



Ministero della salute



Centro Nazionale per la Prevenzione ed il Controllo delle Malattie

Progetto Esecutivo CCM 2010:

***Incremento disponibilità organi per il trapianto cuore con organo valutato
mediante eco-stress e prelevato da donatori di età maggiore di 55 anni***

Coordinatore scientifico del Progetto: Dott. Tonino Bombardini

28 giugno 2010

Allegato 1

TITOLO: Incremento disponibilità organi per il trapianto cuore con organo valutato mediante eco-stress e prelevato da donatori di età maggiore di 55 anni

ANALISI STRUTTURATA DEL PROGETTO

Descrizione ed analisi del problema

Il trapianto d'organo è una soluzione salvavita per i pazienti con malattia molto avanzata. Soluzioni alternative come il cuore artificiale o il trapianto di cuori animali geneticamente modificati non sono ancora realizzabili; l'utilizzo di sistemi di assistenza ventricolari meccanici non può essere prolungato per più di 3-4 mesi. I trapianti di cuore soffrono, a livello internazionale e quindi anche in Italia, di carenza di donatori. Di un cuore nuovo avrebbero bisogno 700 pazienti ogni anno in Italia, e le donazioni raggiungono a malapena la metà, 350 l'anno, anche perché l'età limite per la donazione dell'organo cuore viene considerata 55 anni. I pazienti in lista d'attesa hanno una scadente qualità della vita, e una mortalità di quasi il 10% per anno. L'aumento dell'età media dei donatori rende utilizzabili per il prelievo di cuore solo una minoranza di donatori disponibili. In Italia nell'anno 2006 solamente il 45% dei 1234 donatori effettivi avevano un'età inferiore ai 55 anni, ritenuta ottimale per il trapianto di cuore. Inoltre, dei 345 trapianti di cuore eseguiti in Italia nel 2006, in 169 casi il trapianto veniva eseguito in riceventi d'età superiore ai 55 anni (dati CNT, Centro Nazionale Trapianti). Quindi ogni anno rimangono inevase circa 350 richieste di trapianto di cuore. La lista di attesa non aumenta progressivamente negli anni poiché una percentuale del 25% dei pazienti in lista di attesa muore in attesa di trapianto.

Soluzioni proposte sulla base delle evidenze

Appare quindi attraente e potenzialmente utile utilizzare cuori di donatori marginali (> 55 anni d'età), se si escludono coronaropatie prognosticamente significative e cardiomiopatie occulte. Se anche solamente un sesto dei 670 donatori per anno di età superiore ai 55 anni fosse utilizzato per il trapianto cuore il numero dei trapianti cuore potrebbe aumentare di più di 100 unità per anno. Il progetto preliminare è a termine e se efficace si intende portarlo avanti anche dopo la scadenza del periodo descritto nell'attuale progettazione.

