

APPLICAZIONI CLINICHE DI UNA CASE-FINDING STRATEGY PER IL GLAUCOMA PRIMARIO AD ANGOLO APERTO (POAG): EFFICACIA E RAZIONALIZZAZIONE DEI COSTI

Pier Franco MARINO

Ambulatorio Oculistico Fondi – Distretto Centro – ASL Latina

ABSTRACT

Purpose: To test the efficacy and the cost-saving potential of a case-finding strategy for open angle glaucoma within community health centers.

Methods: Following a process flowchart previously created by the authors, out of a total number of 526 subjects undergoing glaucoma screening in 7 centers in Italy, patients with IOP >20mmHg were selected. A specific nomogram was used to calculate the risk index for glaucoma in relation to a threshold value. Patients with risk index above the threshold value underwent examination of the optic disc and peripapillary area and evaluation of the diurnal IOP curve. In case of abnormal findings in one or both of these tests, patients underwent computerized perimetry and glaucoma staging based on the Brusini glaucoma staging system (GSS2). Further follow up visits were scheduled according to the results of individual patients. Evaluation of the costs of diagnosis and follow up for each patient was also performed.

Results: Out of the total number of 536 subjects, 124 with IOP >20mmHg were selected. Thirty nine had risk index above threshold level (>0,3). Examination of the optic disc and peripapillary region and/or diurnal IOP curve showed alterations in 29 patients, who underwent computerized perimetry. Visual field alterations were found in 12 patients who were diagnosed with glaucoma. According to the GSS2, 6 cases were border, 3 were stage S1 and 3 were S2. The overall cost of glaucoma diagnosis was 130.35 euros for each patient.

Conclusions: the decision making process suggested by the flow-chart was effective in identifying patients with open angle glaucoma. The progressive steps in the process flow chart allowed time-saving and cost-sparing scheduling of follow up visits. The case-finding strategy proposed by the authors demonstrated to be reproducible and easy to use by community health centers and sustainable in terms of costs.

Ottica fisiopat 2014; XIX: 77-85

77

Si ringrazia il Dott. Gianluca Iannitti per il suo contributo all'elaborazione statistica dei dati.

**AUTORE
CORRISPONDENTE**

Pier Franco Marino
Ambulatorio
Oculistico Fondi
Distretto Centro
ASL Latina
Via San Magno
04022 Fondi (LT)
Tel. 335 5488851
Fax 0771 771285.
alpapini@tiscali.it

INTRODUZIONE

L'importanza del depistaggio precoce

Il glaucoma è una patologia cronica ed evolutiva che, non trattata, causa la progressiva perdita della vista. I benefici di una diagnosi e presa in carico precoci sono stati dimostrati da numerosi studi. L'Early Manifest Glaucoma Treatment Study (MGTS)¹ ha evidenziato come il trattamento ipotonizzante precoce con trabeculoplastica laser selettiva e beta bloccanti possa avere esiti significativi sul rischio di progressione della malattia, fino ad una riduzione del 50% in presenza di calo pressorio del 25%. Si noti che lo studio è stato condotto nel contesto di uno

screening, da cui è stato possibile estrapolare un certo numero di pazienti - 255 su un totale di 44.243 soggetti - con glaucoma agli stadi precoci non precedentemente trattato. Un'analoga riduzione del 50% del rischio di progressione a glaucoma con diminuzione pressoria del 22.5% è stata riscontrata dall'Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS)², in cui 1636 pazienti con pressione intraoculare elevata sono stati suddivisi in un gruppo trattato con farmaci ipotonizzanti e in un gruppo non trattato. Nel Collaborative Normal Tension Glaucoma Study (CNTGS)³, il 50% degli occhi trattati con argon laser trabeculoplastica, con farmaci ipotonizzanti o con entrambe le terapie ha ottenuto un abbassamento

PAROLE CHIAVE:

Glaucoma ad angolo aperto, case-finding strategy, flow chart diagnostica, depistaggio precoce, ambulatori territoriali, razionalizzazione dei costi.

