilen ara ortalaması $26,4 \pm 10,6$ haftaydı. Tekrar tedaviye başlanan olguların ortalama takip süresi 32,5 (9-52) hafta olup bu süreç içerisinde ortalama 3,84 (1-9) anti-VEGF tedavi uygulanmıştır (Tablo 1).

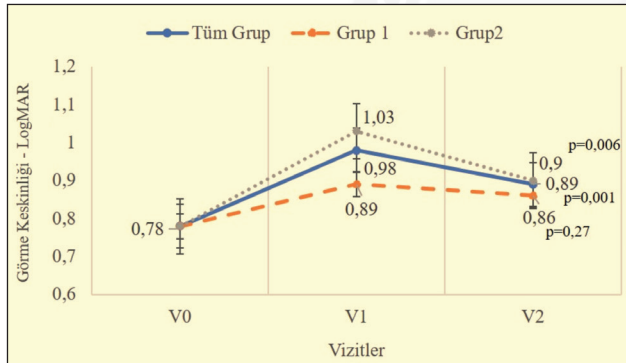
Olguların V0, V1 ve V2 ziyaretlerindeki ortalama GK sırasıyla $0,78 \pm 0,6$, $0,98 \pm 0,6$ ve $0,89 \pm 0,6$ LogMAR düzeyindedi ($p=0,001$). V1 ve V2 ziyaretlerindeki GK V0 ziyaretine göre anlamlı derecede düşük bulunurken, V1 ve V2 ziyaretleri arasında GK açısından anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla $p < 0,001$, $p=0,024$ ve $p=0,128$) (Şekil 1). Aynı ziyaretlerde ortalama SMK değerleri sırasıyla $371,3 \pm 156,2$, $430,8 \pm 162,2$ ve $334,2 \pm 126,7$ mikron bulundu ($p=0,010$). V1 ziyaretindeki SMK diğer ziyaretlere göre anlamlı olarak yüksek V0 ve V2

ziyitleri ise SMK açısından benzer bulunmuştur (sırasıyla $p=0,026$, $p < 0,001$ ve $p=0,272$) (Tablo 2 ve Şekil 2).

Tedaviye verilen ara miktarına göre alt grup analizi yapıldığında Grup 1' deki olguların V0, V1 ve V2 ziyaretlerindeki ortalama GK sırasıyla $0,78 \pm 0,5$, $0,89 \pm 0,4$ ve $0,86 \pm 0,5$ LogMAR; ortalama SMK değerleri sırasıyla $374,5 \pm 201,9$, $378,2 \pm 149,8$ ve $308,2 \pm 116,9$ mikron bulunmuştur. Grup 1' de ziyaretler arasında ortalama GK' de ve SMK' da anlamlı değişiklik gözlenmemiştir (sırasıyla $p=0,272$ ve $p=0,761$).

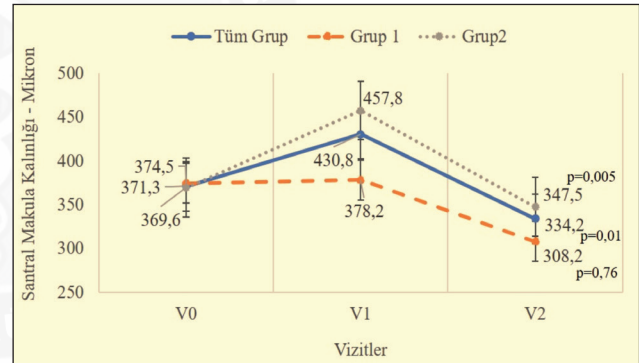
Tablo 1: Olguların demografik ve klinik özellikleri.

Demografik ve Klinik Özellikler	Sonuç (n=63)
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	24 (45,3)
Erkek	29 (54,7)
Yaş (Yılı±Ss)	63,1 ± 8,3
Tedaviye verilen ara süresi (Hafta±Ss)	26,4 ± 10,6
Tekrar tedavi sonrası takip süresi (Hafta±Ss)	32,5 ± 12,7
Tekrar tedavi sürecindeki enjeksiyon sayısı (Sayı±Ss)	3,84 ± 2,3



Şekil 1: Vizitlerdeki görme keskinliği değişimi.

Grup 1: Tedaviye 18 hafta ve altında ara verenler, Grup 2: Tedaviye 18 hafta üzerinde ara verenler, V0: Karantina öncesi son ziyaret, V1: Karantina sonrası ilk ziyaret, V2: Karantina sonrası son ziyaret



Şekil 2: Vizitlerdeki santral makula kalınlığı değişimi.

