



**Raccomandazioni
della linea guida sulla
diagnosi e sul trattamento
del disturbo dello spettro autistico
in bambini e adolescenti**

Ottobre 2023

**Raccomandazioni
della linea guida sulla
diagnosi e sul trattamento
del disturbo dello spettro autistico
in bambini e adolescenti**

In memoria di Alessandro Zuddas, uomo speciale, professore universitario e neuropsichiatra infantile competente, rigoroso e appassionato, che ha dedicato la sua intera vita alla clinica e alla ricerca, a livello internazionale, sui disturbi del neurosviluppo e sulla psicofarmacologia. Ci ha lasciati prematuramente ma il suo importante contributo nella valutazione e discussione delle evidenze e nella formulazione delle raccomandazioni è contenuto nel presente documento a lui dedicato dal Comitato Tecnico Scientifico e dal Panel.

Le raccomandazioni contenute in questa Linea Guida rappresentano il punto di vista del Panel di esperti sulla diagnosi e il trattamento del disturbo dello spettro autistico in bambini e adolescenti, espresso dopo un'attenta lettura e interpretazione critica delle evidenze disponibili.

Le raccomandazioni sono dirette a tutti i professionisti sanitari e socio-sanitari coinvolti nei processi di diagnosi e di presa in carico delle persone nello spettro autistico. Nell'esercizio della pratica clinica, i professionisti dovrebbero attenersi alle raccomandazioni tenendo conto anche dei bisogni, delle preferenze e valori individuali delle persone con disturbo dello spettro autistico, laddove possibile. Le suddette raccomandazioni non sostituiscono il giudizio dei professionisti nella decisione riguardo agli interventi diagnostici e terapeutici più appropriati, rispetto alle peculiarità del caso clinico e al setting organizzativo-assistenziale.

Decisori politici, amministratori e dirigenti sanitari hanno la responsabilità di valorizzare le risorse e rimuovere gli ostacoli (di natura strutturale, tecnologica, organizzativa e professionale) all'implementazione delle raccomandazioni di questa linea guida, nel contesto delle priorità strategiche del Servizio Sanitario Nazionale e dei Servizi Sanitari Regionali e nel rispetto dei principi di uguaglianza ed equità di accesso delle persone nello spettro autistico alle prestazioni sanitarie.

Nulla di quanto contenuto in questa linea guida deve essere interpretato e applicato in modo da risultare incompatibile con il rispetto di tali doveri.

INDICE

<i>Lista degli acronimi</i>	<i>x</i>
INTRODUZIONE E METODOLOGIA	1
Premessa	1
Gruppo di lavoro della Linea Guida	4
Comitato tecnico scientifico	4
Panel di esperti	4
Developer della Linea Guida.....	6
Gruppo di revisione sistematica.....	6
Segreteria scientifica.....	7
Team di Quality Assurance.....	7
Segreteria Organizzativa.....	7
Revisori esterni indipendenti	8
Collaboratori ISS.....	9
Policy per la gestione del conflitto di interesse.....	9
Metodologia	11
Identificazione dei quesiti clinici	11
Lista finale dei quesiti	12
Identificazione e prioritizzazione degli esiti.....	13
Revisione sistematica della letteratura	14
Dalla sintesi delle prove alla formulazione delle raccomandazioni	17
Interpretazione della forza della raccomandazione.....	18
Indicazioni di buona pratica clinica o Good Practice Statement.....	20
Coinvolgimento degli <i>Stakeholder</i>	20
Revisione esterna delle versioni preliminari delle raccomandazioni	22
Bibliografia	23
RACCOMANDAZIONI	26
<i>Lista delle raccomandazioni</i>	<i>27</i>
INTERVENTI DIAGNOSTICI	40
Premessa	41
Strumenti strutturati di supporto alla diagnosi diretti al genitore	44
Autism Diagnostic Interview-Revised.....	46
Sintesi delle prove	46
Raccomandazione	48
Giustificazione.....	48
Considerazioni relative ai sottogruppi.....	48
Considerazioni per l'implementazione	49
Monitoraggio e valutazione	49

Priorità della ricerca	49
Diagnostic Interview for Social and Communication Disorder	50
Sintesi delle prove	50
Raccomandazione	52
Giustificazione	52
Considerazioni relative ai sottogruppi	52
Considerazioni per l'implementazione	52
Monitoraggio e valutazione	52
Priorità per la ricerca	52
Checklist For Autism Spectrum Disorder	53
Sintesi delle prove	53
Raccomandazione	54
Giustificazione	54
Considerazioni relative ai sottogruppi	54
Considerazioni per l'implementazione	54
Monitoraggio e valutazione	54
Priorità per la ricerca	54
Autism Spectrum Rating Scales	55
Sintesi delle prove	55
Raccomandazione	56
Giustificazione	56
Considerazioni relative ai sottogruppi	56
Considerazioni per l'implementazione	56
Monitoraggio e valutazione	56
Priorità per la ricerca	56
Strumenti strutturati di supporto alla diagnosi diretti al bambino/adolescente.....	57
Autism Diagnostic Observation Schedule	59
Sintesi delle prove	59
Raccomandazione	62
Giustificazione	62
Considerazioni relative ai sottogruppi	62
Considerazioni per l'implementazione	63
Monitoraggio e valutazione	63
Priorità per la ricerca	63
Autism Diagnostic Observation Schedule- Second Edition	64
Sintesi delle prove	64
Raccomandazione	66
Giustificazione	66
Considerazioni relative ai sottogruppi	66
Considerazioni per l'implementazione	66
Monitoraggio e valutazione	67
Priorità per la ricerca	67
Childhood Autism Rating Scale	68
Sintesi delle prove	68
Raccomandazione	69
Giustificazione	69
Considerazioni relative ai sottogruppi	69
Considerazioni per l'implementazione	69
Monitoraggio e valutazione	70

Priorità per la ricerca	70
Gilliam Autism Rating Scale	71
Sintesi delle prove	71
Raccomandazione	71
Bibliografia	72
<i>INTERVENTI TERAPEUTICI E ABILITATIVI/RIABILITATIVI</i>	<i>76</i>
Premessa	77
Interventi comprensivi comportamentali individuali basati sui principi dell' <i>Applied Behavioral Analysis</i>	82
Sintesi delle prove	83
Raccomandazione	88
Giustificazione	88
Considerazioni relative ai sottogruppi	88
Considerazioni per l'implementazione	88
Monitoraggio e valutazione	89
Priorità della ricerca	89
Interventi individuali focalizzati su comportamenti specifici basati sui principi dell' <i>Applied Behavioral Analysis</i>	90
Sintesi delle prove	91
Raccomandazione	97
Giustificazione	97
Considerazioni relative ai sottogruppi	97
Considerazioni per l'implementazione	97
Monitoraggio e valutazione	98
Priorità per la ricerca	98
Interventi naturalistici evolutivi comportamentali comprensivi individuali	99
Sintesi delle prove	99
Raccomandazione	109
Giustificazione	109
Considerazioni relative ai sottogruppi	109
Considerazioni per l'implementazione	110
Monitoraggio e valutazione	111
Priorità della ricerca	111
Interventi naturalistici evolutivi comportamentali focalizzati individuali	112
Sintesi delle prove	113
Raccomandazione	117
Giustificazione	117
Considerazioni relative ai sottogruppi	117
Considerazioni per l'implementazione	117
Monitoraggio e valutazione	118
Priorità della ricerca	118
Interventi educativi comprensivi individuali	119
Sintesi delle prove	120
Raccomandazione	128
Giustificazione	128

