

Lineeguida per il trattamento ormonale delle donne durante e dopo la menopausa

Position Statement del Comitato Esecutivo della Società Internazionale della Menopausa

Rivisto il 15 Ottobre 2004

F. Naftolin, H. P. G. Schneider and D. W. Sturdee for The Writing Group del Comitato Esecutivo della IMS, con la collaborazione degli altri membri del Comitato Esecutivo: M. Birkhäuser, M. P. Brincat, M. Gambacciani, A. R. Genazzani (Ex officio), K. K. Limpaphayom, S. O'Neill, S. Palacios, A. Pines, N. Siseles, D. Tan, and H. G. Burger (Ex officio)

I più recenti dati sulla terapia sostitutiva estrogenica ed estroprogestinica, e sul rischio di malattia cardiovascolare, carcinoma della mammella ed invecchiamento cerebrale ad essa correlabile, hanno generato notevole confusione e preoccupazione tra le donne, gli operatori sanitari ed i mezzi di informazione. La posizione assunta dall'Agenzia Americana *Food and Drug Administration (FDA)* e da altre Agenzie come la *European Medicine Evaluation Agency (EMA)*, in risposta alla pubblicazione dei dati del Women's Health Initiative (WHI)¹⁻³ e del Million Women Study (MWS)⁴, ha contribuito a suscitare ulteriori apprensioni. Il Comitato Esecutivo della International Menopause Society (IMS), prendendo in considerazione il Position Statement presentato al IV° Workshop della IMS nel Dicembre 2003 e riesaminando tutte le informazioni disponibili, derivanti da studi osservazionali, studi controllati e randomizzati (RCTs) e dalla ricerca di base preclinica, tiene a precisare quanto segue:

- La somministrazione di ormoni a donne sintomatiche, in condizione di carenza ormonale, come i soggetti inclusi negli studi osservazionali, è definibile come *terapia ormonale sostitutiva (hormone replacement therapy: HRT)*. La somministrazione di ormoni a donne asintomatiche, come i soggetti inclusi nei recenti RCTs, è definibile come *terapia ormonale (hormone therapy : HT)*^{5,6}. In generale, la somministrazione di ormoni a donne in menopausa è definibile come *trattamento ormonale della menopausa (menopausal hormone treatment: MHT)*.
- Lo studio WHI è il più recente tra diversi RCTs intrapresi per testare, come obiettivo primario, gli effetti cardioprotettivi della HRT suggeriti dagli studi osservazionali precedenti. Altri studi similari includono il trial Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS), e l'Estrogen Replacement and Atherosclerosis Study (ERAS), utilizzando il medesimo schema di trattamento ormonale del WHI, di cui condividono la comune premessa che uno studio disegnato su donne che iniziano la HT lontano dalla transizione menopausale possa adeguatamente rispondere a questo scopo. (prevenzione cardiovascolare con HRT nelle donne in perimenopausa). Questa precisazione è tesa a rimarcare come i risultati di tali RCTs, condotti sulla HT, possano anche essere estesi all' HRT. Per il potenziale rischio di carcinoma della mammella indotto dalla HRT, è stato incluso nelle nostre considerazioni anche il recente studio prospettico di coorte, il MWS⁴. Sono state suggerite, infine, delle linee guida sulla pratica clinica della HRT, per donne al momento e dopo la transizione menopausale.
- IL trial WHI è un RCT disegnato per valutare gli effetti della HT in donne tra i 50 ed i 79 anni. Pochi, tra i soggetti reclutati per lo studio, erano negli anni critici dopo la menopausa. I risultati completi del trial non saranno ancora disponibili per diverso tempo. Alla fine del 5° anno di trattamento, il Comitato Indipendente per il Monitoraggio sulla Sicurezza del Farmaco (Drug Safety Monitoring Board, DSMB) ha interrotto lo studio per il braccio di trattamento estroprogestinico, a causa di un apparente aumento del rischio di carcinoma della mammella e un apparente effetto negativo su un indice di rischio globale (global index). I fattori inclusi in tale indice, oltre al carcinoma della mammella, sono stati la malattia coronarica, l'ictus e l'embolia polmonare. *Un'analisi successiva del WHI ha evidenziato che l'aumento del carcinoma della mammella, dopo 5 anni di HT, non è risultato significativo, e che l'apparente aumento del rischio cardiovascolare, del carcinoma della mammella e degli eventi tromboembolici al quinto anno è avvenuto per una inattesa, inspiegabile e, probabilmente, contingente riduzione del numero degli eventi/diagnosi nel gruppo trattato con placebo, piuttosto che per un reale aumento degli eventi/diagnosi nel gruppo trattato con HT*^{1,7}. In ogni caso, le piccole