Grup 1: Tedaviye 18 hafta ve altında ara verenler, Grup 2: Tedaviye 18 hafta üzerinde ara verenler, V0: Karantina öncesi son ziyaret, V1: Karantina sonrası ilk ziyaret, V2: Karantina sonrası son ziyaret

Tablo 2: Gruplarda görme keskinliği ve santral makula kalınlığının ziyaretlere göre değişimi.

Değişken	Grup	V0	V1	V2	p'
Görme keskinliği, Medyan (min-maks)	Tüm Grup (n=53)	0,7 (0-3,1)	0,8 (0-3,1)	0,8 (0-3,1)	0,001
	Grup 1 (n=18)	0,7 (0-1,8)	0,85 (0-1,8)	0,85 (0-1,8)	0,272
	Grup 2 (n=35)	0,7 (0,1-3,1)	0,8 (0,1-3,1)	0,8 (0,1-3,1)	0,006
Santral makula kalınlığı, Medyan (min-maks)	Tüm Grup (n=53)	346 (157-1024)	377 (199-830)	329 (115-752)	0,010
	Grup 1 (n=18)	322,5 (157-1024)	338 (206-779)	316,5 (115-520)	0,761
	Grup 2 (n=35)	357 (185-827)	401 (199-830)	329 (146-752)	0,005

Grup 1: Tedaviye 18 hafta ve altında ara verenler, Grup 2: Tedaviye 18 hafta üzerinde ara verenler,

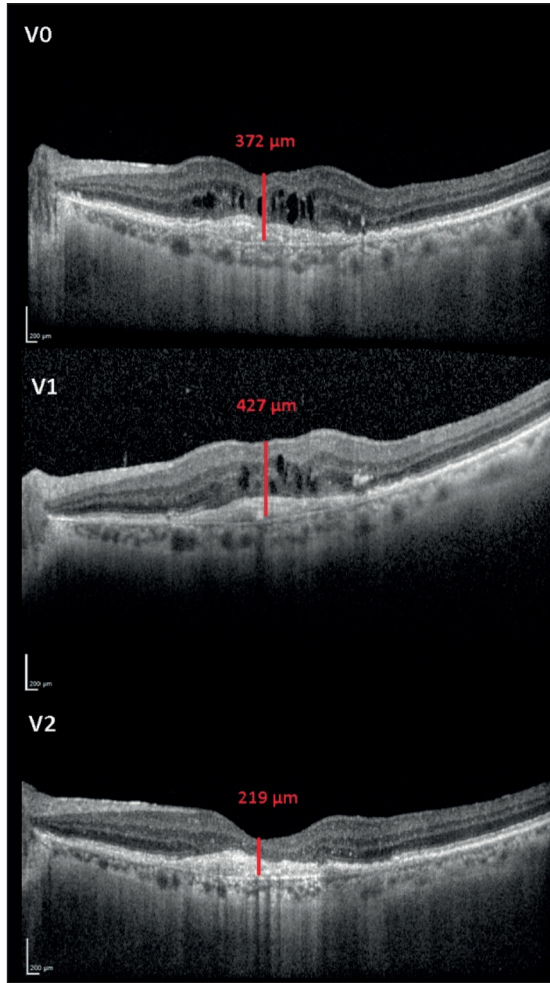
V0: COVID-19 kapanması öncesi son ziyaret, V1: COVID-19 kapanması sonrası ilk ziyaret, V2: COVID-19 kapanması sonrası son ziyaret

*Friedman testi

Grup 2' deki olguların V0, V1 ve V2 vizitlerindeki ortalama GK sırasıyla $0,78 \pm 0,6$, $1,03 \pm 0,7$ ve $0,9 \pm 0,6$ LogMAR; ortalama SMK değerleri sırasıyla $369,6 \pm 130,1$, $457,8 \pm 163,8$ ve $347,5 \pm 131,1$ mikron bulunmuştur (Tablo 2 ve Şekil 2). Grup 2' de V1 vizitinde diğer vizitlere göre ortalama GK' de düşme ve ortalama SMK' da artış saptanmıştır (sırasıyla $p=0,006$ ve $p=0,005$). Şekil 3' te anti-VEGF tedavisinde 17 haftalık gecikme yaşanan bir YBMD olgusunun OKT değişiklikleri gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda YBMD nedeniyle anti-VEGF uygulanan olgularda tedaviye ara verilmesi ile birlikte SMK' da artış ve GK' de düşüş izlenmiştir. Tedaviye verilen daha uzun



Şekil 3: Anti-VEGF tedavisinde 17 haftalık gecikme yaşanan bir YBMD olgusunda OKT değişiklikleri.