Considerazioni relative ai sottogruppi.....	128
Considerazioni per l'implementazione.....	128
Monitoraggio e valutazione.....	129
Priorità della ricerca.....	129
Interventi evolutivi comprensivi individuali.....	130
Sintesi delle prove.....	131
Raccomandazione.....	138
Giustificazione.....	138
Considerazioni sui sottogruppi.....	138
Considerazione per l'implementazione.....	138
Monitoraggio e valutazione.....	138
Priorità della ricerca.....	139
Interventi cognitivo-comportamentali.....	140
Sintesi delle prove.....	140
Raccomandazione.....	144
Giustificazione.....	144
Considerazioni relative ai sottogruppi.....	144
Considerazioni per l'implementazione.....	144
Monitoraggio e valutazione.....	144
Priorità della ricerca.....	145
Interventi per i genitori.....	146
Interventi informativi e psicoeducativi.....	147
Sintesi delle prove.....	147
Indicazioni di buona pratica clinica.....	150
Raccomandazione.....	151
Giustificazione.....	151
Considerazioni relative ai sottogruppi.....	151
Considerazioni per l'implementazione.....	151
Monitoraggio e valutazione.....	151
Priorità della ricerca.....	151
Interventi di supporto e di sostegno.....	152
Sintesi delle prove.....	152
Raccomandazione.....	156
Giustificazione.....	156
Considerazioni relative ai sottogruppi.....	156
Considerazioni per l'implementazione.....	156
Monitoraggio e valutazione.....	156
Priorità della ricerca.....	156
Interventi di training.....	157
Sintesi delle prove.....	157
Raccomandazione.....	163
Giustificazione.....	163
Considerazioni relative ai sottogruppi.....	163
Considerazioni per l'implementazione.....	163
Monitoraggio e valutazione.....	163
Priorità della ricerca.....	163
Interventi per la comunicazione e l'interazione sociale.....	164

Comunicazione aumentativa alternativa - Picture Exchange Communication System..	167
Sintesi delle prove	167
Raccomandazione	169
Giustificazione.....	169
Considerazioni relative ai sottogruppi.....	169
Considerazioni per l'implementazione	169
Monitoraggio e valutazione	169
Priorità della ricerca	170
Comunicazione aumentativa alternativa - Communication Interventions Involving Speech-Generating Devices.....	171
Sintesi delle prove	171
Raccomandazione.....	174
Giustificazione.....	174
Considerazioni relative ai sottogruppi.....	174
Considerazioni per l'implementazione	174
Monitoraggio e valutazione	174
Priorità della ricerca	174
Social Skills Groups	175
Sintesi delle prove	175
Raccomandazione.....	182
Giustificazione.....	182
Considerazioni relative ai sottogruppi.....	182
Considerazioni per l'implementazione	182
Monitoraggio e valutazione	182
Priorità della ricerca	182
Theory of Mind	183
Sintesi delle prove	183
Raccomandazione	185
Giustificazione.....	185
Considerazioni relative ai sottogruppi.....	185
Considerazioni per l'implementazione	185
Monitoraggio e valutazione	185
Priorità della ricerca	185
Theory of mind attraverso dispositivi informatici	186
Sintesi delle prove	186
Raccomandazione	189
Giustificazione.....	189
Considerazioni relative ai sottogruppi.....	189
Considerazioni per l'implementazione	189
Monitoraggio e valutazione	189
Priorità della ricerca	189
TABELLA RIASSUNTIVA.....	190
Bibliografia	193
<i>INTERVENTI TERAPEUTICI FARMACOLOGICI</i>	<i>208</i>
D2 bloccanti.....	209
Premessa	209
Sintesi delle prove	212

Raccomandazione	217
Giustificazione.....	217
Considerazioni relative ai sottogruppi.....	218
Considerazioni per l'implementazione	219
Monitoraggio e valutazione	220
Priorità della ricerca	220
Inibitori del <i>reuptake</i> della serotonina e della noradrenalina	221
Sintesi delle prove	221
Raccomandazione	226
Giustificazione.....	226
Considerazioni relative ai sottogruppi.....	226
Considerazioni per l'implementazione	226
Monitoraggio e valutazione	227
Priorità della ricerca	227
Psicostimolanti e/o atomoxetina.....	228
Sintesi delle prove	228
Raccomandazione	235
Giustificazione.....	235
Considerazioni relative ai sottogruppi.....	235
Considerazioni per l'implementazione	236
Monitoraggio e valutazione	236
Priorità della ricerca	237
Stabilizzanti dell'umore	238
Sintesi delle prove	239
Raccomandazione	243
Giustificazione.....	243
Considerazioni relative ai sottogruppi.....	243
Considerazioni per l'implementazione	243
Monitoraggio e valutazione	244
Priorità della ricerca	245
Linee Guida di buona qualità.....	246
Bibliografia	247

LISTA DEGLI ACRONIMI

AAC	Comunicazione aumentativa alternativa
ADHD	Disturbo da deficit di attenzione e iperattività
ADI-R	Autism Diagnostic Interview-Revised
ADOS	Autism Diagnostic Observation Schedule
AIFA	Associazione Italiana del Farmaco
ASD	Autism Spectrum Disorder (Disturbo dello spettro autistico)
CARS	Childhood Autism Rating Scale
CBCL	Childhood Behavior Checklist
CBT	Cognitive Behavior Therapy
CENTRAL	The Cochrane Central Register of Controlled Trials
CGI	Clinical Global Impressions
CGI-I	Clinical Global Impressions Improvement
CGI-S	Clinical Global Impressions Severity
CNEC	Centro Nazionale Eccellenza Clinica, Qualità e Sicurezza delle Cure
CoI	Conflict of Interest (conflitto di interesse)
CTS	Comitato tecnico scientifico
DS	Deviazione Standard
DIR	Developmental, Individual-Difference, Relationship based Floortime
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EIBI	Early Intensive Behavioral Intervention
ERT	Evidence Review Team (gruppo di revisione sistematica)
ESDM	Early Start Denver Model
EtD	Evidence to Decision Framework
GARS	Gilliam Autism Rating Scale
GPS	Good Practice Statement (Indicazioni di buona pratica clinica)
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IC	Intervallo di confidenza
ICEN	Intervento Naturalistico Evolutivo Comportamentale
IQ	Quoziente Intellettivo
ISS	Istituto Superiore di Sanità
ITT	Intention to treat
JASPER	Joint Attention Symbolic Play Engagement and Regulation
MD	Mean difference (differenza tra le medie)
OCC	Osservazione e Colloquio Clinico
PDD	Disturbo pervasivo dello sviluppo
PDD-NAS	Disturbo pervasivo dello sviluppo non altrimenti specificato

PECS	Picture Exchange Communication System
PEP	Psychoeducational Profile
PICO	Popolazione; Interventi; Confronto; Outcome
PRISMA	Preferred Reporting Items for the Systematic Reviews and Meta-Analyses
RDI	Relationship Development Intervention
RCP	Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
PRT	Pivotal Response Training
QA	Quality Assurance team (gruppo di lavoro sulla garanzia di qualità)
QRS	Questionnaire on Resources and Stress
RCT	Randomized controlled trial (studio clinico randomizzato controllato)
RIT	Reciprocal Imitation Training
RR	Rischio Relativo
SCERTS	Social Communication/Emotional Regulation/Transactional Support
SCQ	Social Communication Questionnaire
SMD	Standard Mean Difference (Differenza media standardizzata)
SNRIs	Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitor (inibitori del reuptake della serotonina e della noradrenalina)
SoF	Summary of Findings (Tabella GRADE)
SSRIs	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (inibitori del reuptake della serotonina)
TAU	Treatment as Usual
TEACCH	Treatment and Education of Autistic and Communication Handicapped Children
TDWR-SALT	Total Different Word Roots with Statistical Analysis of Language Transcripts
TSCU-SALT	Total Socially Communicative Utterances with Statistical Analysis of Language Transcripts
VABS	Vineland Adaptive Behavioral Scales
WHO	World Health Organization (Organizzazione mondiale della sanità)

Riconosciamo che la preferenza degli *Stakeholder* sulle diciture e sui termini con cui ci si riferisce alle persone nello spettro autistico è variabile tra *person-first language* (persone con autismo) e *identity-first language* (persone autistiche). Per un approfondimento sul tema si rimanda alla seguente pubblicazione: Vivanti G. Ask the editor what is the most appropriate way to talk about individuals with a diagnosis of autism? *J Autism Dev Disord.* 2020 Feb;50(2):691-693.