Fattibilità /criticità delle soluzioni proposte

In sostanza, in Italia esiste l'infrastruttura di altissimo livello tecnologico e culturale che è richiesto dal trapianto: la cultura della donazione come atto di generosità spontaneo in un contesto solidale e avanzato; la possibilità di espianto in tempi rapidi grazie ad una rete anestesiológica e rianimatoria di eccellenza; la capacità di equipe cardiocirurgiche di primissima qualità con l'expertise necessaria al trapianto e alla successiva sorveglianza. Però, in questa fuoriserie della medicina moderna che è il trapianto di cuore scarseggia il carburante, cioè la donazione. Ci vogliono cuori giovani e normali, e non ce ne sono abbastanza tra i pazienti eleggibili per donazione. Da qui la necessità di allargare i criteri di donazione, andando a cercare i cuori in pazienti di età avanzata, oltre i 55 anni, che possono diventare idonei alla donazione. Su queste premesse abbiamo individuato un esame, l'eco-stress farmacologico, che è in grado di evidenziare coronaropatia e cardiomiopatia significative e prognosticamente limitanti. L'eco-stress farmacologico, già validato da lunga pratica clinica, è poco costoso, altamente efficace e non invasivo, e può essere eseguito in donatori di età superiore ai 55 anni. Si infonde sotto controllo ecocardiografico continuo il dipiridamolo, un farmaco vasodilatatore già in uso da 25 anni per la diagnosi non invasiva di malattia coronarica. Il cuore è infatti un organo erettile, che aumenta la funzione con l'aumento di flusso, ma questo solo se le coronarie sono sane e il miocardio è normale. Se il cuore aumenta la funzione miocardica sotto stress, dunque, è adatto per la donazione; altrimenti, se nonostante la vasodilatazione coronarica la funzione peggiora, viene scartato. Il test, che viene eseguito dopo la dichiarazione di morte cerebrale del donatore, dura 10 minuti e rispetta gli altri organi da trapiantare, perché non richiede l'iniezione di contrasto nefrotossico o manovre invasive. I risultati preliminari del progetto sono stati incoraggianti, dimostrando come i cuori con risposta anomala (ecostress positivo) mostrassero coronaropatia e/o cardiomiopatia significativa alla verifica autoptica (Bombardini T et al. Stress echocardiography as a gatekeeper to donation in aged marginal donor hearts: anatomic and pathologic correlations of abnormal stress echocardiography results. J Heart Lung Transplant 2009; 28:1141-9). Viceversa i cuori con ecostress negativo finora trapiantati hanno dimostrato buona funzione nell'immediato ed al follow-up (Bombardini T et al. Extended donor criteria in heart transplantation with pharmacological stress echocardiography Eur Heart J, 2009, 30, Abs Suppl, 942). I dati incoraggianti iniziali vanno ora estesi e verificati in scala più ampia per trasformare l'iniziale "proof of concept" in reale opzione clinica.

Il modello Adonhers- (Aged DONor Heart Rescue by Stress echo) è inserito nel Programma di Ricerca

Regione Emilia Romagna–Università 2007-2009, per le strategie d’espansione del pool di donatori nel trapianto di organi solidi (ottimizzazione dei donatori marginali) e ha permesso di reclutare 40 donatori marginali per età di cui 17 idonei sono stati trapiantati con successo. Il modello rappresenta un’integrazione di competenze cardiologiche, cardiocirurgiche, anestesologiche, intensivologiche, che, dopo l’iniziale circoscritta, realtà pilota nelle regioni Emilia-Romagna e Toscana, va ora integrato ed esteso su scala nazionale.

Criticità

Poiché il fattore critico dell’eco-stress è legato all’esperienza dell’operatore, si è voluto imporre un sistema stringente di accreditamento degli operatori, si è garantito una verifica di qualità dei criteri d’interpretazione, e standardizzazione delle procedure.

Per uniformare e ottimizzare i risultati, il core Eco Lab, Pisa (IFC, CNR) è responsabile per la certificazione preliminare dei cardiologi idonei all’esecuzione dell’eco stress in ogni centro coinvolto, l’addestramento alla standardizzazione delle procedure, certificazione della “second opinion” in tempo quasi reale, e accettazione finale della donazione sulla base della concordanza della lettura a distanza delle immagini eco stress in seconda opinione.

E’ stato attivato un portale web (<http://adonhers.ifc.cnr.it>) per l’inserimento da parte dei centri periferici delle immagini e delle risposte eco stress, che quando concordanti con la lettura dell’esame nel core lab, danno il via libera per criteri cardiologici all’utilizzo del cuore marginale per trapianto. Il software, allo studio, di raccolta e trasmissione dati finalizzato all’ottenimento in tempo reale di una second opinion (IFC-CNR, Pisa) elimina ogni variabilità inter-osservatore.

Il progetto è attualmente attivo in dieci centri di reclutamento (Cesena, Bologna, Baggiovara e Parma in Emilia Romagna, Pisa, Firenze, Lucca, Empoli, Siena in Toscana).

