



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

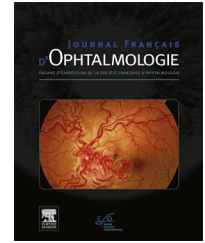


Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

# Impact de la pandémie du SARS-CoV-2 sur l'œdème maculaire diabétique et facteurs pronostiques

*Impact of the SARS-CoV-2 pandemic on diabetic macular edema and prognostic factors*

C. Khodriss<sup>a,\*</sup>, I. El Harch<sup>b</sup>, A. Bennis<sup>a</sup>, F. Chraïbi<sup>a</sup>,  
S. El Fakir<sup>b</sup>, M. Abdellaoui<sup>a</sup>, N. Tachfouti<sup>b</sup>,  
I. Benatiya Andaloussi<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Service d'ophtalmologie, hôpital Omar Drissi, CHU Hassan II Fès, faculté de médecine et de pharmacie de Fès, université Sidi Mohamed Ben Abdellah, 24, RCE sanabil II, Appt2, avenue Mly Hicham, 30050 Fès, Maroc

<sup>b</sup> Laboratoire d'épidémiologie, recherche clinique et de santé communautaire, faculté de médecine et de pharmacie de Fès, université Sidi Mohamed Ben Abdella, Fès, Maroc

Reçu le 2 juin 2021 ; accepté le 13 juillet 2021

Disponible sur Internet le 7 septembre 2021

## MOTS CLÉS

Pandémie COVID-19 ;  
Confinement  
COVID-19 ;  
Œdème maculaire  
diabétique ;  
Injections  
intravitréennes

## Résumé

**But.** – Décrire le retentissement sur l'acuité visuelle et l'épaisseur centromaculaire après arrêt des injections intravitréennes d'anti-VEGF chez les patients diabétiques marocains au cours de la pandémie du Coronavirus. Et étudier les facteurs pouvant être associés à l'aggravation.

**Matériel et méthodes.** – Cette étude transversale monocentrique a inclus les patients programmés pour injections intravitréennes de Bevacizumab au cours de la période du confinement (20 mars 2020–20 mai 2020) et qui n'en ont pas bénéficié. Ont été recueillis : l'âge, le sexe, l'ancienneté du diabète, le nombre d'injections reçues avant le confinement, l'acuité visuelle en pré-confinement et post-confinement ainsi que l'épaisseur centromaculaire pré-confinement et post-confinement.

**Résultats.** – Cent cinquante quatre yeux de 104 patients ont été analysés. 57,8 % étaient des hommes avec une moyenne d'âge de  $59,4 \pm 9,04$  ans. La durée moyenne d'arrêt des injections intravitréennes est de  $57,3 \pm 6,7$  jours. Le nombre moyen d'injections intravitréennes de

\* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : khodriss.chaimae@gmail.com (C. Khodriss), elibtissam1@gmail.com (I. El Harch), ah.bennis@hotmail.com (A. Bennis), fouadchraïbi@gmail.com (F. Chraïbi), Samira.elfakir@usmba.ac.ma (S. El Fakir), drmeriemabdellaoui@gmail.com (M. Abdellaoui), nabil.tachfouti@usmba.ac.ma (N. Tachfouti), idriss.benatiyaandaloussi@usmba.ac.ma (I. Benatiya Andaloussi).

<https://doi.org/10.1016/j.jfo.2021.07.003>

0181-5512/© 2021 Publié par Elsevier Masson SAS.

Bevacizumab reçues avant le confinement a été estimé à  $2,29 \pm 2,1$ . L'aggravation de l'acuité visuelle a été notée chez 44,8 % de nos patients. Les facteurs associés à l'aggravation fonctionnelle sont le faible nombre d'injections intravitréennes de Bevacizumab reçues avant le confinement ( $p=0,001$ ) ainsi que le déséquilibre diabétique ( $p=0,04$ ). L'aggravation structurale a été constatée chez 26,6 % des patients et elle était associée au faible nombre d'injections réalisées avant le confinement ( $p=0,038$ ).

**Conclusion.** – Le report des injections intravitréennes au cours du confinement a eu des effets négatifs sur l'acuité visuelle et l'épaisseur centromaculaire des yeux avec OMD. Un report prolongé des injections intravitréennes d'anti-VEGF chez les patients diabétiques doit être évité.