In questo documento possono comparire le seguenti terminologie: persone con disturbo dello spettro autistico, persone con ASD, persone con autismo, persone nello spettro autistico, persone autistiche.

INTRODUZIONE E METODOLOGIA

Premessa

I disturbi dello spettro autistico (dall'inglese *Autism Spectrum Disorders*, ASD) sono un insieme eterogeneo di disturbi del neurosviluppo caratterizzati da deficit persistente nella comunicazione sociale e nell'interazione sociale in molteplici contesti e pattern di comportamenti, interessi o attività ristretti, ripetitivi (APA, 2013). La diagnosi del disturbo è primariamente clinica, integrata da una specifica valutazione strutturata. Le caratteristiche della sintomatologia clinica possono essere estremamente eterogenee sia in termini di complessità che di severità e possono presentare un'espressione variabile nel tempo. Inoltre, le persone nello spettro autistico molto frequentemente presentano diverse comorbidità e co-occorrenze neurologiche, psichiatriche e mediche di cui è fondamentale tenere conto per l'organizzazione degli interventi (Matson & Cervantes, 2014; Muskens *et al.*, 2017; Poon & Sidhu, 2017).

Sebbene negli ultimi anni la ricerca sulle basi eziologiche abbia mostrato un significativo grado di avanzamento, ad oggi la complessità delle cause non è stata ancora chiarita. La letteratura più recente è concorde nell'indicare una base genetica e/o l'associazione di fattori ambientali di vario tipo, tra cui si riportano le infezioni contratte dalla madre in gravidanza, lo status immunologico materno-fetale, l'esposizione a farmaci o agenti tossici in gravidanza e l'età avanzata dei genitori al momento del concepimento (Lyall *et al.*, 2017; Mezzacappa *et al.*, 2017; Modabbernia *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2017; Wu *et al.*, 2017). Le prove scientifiche relative alla presenza di specifici marcatori biologici, alterazioni morfologiche e biochimiche, non sono ad oggi ancora interpretabili in modo univoco (Ecker *et al.*, 2015). L'ipotesi di una possibile associazione causale tra vaccinazioni e ASD è stata ripetutamente confutata da numerose evidenze scientifiche (Bester *et al.*, 2016; Modabbernia *et al.*, 2017; Spencer *et al.*, 2017).

Gli studi epidemiologici internazionali hanno riportato un incremento generalizzato della prevalenza di ASD (Christensen *et al.*, 2016; Elsabbagh *et al.*, 2012; King & Bearman, 2011; King & Bearman, 2009). La maggiore formazione dei medici, le modifiche dei criteri diagnostici e l'aumentata conoscenza del disturbo da parte della popolazione generale, connessa anche al contesto socioeconomico, sono fattori da tenere in considerazione nell'interpretazione di questo incremento. Attualmente, la prevalenza del disturbo è stimata essere circa 1:68 tra i bambini di otto anni negli Stati Uniti d'America (Christensen *et al.*, 2016), 1:160 in Danimarca (Hansen *et al.*, 2015) e in Svezia (Idring *et al.*, 2015), 1:86 in Gran Bretagna (Baird *et al.*, 2006). In età adulta pochi studi sono stati effettuati e segnalano una prevalenza del 1:100 in Inghilterra (Brugha *et al.*, 2011). Va ricordato che per comprendere la diversità delle stime di prevalenza sopra riportate è necessario considerare anche la variabilità geografica e le differenze metodologiche degli studi da cui tali stime originano.

Uno studio degli Stati Uniti d'America ha indagato la distribuzione dei punteggi del quoziente intellettivo (IQ) tra i bambini di otto anni con ASD. Su una popolazione di 3,897 bambini, il 33,4% ha un IQ minore di 70, il 24,1% ha un IQ tra 70 e 85, e il 42,1% ha un IQ maggiore di 85 (Maenner *et al.*, 2020).

Un'osservazione comune è che il disturbo dello spettro autistico sia più frequente nei maschi rispetto alle femmine con un rapporto variabilmente riportato tra 4:1 e 5:1 (Christensen *et al.*, 2016). Tuttavia, recenti studi epidemiologici riportano un rapporto inferiore (Loomes *et al.*, 2017) che potrebbe essere ricondotto, almeno in parte, all'aumentato numero di diagnosi nelle femmine (Jensen *et al.*, 2014).

Il 25 febbraio 2016 hanno preso il via le attività di un progetto promosso e finanziato dal Ministero della salute e affidato all'ISS, finalizzato all'istituzione dell'Osservatorio nazionale per il monitoraggio dei disturbi dello spettro autistico⁷. Il progetto aveva il duplice obiettivo di effettuare una stima di prevalenza del disturbo a livello nazionale e costituire una rete per l'individuazione precoce tra la pediatria, impegnata nei controlli sanitari nell'infanzia previsti dal Sistema Sanitario Nazionale, e le unità specialistiche di neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza per l'individuazione precoce. In particolare, la stima di prevalenza a livello nazionale è stata effettuata attraverso un protocollo di screening condiviso con il progetto europeo 'Autism Spectrum Disorders in the European Union' finanziato dalla Direzione Generale per la salute e la sicurezza alimentare. Questo studio, concluso nel 2018, ha indicato che la prevalenza del disturbo dello spettro autistico nei bambini della fascia di età 7-9 anni è circa 1,35% (dati Osservatorio Nazionale Autismo - Istituto Superiore di Sanità). Nella regione Piemonte è in vigore, a partire dal 2002, un sistema informativo che raccoglie i dati di tutte le Unità Operative di Neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza delle ASL. Sulla base di tali dati, la prevalenza di diagnosi di ASD per l'anno 2022 è di 0,8% nella popolazione target 0-17 anni [0,4% (0-3 anni), 1,4% (4-6 anni), 1,1% (7-11 anni), 0,6% (12-14 anni), 0,5% (15-17 anni)]. Nella regione Emilia-Romagna, dove è operante dal 2010 un sistema per la registrazione delle prestazioni sugli assistiti, la prevalenza totale nell'anno 2020 è del 0,66% nella popolazione target 0-17 anni [0,3% (0-2 anni), 1,3% (3-5 anni), 0,8% (6-10 anni), 0,5% (11-13 anni) e 0,4% (14-17 anni)]; nell'anno 2021 è del 0,8% nella popolazione target 0-17 anni [0,5% (0-2 anni), 1,4% (3-5 anni), 0,97% (6-10 anni), 0,55% (11-13 anni) e 0,46% (14-17 anni)].

Sia i dati longitudinali del Piemonte che quelli dell'Emilia-Romagna confermano il progressivo abbassamento dell'età di prima diagnosi. Questo dato assume una particolare rilevanza alla luce del crescente corpo di prove scientifiche, che segnalano l'importanza della diagnosi e del trattamento precoce così come la necessità di costruire una cornice di interventi basata sulle evidenze e adattata ai bisogni della persona nello spettro autistico in tutte le diverse epoche della vita. In età adulta, i dati sono ancora più scarsi ed è necessario implementarne la raccolta.

La Convenzione ONU sui diritti delle persone con disabilità (UN CRPD) del dicembre 2006 garantisce i diritti di uguaglianza e di inclusione sociale di tutti i cittadini con disabilità. Con la Legge 3 marzo 2009, n. 181, l'Italia ha ratificato la Convenzione vincolandola ad adattare le proprie leggi, regolamenti, consuetudini e pratiche per contrastare le discriminazioni e le violazioni dei diritti umani, in particolare per condizione di disabilità.

La presa in carico della persona autistica e della sua famiglia è indispensabile fin dall'avvio del percorso di valutazione e necessita di adattamenti fluidi e coordinati ai bisogni della persona nelle diverse fasi di vita (Linee di indirizzo nazionali per la promozione ed il miglioramento della qualità e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali nei Disturbi dello Spettro Autistico, <http://www.regioni.it/news/2018/05/14/conferenza-unificata-del-10-05-2018-intesa-sul-documento-recante-aggiornamento-delle-linee-di-indirizzo-per-la-promozione-ed-il>

miglioramento-della-qualita-e-dellappropriatezza-degli-interve-561197/, Legge 134 del 18 agosto 2015, Gazzetta Ufficiale, serie generale n 199).