Altro fattore critico dello studio è il coinvolgimento dei principali centri di neuroranimazione delle diverse regioni. Lo studio osservazionale iniziale è stato approvato dai comitati etici della regione Emilia-Romagna e dal comitato unico regionale della Toscana. Per estendere il protocollo a tutte le regioni italiane sarà necessario il coinvolgimento dei centri trapianto cuore del territorio nazionale e il coinvolgimento delle organizzazioni trapianti: in Italia l’organizzazione dei trapianti si basa su di un Centro Nazionale che ha sede presso l’Istituto Superiore di Sanità e su tre Coordinamenti multiregionali: Nord Italia Transplant program (NITp), Associazione Interregionale Trapianti (AIRT), Organizzazione Centro-Sud Trapianti (OCST). Ad oggi il protocollo è attivo in area AIRT. La catena di esecutività del progetto si ramificherà su tutto il territorio nazionale grazie a 3 network virtuali che coinvolgeranno tre comunità diverse di specialisti: il network italiano per donazione marginale, esteso a tutto il territorio nazionale tramite la comunità dei rianimatori (affluente all’obiettivo specifico 1); il network italiano per eco stress nel donatore marginale, che coinvolgerà i cardiologi accreditati e addestrati per eco stress nei donatori potenziali (affluenti all’obiettivo specifico 2); il network italiano per trapianto e follow-up da donatore marginale, che coinvolgerà i cardiocirurghi con programma-trapianto attivo e che eseguiranno in maniera standardizzata il follow-up dei trapiantati da donatore marginale (affluenti all’obiettivo specifico 4). Si creerà in tal modo un’infrastruttura culturale permanente sulle tre comunità chiave del progetto (rianimatori; cardiologi ecocardiografisti; cardiocirurghi) che permetterà poi di sostenere il progetto, oltre il suo termine, in caso di risultati apprezzabili. Attualmente, il reclutamento dei cuori marginali si è verificato attraverso i meccanismi del protocollo scientifico, su base di volontà individuale, generosità e capacità del singolo operatore, e disponibilità della struttura. Alla fine della sperimentazione scientifica allargata, se questa avrà confermato i risultati soddisfacenti dell’esperienza-pilota, la procedura di reclutamento dei donatori marginali potrà essere normata, entrando tra le procedure standardizzate di buona pratica, e offrire per intero i dividendi medici e sociali di una procedura che ha la potenzialità di abbattere, e forse azzerare, la attuale lista di attesa per trapianto di cuore.

Bibliografia

- 1-Arpesella G, Gherardi S, Bombardini T, Picano E. Recruitment of aged donor heart with pharmacological stress echo. A case report. *Cardiovasc Ultrasound*. 2006 Jan 24;4:3.
- 2-Leone O, Gherardi S, Targa L, Pasanisi E, Mikus , Tanganelli P, Maccherini M, Arpesella G, Picano E Bombardini T. Stress echo as a gatekeeper to donation in aged marginal donor hearts: anatomic-pathological correlations of abnormal stress echo results. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2009; 28:1141-9.
- 3-Bombardini T. et al. Second-Opinion Stress Tele-Echocardiography for Aged Donor Heart Selection *The Adonhers (Aged Donor Heart Rescue by Stress Echo) Project* *Cardiovascular Ultrasound*, 2010, 8:20.
- 4-Bombardini T. et al Extended donor criteria in heart transplantation with pharmacological stress echocardiography: ESC congress 2010, Stockholm.
- 5-Picano E, Mathias W Jr, Pingitore A, Bigi R, Previtali M. Safety and tolerability of dobutamine-atropine

stress echocardiography: a prospective, multicenter study. Echo Dobutamine International Cooperative Study Group. *Lancet*. 1994; 344:1190-2.

6-Picano E. Stress echocardiography: a historical perspective. Special article. *Am J Med*. 2003;114:126-30

7-Bombardini T, Correia MJ, Cicerone C, Agricola E, Ripoli A, Picano E. Force-frequency relationship in the echocardiography laboratory: a noninvasive assessment of Bowditch treppe. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16:646-55.

8-Picano E, Lattanzi F, Orlandini A, Marini C, L'Abbate A. Stress echocardiography and the human factor: the importance of being expert. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 666-9.