© 2021 Publié par Elsevier Masson SAS.

## KEYWORDS

COVID-19 Pandemic;  
COVID-19 lockdown;  
Diabetic macular  
edema;  
Intravitreal injection

## Summary

**Purpose.** – To assess functional and anatomical consequences of the delay in intravitreal injections for diabetic macular edema (DME) patients during the corona virus pandemic lockdown in Morocco as well as to evaluate factors associated with disease progression.

**Patients and methods.** – This cross-sectional study included DME patients who did not complete their scheduled intravitreal bevacizumab injections during the Lockdown period (March 20, 2020 to May 20, 2020). Data recorded included age, duration of diabetes, number of previous intravitreal injections, best-corrected visual acuity, and central macular thickness before and after the lockdown.

**Results.** – One hundred and fifty four eyes of 104 patients were analyzed. 57.8% were male. The mean age was  $59.4 \pm 9.04$  years. The mean duration of delay of intravitreal injections was  $57.3 \pm 6.7$  days. The mean number of intravitreal bevacizumab injections received before the lockdown was  $2.29 \pm 2.1$ . Worsening of visual acuity was noted in 44.8% of patients and was associated with a lower number of intravitreal injections performed prior to the lockdown ( $P=0.001$ ) and with glycemic imbalance ( $P=0.04$ ). An increase in central macular thickness was noted in 26.6% of patients and was associated with a lower number of intravitreal injections ( $P=0.038$ ).

**Conclusion.** – The delay in intravitreal injections during the lockdown had negative effects on visual acuity and central macular thickness in eyes with DME. Prolonged delay in intravitreal anti-VEGF injections in diabetic patients should be avoided.

© 2021 Published by Elsevier Masson SAS.

## Introduction

Le Maroc enregistra le 02 mars 2020 le premier cas d'infection au Coronavirus [1]. Le 20 mars 2020 l'état d'urgence sanitaire ainsi qu'un confinement général ont été imposés. Les hôpitaux publiques ont dû réorganiser leurs activités afin d'accueillir les cas d'infection au Coronavirus. Toute activité jugée non urgente a été reportée.

Le service d'ophtalmologie du CHU Hassan II de Fès est un service hospitalier de soins tertiaires assurant la plus grande partie des activités de rétine médicale et chirurgicale dans la région de Fès-Meknès. Au cours du confinement, seulement la chirurgie vitréorétinienne (pour décollement de rétine ou hémorragie du vitré), la chirurgie de cataracte congénitale ou post-traumatique, la chirurgie filtrante, la réparation des traumatismes oculaires, et les injections intravitréennes (pour glaucome néovasculaire, rubéose irienne, DMLA exsudative, néovaisseaux du myope

fort) ont été maintenues. Toutes les autres activités ont été reportées notamment les injections intravitréennes pour œdème maculaire diabétique (OMD) et œdème maculaire sur occlusion veineuse rétinienne.

L'OMD est l'une des principales causes de baisse d'acuité visuelle chez les patients diabétiques [2]. Les injections intravitréennes d'anti-VEGF associées à l'équilibre des facteurs systémiques constituent un outil indispensable dans la prise en charge de l'OMD [3,4]. Cependant, la compliance au traitement ainsi que des injections régulières sont nécessaires afin d'obtenir un bénéfice thérapeutique [5].

Le but de cette étude est de décrire les conséquences fonctionnelles et structurelles de l'arrêt des injections intravitréennes chez les patients avec OMD. Et d'étudier les différents facteurs qui peuvent être associés à cette aggravation au cours de l'arrêt des injections intravitréennes.

## Matériel et méthodes

### Le cadre de l'étude

Il s'agit d'une étude transversale monocentrique menée au service d'ophtalmologie du CHU HASSAN II de Fès Maroc.

Ont été inclus dans l'étude tous les patients traités au sein de notre formation par injections intravitréennes de Bevacizumab pour OMD et qui ont été contraints à arrêter leurs injections durant la période du confinement général (20 mars 2020 au 20 mai 2020).

Ont été exclus de l'étude tous les patients recevant des injections intravitréennes d'autres molécules à part le Bevacizumab et pour d'autres indications que l'OMD.