Lo “Scope” definisce l’oggetto della Linea Guida (LG), la popolazione *target* e il contesto/i di applicazione, le aree tematiche e i quesiti clinici e descrive le prospettive economiche da adottare.

La legge nazionale n. 134/2015 “Disposizioni sulla prevenzione, cura e riabilitazione delle persone con disturbi dello spettro autistico e assistenza alle famiglie”, è intervenuta a livello normativo per indicare gli interventi necessari a garantire la tutela della salute, il miglioramento delle condizioni di vita e l’inserimento nella vita sociale e nei contesti lavorativi delle persone nello spettro autistico, valorizzandone le capacità all’interno di un coordinamento ad ampio raggio.

Nel 2016, proprio per consentire l’attuazione della Legge nazionale n.134/2015 è stato istituito presso il Ministero della Salute, ai sensi dell’art.1 comma 401 della Legge 28 dicembre 2015, n. 208 recante “Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato”, un “Fondo per la cura dei soggetti con disturbo dello spettro autistico”. Le modalità di utilizzo del fondo sono state definite nel Decreto interministeriale tra Ministero della Salute e Ministero dell’Economia e delle Finanze del 30 dicembre 2016 (Intesa sul documento recante Aggiornamento delle linee di indirizzo per la promozione e il miglioramento della qualità e dell’appropriatezza degli interventi assistenziali nei Disturbi dello Spettro Autistico <http://www.regioni.it/news/2018/05/14/conferenzaunificata-%20del-10-05-2018-intesa-sul-documento-recante-aggiornamento-delle-linee-di-indirizzoper-la-promozione-ed-il-miglioramento-della-qualita-e-dellappropriatezza-degli-interve-561197/>). Tramite l’art. 2 del decreto del 30 dicembre 2016, è stato affidato all’ISS il compito di aggiornare le LG sul trattamento del disturbo dello spettro autistico in tutte le età della vita sulla base dell’evoluzione delle conoscenze fisiopatologiche e terapeutiche derivanti dalla letteratura scientifica e dalle buone pratiche nazionali e internazionali: “L’Istituto Superiore di Sanità provvede ad aggiornare le Linee Guida sul trattamento dei disturbi dello spettro autistico in tutte le età della vita sulla base dell’evoluzione delle conoscenze fisiopatologiche e terapeutiche derivanti dalla letteratura scientifica e dalle buone pratiche nazionali e internazionali”.

L’ISS ha coordinato il processo di elaborazione della LG sulla diagnosi e trattamento di bambini e adolescenti con ASD. L’ambito di questa LG *evidence-based*, compresi la sua prospettiva, i suoi obiettivi, la popolazione *target* e il suo *target* di riferimento, è stato definito in base al mandato che è stato assegnato all’ISS. Le raccomandazioni prodotte nell’ambito dello sviluppo della presente LG sono dirette a tutti i professionisti sanitari e sociosanitari coinvolti nei processi di diagnosi e di presa in carico delle persone nello spettro autistico. In ambito professionale specialistico, ci si attende che le raccomandazioni contenute all’interno delle LG siano uno strumento di supporto decisionale finalizzato a consentire l’adozione di interventi che offrono un migliore bilancio fra benefici ed effetti indesiderati. Le LG forniranno inoltre gli elementi conoscitivi e operativi sulle pratiche *evidence-based* anche ai medici di medicina generale e ai pediatri coinvolti nella presa in carico del bambino e dell’adolescente con ASD. Inoltre, la LG può rappresentare una base su cui costruire specifici Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali. Infine, la produzione aggiornata di raccomandazioni sulla diagnosi e sul trattamento di bambini e adolescenti con ASD garantirà un orientamento aggiornato sulle scelte formative da promuovere nei professionisti coinvolti nella diagnosi e nel trattamento dei bambini e degli adolescenti nello spettro.

Gruppo di lavoro della Linea Guida

Comitato tecnico scientifico

Il processo di elaborazione della LG sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico in bambini e adolescenti è coordinato dal Comitato Tecnico Scientifico (CTS). Il CTS è presieduto dal responsabile scientifico del progetto (Maria Luisa Scattoni) e dal direttore¹ del Centro Nazionale Eccellenza Clinica, Qualità e Sicurezza delle Cure (CNEC) (Primiano Iannone). Il CTS include il direttore del Servizio tecnico-scientifico di Coordinamento e Supporto alla Ricerca (CoRi) (Luisa Minghetti), i tre coordinatori delle due LG (Holger Schünemann, Corrado Barbui, Francesco Nardocci), l'esperto di bioetica (Carlo Petrini, Direttore dell'Unità Bioetica ISS). I membri del CTS sono presentati in Tabella 1.

Tabella 1. Comitato Tecnico-Scientifico

Componenti	Ruolo e affiliazione
Maria Luisa Scattoni	Coordinatore CoRi - Servizio di Coordinamento e Supporto alla Ricerca, ISS
Primiano Iannone	Coordinatore Già Direttore CNEC – ISS, Roma
Luisa Minghetti	Membro Direttore CoRi – ISS, Roma
Holger Schünemann	Membro Co-Coordiatore del <i>Panel</i> - epidemiologo clinico e Direttore Cochrane Canada e del Centro GRADE della <i>McMaster University</i> , Canada
Corrado Barbui	Membro Coordinatore del Panel Adulti, Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e Movimento, Università degli Studi di Verona
Francesco Nardocci	Membro Coordinatore del Panel Bambini e Adolescenti - Già Presidente della Società Italiana di neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza
Carlo Petrini	Membro Direttore Unità Bioetica ISS, Roma

Panel di esperti

I membri del *Panel* sono stati selezionati dal CTS tramite una procedura di selezione pubblica, valutando la loro documentata esperienza sulla tematica oggetto della LG presso enti/aziende sanitarie appartenenti al Servizio Sanitario Nazionale o ad esso accreditate, garantendo la rappresentatività geografica e delle tipologie di enti/aziende sanitarie del Servizio Sanitario

¹ Incarico terminato il 31/12/2021

Nazionale. Il *Panel* di esperti della presente LG è multidisciplinare e multiprofessionale ed include membri laici (*caregiver* di bambini e adolescenti con ASD) che partecipano ai lavori non come rappresentanti di una particolare organizzazione di *Stakeholder* ma come singoli individui, portando la loro personale esperienza e capacità di giudizio. Il *Panel* è presieduto dal Coordinatore (*Chair* Franco Nardocci), già Presidente della Società Italiana di neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza e dal Co-Coordinatore (*Co-Chair* Holger Schünemann), epidemiologo clinico e Direttore Cochrane Canada e del McMaster GRADE Centre. La composizione del *Panel* è presentata in Tabella 2.

Tabella 2. Membri del *Panel* di esperti

Componenti	Profilo	Istituzione
Holger Schünemann	Epidemiologo clinico	Direttore Cochrane Canada e del Centro GRADE della McMaster University, Hamilton, ON, Canada
Franco Nardocci	Neuropsichiatra infantile	Già Presidente Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza
Giuseppe Maurizio Arduino	Psicologo	Centro Autismo e Sindrome di Asperger ASL CN1, Mondovì (CN)
Cristina Bellosio	Educatore	Azienda Socio-Sanitaria Territoriale Santi Paolo e Carlo di Milano
Sandra Biasci	Genitore di persona con ASD	-
Serafino Buono	Psicologo	IRCCS, OASI Maria SS. Di Troina (EN)
Corrado Cappa	Psichiatra	AUSL Piacenza
Concetta Cordò	Terapista della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva TNPEE	ASL RM1, Servizio di Tutela Salute Mentale Riabilitazione Età Evolutiva (TSMREE), Roma
Emanuela Di Tommaso	Pedagogista	Società Cooperativa Polis ASL L'Aquila - Villa Alba Veroli ASL Frosinone
Clelia Maria Duff	Genitore di persona con ASD	-
Claudia Felici	Medico di Medicina Generale	ASL RM1, Roma
Angelo Massagli	Neuropsichiatra infantile	ASL Lecce Dipartimento di Salute Mentale
Massimo Molteni	Neuropsichiatra infantile, Esperto in management sanitario	Associazione "La Nostra Famiglia" – IRCSS "Eugenio Medea" di Bosisio Parini Bosisio Parini (LC)
Laura Reali	Pediatra di Libera Scelta	ASL RM1, Roma
Raffaella Tancredi	Neuropsichiatra infantile	IRCCS Fondazione Stella Maris, Pisa
Giovanni Valeri	Neuropsichiatra infantile	IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma
Lorella Venturini	Logopedista	Unità Clinica di Neuropsichiatria Infantile dell'Ospedale di Fano, ASL di Fano – Progetto Autismo, Pesaro
Alessandro Zuddas	Neuropsichiatra infantile Esperto farmacologo	Università degli Studi Cagliari – Dipartimento di Scienze Biomediche, sezione di Neuroscienze di Farmacologia Clinica – Clinica di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza Ospedale Pediatrico – Microcitemico "A. Cao", Cagliari