KEY WORDS:

Open-angle glaucoma, case-finding strategy, diagnostic flow-chart, community health centers, cost rationalization.

della pressione intraoculare del 30% con minore incidenza di progressione del danno al campo visivo pari al 12% rispetto al 35% del gruppo di controllo.

Una stretta correlazione esiste tra funzionalità visiva e qualità della vita. Le linee guida dell'EGS⁴ sottolineano questa correlazione, e sostengono che 'l'obiettivo della terapia del glaucoma è quello di conservare un grado di funzione visiva e di conseguente qualità della vita adeguati alle esigenze del singolo paziente'⁵.

Il depistaggio precoce consente di rallentare la progressione del danno glaucomatoso e di mantenere una buona funzione visiva, con una limitata ricaduta sulla qualità di vita. Diagnosi precoce significa anche risparmio di risorse a livello individuale e collettivo. Studi che hanno analizzato la ricaduta economica della presa in carico del glaucoma sui sistemi sanitari hanno evidenziato il vantaggio in termini di costo-efficacia di una terapia precoce, che consente al paziente di mantenere un elevato grado di autonomia e di limitare l'uso di farmaci e di terapie più costose quali la chirurgia. Costi significativamente maggiori a carico della sanità pubblica sono stati riscontrati da diversi studi in relazione a livelli pressori più elevati e stadi di glaucoma più avanzati al baseline, per il maggior numero di farmaci impiegati nel controllo della malattia e la più elevata frequenza del ricorso a interventi chirurgici⁶.

A ciò si aggiungono i costi relativi alla gestione della disabilità e della perdita di autonomia legate al deterioramento della funzione visiva.

La funzione degli ambulatori territoriali

L'evoluzione del sistema sanitario italiano sta delineando due ambiti paralleli e complementari per la presa in carico dei pazienti. Da un lato l'area delle prestazioni specialistiche e della terapia del paziente acuto e grave, di pertinenza dei presidi ospedalieri di eccellenza. Dall'altro, l'area della prevenzione, della diagnosi e della gestione della cronicità, gestita dai presidi ambulatoriali territoriali. Prevenzione, diagnosi e cura delle patologie oculari croniche come il glaucoma spettano quindi agli ambulatori oculistici territoriali.

Due sono le caratteristiche peculiari di queste strutture. Da un lato, l'elevato flusso di utenza, legato all'implementazione di piani di prevenzione e al controllo delle malattie croniche. Dall'altro, la scarsità dei mezzi diagnostici e strumentali, legata alla ancora ridotta disponibilità di risorse finanziarie dedicate.

Per questi motivi lo specialista che opera nell'ambito delle strutture territoriali necessita di strumenti alternativi, di facile uso, contenuti nei costi e tuttavia utili a fornire un corretto orientamento nel percorso diagnostico, terapeutico e di sorveglianza dei pazienti.

Gli autori hanno elaborato in precedenza una flow chart del percorso diagnostico e di sorveglianza del glaucoma. Essa include il calcolo di un nuovo indice di rischio (IDR) sulla base dei più significativi e largamente riconosciuti fattori di rischio. La flow chart prevede la disponibilità da parte delle strutture di una strumentazione di base

minima, costituita da tonometro, pachimetro, oftalmoscopio, perimetro computerizzato e gonioscopio indiretto. In una precedente pubblicazione sono stati descritti i criteri e i metodi usati per il calcolo dell'indice di rischio e la flow chart è stata proposta come strumento per la diagnosi precoce del glaucoma nel contesto degli ambulatori territoriali. In questo studio vengono presentati e valutati i risultati dell'uso della flow chart nell'arco di 18 mesi in 7 centri in Italia.