V0: SMK: 372 mikron, GK: 1,0 LogMAR; V1: SMK: 427 mikron, GK: 1,3 LogMAR; V2: 6 doz anti-VEGF sonrası SMK: 219 mikron, GK: 1,0 LogMAR

V0: Karantina öncesi son vizit, V1: Karantina sonrası ilk vizit, V2: Karantina sonrası son vizit, GK: Görme keskinliği, SMK: Santral makula kalınlığı

ara verenerde bu değişikliklerin daha fazla olduğu her iki grupta da tekrar anti-VEGF tedavisi ile birlikte SMK değerlerinin ara öncesi son haline benzer hale geldiği görülmüştür. Tedaviye verilen aranın kısa dönemde görme keskinliğine etkisi olmadığı saptanmıştır (Şekil 1 ve 2).

İntravitreal anti-VEGF tedavisi YBMD, diyabetik makula ödemi (DMÖ) ve retina ven tıkanıklığı (RVT) gibi çeşitli göz hastalıklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir tedavi seçeneği olup etkilenen çoğu gözde devam eden, sürekli bir tedavi gerektirmektedir. Anti-VEGF tedavisinde yaşanan gecikmeler bu olgularda kalıcı görme kaybına neden olabilmektedir (6). Özellikle YBMD olgularının DMÖ ve RVT olgularına göre kısa süreli tedavi gecikmelerine bağlı görme kaybına daha duyarlı oldukları bildirilmiştir (6,14,15). Borelli ve ark. ortalama 3 aylık tedavi gecikmesinden sonra YBMD olgularında SMK ve GK' de kötüleşme olduğunu bildirmiştir (11). Çalışmamızda da benzer şekilde tedaviye ara veren YBMD olgularında SMK' da artış ve GK' de azalma gözlenmiştir.

COVID-19 pandemisi sonrası YBMD tedavisinde yaşanan aksamaların sonuçları literatürde yer edinmeye başlamıştır. Teo ve ark. YBMD olgularında pandemi sonrası 12 haftaya kadar olan tedavi aksamalarına rağmen 6 aylık süreçte GK' de azalma olmadığını, ancak 12 haftadan uzun süre ara verenerde GK' de 3 sıra kayıp riskinin 3 kat arttığını bildirmiştir (16). Greenlee ve ark.da anti-VEGF tedavisine 3 ay ya da daha fazla ara veren YBMD olgularında tekrar tedaviye rağmen düzelmeyen GK azalması olduğunu bildirmişlerdir (7). Statten ve ark. da YBMD olgularında GK azalması açısından en önemli risk faktörünün tedaviye verilen ara süresi olduğunu bildirmiştir (17). Çalışmamızda da tedaviye verilen ara süresinin etkilerini incelediğimizde tedaviye 18 hafta ve daha az ara verenerde GK ve SMK değişikliklerinin istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmazken, 18 haftadan fazla ara verenerde ise hem GK hem de SMK da kötüleşme yaşanmıştır. 18 haftadan fazla ara verilen grupta tekrar tedaviye başlanmasıyla birlikte SMK düzelerken bu iyileşme GK' ne yansımamıştır.

Çalışmamızın potansiyel bir kısıtlılığı retrospektif dizaynı ile ilgili olup YBMD prognozunu etkileyebilecek hipertansiyon, sigara kullanımı, aile hikayesi gibi faktörler hakkındaki veriler dahil edilmemiştir. Vaka sayısının azlığı ve takip süresinin göreceli olarak kısa olması da çalışmamızın diğer kısıtlılıklarıdır. Ancak bu çalışma, üçüncü basamak bir referans merkezinde YBMD tedavisinde COVID-19 ile ilgili bir tecridin etkisini araştıran bir gerçek hayat çalışması olması yönüyle gelecekteki olası pandemi süreçleriyle ilgili önemli veriler sağlamaktadır.

COVID-19 pandemi döneminde YBMD olgularında tedaviye verilen ara arttıkça GK ve SMK' da kötüleşme izlenmiştir. Tekrar tedaviye başlanmasıyla SMK değerleri ara öncesi döneme benzer hale gelmiştir, ancak tedaviye verilen ara-

nin uzun olduğu olgularda GK kaybı kalıcı olmuştur. Bu gerçek hayat verisi gelecekte ortaya çıkabilecek olası pandemi süreçlerinde YBMD hastalarının GK korunması için göz önünde bulundurulmalıdır.

Teşekkür

Dr. Esra Gültekin'e istatistiksel analiz yardımı nedeniyle teşekkür ederiz.