Developer della Linea Guida

I *Developer* della presente LG, formati nel metodo GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) e nell'uso dello strumento di sviluppo di LG GRADEpro (GRADEpro GDT, <https://gradepro.org>), sono presentati in Tabella 3.

Tabella 3. Developer

Nome	Professione	Istituzione
Francesca Fulceri	Ricercatore, Neuropsichiatra infantile	CoRi, Servizio di Coordinamento e Supporto alla Ricerca, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Gian Paolo Morgano	Metodologo	McMaster University, Hamilton, ON, Canada

Gruppo di revisione sistematica

I gruppi di revisione sistematica (*Evidence Review Team*, ERT) incaricati per la presente LG sono stati il Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale della Regione Lazio (Responsabile: Laura Amato) e il Dipartimento di Oncologia IRCCS, Istituto di Ricerche Farmacologiche “Mario Negri” (Responsabile: Michela Cinquini). I membri dell'ERT sono presentati in Tabella 4.

Tabella 4. Membri del gruppo di revisione sistematica

Componenti	Istituzione
Laura Amato	Dipartimento di Epidemiologia del Lazio
Antonella Camposeragna	Dipartimento di Epidemiologia del Lazio
Fabio Cruciani	Dipartimento di Epidemiologia del Lazio
Gian Loreto D'Alò	Dipartimento di Epidemiologia del Lazio
Franco De Crescenzo	Dipartimento di Epidemiologia del Lazio
Silvia Minozzi	Dipartimento di Epidemiologia del Lazio
Zuzana Mitrova	Dipartimento di Epidemiologia del Lazio
Rosella Saulle	Dipartimento di Epidemiologia del Lazio
Simona Vecchi	Dipartimento di Epidemiologia del Lazio
Americo Cicchetti	Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS), Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
Michele Basile	Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS), Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
Ilaria Valentini	Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS), Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
Sara Balduzzi	Università degli studi di Modena e Reggio Emilia
Roberto D'Amico	Università degli studi di Modena e Reggio Emilia
Michela Cinquini	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano

Veronica Andrea Fittipaldo	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano
Marien Gonzalez Lorenzo	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano
Marta Monteforte	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano
Ivan Moschetti	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano

Segreteria scientifica

La Segreteria scientifica svolge funzioni di coordinamento e di supporto tecnico-scientifico alle attività del *Panel* e dei membri del gruppo di lavoro, in tutte le fasi del processo di sviluppo della LG con particolare riferimento all'applicazione della *policy* sul Conflitto di Interesse e alla consultazione pubblica. Il coordinatore della Segreteria scientifica è presentato in Tabella 5.

Tabella 5. Coordinatore Segreteria scientifica

Nome	Professione	Istituzione
Alice Fauci	Ricercatore	CNEC, Centro nazionale eccellenza clinica, qualità e sicurezza delle cure, ISS, Roma

Team di Quality Assurance

Il *Quality Assurance* (QA) team è composto dallo staff di ricercatori del Centro Nazionale Eccellenza Clinica, Qualità e Sicurezza delle Cure e ha il compito di assicurare che il processo di produzione delle Linee Guida sia conforme agli *standard* metodologici adottati dal Centro. I membri del QA sono presentati in Tabella 6.

Tabella 6. Membri del QA

Nome	Professione	Istituzione
Antonello Napoletano	Ricercatore	CNEC, Centro nazionale eccellenza clinica, qualità e sicurezza delle cure, ISS, Roma
Daniela Coclite	Ricercatore	CNEC, Centro nazionale eccellenza clinica, qualità e sicurezza delle cure, ISS, Roma
Alice Fauci	Ricercatore	CNEC, Centro nazionale eccellenza clinica, qualità e sicurezza delle cure, ISS, Roma

Segreteria Organizzativa

La Segreteria organizzativa fornisce un supporto logistico e amministrativo in tutte le fasi del processo di sviluppo della LG. La Segreteria organizzativa gestisce la fase amministrativa relativa a contratti e convenzioni; organizza gli incontri del *Panel* in presenza e le teleconferenze;

predispone la documentazione da distribuire alle riunioni del *Panel* (moduli per la valutazione dei Conflitti di Interesse, codice di riservatezza, altro). Il coordinatore della Segreteria organizzativa è presentato in Tabella 7.

Tabella 7. Coordinatore Segreteria organizzativa

Nome	Professione	Istituzione
Giulia Galati	Collaboratore tecnico	CoRi, Servizio di Coordinamento e Supporto alla Ricerca, ISS, Roma

Revisori esterni indipendenti

I revisori esterni indipendenti sono presentati in Tabella 8. I revisori esterni indipendenti sono metodologi e/o esperti dell'argomento, designati dal CTS con il compito di:

- revisionare il *draft* delle raccomandazioni e restituire le osservazioni al *Panel* per integrazioni (*content assessment*);
- valutare la qualità del *reporting* (*AGREE reporting checklist*) e la correttezza della metodologia seguita (*AGREE II*).

Tabella 8. Revisori esterni indipendenti

Componenti	Affiliazione
Benedetto Vitiello	Professore Ordinario di Neuropsichiatria infantile Università degli Studi di Torino, Torino
Giacomo Vivanti	Associate Professor Program Area Leader in Early Detection & Intervention AJ Drexel Autism Institute, Philadelphia
Paola Visconti	Responsabile Unità Operativa Disturbi dello Spettro Autistico IRCCS-ISNB, Ospedale Bellaria, Bologna

Collaboratori ISS

I collaboratori ISS sono professionisti e ricercatori che hanno contribuito alle attività tecnico-scientifiche per lo sviluppo della LG e partecipato alle attività di revisione editoriale. I collaboratori ISS sono presentati in Tabella 9.

Tabella 9. Comitato Tecnico-Scientifico

Componenti	Affiliazione
Antonio Ciaramella	Osservatorio Nazionale Autismo, ISS
Angela Caruso	Osservatorio Nazionale Autismo, ISS
Letizia Gila	Osservatorio Nazionale Autismo, ISS
Martina Micai	Osservatorio Nazionale Autismo, ISS

Policy per la gestione del conflitto di interesse

La valutazione degli interessi dei membri dei gruppi di lavoro della presente LG è stata finalizzata alla determinazione dei casi di conflitto di interesse per ciascun quesito PICO e delle misure da intraprendere per la loro gestione.

Questa valutazione si basa sulla *policy* per la gestione del conflitto di interessi nello sviluppo delle Linee Guida dell'ISS descritta nel Manuale metodologico per la produzione di Linee Guida di pratica clinica del Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG; Manuale metodologico per la produzione di Linee guida per la pratica clinica. v. 1.3.2 aprile 2019). La valutazione tiene conto delle seguenti informazioni utili a determinare la misura in cui ci si potrebbe ragionevolmente attendere che l'interesse influenzi il giudizio dell'esperto:

- tipologia dell'interesse (vedi Riquadro 1);
- rilevanza in termini di specificità rispetto all'argomento della LG;
- periodo e durata;
- posizione dell'esperto nell'organizzazione e/o nell'attività in questione nel caso di interesse istituzionale.