Allegato 2

OBIETTIVI E RESPONSABILITA' DI PROGETTO

OBIETTIVO GENERALE: Espandere il pool dei donatori di cuore reclutando 50 cuori/anno in Italia da donatori marginali mediante eco stress

OBIETTIVO SPECIFICO 1: Espansione del programma di ricerca a tutto il territorio nazionale con coinvolgimento dei centri cardiocirurgici di trapianto cuore regionali, associazioni trapiantologiche nazionali (AIRT, NITp, OSCT), e creando una rete cardiologica preparata sul territorio nei diversi centri di neuro rianimazione che statisticamente forniscono il maggior numero di donazioni (Network italiano donatori).

OBIETTIVO SPECIFICO 2: Per uniformare e ottimizzare i risultati a livello nazionale, il Core Lab Eco di IFC-CNR di Pisa certificherà i cardiologi idonei all'esecuzione dell'indagine nei centri abilitati. Un portale web, <http://adonhers.ifc.cnr.it>, consentirà di inserire le risposte eco-stress dei possibili donatori per una seconda opinione centralizzata del risultato. Verranno censite le strumentazioni ecografiche presenti nei vari centri reclutati, per verifica della fattibilità del protocollo eco stress, e per standardizzare l'esportazione di file di immagini eco per la lettura in seconda opinione dei tests. Non sono previste utilizzazioni di strumentazioni specifiche e non si prevedono costi aggiuntivi per le aziende AUSL (Network italiano eco stress).

OBIETTIVO SPECIFICO 3: Valutazione delle probabilità che un donatore "anziano" possa avere un cuore idoneo al trapianto.

OBIETTIVO SPECIFICO 4: Analisi della sopravvivenza a 12 mesi dei pazienti trapiantati con cuori prelevati da donatori di età compresa tra i 55 ed i 65 anni, valutati con eco stress, confrontata alla sopravvivenza dei pazienti trapiantati con criteri standard e utilizzando donatori di età inferiore ai 55 anni. Il criterio dei 12 mesi deriva dalle evidenze che la "cattiva" qualità d'organo trapiantato influenza la mortalità nei primi 12 mesi dall'intervento e non successivamente. Valutazione clinica (sopravvivenza senza eventi) e valutazione strumentale invasiva (coronarografia, ventricolografia e eco intracoronarico) a breve termine (1 mese) e valutazione non-invasiva con ecocardiografia a breve e medio termine (1 mese, 6 mesi, 12 mesi). Nel follow-up standard dei trapiantati di cuore è già prevista una coronarografia ed eco intra-coronarico alle stesse tempistiche (Network italiano sorveglianza cuore marginale trapiantato).

CAPO PROGETTO: Tonino Bombardini, MD, PhD, FESC. R. Associato Istituto di Fisiologia Clinica, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Pisa

UNITA' OPERATIVE COINVOLTE		
Unità Operativa 1	Referente	Compiti
IFC-CNR, Pisa	Eugenio Picano Direttore IFC, CNR, Pisa	Espansione del programma di ricerca a tutto il territorio nazionale con coinvolgimento dei centri cardiocirurgici di trapianto cuore regionali, associazioni trapiantologiche nazionali (AIRT, NITp, OSCT), e creando una rete cardiologica preparata sul territorio nei diversi centri di neuro rianimazione che statisticamente forniscono il maggior numero di donazioni.