Yazar Katkı Beyanı

Çalışma tasarımı: **Serdar Bilici**, Veri Toplama: **Kardelen Ezgi Şahin-Elarslan**, Veri analizi: **Serdar Bilici**, Literatür taraması: **Serdar Bilici**, **Kardelen Ezgi Şahin-Elarslan**, Yazım: **Serdar Bilici**.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedirler.

Finansal Destek

Herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onayı

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 2022/04-19 protokol no'lu onayı sonrasında çalışma başlatılmıştır.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlamaya uygun bulunmuştur.

KAYNAKLAR

- Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, Nemesure B, Mitchell P, Kempen J; Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:564-572.
- 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;355:1419-1431.
- CATT Research Group; Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011;364:1897-1908.
- Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirchhof B, Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD, Stahl N, Vittit R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Groetzbach G, Sommerauer B, Sandbrink R, Simader C, Schmidt-Erfurth U; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:2537-2548.
- Nguyen CL, Oh LJ, Wong E, Wei J, Chilov M. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Ophthalmol* 2018;18:130.
- Wecker T, Ehken C, Bühler A, Lange C, Agostini H, Böhringer D, Stahl A. Five-year visual acuity outcomes and injection patterns in patients with pro-re-nata treatments for AMD, DME, RVO and myopic CNV. *Br J Ophthalmol* 2017;101(3): 353-359.
- Greenlee TE, Wang VY, Kang H, Ohlhausen ME, Chen AX, Hom GL, Conti TF, Briskin I, Babiuch AS, Singh RP. Consequences of lapses in treatment with vascular endothelial growth factor inhibitors in neovascular age-related macular degeneration in routine clinical practice. *Retina* 2021;41(3): 581-587.
- Comune C, Laezza MP, Giunta P, D'Andrea L, Cennamo G. Management of anti-VEGF intravitreal treatment at University Hospital Federico II of Naples during COVID-19 pandemic lockdown. *Ther Adv Ophthalmol* 2020;12:2515841420966861.
- Saleh OA, Jammal H, Alqudah N, Alqudah A, Abu-Yaghi N. Clinical experience in the administration of intravitreal injection therapy at a tertiary university hospital in Jordan during the COVID-19 lockdown. *Clin Ophthalmol* 2020;14:2473-2480.
- Chatziralli I, Ventura CV, Touhami S, Reynolds R, Nassisi M, Weinberg T, Pakzad-Vaezi K, Anaya D, Mustapha M, Plant A, Yuan M, Loewenstein A; International Retina Collaborative. Transforming ophthalmic education into virtual learning during COVID-19 pandemic: a global perspective. *Eye (Lond)* 2021;35:1459-1466.
- Borrelli E, Grosso D, Vella G, Sacconi R, Battista M, Querques L, Zucchiatti I, Prascina F, Bandello F, Querques G. Short-term outcomes of patients with neovascular exudative AMD: the effect of COVID-19 pandemic. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020;258:2621-2628.
- dell'Omo R, Filippelli M, Semeraro F, Avitabile T, Giansanti F, Parmeggiani F, Romano MR, Strianese D, Romano V, Virgili G, Costagliola C. Effects of the first month of lockdown for COVID-19 in Italy: A preliminary analysis on the eyecare system from six centers. *Eur J Ophthalmol*. 2021;31(5):2252-2258.
- Yang KB, Feng H, Zhang H. Effects of the COVID-19 pandemic on anti-vascular endothelial growth factor treatment in China. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:576275.
- Finger RP, Daien V, Eldem BM, Talks JS, Korobelnik JF, Mitchell P, Sakamoto T, Wong TY, Pantiri K, Carrasco J. Anti-vascular endothelial growth factor in neovascular age-related macular degeneration -a systematic review of the impact of anti-VEGF on patient outcomes and healthcare systems. *BMC Ophthalmol* 2020;20:294.
- Korobelnik JF, Loewenstein A, Eldem B, Jousseaume AM, Koh A, Lambrou GN, Lanzetta P, Li X, Lövestam-Adrian M, Navarro R, Okada AA, Pearce I, Rodríguez FJ, Wong DT, Wu L. Guidance for anti-VEGF intravitreal injections during the COVID-19 pandemic. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020;258:1149-1156.
- Teo KYC, Nguyen V, Barthelmes D, Arnold JJ, Gillies MC, Cheung CMG. Extended intervals for wet AMD patients with high retreatment needs: informing the risk during COVID-19, data from real-world evidence. *Eye* 2021;35:2793-2801.
- Stattin M, Ahmed D, Graf A, Haas AM, Kicking S, Jacob M, Krepler K, Ansari-Shahrezaei S. The effect of treatment discontinuation during the COVID-19 pandemic on visual acuity in exudative neovascular age-related macular degeneration: 1-year results. *Ophthalmol Ther* 2021;10(4):935-945.