differenze nel numero assoluto degli eventi, occorsi tra i due gruppi durante lo studio, rende le conclusioni sul possibile valore della HT altamente incerte, riducendo il valore, o addirittura invalidando, le conclusioni tratte dalla prima, iniziale pubblicazione del WHI, da cui poi sono derivate così tante e rilevanti implicazioni cliniche.

- La parte dello studio che includeva donne isterectomizzate, trattate con soli estrogeni, è stata bloccata dopo 7 anni da parte del National Institutes of Health (NIH), e non dal DSMB. La decisione è stata presa in base alla osservazione di una mancata cardioprotezione e di una maggiore incidenza di ictus, come nel gruppo trattato con estroprogestinici. Tuttavia, al contrario delle donne trattate con estroprogestinici, le donne trattate con soli estrogeni hanno fatto registrare una riduzione del 23% dell'incidenza di carcinoma invasivo della mammella rispetto al gruppo placebo ($p < 0.06$)⁶.
- La generalizzazione dei risultati dei RCTs suddetti, come il WHI (sia del braccio con estroprogestinici che del braccio con soli estrogeni), l'HERS⁹ e l'ERAS¹⁰, è stata accuratamente riesaminata. *La pubblicazione del WHI indica che, in base al disegno sperimentale, le donne sintomatiche sono limitate a circa il 10% della popolazione studiata*¹¹. *Gli studi HERS e ERAS hanno escluso nel loro disegno le donne più giovani. L'età media negli studi WHI, HERS ed ERAS è risultata, rispettivamente, 63, 67 e 65 anni*^{1,8-10}. *I risultati in queste popolazioni non possono, e non dovrebbero, essere generalizzati ed estesi a donne diverse da quelle studiate (cioè donne più giovani, nell'immediato periodo postmenopausale). Le donne nel gruppo trattato con estroprogestinici avevano un'età media di 63.3 anni, ed erano in menopausa da 12-13 anni. Le donne nel gruppo trattato con soli estrogeni avevano mediamente la stessa età ma il tempo passato dall'isterectomia (\pm l'ovariectomia) non è conosciuto. Questi soggetti avevano un certo aumento di rischio di malattia coronarica e fattori predisponenti sin dall'inizio all'insorgenza di eventi cardiovascolari, probabilmente in relazione al periodo di maggiore esposizione ad ipoestrogenismo. Poche (~10%) di queste donne erano nel critico periodo dei primi anni dopo la menopausa*¹².
- Il MWS è uno studio osservazionale eseguito su donne inglesi, volontarie, partecipanti ad un programma di screening per il carcinoma della mammella. Questo studio riporta che tutti i tipi di HT determinano un aumento del rischio di carcinoma della mammella *a partire dal primo anno di uso*. Inoltre, il rischio sembra scomparire tra il 1°-5° anno dopo l'interruzione della HT. La comparsa di un aumento del rischio nel primo anno d'uso, sembra suggerire fortemente che l'eccesso dei tumori della mammella sia un bias osservazionale e non indotto dagli ormoni^{4,7,13}.
- In considerazione delle apparenti differenze tra i risultati degli studi osservazionali che hanno ispirato i RCTs e i risultati 'negativi' dei recenti RCTs, il Comitato Esecutivo dell'IMS ha identificato delle differenze cruciali nelle popolazioni considerate nei due diversi tipi di studio, differenze che tendono ad essere neglette nella discussione dei risultati. *Negli studi osservazionali, gli ormoni sono stati prescritti a donne durante la transizione menopausale, la maggior parte delle quali era sintomatica, e mediamente intorno ai 55 anni di età o più giovani, al momento dell'inizio della terapia. Al contrario nei tre RCT sopracitati, la HT è stata iniziata oltre i 55 anni in oltre l'89% dei soggetti*^{8,11,12}. Complessivamente, le donne esaminate negli studi osservazionali erano per lo più soggetti durante la transizione menopausale che richiedevano un trattamento per una sintomatologia soggettiva da calo ormonale; al contrario, le donne reclutate nei RCT, in base al disegno degli studi, erano soggetti lontani dall'ultima mestruazione e quindi dalla fase sintomatica, suggerendo un alterazione dello stato fisiologico che potrebbe in parte spiegare la discrepanza dei risultati. Questa considerazione sembra supportata da una recente revisione di due RCTs sugli effetti della HRT verso il placebo sulla sintomatologia menopausale in donne più giovani: questa non ha evidenziato alcun incremento della patologia cardiovascolare nelle donne trattate con HRT rispetto al placebo¹⁴. Del resto, i risultati del WHI dimostrano che il rischio di tromboembolismo venoso è età-dipendente¹⁵.
- In conclusione, l'età e le condizioni dei soggetti non permettono di definire il *WHI uno studio di prevenzione primaria per le malattie cardiovascolari*. Piuttosto, il WHI è un RCT sugli effetti di una HT eseguita con un particolare regime di trattamento estroprogestinico combinato (diverso dai ciclici) o solo estrogenico, in donne anziane, molte delle quali potrebbero aver già avuto una patologia vascolare o cardiovascolare subclinica, al momento dell'immissione nello studio^{11,16}. Questa è una differenza basilare da non sottovalutare nel confronto tra gli studi osservazionali, che hanno dimostrato un effetto cardioprotettivo della HRT, e i RCTs, che non hanno mostrato alcuna cardioprotezione della HT.