METODI

Sono stati valutati ai fini dell'inclusione nello studio 526 soggetti di età superiore a 40 anni, di cui 288 uomini e 238 donne, per un totale di 1052 occhi. L'età media era di 62 anni nel gruppo maschile e di 57 in quello femminile. In tutti è stata effettuata misurazione della pressione intraoculare con il tonometro e sono stati selezionati per le fasi successive i casi con pressione intraoculare superiore a 20mmHg.

A ciascuno di questi pazienti è stato somministrato un questionario per la determinazione dell'IDR sulla base di 4 fattori di rischio: età, familiarità per il glaucoma, refrazione e valori tonometrici in rapporto allo spessore corneale (pachimetria).

il calcolatore di rischio può operare in ambito razziale caucasico, africano, asiatico, in quanto i dati di prevalenza della malattia sono diversi.

L'algoritmo usato per la determinazione dell'IDR (eq. 1), e pubblicato in un precedente articolo⁷, è stato espresso come combinazione lineare di n funzioni (g_i) moltiplicate

per un opportuno peso (w_i).

Le funzioni (g_i) hanno permesso di legare la prevalenza ad ogni singolo fattore di rischio (x_i), pesato in termini numerici in modo che l'indice di rischio fosse definito tra 0, rischio nullo, e 1, rischio elevato.

eq. 1

$$f(x_i) = \sum_{i=1}^4 w_i g_i(x_i)$$

Data la maggiore influenza sul glaucoma della pressione e dello spessore corneale è stato attribuito a questi due fattori un indice di rischio pari a 0.4. A miopia, età e familiarità è stato attribuito pari indice di rischio, corrispondente a 0.2.

Sono state utilizzate le funzioni seguenti:

- Miopia: $a+b \cdot X^n$;
- Età: $c \cdot \exp(Y \cdot d)$;
- Familiarità: $e \cdot \exp(Z \cdot f)$;
- Pressione oculare e spessore della cornea: $g \cdot \exp(S \cdot h) \cdot \exp(-T)$;

a, b, n, c, d, e, f, g e h sono i diversi coefficienti delle 4 funzioni matematiche; X, Y, Z, S e T sono rispettivamente la variabile Miopia, la variabile Età, la variabile Familiarità, la variabile Pressione oculare e la variabile Spessore corneale.

Nella tabella 1 sono riportati i coefficienti relativi ad ogni funzione. Dalla combinazione lineare delle 4 funzioni "pesate" (eq. 1), è stato possibile ricavare l'IDR. Un valore di soglia di 0.3 è stato calcolato come valore minimo oltre il quale il paziente era da considerarsi 'sospetto', cioè potenzialmente a rischio di sviluppo di glaucoma.

Tabella 1 Coefficienti relativi ad ogni funzione

Coefficiente	Valore numerico
A	0.0716
B	0.000115
N	3.048
C	0.0001132
D	0.2008
E	-0.558
F	0.558
G	3.014e+005
H	0.1842
I	0.4673

fig. 1

VALUTAZIONE REGIONE PAPILLARE E PERIPAPILLARE

- ASIMMETRIA E.P. VALUTATA CON V.C.D.R.
- INCISURA DEL BORDO PAPILLARE
- EMORRAGIA PAPILLARE
- AREA DI ATROFIA ALFA
- AREA DI ATROFIA BETA

CURVA TONOMETRICA DIURNA:

- MORNING TYPE
- DAY TYPE
- FLAT TYPE
- NEGATIVA

DA ESEGUIRE IN CASO DI ALTERAZIONI DELLA M.P. E/O DELLA C.T.D. (OSCILLAZIONI TO > 2 MM HG)

S.A.P.

- PROGRAMMA 32 PERIMETRO OCTOPUS
- PROGRAMMA 30 II PERIMETRO HUNPHREY

GSS2:

- STADIO BORDER
- STADIO S1
- STADIO S2
- ALTRO

.....

GONIOSCOPIA INDIRECTA

fig. 1
Scheda da compilare in caso di IDR >0,3.