RIQUADRO 1. Tipologie di interesse

Riguardo la tipologia di interesse, si distingue fra:

- **interessi economici:** le relazioni finanziarie con organizzazioni che investono direttamente in prodotti o servizi rilevanti per l'argomento trattato. Ci si riferisce a qualunque valore monetario riferito al pagamento diretto per servizi, partecipazioni azionarie, *stock options* o altre quote di partecipazione, proprietà sui diritti intellettuali (patenti, *copyright royalties*). All'interno di questa tipologia, si distingue fra:
 - **interesse economico personale**, cioè riferito a opportunità di guadagno economico per sé;
 - **interesse economico familiare**, cioè riferito a opportunità di guadagno economico per i propri familiari;
 - **interesse economico istituzionale**, cioè riferito a un pagamento o altro beneficio ricevuto non personalmente dal soggetto ma dal dipartimento o struttura in cui esso opera e/o ha responsabilità gestionali.
 - **interessi economici indiretti** (d'ora in avanti, interessi intellettuali): si riferiscono ad avanzamenti di carriera, prestigio sociale e convinzioni personali.
- Sia gli interessi economici sia gli interessi intellettuali possono essere:
- **specifici:** direttamente associati all'argomento oggetto della LG;
 - **non-specifici:** non direttamente associati all'argomento oggetto della LG.

Tutti i soggetti coinvolti nella produzione della presente LG sono stati resi consapevoli dell'obbligo di dichiarare tutti gli interessi (finanziari e non) attinenti al potenziale ambito della LG. In conformità con quanto previsto dal Manuale metodologico, tutti i membri del *Panel* hanno compilato e firmato il modulo per la dichiarazione degli interessi. Le dichiarazioni degli interessi dei membri sono state esaminate dal CTS, per evidenziare eventuali casi di conflitto di interesse potenziale o rilevante relativamente ai quesiti. Tutti i partecipanti sono tenuti ad aggiornare le loro dichiarazioni degli interessi durante l'intero periodo della costituzione della LG. Sulla base di questa valutazione, che ha tenuto conto della natura e tipologia, rilevanza in termini di specificità rispetto all'argomento della LG e di valore finanziario, periodo e durata di ogni singolo interesse relativo al quesito in questione, a ogni interesse è stato assegnato uno dei tre livelli di potenziale conflitto, cui corrispondono delle misure da intraprendere per la loro gestione.

Metodologia

Il processo di sviluppo delle raccomandazioni della LG sulla diagnosi e sul trattamento dei disturbi dello spettro autistico in bambini e adolescenti è stato conforme agli *standard* definiti dal SNLG, descritti nel Manuale metodologico per la produzione di Linee Guida prodotto dal Centro nazionale eccellenza clinica, qualità e sicurezza delle cure (CNEC; Manuale metodologico per la produzione di Linee guida per la pratica clinica. v. 1.3.2 aprile 2019), e ha seguito un processo metodologicamente trasparente e rigoroso basato sulla metodologia GRADE per la valutazione delle qualità delle prove e la formulazione delle raccomandazioni. Per la conduzione delle revisioni sistematiche è stato seguito lo schema *Preferred Reporting Items for the Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Page *et al.*, 2021).

Identificazione dei quesiti clinici

Per la definizione dei quesiti clinici oggetto della LG, il gruppo di lavoro si è inizialmente riunito presso la sede dell'Istituto Superiore di Sanità. Nel corso della riunione si sono svolte le seguenti attività: il CTS ha delineato l'ambito della LG; gli sviluppatori delle linee guida hanno presentato le Linee Guida sull'ASD esistenti; il gruppo di lavoro ha discusso circa le risorse e tempo disponibili e ha concordato di produrre le raccomandazioni inerenti a 15 quesiti.

Il QA ha presentato la *policy* ISS sul conflitto di interesse e raccolto i moduli di dichiarazione di conflitto di interesse dai partecipanti. L'ERT ha illustrato, in due presentazioni in presenza, la metodologia GRADE. La prima presentazione è servita per introdurre la metodologia per la sintesi della letteratura e il metodo GRADE per la valutazione della qualità delle prove e lo sviluppo delle raccomandazioni (Andrews *et al.*, 2013; Balslem *et al.*, 2011; Guyatt *et al.* 2011). La seconda si è concentrata sulla descrizione degli *output* del metodo GRADE, come le tabelle di evidenza, le *Summary of Findings* (SoF) e il GRADE *Evidence to Decision* (EtD) *framework* per facilitare il processo decisionale e la formulazione delle raccomandazioni (Alonso-Coello *et al.*, 2016; Guyatt *et al.*, 2013a; Guyatt *et al.*, 2013b). Sono stati inoltre descritti l'importanza dei valori e delle preferenze delle persone nei processi decisionali e sono stati quindi condivisi con i partecipanti alle riunioni dei link a materiale didattico, incluso il Manuale ISS, le risorse disponibili online sul metodo GRADE e i framework EtD.

Gli sviluppatori delle Linee Guida hanno redatto un elenco di strategie diagnostiche e interventi che erano già stati trattati in linee guida esistenti in ambito di ASD. L'elenco è stato discusso durante l'incontro iniziale e i membri del *Panel* sono stati invitati a identificare elementi mancanti o ritenuti non applicabili al contesto italiano. Basandosi su quanto emerso durante la riunione, sottogruppi costituiti da *Developer* e da membri del *Panel* con competenze specifiche ed esperti nella tematica, utilizzando il formato PICO (popolazione, intervento, comparatore ed esiti), hanno formulato un elenco di quesiti potenzialmente rilevanti. Per semplificare l'elenco iniziale, i quesiti sono stati organizzati in categorie (ad esempio, quesiti relativi alla diagnosi o a interventi farmacologici o psicosociali) e, laddove appropriato, raggruppati insieme. Il raggruppamento è stato applicato quando si è ritenuto che gli interventi condividessero un funzionamento o effetti simili (ad esempio, farmaci appartenenti alla stessa classe) e per strumenti diagnostici simili.

Una volta finalizzato l'elenco dei quesiti potenzialmente rilevanti, è stato chiesto al *Panel* di valutare la priorità dei quesiti su una scala da uno a nove. Sono stati utilizzati dei questionari generati elettronicamente tramite GRADEpro e applicati i seguenti criteri: voto da sette a nove, domanda ad alta priorità - dovrebbe essere affrontata nella LG; voto da quattro a sei, domanda prioritaria ma non di massima priorità - dovrebbe essere elencata come prioritaria nelle LG; voto da uno a tre, non una domanda prioritaria - è accettabile non includerla né menzionarla nelle linee guida. Sono stati forniti materiali supplementari, tra cui un glossario degli acronimi utilizzati per formulare i quesiti e gli articoli relativi alle cornici teoriche considerate per categorizzare i quesiti. A seguito di questa valutazione, sono stati presentati i risultati (media, mediana, valore minimo e massimo) ai gruppi, utilizzando il punteggio di valutazione medio come criterio di partenza. I gruppi sono stati invitati a valutare criticamente l'elenco e l'armonia. In particolare, è stato chiesto di verificare se tra i quesiti votati vi fossero alcuni incapaci di fornire delle risposte esaustive a meno di non valutarli insieme ad altri considerati invece esclusi.

Una volta che l'elenco dei quesiti è stato prioritizzato, è stato raggiunto il consenso del *Panel* sull'elenco finale delle domande. L'elenco dei quesiti prioritizzati dal *Panel* è stato quindi reso noto ai portatori di interesse che, nell'ambito del processo di consultazione pubblica, hanno potuto fornire commenti, giudizi e suggerimenti di modifica contribuendo attivamente al processo di sviluppo delle LG (si veda paragrafo "Consultazione").