- L'analisi della potenza statistica del WHI nel braccio estroprogestinico, ha dimostrato che lo studio è almeno 10 volte sottodimensionato per poter evidenziare un effetto cardioprotettivo precoce simile a quello riportato dallo studio osservazionale Nurses' Health Study^{12,17}. Non è quindi possibile che il WHI potesse comunque rivelare una differenza statisticamente significativa tra il trattamento ormonale ed il placebo nelle donne che hanno iniziato il trattamento durante la transizione menopausale¹². Tuttavia, l'analisi delle donne che hanno iniziato il trattamento estrogenico tra i 50 ed i 59 anni suggerisce un effetto diverso, con 3 casi in meno di malattia coronaria e solo un caso in più di trombosi venosa e un aumento di 0.1 casi di ictus per 10,000 donne⁸. La correlazione tra età e tromboembolia venosa è stata documentata dall'analisi dei dati del WHI¹⁵.
- Come regola generalmente accettata per l'applicazione dei risultati dei RCTs, i risultati del WHI non possono essere generalizzati a popolazioni diverse da quella inclusa nello studio. Questa limitazione deve estendersi anche ai risultati degli studi osservazionali, condotti nelle donne durante la transizione menopausale, che erano sintomatiche al momento di iniziare la HRT. *Quindi, al momento, gli unici studi idonei a valutare l'effetto cardioprotettivo della MHT nelle donne in perimenopausa sono gli studi epidemiologici ed osservazionali, che sembrano del resto confermare i risultati degli studi animali e di laboratorio, indicando la possibilità di un effetto cardioprotettivo degli estrogeni se iniziati a breve dall'ultima mestruazione.*

La possibilità che la MHT attualmente utilizzata possa causare un incremento del carcinoma della mammella non è chiarita dal WHI o dal MWS e, pertanto, rimane un problema ancora da risolvere^{1-3,6}.