### Procédure de récupération des patients et recueil des données

Les patients qui étaient programmés pour injections intravitréennes du 20 mars 2020 au 20 mai 2020 (au cours du confinement) ont été contactés par téléphone. Tous ces patients avaient déjà reçu au moins une injection intravitréenne de Bevacizumab pour OMD avant le confinement et étaient soit en phase d'induction ou sous régime Pro re nata (PRN). Une unité d'accueil à l'entrée de l'hôpital a été instaurée afin de vérifier l'absence de signes d'infection au COVID-19 et la mesure de la température était systématique.

Tous les patients contactés ont bénéficié d'une mesure de l'acuité visuelle et d'une tomographie à cohérence optique.

Les données recueillies sont l'âge, le sexe, l'ancienneté du diabète, le nombre d'injections reçues avant le confinement, l'acuité visuelle en pré-confinement ainsi que l'épaisseur centromaculaire pré-confinement (recueillies à partir du dernier examen ophtalmologique réalisé avant le confinement). L'acuité visuelle post-confinement ainsi que l'épaisseur centromaculaire post-confinement ont été également recueillies.

L'acuité visuelle a été évaluée en échelle décimale puis convertie en Log MAR. L'aggravation fonctionnelle a été définie par la perte d'une ligne ou plus. Alors que l'aggravation structurelle a été définie par l'augmentation de l'épaisseur centromaculaire de plus de 10 %.

### Analyse statistique

Des statistiques descriptives ont été utilisées pour décrire les données personnelles des patients et les caractéristiques cliniques et tomographiques. Les fréquences ont été utilisées pour présenter les variables qualitatives alors que les moyennes et les écarts types ont été utilisés pour présenter les variables quantitatives.

L'étude du lien entre l'aggravation de l'œdème maculaire diabétique et les différents facteurs possibles a été réalisée à l'aide du test du Chi<sup>2</sup> pour les variables qualitatives, tandis que l'analyse des variables quantitatives a été réalisée par le test de Student.

Le niveau de signification a été fixé à 5 % et l'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel R.

**Tableau 1** Caractéristiques personnelles et cliniques des patients.

Variabiles	M ± ET ou N (%)
Âge	59,4 ± 9,04
Sexe	
Hommes	89 (57,8 %)
Femmes	65 (42,2 %)
HBA1C	7,84 ± 1,34
Nombre d'IVT	2,29 ± 2,1
La durée du diabète	11,63 ± 5,83
Acuité visuelle avant arrêt	0,79 ± 0,46
Acuité visuelle après arrêt	0,88 ± 0,48
Aggravation fonctionnelle	
Oui	69 (44,8 %)
Non	85 (55,2 %)
L'EPCM avant arrêt	552,55 ± 117,86
L'EPCM après arrêt	581,12 ± 124,47
Aggravation structurelle	
Oui	41 (26,6 %)
Non	113 (73,4 %)

### Le cadre éthique

Nos patients ont été informés que leurs données seront le sujet d'une étude, ainsi nous avons recueilli leur consentement éclairé.

## Résultats

### Caractéristiques personnelles

Au total 104 patients suivis pour OMD ont été revus en post-confinement, ce qui correspond à 154 yeux. 57,8 % étaient des hommes avec une moyenne d'âge de 59,4 ± 9,04 ans (Tableau 1).

### Caractéristiques cliniques

L'ancienneté du diabète chez nos patients a été estimée en moyenne à 11,63 ± 5,83 ans. On a noté l'apparition d'un déséquilibre glycémique en post-confinement chez 50,9 % des patients.

La durée moyenne d'arrêt des injections intravitréennes est de 57,3 ± 6,7 jours. Le nombre moyen d'injections intravitréennes de Bevacizumab reçues avant le confinement a été estimé à 2,29 ± 2,1.

L'acuité visuelle avant l'arrêt était de 0,79 ± 0,46 Log-MAR et 44,8 % de nos patients ont présenté une aggravation fonctionnelle qui a été associée au faible nombre d'injections intravitréennes de Bevacizumab réalisées avant le confinement ( $p=0,001$ ) ainsi qu'avec le déséquilibre du diabète chez nos patients ( $p=0,04$ ) (Tableau 2).