Lista finale dei quesiti

Il *Panel* della LG sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico in bambini e adolescenti ha incluso i seguenti 15 quesiti nella lista finale:

1. Per la diagnosi di ASD (sintomi *core*) in bambini e adolescenti con sospetto ASD, bisognerebbe utilizzare gli strumenti strutturati *standardizzati* di supporto alla diagnosi diretti ai genitori, in aggiunta all'osservazione e al colloquio clinico (OCC)? Se sì, quale?
2. Per la diagnosi di ASD (sintomi *core*) in bambini e adolescenti con sospetto ASD, bisognerebbe utilizzare gli strumenti strutturati *standardizzati* di supporto alla diagnosi diretti ai bambini/adolescenti, in aggiunta all'OCC? Se sì, quale?
3. In bambini e adolescenti con ASD bisognerebbe utilizzare gli interventi comprensivi individuali basati sui principi dell'*Applied Behavior Analysis* (ABA)?
4. In bambini e adolescenti con ASD bisognerebbe utilizzare interventi focalizzati individuali basati sui principi dell'ABA?
5. In bambini e adolescenti con ASD bisognerebbe utilizzare gli Interventi Comportamentali Evolutivi Naturalistici (ICEN) comprensivi individuali?
6. In bambini e adolescenti con ASD bisognerebbe utilizzare gli ICEN focalizzati individuali?
7. In bambini e adolescenti con ASD bisognerebbe utilizzare gli interventi educativi comprensivi?

8. In bambini e adolescenti con ASD bisognerebbe utilizzare gli interventi evolutivi comprensivi?
9. In bambini e adolescenti con ASD bisognerebbe utilizzare gli interventi comunicativi per la comunicazione e l'interazione sociale?
10. In bambini e adolescenti con ASD bisognerebbe utilizzare gli interventi con i genitori?
11. In bambini e adolescenti con ASD bisognerebbe utilizzare *Cognitive Behaviour Therapy* (CBT)?
12. In bambini e adolescenti con ASD bisognerebbe utilizzare i D2 bloccanti?
13. In bambini e adolescenti con ASD bisognerebbe utilizzare gli inibitori del *reuptake* della serotonina (SSRI) e/o inibitori del *reuptake* della serotonina e della noradrenalina (SNRI)?
14. In bambini e adolescenti con ASD bisognerebbe utilizzare gli psicostimolanti e/o atomoxetina?
15. In bambini e adolescenti con ASD bisognerebbe utilizzare gli Stabilizzanti dell'umore?

L'ISS ha inoltre coordinato i lavori di una revisione sistematica per rispondere al seguente quesito:

- Quali sono le principali comorbidità psichiatriche, mediche e neurologiche in bambini e adolescenti con ASD?

Identificazione e prioritizzazione degli esiti

Per l'identificazione degli esiti clinici da considerare nella LG, il coordinatore ha incaricato i membri esperti sulla tematica oggetto del quesito di produrre una lista di esiti specifici che è stata resa nota ai membri del *Panel* per raccogliere eventuali commenti o suggerimenti di modifiche.

Per facilitare il processo di prioritizzazione degli esiti e assicurare una maggiore trasparenza nella loro selezione, sono state prodotte delle descrizioni scritte degli esiti clinici desiderabili e indesiderati di potenziale rilievo, note anche come "*health outcome descriptors*" (Baldeh *et al.*, 2020). Sono stati quindi inviati dei questionari, tramite GRADEpro, chiedendo di aggiungere, per ogni quesito, esiti di potenziale rilievo per le persone con ASD che non erano ancora stati inclusi nell'elenco.

Una volta finalizzato l'elenco degli esiti potenzialmente rilevanti, è stato chiesto ai membri del *Panel* di valutarne l'importanza assegnando un punteggio su una scala da uno a nove utilizzando un modulo del software GRADEpro: un punteggio da sette a nove, l'esito è critico per il processo decisionale; da quattro a sei, l'esito è importante ma non critico per il processo decisionale; da uno a tre, l'esito è di scarsa importanza per il processo decisionale. Analogamente alla fase di prioritizzazione dei quesiti, è stato fornito materiale orientativo sull'attività e sui concetti alla base. Sono stati discussi i risultati della valutazione (media, valore minimo e

massimo) in una riunione in presenza utilizzando il punteggio medio come criterio di classificazione.

Per il quesito “In bambini e adolescenti con ASD, bisognerebbe utilizzare CBT?”, selezionato in una fase successiva rispetto al processo di prioritizzazione degli esiti, il coordinatore ha incaricato i membri esperti sulla tematica oggetto del quesito di produrre una lista di esiti specifici per questo quesito. La lista degli esiti è stata resa nota ai membri del *Panel* per raccogliere eventuali commenti o suggerimenti di modifiche e si è raggiunto l’approvazione finale.

Per tutti i quesiti, gli esiti che sono stati valutati essere “critici” o “importanti” sono stati presi in considerazione e trasmessi al gruppo ERT per la revisione sistematica della letteratura. Una volta che l’elenco è stato prioritizzato, è stato raggiunto il consenso del *Panel* sull’elenco finale delle domande come descritto sopra.

Revisione sistematica della letteratura

Sulla base dei quesiti e degli esiti identificati dal *Panel*, il gruppo ERT ha sviluppato un protocollo della revisione sistematica ed è stata condotta una revisione sistematica della letteratura che ha seguito le seguenti fasi:

- **Ricerca della letteratura**

Per l’identificazione di studi che valutavano l’efficacia e la sicurezza dell’intervento nel trattamento del disturbo dello spettro autistico è stata effettuata una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati *CENTRAL*, *PubMed/Medline*, *Embase*, *PsycINFO*, *Web of Science*. Per ogni banca dati sono state sviluppate specifiche strategie di ricerca utilizzando una combinazione di parole chiave. Nei **Materiali Supplementari** sono riportate le strategie di ricerca e il periodo temporale della ricerca per ogni quesito clinico.

Al fine di ottenere ulteriori studi, sono stati ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli reperiti attraverso le strategie di ricerca, gli Atti dei Congressi e i registri di studi clinici in corso tramite *ClinicalTrials.gov* (www.clinicaltrials.gov) e il registro *International Standard Randomised Register of Clinical Trials Number* (<https://www.isrctn.com>).

In accordo con il *Panel*, sono stati ricercati solo studi randomizzati e controllati (RCT), con randomizzazione in parallelo, *cross-over*, o con sospensione. La randomizzazione, se ben condotta, protegge contro eventuali differenze sistematiche tra i gruppi di trattamento a confronto e permette di valutare la relazione causale tra l’intervento in esame e gli esiti in studio. Sono stati esclusi gli studi quasi-randomizzati, come quelli che randomizzano utilizzando giorni della settimana alternati, e gli studi *open-label*. Per gli RCT con disegno *cross-over* sono stati considerati solo i risultati del primo periodo di randomizzazione. Se necessario, il gruppo ERT ha comunque descritto narrativamente le evidenze provenienti da revisioni sistematiche di studi non randomizzati

- **Selezione degli studi ed estrazione dei dati**

Due revisori hanno effettuato indipendentemente lo screening dei titoli e degli abstract di tutte le pubblicazioni ottenute dalla strategia di ricerca. Gli stessi revisori hanno

valutato in modo indipendente il testo completo degli studi potenzialmente rilevanti per l'inclusione. Eventuali disaccordi sono stati risolti in una riunione di consenso o da un terzo revisore. Da ciascuno studio selezionato due revisori hanno estratto i dati in modo indipendente. Le informazioni estratte includevano caratteristiche dello studio (come autore principale, anno di pubblicazione) caratteristiche dei partecipanti (genere, fascia di età, diagnosi), dettagli dell'intervento (come intervalli di dosaggio e dosi medie di farmaci per i quesiti farmacologici, caratteristiche dell'intervento terapeutico abilitativo/riabilitativo per gli altri quesiti), durata del *follow-up* ed esiti di interesse.

Per i quesiti di diagnosi, le informazioni estratte includevano caratteristiche dello studio (come autore principale, anno di pubblicazione), caratteristiche dei partecipanti (fascia di età), dettagli del *test* indice e del *reference standard* utilizzati, numeri di veri positivi, veri negativi, falsi positivi e falsi negativi. Sono stati inclusi studi trasversali condotti su bambini e adolescenti con sospetto ASD, per cui è stato possibile ottenere una classificazione incrociata delle diagnosi ottenute con *test* indice e *reference standard*, così da poter estrarre le numerosità di veri positivi, veri negativi, falsi positivi e falsi negativi.