In conclusione, i RCTs sulla HT non possono indicare se i trattamenti ormonali attualmente disponibili ed iniziati durante la perimenopausa (come accade per la HRT nella maggioranza dei casi) siano efficaci nella prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari e di altre conseguenze a lungo termine della carenza estrogenica.

Sulla base di queste considerazioni, il Comitato Esecutivo della IMS propone le seguenti linee guida per affrontare questi argomenti nelle donne in età climaterica.

I. I RCTs disponibili sulla HT non hanno il potere statistico per testare i risultati della MHT iniziata durante la transizione menopausale. In assenza di informazioni nuove e di rilievo, in merito alla **HRT iniziata durante la transizione menopausale** (nonostante i dati positivi ottenuti nelle donne più giovani del braccio con soli estrogeni del WHI), il Comitato Esecutivo dell'IMS raccomanda la **continuazione dell'attuale pratica clinica, compreso l'uso della terapia estro-progestinica, o solo estrogenica nelle donne isterectomizzate, per la cura della sintomatologia vasomotoria e urogenitale, per la prevenzione della perdita ossea e delle fratture ad essa correlate, dell'atrofia del tessuto connettivo e degli epitelii**. I possibili benefici nella prevenzione delle malattie cardiovascolari e sugli effetti neuroprotettivi sono probabili ma necessitano di ulteriori conferme.

II. *Non ci sono ragioni per imporre limitazioni temporali alla durata del trattamento, con la cessazione arbitraria della HRT in donne che hanno iniziato il trattamento sostitutivo durante la transizione menopausale e sono asintomatiche durante la somministrazione ormonale. Considerando l'aumento degli eventi cardiovascolari dopo la menopausa precoce^{18,19} e la scomparsa della protezione cardiovascolare dopo la cessazione della MHT¹⁷, questa sospensione potrebbe risultare dannosa. I dati conflittuali del WHI sull'incidenza del carcinoma della mammella non chiariscono questo problema critico.*

III. Ogni paziente deve essere adeguatamente informata sui rischi e benefici connessi con l'**HRT, tanto da poter prendere decisioni appropriate e consapevoli in merito alla necessità di continuare o interrompere il trattamento**. Questa discussione deve essere tenuta annualmente con la paziente, rivedendo l'analisi individuale del rapporto rischio-beneficio, nel contesto dei protocolli mammografici e di altri protocolli di screening.

IV. Il rischio delle complicazioni della **MHT rimane un importante argomento clinico; non ci sono linee guida pertinenti, fatta eccezione per il dato documentato che la MHT, sia estroprogestinica che estrogenica, si associ ad un piccolo aumento assoluto di trombosi venosa profonda, con conseguente aumento di ictus e embolia polmonare. Il WHI continua il trend degli effetti contrastanti sul carcinoma della mammella (un piccolo aumento nel braccio trattato con estroprogestinici e un decremento nel**

braccio con soli estrogeni) e la riduzione del rischio di carcinoma del colon-retto e delle fratture, incluse le fratture di femore^{1,3,8}. Questi argomenti rimangono oggetto di dialogo tra ciascuna paziente e il suo Medico. Nessuna di queste considerazioni generali deve precludere un regolare accertamento diagnostico su organi e sistemi coinvolti, indipendentemente dalla decisione se cominciare o continuare la MHT. Tuttavia, i tumori, le malattie metaboliche, le malattie vascolari e l'invecchiamento cerebrale, non sono preoccupazioni solo delle donne in MHT, ma devono essere una preoccupazione di tutte le donne dopo la fine del periodo riproduttivo.