Unità Operativa 2	Referente	Compiti
Rete Trapiantologica "Adonhers" Italiana	Prof. Giorgio Arpesella Direttore Centro Trapianti Cuore e Polmone, Università di Bologna	Coordinamento centri trapianti donatori marginali Adonhers all'interno della rete già attiva (Associazione Interregionale Trapianti-AIRT, Organizzazione Toscana Trapianti-OTT, Cardiocirurgia Bologna, Cardiocirurgia Siena), centri trapianti cuore che già hanno attivato procedure conoscitive / organizzative (Torino, Bari, Cagliari, Udine, Roma, Napoli, Catania) e degli altri centri italiani che aderiranno al protocollo (in area Nord Italia Transplant program (NITp), e Centro-Sud Trapianti (OCST).
Unità Operativa 3	Referente	Compiti
Rete Italiana Eco-stress	Rosa Sicari Direzione Laboratorio di eco stress (Core lab) centralizzato di lettura in seconda opinione progetto Adonhers	Coordinamento Centri Eco stress Italiani e lettura centralizzata seconda opinione dei centri già attivi (Cesena, Bologna, Baggiovara, Reggio-Emilia, Ravenna, Rimini, Ferrara, Forlì e Parma in Emilia-Romagna, Pisa, Firenze, Lucca, Empoli, Siena in Toscana), dei centri già certificati (Cagliari, Arezzo, Pesaro, Roma, Torino, Savona, Benevento, Novara, Lecce, Bari, Napoli) e degli altri centri cardiologici italiani che aderiranno al protocollo.

Allegato 3

PIANO DI VALUTAZIONE

OBIETTIVO GENERALE	Aumento del pool dei donatori di cuore tramite reclutamento dei donatori potenziali marginali; abbattimento delle liste d'attesa; creazione di una rete di laboratori connessa per via telematica e con criteri uniformi di esecuzione, lettura e refertazione di eco stress – esame critico per l'accesso alla donazione.
<i>Indicatore/i di risultato</i>	Numero di cuori trapiantati recuperati mediante eco stress in donatori anziani potenziali (indicatore primario);
<i>Standard di risultato</i>	Espansione del pool dei donatori di cuore reclutando 50 cuori/anno in Italia. da donatori marginali mediante eco stress.

OBIETTIVO SPECIFICO 1	Espansione del programma di ricerca a tutto il territorio nazionale con coinvolgimento dei centri cardiocirurgici di trapianto cuore regionali, associazioni trapiantologiche nazionali (AIRT, NITp, OSCT), e creando una rete cardiologica preparata sul territorio nei diversi centri di neuro rianimazione che statisticamente forniscono il maggior numero di donazioni.
<i>Indicatore/i di risultato</i>	Centri cardiocirurgici di trapianto cuore regionali reclutati, centri cardiologi/neuroranimazione reclutati.
<i>Standard di risultato</i>	Reclutamento di un numero di centri che coprano almeno il 50% delle donazioni cuore sul territorio nazionale (Network italiano cardio-donazione marginale).

OBIETTIVO SPECIFICO 2	Costruzione di Core stress Eco Lab dell'IFC-CNR di Pisa , attivo h24 con centri certificati e accreditati su requisiti di tecnologia e competenza in rete su tutto il territorio nazionale. Un portale web, http://adonhers.ifc.cnr.it , consentirà di inserire le risposte eco-stress dei possibili donatori per una seconda opinione centralizzata del risultato. Verranno censite le strumentazioni ecografiche presenti nei vari centri reclutati, per verifica della fattibilità del protocollo eco stress, e per standardizzare l'esportazione di file di immagini eco per la lettura in seconda opinione dei tests.
<i>Indicatore/i di risultato</i>	Copertura portale web (http://adonhers.ifc.cnr.it) sul territorio nazionale. Strumentazioni efficaci ad eseguire il protocollo sul territorio nazionale. Valutazione tempi caricamento immagini/correttezza referti centri periferici.
<i>Standard di risultato</i>	Copertura 50% territorio nazionale. Valutazione idoneità ottimale (100% centri, dopo addestramento specifico). Corretto invio di almeno il 90% immagini e referti casi tests. Accuratezza diagnostica dei casi test superiore al 90% (Network italiano eco stress in donatore marginale).

OBIETTIVO SPECIFICO 3	Valutazione delle probabilità che un donatore “anziano” possa avere un cuore idoneo al trapianto.
<i>Indicatore/i di risultato</i>	Accuratezza nell’ accettare per il trapianto cuori marginali senza ischemia inducibile e o alterazioni della funzione contrattile.
<i>Standard di risultato</i>	Accuratezza del test eco stress superiore all’85% nell’escludere stenosi coronariche critiche e/o disfunzione contrattile allo studio coronarografico/ventricolo grafico e con eco intra-coronarico a 1 mese dal trapianto nel cuore marginale accettato sulla base dell’ecostress.