Nel caso di IDR >0.3 (Fig. 1) sono stati effettuati ai pazienti ulteriori controlli, comprendenti valutazione della regione papillare e peripapillare e curva tonometrica diurna.

Nel caso si riscontrassero alterazioni della morfologia papillare e/o della curva tonometrica, con oscillazioni superiori a 2mmHg, il paziente è stato sottoposto a perimetria computerizzata con conseguente stadiazione dei dati in base al Glaucoma Staging System (GSS) di Brusini.

Gli strumenti utilizzati sono stati quelli normalmente in dotazione

negli ambulatori territoriali, ovvero tonometro di Goldman, pachimetro a ultrasuoni, oftalmoscopio diretto, perimetro automatico computerizzato, e gonioscopio.

È stato inoltre valutato il costo globale della diagnosi di glaucoma per ciascun paziente in base alla flow chart, sommando il costo parziale di ciascun esame effettuato.

RISULTATI

Sui 536 soggetti esaminati, sono stati selezionati 124 pazienti con pressione

intraoculare $>20\text{mmHg}$. Di questi, 39 presentavano $\text{IDR} >0,3$. L'osservazione della regione papillare e peripapillare ha reso possibile riscontrare anomalie in 19 pazienti, di cui 10 casi di asimmetria dell'escavazione papillare, 4 di notching papillare, 1 di emorragia papillare a fiamma, 2 casi di atrofia papillare alfa e 2 di atrofia papillare beta. La curva tonometrica diurna è risultata alterata in 10 pazienti, 6 dei quali con profili morning type e 4 con profili day type. Dieci pazienti sono risultati negativi ad entrambi i test, non presentavano cioè nessuno dei segni papillari o peripapillari considerati patognomici del glaucoma o avevano un profilo flat della curva tonometrica.

I 29 pazienti risultati positivi al precedente step diagnostico sono stati sottoposti ad una perimetria di soglia dei 30° centrali. Dodici pazienti hanno evidenziato alterazioni del campo visivo, stadiate con il GSS2 di Brusini e così distribuite: 6 casi di difetti localizzati allo stadio border; 3 casi di difetti localizzati allo stadio S1; 3 casi di difetti localizzati allo stadio S2.

Per questi 12 pazienti è stata formulata la diagnosi di glaucoma e si è proceduto alla gonioscopia indiretta che ha riportato 8 casi di angolo aperto ampio su tutta la circonferenza e 4 casi di angolo aperto stretto in uno o più settori. I 12 casi di glaucoma rappresentano il 2,3% della popolazione esaminata con questo tipo di strategia (# 526). Tutti questi soggetti presentavano $\text{IDR} >0,3$, spessore corneale compreso tra i 520μ e i 550μ , oscillazioni della curva tonometrica diurna $>2\text{mmHg}$ e

difetti localizzati del campo visivo, tra gli stadi S1 e S2.

Il timing dei successivi controlli è stato stabilito a 2 anni per i pazienti con IDR inferiore a 0,3 e tono oculare inferiore a 16mmHg , anticipato a 1 anno in caso di tono oculare tra 16 e 20mmHg . Al di sopra dei 20mmHg il controllo è stato anticipato a 3 mesi. La flow chart relativa al timing dei controlli è visibile alla figura 2.

Il costo globale della diagnosi di glaucoma con l'utilizzo della flow chart per ciascun paziente è stato di 130,35 euro, risultanti dalla somma dei costi parziali come da tabella 2, espressi in euro.

CONCLUSIONI

L'impiego dell'algoritmo per la determinazione dell'indice di rischio, insieme all'uso degli esami diagnostici obiettivi in base al percorso decisionale stabilito dalla flow chart, è risultato efficace nell'individuazione dei pazienti affetti da glaucoma ad angolo aperto.