V. L'uso di ormoni o di loro surrogati come parte dell'assistenza alla popolazione che invecchia, avrà un'importanza sempre maggiore in entrambi i sessi. Sono qui sotto suggeriti alcuni principi fondamentali per cercare di aumentare la durata e la qualità della vita:

(a) *La prevenzione, e non il trattamento, deve diventare l'obiettivo da perseguire. L'uso degli ormoni, o dei loro sostituti, dovrebbe essere parte di una più generale strategia che include modificazioni dello stile di vita e altre misure preventive, con particolare attenzione alla cessazione del fumo di sigaretta e dell'abuso di alcool²⁰.*

(b) *Non ci sono evidenze che la HT sia di aiuto per la patologia cardiaca o la demenza già in atto, ma l'inizio della HRT durante la transizione menopausale sembra aver effetti protettivi contro le complicazioni del climaterio come le fratture, e possibilmente la malattia coronarica e l'invecchiamento cerebrale²¹⁻²³. Questa conclusione rimane basata su studi osservazionali¹⁴ e ricerche precliniche²⁴ poiché nessun RCT ha studiato in maniera adeguata donne che avessero iniziato il trattamento durante la transizione menopausale. In particolare, una parte dello studio WHI sulla demenza senile non può essere considerato valido per questa decisione, a ragione del tardivo inizio della HT. Inoltre, la mancanza di modificazioni nella incidenza delle disfunzioni cognitive minori e l'importante rischio tromboembolico suggerisce che i soggetti inclusi abbiano sviluppato una demenza vascolare piuttosto che la malattia di Alzheimer^{15,25}.*

(c) *Dosi appropriate ed efficaci dovrebbero essere stabilite per ciascun organo/ sistema da essere trattato. La dose e il regime di HRT deve essere individualizzata. Le donne in menopausa più anziane generalmente necessitano di dosaggi minori delle donne più giovani.*

(d) *Gli effetti della HRT correlati alla via di somministrazione rimangono una questione aperta. L'eliminazione del primo passaggio epatico, tipico della terapia orale, può essere vantaggiosa soprattutto in coloro che sono a maggior rischio di trombosi venosa. Studi a più lungo termine sono necessari per valutare i risultati clinici delle vie di somministrazione non orale.*

(e) **I diversi tipi e regimi di HRT** non hanno necessariamente gli stessi effetti tissutali e metabolici, e non dovrebbero essere messi insieme come effetti univoci di una classe di farmaci. Idealmente, dati di buona qualità dovrebbero essere ottenuti per ogni preparazione, ma poiché questo non è possibile, non avere questi dati non deve portare ad estrapolare automaticamente informazioni su altri prodotti.

(f) *Progesterone/progestinici sono necessari solo per la protezione dell'endometrio. Questo beneficio deve essere bilanciato con altri effetti metabolici e su altri tessuti. Il rilascio diretto a livello endometriale potrebbe avere alcuni vantaggi. Il ruolo del progesterone e dei progestinici e delle diverse vie di somministrazione rimane soggetto di studio.*

(g) La combinazione di ormoni con altri regimi terapeutici può essere di beneficio.

(h) *I risultati degli studi di popolazione non possono essere direttamente generalizzati ai singoli pazienti. Tuttavia, questi risultati possono essere utili per guidare le decisioni cliniche, privilegiando nel counseling l'utilizzo del rischio assoluto rispetto al rischio relativo.*

Un gran numero di rilevanti ricerche sperimentali ha grande importanza. La ricerca clinica, gli studi osservazionali e i RCTs, dovrebbero essere incoraggiati per migliorare la pratica clinica. La qualità del disegno sperimentale è un fattore fondamentale per la valutazione e l'applicabilità anche del più grande RCT¹³. A questo proposito il Comitato Esecutivo dell'IMS suggerisce che i database del braccio estroprogestinico del WHI e del MWS siano resi disponibili per una revisione indipendente.

La IMS, in particolare, suggerisce l'espansione della ricerca sugli effetti degli ormoni sui sistemi vascolare, muscoloscheletrico e nervoso, come il ruolo degli ormoni e delle sostanze ormono-simili nella carcinogenesi e nella prevenzione del rischio oncologico. Si sta verificando un notevole incremento della popolazione in età postriproduttiva. Oltre alla prevenzione attuata mediante modificazioni dello stile di vita e delle abitudini alimentari, la HRT rimane un principio fondamentale per la prevenzione ed il mantenimento della qualità di vita; quindi, deve essere oggetto di continui studi scientifici.