### Caractéristiques tomographiques

L'épaisseur centromaculaire avant l'arrêt a été estimée à 552,55 ± 117,86 et 26,6 % des patients ont présenté une

**Tableau 2** Facteurs associés à l'aggravation de l'œdème maculaire diabétique.

	Aggravation fonctionnelle		p-value	Aggravation structurelle		p-value
	Oui	Non		Oui	Non	
Nombre d'IVT	1,72 ± 1,36	2,75 ± 2,64	0,001	1,8 ± 1,5	2,47 ± 2,26	0,038
Acuité visuelle avant arrêt	0,73 ± 0,36	0,85 ± 0,52	0,079	—	—	—
Déséquilibre diabétique						
Oui	62,5 %	42,6 %	0,04	—	—	—
Non	31,6 %	68,4 %	—	—	—	—
EPCM avant arrêt	—	—	—	526,7 ± 140,5	561,9 ± 107,65	0,101

aggravation structurelle qui a été aussi associée au faible nombre d'injections intravitréennes de Bevacizumab réalisées avant le confinement ( $p=0,038$ ) (Tableau 2).

## Discussion

Le but de cette étude était d'évaluer les conséquences fonctionnelles et structurelles secondaires au report des injections intravitréennes au cours des deux mois du confinement.

La pandémie du SARS-CoV-2 a constitué un dilemme pour la pratique de l'ophtalmologie vu le risque élevé de transmission de l'infection [6]. Essentiellement la conduite à tenir vis-à-vis des injections intravitréennes qui concernent fréquemment des sujets diabétiques et âgés susceptibles de développer des formes graves de COVID-19 [7]. Depuis le début de la pandémie, plusieurs publications et recommandations ont été émises afin d'orienter la gestion des injections intravitréennes [8,9]. Par exemple, la société française d'ophtalmologie a suggéré le report des injections intravitréennes pour OMD et œdème maculaire post-occlusion veineuse rétinienne [9]. La Vision Academy a également suggéré le report des injections pour OMD, mais en évitant de dépasser 3 à 4 mois d'arrêt [8]. Alors que Carnevali et al. a établi des niveaux de priorité des injections selon l'indication et a considéré un report de 30 à 40 jours sauf pour les patients monophthalmes [10]. Néanmoins, plusieurs ophtalmologues ont rapporté leur expérience d'administration des injections intravitréennes au cours de la première vague de la pandémie en respectant les mesures de protection et en implémentant certaines modifications à leur pratique [11,12].

Une diminution du nombre d'injections intravitréennes administrées au cours de la pandémie a été observée dans la plupart des pays [13]. Billioti et al. a rapporté une diminution de 47,1 % du nombre d'injections intravitréennes durant les 5 premières semaines de confinement en France [14]. En Italie, une réduction allant de 60 % à 91,7 % a été observée [10,15]. Alors qu'en Israël, Wasser et al. a objectivé une réduction de 36 % [16].

L'adhérence et la compliance aux traitements constituent un élément essentiel dans la prise en charge du patient diabétique [17]. Également, l'administration régulière des injections intravitréennes d'anti-VEGF est nécessaire pour l'obtention d'une amélioration fonctionnelle [18–20]. Indépendamment du contexte pandémique, il a été démontré que les interruptions répétées des injections intravitréennes

entraînent de mauvais résultats structurels et fonctionnels [21]. Weiss et al. a même rapporté une mauvaise observance aux injections intravitréennes des patients diabétiques par rapport aux patients traités pour DMLA, avec des résultats fonctionnels médiocres secondaires à la mauvaise compliance thérapeutique [5].

Le retard d'administration des injections intravitréennes au cours de la pandémie a causé une aggravation fonctionnelle chez 44,8 % des sujets de notre étude, alors que l'aggravation structurelle a été notée chez 26,6 %. Ashkenazy a rapporté une aggravation de l'acuité visuelle et de l'épaisseur centromaculaire chez les patients qui ont raté leurs injections en comparaison avec ceux qui les ont reçues à temps [22]. Song et al. a même rapporté une aggravation de l'acuité visuelle plus importante chez les patients diabétiques qui ont raté ou annulé leurs injections au cours de la pandémie [23]. Narvane et al. n'a pas observé d'aggravation fonctionnelle significative chez les patients traités pour OMD dont les injections ont été reportées de plus de deux semaines, alors qu'il a noté une aggravation structurelle [24]. Contrairement à Elfalah et al. qui a rapporté une amélioration fonctionnelle ( $p=0,045$ ) après un report des injections d'une durée de 60,97 ( $\pm 24,35$ ) jours, alors qu'une aggravation a été constatée chez les yeux avec DMLA [25].