OBIETTIVO SPECIFICO 4	Analisi della sopravvivenza a 12 mesi dei pazienti trapiantati con cuori prelevati da donatori di età compresa tra i 55 ed i 65 anni, valutati con eco stress, confrontata alla sopravvivenza dei pazienti trapiantati con criteri standard utilizzando donatori di età inferiore ai 55 anni. Il criterio dei 12 mesi deriva dalle evidenze che la “cattiva qualità” dell’organo peggiora la prognosi nel primo anno. Valutazione clinica (sopravvivenza senza eventi) e strumentale invasiva (coronarografia, ventricolo grafia e eco intracoronarico) a breve termine (1 mese) e non invasiva (ecocardiografia) a breve e medio termine (1 mese, 6 mesi, 12 mesi). Da considerare che nel follow up standard dei trapiantati di cuore è già prevista una coronarografia e eco intra coronarico alle stesse tempistiche.
<i>Indicatore/i di risultato</i>	Early graft failure, sviluppo di coronaropatia del graft e/o disfunzione ventricolare, decesso a distanza dopo il trapianto. Curve di Kaplan-Meier di sopravvivenza senza eventi a 30 giorni. Curve di Kaplan-Meier di sopravvivenza senza eventi a 6 e 12 mesi.
<i>Standard di risultato</i>	Early graft failure < 10%, sviluppo di coronaropatia del graft e/o disfunzione ventricolare < 30% al primo anno dal trapianto, decesso a 1 anno dopo il trapianto < 20% (Network italiano follow-up trapiantato da donatore marginale).

CRONOGRAMMA

	Mese	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
Obiettivo specifico 1	Censimento Centri	■	■	■	■	■	■																			
	Reclutamento Centri trapianto	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■													
	Reclutamento Cardiologie	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■													
Obiettivo specifico 2	Censimento Ecografi	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■													
	Connessione Web con core lab		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Verifica casi test		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Obiettivo specifico 3	Ecostress donatori marg.		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Trapianto cuori idonei		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Coro+IVU + eco a 1 mese		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Eco a 6 mesi		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Confronto eco stress-coro		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Obiettivo specifico 4	Early graft failure		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Disfunzione ventricolare a 1 anno		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Sopravvivenza a 1 anno vs trapianti standard		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Rendicontazione

Allegato 4
PIANO FINANZIARIO PER CIASCUNA UNITA' OPERATIVA

Unità Operativa 1 – IFC-CNR, Pisa			
Risorse	ANNO 1	ANNO 2	Totale in €
<i>Personale</i>	58.000	58.000	116.000
<i>Beni e servizi</i> (ivi inclusi i costi per l'analisi statistica, l'organizzazione di convegni e workshop, il materiale di consumo)	45.000	45.000	90.000
<i>Missioni</i>	3.000	3.000	6.000
<i>Spese generali</i>	0	0	0

Unità Operativa 2 - Rete Trapiantologica “Adonhers” Italiana			
Risorse	ANNO 1	ANNO 2	Totale in €
<i>Personale</i>	20.000	20.000	40.000
<i>Beni e servizi</i>	0	0	0
<i>Missioni</i>	0	0	0
<i>Spese generali</i>	0	0	0

Unità Operativa 3 - Rete Italiana Eco-stress			
Risorse	ANNO 1	ANNO 2	Totale in €
<i>Personale</i>	47.000	47.000	94.000
<i>Beni e servizi</i>	0	0	0
<i>Missioni</i>	2.000	2.000	4.000
<i>Spese generali</i>	0	0	0

PIANO FINANZIARIO GENERALE

Risorse	ANNO 1	ANNO 2	Totale in €
<i>Personale</i>	125.000	125.000	250.000
<i>Beni e servizi</i>	45.000	45.000	90.000
<i>Missioni</i>	5.000	5.000	10.000
<i>Spese generali</i>	0	0	0
Totale	175.000	175.000	350.000