13 Febbraio 2004, rivisto Ottobre 15, 2004

Il Position Statement dell'IMS originale è stato pubblicato su *Climacteric* 2004;7:8–11. Il Position Statement rivisto è pubblicato su *Climacteric* 2004;7:333–7

References

1. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, *et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2002;288:321–33
2. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, *et al.* Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523–34
3. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, *et al.* Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. The Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Am Med Assoc* 2003;289:3243–53
4. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419–27
5. Sturdee DW, MacLennan A. HT or HRT, that is the question? *Climacteric* 2003;6:1
6. Gambacciani M, Genazzani AR. The missing R. *Gynecol Endocrinol* 2003;17:91–4
7. Kuhl H. Is the elevated breast cancer risk observed in the WHI study an artifact? *Climacteric* 2004;7:319–22
8. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2004;291:1701–12
9. Hulley S, Grady D, Bush T, *et al.* Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary disease in postmenopausal women. *J Am Med Assoc* 1998;280:605–13
10. Herrington DM, Reboussin DR, Brosnihan KB, *et al.* Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:522–9
11. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, *et al.* Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 2003;348:1839–54
12. Naftolin F, Taylor HS, Karas R. Early initiation of hormone therapy and clinical cardioprotection: the Women's Health Initiative (WHI) could not have detected cardioprotective effects of starting hormone therapy during the menopausal transition. *Fertil Steril* 2004;81:1498–1501
13. Shapiro S. Effects of HRT on the risks of breast cancer and cardiovascular disease: the validity of the epidemiological evidence. In Schneider HPG, Naftolin F, eds. *Climacteric Medicine – Where Do We Go?* Proceedings of the 4th Workshop of the International Menopause Society. London, New York: Parthenon Publishing, 2004:166–74
14. Lobo RA. Evaluation of cardiovascular event rates with hormone therapy in healthy, early postmenopausal women: results from two large clinical trials. *Arch Intern Med* 2004;64:482–4
15. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, *et al.* Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *J Am Med Assoc* 2004;292:1573–80
16. Karas RH, Clarkson TB. Considerations in interpreting the cardiovascular effects of hormone replacement therapy observed in the WHI: timing is everything. *Menopausal Med* 2003;10:8–12
17. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;133:933–41
18. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, *et al.* Postmenopausal hormone treatment and mortality. *N Engl J Med* 1997;336:1769–75
19. Joakimsen O, Bønaa KH, Stensland-Bugge E, Jacobsen BK. Population-based study of age at menopause and ultrasound assessed carotid atherosclerosis. *J Clin Epidemiol* 2000;53:525–30

20. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, *et al.* Trends in the incidence of coronary heart disease and changes in diet and lifestyle in women. *N Engl J Med* 2000;343:530–7
21. Mack WJ, Hameed AB, Xiang M, *et al.* Does elevated body mass modify the influence of postmenopausal estrogen replacement on atherosclerosis progression: results from the estrogen in the prevention of atherosclerosis trial. *Atherosclerosis* 2003;168:91–8
22. Tang MX, Jacobs D, Stern Y, *et al.* Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996;348:429–32
23. Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, *et al.* Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study. *J Am Med Assoc* 2002;88:2123–9
24. Adams MR, Kaplan JR, Manuck SB, *et al.* Inhibition of coronary atherosclerosis by 17 β -estradiol in ovariectomized monkeys: lack of an effect of added progesterone. *Arteriosclerosis* 1990;10:1051–7
25. Shumakers SA, Legault C, Kuller L, *et al.* Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *J Am Med Assoc* 2004;291:2947–58

Note: ulteriori dettagliate informazioni e linee guida possono essere trovate nel:
The Health Plan for the Adult Woman: Management Handbook, di prossima
pubblicazione da parte della IMS, Parthenon Publishing, UK.

Per ulteriori informazioni contattare:
IMS Executive Director: Mrs Jean Wright
PO Box 687, Wray, Lancaster LA2 8WY, UK
Tel: +44 15242 21190 Fax: +44 15242 22596
e-mail: jwright.ims@btopenworld.com