Questa POAG case-finding strategy ha dimostrato di essere ripetibile, agevolmente applicabile da parte degli ambulatori oculistici di base e sostenibile in termini di costi. La selezione dei pazienti a rischio in base a calcoli matematici ha permesso di limitare l'utilizzo degli strumenti diagnostici ai casi di effettiva necessità, evitando spreco di risorse. I criteri decisionali adottati nei successivi step della flow chart hanno ugualmente razionalizzato e ottimizzato i successivi esami di controllo.

fig. 2



Tabella 2

Costi della flow chart

Visita oculistica	14,25
Tonometria	13,90
Esame pachimetrico	38,70
Curva tonometrica diurna	25,00
Perimetria computerizzata	16,80
Esame del fundus	7,80
Gonioscopia	13,90
Totale	130,35

 fig. 2
Timing dei
controlli: flow
chart.

L'estensione dello studio ad un maggior numero di pazienti è auspicabile ai fini di una più documentata valutazione dell'efficacia e dei costi e sarà possibile grazie alla disponibilità attuale dell'algoritmo sia su internet che su device USB.

DISCUSSIONE

L'elaborazione di una flow chart diagnostica e lo studio della sua applicabilità sono nati dall'esigenza di individuare un sistema di depistaggio del glaucoma ad angolo aperto ad uso degli ambulatori oculistici territoriali nel quadro del sistema sanitario italiano. Queste strutture non sono

normalmente dotate di strumenti ad alta tecnologia e dispongono di limitate risorse finanziarie. Il loro ruolo di prima linea nello screening del glaucoma le rende peraltro di primaria importanza nella gestione della malattia a livello individuale e sociale e nella sua presa in carico da parte del sistema sanitario. Come tutte le malattie croniche, il glaucoma ha costi sociali elevati⁸. Ai costi diretti delle cure mediche, riconducibili a farmaci, controlli periodici e ad eventuali periodi di ospedalizzazione, si aggiungono i costi indiretti legati all'handicap visivo e conseguente perdita di autonomia e produttività negli stadi più avanzati della malattia.

Lo studio multicentrico osservazionale GLAUcoma COsts (GLAUco)⁹ ha valutato retrospettivamente i costi sanitari del glaucoma in Italia, distinguendo tra glaucoma, glaucoma evoluto e ipertensione oculare. Ne è risultata una spesa media totale di 788,7 euro annui per paziente, comprensiva di farmaci, visite, test diagnostici, giornate di day hospital, ricoveri e interventi chirurgici. Differenze significative sono state riscontrate a livello di sottogruppo, con una spesa media di 572 euro per l'ipertensione oculare, di 734,30 euro per il glaucoma e di 1054,9 euro per il glaucoma evoluto. Uno studio retrospettivo pubblicato nello stesso anno dal Costs of Glaucoma Study Group¹⁰ ha riscontrato un aumento dei costi annui del glaucoma in relazione ad IOP media e stadio della malattia più elevati al baseline sia negli Stati Uniti che in Europa. Un precedente studio multicentrico europeo¹¹ con stadiazione del glaucoma da 0 a 6 ha riscontrato un aumento dei costi diretti di più di due volte dallo stadio 0 allo stadio 4. Questi ed altri studi hanno evidenziato che i costi di gestione della malattia sono significativamente inferiori nelle fasi meno evolute e che il contenimento degli stessi è reso possibile dalla diagnosi e presa in carico precoci.

Il glaucoma è tra le malattie in costante aumento a causa del progressivo invecchiamento della popolazione. Si pone perciò l'esigenza di organizzare screening frequenti per individuare la popolazione a rischio e di programmare la richiesta crescente di terapie croniche a