À notre connaissance, peu d'études ont évalué les facteurs pouvant être associés à l'aggravation constatée chez les patients qui ont raté leurs injections intravitréennes au cours de la pandémie. Dans l'étude d'Elfalah et al., l'aggravation était liée à la durée d'arrêt des injections ainsi qu'au nombre d'injections reçues. Les patients ayant reçu au préalable plus de 3 injections avaient une détérioration plus significative de l'acuité visuelle par rapport aux patients qui ont reçu moins [25]. Nos résultats ont montré que le taux d'aggravation était plus important chez les patients ayant reçu un faible nombre d'injections en pré-confinement. Plusieurs études ont également montré une relation positive entre le nombre d'injections d'anti-VEGF reçues et l'amélioration fonctionnelle [26].

Nous avons également objectivé que l'aggravation fonctionnelle est associée au déséquilibre glycémique. Après le confinement, on a observé l'apparition d'un déséquilibre glycémique chez 50,9 % des patients. Ce déséquilibre peut être associé au confinement puisque les consultations d'endocrinologie ont été reportées dans plusieurs centres dans la région.

L'association entre déséquilibre glycémique et aggravation de l'OMD n'est pas spécifique au contexte de la

pandémie puisqu'elle a été établie comme élément de réponse thérapeutique [27]. Mais elle pourrait expliquer l'aggravation constatée indépendamment de l'arrêt des injections.

Cette étude présente comme limites l'absence de suivi à long terme des patients ainsi que sa réalisation en monocentrique. Mais malgré ces limites, elle nous a permis de quantifier l'aggravation et d'objectiver les facteurs liés à cette aggravation.

## Conclusion

Le report des injections intravitréennes au cours du confinement a eu des effets négatifs sur l'acuité visuelle et l'épaisseur centromaculaire des yeux avec OMD. Ces résultats suggèrent d'éviter un report prolongé des injections intravitréennes d'anti-VEGF chez les patients diabétiques. Néanmoins, le suivi à long terme ainsi que d'autres études sont nécessaires afin de confirmer ces résultats.

## Déclaration des liens d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] communiqués n. d. <https://www.sante.gov.ma/Pages/communiqu%C3%A9s.aspx?communiqueID=355>. (accessed May 29, 2021).
- [2] Guigner B, Gaucher D. Œdème maculaire diabétique: aspects cliniques et prise en charge thérapeutique. *www.em-premium.com/data/traitements/op/21-47833/2016*.
- [3] Korobelnik J-F, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121:2247–54, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.05.006>.
- [4] Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2012;119:789–801, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.12.039>.
- [5] Weiss M, Sim DA, Herold T, Schumann RG, Liegl R, Kern C, et al. Compliance and adherence of patients with diabetic macular edema to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy in daily practice. *Retina* 2018;38:2293–300, <http://dx.doi.org/10.1097/IAE.0000000000001892>.
- [6] Romano MR, Montericchio A, Montalbano C, Raimondi R, Allegrini D, Ricciardelli G, et al. Facing COVID-19 in ophthalmology department. *Curr Eye Res* 2020;45:653–8, <http://dx.doi.org/10.1080/02713683.2020.1752737>.
- [7] Abdi A, Jalilian M, Sarbarzeh PA, Vlaisavljevic Z. Diabetes and COVID-19: a systematic review on the current evidences. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;166:108347, <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108347>.
- [8] Korobelnik J-F, Loewenstein A, Eldem B, Jousseaume AM, Koh A, Lambrou GN, et al. Guidance for anti-VEGF intravitreal injections during the COVID-19 pandemic. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020;1–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-020-04703-x>.
- [9] Kodjikian L. Quelle conduite à tenir adopter vis à vis des injections intravitréennes (IVT) dans cette période d'épidémie au Covid-19–SARS-CoV-2? *J Fr Ophtalmol* 2020;43:539–40, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfo.2020.04.019>.
- [10] Carnevali A, Giannaccare G, Gatti V, Scuteri G, Randazzo G, Scoria V. Intravitreal injections during COVID-19 outbreak: Real-world experience from an Italian tertiary referral center. *Eur J Ophthalmol* 2021;31:10–2, <http://dx.doi.org/10.1177/1120672120962032>.
- [11] 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. *OPHTH* 2020;14:2473–80, <http://dx.doi.org/10.2147/OPHTH.S269179>.
- [12] Agarwal D, Kumar A. Managing intravitreal injections in adults in COVID-19 and post-COVID-19 era- Initial experiences. *Indian J Ophthalmol* 2020;68:1216–8, [http://dx.doi.org/10.4103/ijo.IJO\\_1391\\_20](http://dx.doi.org/10.4103/ijo.IJO_1391_20).
- [13] Toro MD, Brézin AP, Burdon M, Cummings AB, Evren Kemer O, Malyugin BE, et al. Early impact of COVID-19 outbreak on eye care: insights from EUROCOVAT group. *Eur J Ophthalmol* 2021;31:5–9, <http://dx.doi.org/10.1177/1120672120960339>.
- [14] Billioti de Gage S, Drouin J, Desplas D, Cuenot F, Dray-Spira R, Weill A, et al. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor use in France during the Coronavirus Disease 2019 pandemic. *JAMA Ophthalmol* 2021;139:240–2, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.5594>.
- [15] Viola F, Milella P, Pozzo Giuffrida F, Ganci S, Invernizzi A. Impact of Coronavirus disease pandemic on intravitreal injections treatment for macular diseases: report from a referral hospital in Milan. *Retina* 2021;41:701–5, <http://dx.doi.org/10.1097/IAE.0000000000002941>.
- [16] Wasser LM, Weill Y, Brosh K, Magal I, Potter M, Strassman I, et al. The impact of COVID-19 on intravitreal injection compliance. *SN Compr Clin Med* 2020;2:2546–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s42399-020-00614-4>.
- [17] Cramer JA, Benedict Á, Muszbek N, Keskinaslan A, Khan ZM. The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: a review. *Int J Clin Pract* 2008;62:76–87, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01630.x>.
- [18] Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119:789–801, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.12.039>.
- [19] Goyal S, Lavalley M, Subramanian ML. Meta-analysis and review on the effect of bevacizumab in diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:15–27, <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-010-1452-4>.
- [20] Cai S, Bressler NM. Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular oedema: recent clinically relevant findings from DRCR.net Protocol T. *Curr Opin Ophthalmol* 2017;28:636–43, <http://dx.doi.org/10.1097/ICU.0000000000000424>.
- [21] Matsunaga D, Wu CM, Obeid A, Wibbelsman TD, Hsu J. Visual outcomes in eyes lost to follow up with diabetic macular edema treated with anti-vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020;61:4878.
- [22] Ashkenazy N, Goduni L, Smiddy WE. Short-term effects of COVID-19-related deferral of intravitreal injection visits. *Clin Ophthalmol* 2021;15:413–7, <http://dx.doi.org/10.2147/OPHTH.S296345>.
- [23] Song W, Singh RP, Rachitskaya AV. The effect of delay in care among patients requiring intravitreal injections. *Oph Retina* 2020;0, <http://dx.doi.org/10.1016/j.oret.2020.12.020>.
- [24] Naravane AV, Mundae R, Zhou Y, Santilli C, van Kuijk FJGM, Nazari H, et al. Short term visual and structural outcomes of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) treatment delay during the first COVID-19 wave: a pilot study. *PLoS One* 2021;16, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0247161>.

- [25] Elfalah M, AlRyalat SA, Toro MD, Rejdak R, Zweifel S, Nazzal R, et al. Delayed intravitreal Anti-VEGF therapy for patients during the COVID-19 lockdown: an ethical endeavor. *Clin Ophthalmol* 2021;15:661–9, <http://dx.doi.org/10.2147/OPTH.S289068>.
- [26] Falcão M. Impact of intravitreal ranibizumab therapy on vision outcomes in diabetic macular edema patients: a meta-analysis. *OPH* 2020;243:243–54, <http://dx.doi.org/10.1159/000505070>.
- [27] Chen Y-P, Wu A-L, Chuang C-C, Chen S-N. Factors influencing clinical outcomes in patients with diabetic macular edema treated with intravitreal ranibizumab: comparison between responder and non-responder cases. *Scientific Reports* 2019;9:10952, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-47241-1>.