lungo termine. Nel sistema sanitario italiano gli ambulatori oculistici territoriali assolvono a questi compiti. La limitazione del budget di spesa impone la ricerca di strumenti alternativi a basso costo che consentano di ottimizzare la diagnosi con l'ausilio delle tecnologie di base a disposizione di queste strutture. La flow chart elaborata dagli autori consente di seguire un percorso diagnostico e di follow up standardizzato nel corso degli screening per il glaucoma. Il primo step consiste nella valutazione dell'indice di rischio (IDR). La pressione intraoculare, efficacemente misurata con il tonometro, è il principale parametro per valutare il rischio di glaucoma. A questa, e ai fini di un più accurato depistaggio dei casi a rischio, gli autori hanno aggiunto altri parametri riconosciuti come significativi da ampi studi di popolazione. In proporzioni diverse miopia, età e familiarità hanno dimostrato di avere una correlazione significativa con la malattia negli studi. Opportunamente pesati in base alla loro incidenza sul rischio questi tre fattori sono stati inseriti nel nomogramma in aggiunta alla pressione oculare, opportunamente ricalibrata in relazione allo spessore corneale. Con l'utilizzo di funzioni matematiche è stato possibile elaborare un sistema di calcolo dell'IDR con un valore soglia utile ad una prima selezione tra i pazienti non a rischio, che non necessitano di ulteriori accertamenti, e i pazienti con un IDR superiore al valore di soglia, da indirizzare allo step successivo dell'esame della papilla ottica e della

curva tonometrica diurna.

Al secondo step ne segue un terzo, in cui pazienti con morfologia papillare alterata e/o oscillazioni della curva tonometrica superiori ai 2mmHg vengono sottoposti a perimetria computerizzata e stadiazione del glaucoma.

La selezione dei successivi percorsi nella flow chart riguarda il timing dei controlli, differenziato in base all'IDR e alla pressione intraoculare.

L'uso della flow chart è stato sperimentato nel corso di 18 mesi nell'ambito di uno studio multicentrico italiano. Applicando il percorso suggerito ad un totale di 526 pazienti, sono stati individuati 12 casi di glaucoma ad angolo aperto e sono state stabilite le modalità e i tempi dei successivi controlli. Si è resa possibile di conseguenza una precisa valutazione dei costi della diagnosi e del follow up per ciascun paziente, ottimizzati grazie alla progressiva e graduale selezione dei casi a cui destinare i successivi accertamenti. L'uso di procedure che consentano la selezione dei casi a rischio e un uso mirato delle tecnologie è indispensabile a soddisfare le necessità attuali di razionalizzazione della spesa sanitaria in base a criteri di costo-efficacia¹².

Gli autori ritengono che l'utilizzo di questa flow chart potrebbe risultare di utilità in tutte le strutture affini. Permetterebbe di ottenere sia una maggior standardizzazione e uniformità dei protocolli diagnostici e di sorveglianza del glaucoma, sia un risparmio in termini economici grazie alla selezione operata in base ai criteri proposti.

RIASSUNTO

Obiettivi: testare l'efficacia e il potenziale di riduzione e razionalizzazione dei costi di un metodo di depistaggio del glaucoma ad angolo aperto nel contesto degli ambulatori territoriali.

Metodi: seguendo il percorso indicato da una flow chart predisposta dagli autori, su un totale di 526 soggetti sottoposti a screening per il glaucoma in 7 centri in Italia sono stati selezionati i pazienti con pressione intraoculare >20mmHg. Per ciascuno di essi, usando uno specifico nomogramma, è stato calcolato l'indice di rischio (IDR) per il glaucoma in rapporto ad un valore di soglia. I pazienti con IDR superiore al valore di soglia sono stati sottoposti a valutazione della zona papillare e peripapillare e a curva tonometrica diurna. In caso di positività a uno o ambedue gli accertamenti, sono stati eseguite perimetria e stadiazione del glaucoma in base al glaucoma staging system (GSS2) di Brusini. A seconda dei risultati di ciascun paziente sono stati assegnati i tempi per i successivi controlli. È stato inoltre effettuato un calcolo della spesa relativa alla diagnosi e al follow up di ciascun paziente.

Risultati: sui 536 soggetti esaminati, sono stati selezionati 124 pazienti con pressione intraoculare >20mmHg. Di questi, 39 presentavano IDR superiore al valore di soglia (>0,3). L'osservazione della regione papillare e peripapillare e della curva tonometrica diurna ha reso possibile riscontrare anomalie in 29 pazienti, successivamente sottoposti

a perimetria computerizzata. Per i 12 pazienti in cui il campo visivo è risultato alterato è stata formulata la diagnosi di glaucoma con successiva classificazione di 6 casi allo stadio border, 3 casi allo stadio S1 e 3 casi allo stadio S2. Il costo globale della diagnosi di glaucoma con l'utilizzo della flow chart per ciascun paziente è stato di 130,35 euro.

Conclusioni: la flow chart si è dimostrata uno strumento efficace nel depistaggio di pazienti con glaucoma ad angolo aperto. I criteri decisionali adottati nei progressivi step della flow chart hanno permesso di selezionare i pazienti da sottoporre agli esami di approfondimento diagnostico, consentendo un'ottimizzazione dei costi. Il metodo proposto dagli autori ha dimostrato di essere ripetibile, agevolmente applicabile da parte degli ambulatori oculistici di base e sostenibile in termini di costi.

BIBLIOGRAFIA

1. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M; Early Manifest Glaucoma Trial Group. *Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial*. Arch Ophthalmol **120**(10): 1268-1279, 2002 Oct
2. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK 2nd, Wilson MR, Gordon MO. *The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma*. Arch Ophthalmol **120**(6): 701-713, 2002 Jun
3. *Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures*. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Am J Ophthalmol **126**(4): 487-497, 1998 Oct
4. Terminology and Guidelines for glaucoma. Third Edition. European Glaucoma Society. 2008. Dogma Editrice
5. Ivi, pag. 117
6. Lee PP, Kelly SP, Mills RP, Traverso CE, Walt JG, Doyle JJ, Katz LM, Siegartel LR; Costs of Glaucoma Study Group. *Glaucoma in the United States and Europe: predicting costs and surgical rates based upon stage of disease*. J Glaucoma **16**(5): 471-478, 2007 Aug
7. Marino PF. Case-finding strategy per il glaucoma primario ad angolo aperto (POAG). Ottica Fisiopatologica **4**: 249-256, 2012
8. Schmier JK, Halpern MT, Jones ML. *The economic implications of glaucoma: a literature review*. Pharmacoeconomics **25**(4): 287-308, 2007
9. Koleva D, Motterlini N, Schiavone M, Garattini L. e Gruppo di Studio Progetto GLAUCO. I costi del glaucoma in Italia: l'analisi retrospettiva dello studio GLAUCO. Economia politica del Farmaco. 2007 (3).
10. Lee PP, Kelly SP, Mills RP, Traverso CE, Walt JG, Doyle JJ, Katz LM, Siegartel LR; Costs of Glaucoma Study Group. *Glaucoma in the United States and Europe: predicting costs and surgical rates based upon stage of disease*. J Glaucoma **16**(5): 471-478.
11. Traverso CE, Walt JG, Kelly SP, Hommer AH, Bron AM, Denis P, Nordmann JP, Renard JP, Bayer A, Grehn F, Pfeiffer N, Cedrone C, Gandolfi S, Orzalesi N, Nucci C, Rossetti L, Azuara-Blanco A, Bagnis A, Hitchings R, Salmon JF, Bricola G, Buchholz PM, Kotak SV, Katz LM, Siegartel LR, Doyle JJ. *Direct costs of glaucoma and severity of the disease: a multinational long term study of resource utilisation in Europe*. Br J Ophthalmol **89**(10): 1245-1249, 2005 Oct
12. Burr JM, Mowatt G, Hernández R, Siddiqui MA, Cook J, Lourenco T, Ramsay C, Vale L, Fraser C, Azuara-Blanco A, Deeks J, Cairns J, Wormald R, McPherson S, Rabindranath K, Grant A. *The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for open angle glaucoma: a systematic review and economic evaluation*. Health Technol Assess **11**(41):iii-iv, ix-x, 1-190, 2007 Oct; Review