▪ ***Analisi statistica dei dati***

Quando possibile, i dati dei singoli studi sono stati sintetizzati in metanalisi utilizzando un modello ad effetti casuali con il programma *Review Manager (RevMan 5.3)*. In caso di esiti di tipo continuo è stata calcolata la differenza media (MD); in caso di esiti di tipo continuo misurati con scale diverse è stato necessario standardizzare i risultati secondo una scala uniforme, per poterli successivamente combinare. È stata quindi calcolata la differenza media standardizzata (SMD) che esprime la dimensione dell'effetto in ciascuno studio come funzione della variabilità osservata in quello studio. Le MD e SMD sono state riportate con intervalli di confidenza (IC) del 95%.

Nota bene: La SMD è una misura standardizzata in quanto si ottiene come rapporto tra la media di un insieme di osservazioni (ad esempio, punteggi di un *test*) e la sua deviazione *standard*. Pertanto, è un numero adimensionale che va interpretato.

I valori di SMD o *d* di Cohen possono essere interpretati come segue (Cohen, 1988):

- SMD (Cohen's *d*) = fino a 0,2 → dimensione dell'effetto piccolo
- SMD (Cohen's *d*) = da 0,2 a 0,5 → dimensione dell'effetto moderata
- SMD (Cohen's *d*) = da 0,5 a 0,8 → dimensione dell'effetto sostanziale
- SMD (Cohen's *d*) > 0,8 → dimensione dell'effetto grande

In caso di esiti dicotomici è stato calcolato il Rischio Relativo (RR) e il suo IC95%. L'eterogeneità tra gli studi è stata valutata sia utilizzando la statistica I^2 (I^2 uguale o superiore al 50% è stato considerato indicativo di eterogeneità sostanziale) che attraverso l'ispezione visiva della distribuzione dei singoli studi inclusi nei *forest plot*.

Per i quesiti di diagnosi, i dati (veri positivi, veri negativi, falsi positivi, falsi negativi) degli studi inclusi sono stati utilizzati per costruire i *forest plot* per mostrare sensibilità e specificità, e i relativi intervalli di confidenza, di ciascuno studio. Quando possibile, metanalisi di sensibilità e specificità sono state ottenute applicando un modello bivariato. I risultati sono stati riprodotti graficamente in spazio ROC (*Receiver Operating*

Characteristics). Le analisi sono state condotte con il programma RevMan 5, con il supporto, per le metanalisi, del programma statistico STATA 14.

▪ **Valutazione della qualità complessiva delle prove**

Per gli esiti considerati critici o importanti dal *Panel*, il gruppo ERT ha valutato la qualità complessiva delle prove sulla base di cinque dimensioni (conduzione dello studio, imprecisione, inconsistenza, non trasferibilità dei risultati, pubblicazione selettiva degli esiti) riportati nella Tabella 10. Questo ha permesso di classificare ogni esito in quattro diversi livelli di qualità, come riportato nella Tabella 11.

Tabella 10. Descrizione delle dimensioni da considerare per la valutazione della qualità delle prove con la metodologia GRADE

Dimensioni di qualità	Spiegazione
Rischio di distorsione	Nella pianificazione, conduzione e pubblicazione di uno studio clinico possono essere compiuti degli errori (<i>bias</i> o distorsione). La distorsione può incidere sui risultati di uno studio clinico e renderli inattendibili. Per gli studi randomizzati i principali limiti di questo tipo sono: -Distorsione di selezione -Distorsione di misurazione (può trattarsi sia della raccolta delle misurazioni sia della loro analisi e interpretazione) -Dati incompleti -Distorsione da pubblicazione
Imprecisione (<i>imprecision</i>)	I risultati sono imprecisi quando uno studio include pochi pazienti e pochi eventi e quindi ampi intervalli di confidenza della stima di effetto complessiva tra gli studi
Inconsistenza (<i>inconsistency</i>)	Incoerenza nei risultati tra studi differenti che hanno lo stesso obiettivo. Questo criterio si applica solamente all'insieme della letteratura disponibile (metanalisi) e non al singolo studio
Non trasferibilità dei risultati (<i>indirectness</i>)	Incertezza sulla diretta trasferibilità e applicabilità dei risultati dello studio dovuta a differenze nel disegno di studio, nel tipo di intervento e confronto, e negli esiti tra le prove disponibili e il quesito clinico
Pubblicazione selettiva degli esiti (<i>selective reporting bias</i>)	Possibilità di pubblicazione selettiva dei risultati di uno studio

Tabella 11. Rating della qualità delle prove

Qualità	Significato
Alta	Ulteriori ricerche difficilmente potrebbero cambiare i risultati sulla stima dell'effetto
Moderata	Ulteriori ricerche potrebbero modificare i risultati sulla stima dell'effetto
Bassa	Ulteriori ricerche sono necessarie e potrebbero modificare sostanzialmente i risultati sulla stima dell'effetto
Molto bassa	La stima dell'effetto è molto incerta

- **Rischio di bias**

Per tutti gli studi RCT identificati e inclusi nella revisione due revisori indipendenti hanno valutato il rischio di distorsione utilizzando lo strumento descritto nel Manuale Cochrane (Higgins *et al.* 2019). Sono state valutate le seguenti fonti di distorsione:

- metodo della randomizzazione e mascheramento della lista di randomizzazione
- condizioni di cecità da parte dei partecipanti e del personale coinvolto nello studio
- dati sugli esiti incompleti
- pubblicazione selettiva degli esiti
- altre distorsioni

Per ciascuna fonte di distorsione è stato espresso un giudizio di basso rischio di distorsione; alto rischio distorsione e rischio di distorsione poco chiaro.

Per gli studi osservazionali è stato invece utilizzato lo strumento *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale - Cohort Studies* che valuta i seguenti fattori determinanti la qualità metodologica:

- selezione dei partecipanti
- comparabilità delle coorti in studio
- adeguatezza degli esiti e del *follow-up*

Per gli studi di accuratezza diagnostica, infine, è stato utilizzato lo strumento QUADAS II (<https://methods.cochrane.org/sdt/handbook-dta-reviews>) che valuta quattro domini:

- selezione dei pazienti
- *test* in studio
- *standard* di riferimento
- flusso e *timing*

Per ogni dominio viene valutato il rischio di distorsione e per i primi tre anche l'applicabilità.

Per gli studi identificati sull'uso delle risorse, accettabilità, valori, equità e fattibilità degli interventi non è stata condotta una valutazione del rischio di distorsione.

Per la valutazione delle altre dimensioni del GRADE è stata presa come riferimento la metodologia descritta nel Manuale metodologico per la produzione di LG prodotto dal CNEC.

Dalla sintesi delle prove alla formulazione delle raccomandazioni

I risultati della valutazione GRADE sono stati riportati in modo sintetico e trasparente nelle tabelle di evidenza GRADE e nelle tabelle SoF.

L'ERT ha condotto le revisioni sistematiche e ha condiviso con il *Panel* i seguenti materiali:

- le tabelle di evidenza GRADE con i risultati della valutazione della qualità delle prove

- le tabelle SoF con la sintesi dei risultati sull'efficacia e sicurezza dell'intervento considerato
- una sintesi narrativa delle prove disponibili per le dimensioni di accettabilità, fattibilità, valori ed equità del trattamento in esame (EtD)
- l'elenco degli studi inclusi e i *forest plot*, ove possibile

L'EtD è uno strumento che consente ai membri di un *Panel* di una LG di formulare raccomandazioni cliniche utilizzando le prove in modo strutturato e trasparente. In linea con quanto descritto dal Manuale metodologico CNEC, l'EtD garantisce che il *Panel* consideri, durante il processo decisionale che porta alla formulazione delle raccomandazioni, le prove disponibili sull'importanza di un problema di salute, l'equilibrio tra benefici e rischi del trattamento in esame, sui valori e preferenze che le persone attribuiscono ai risultati, sull'uso delle risorse necessarie e sui temi dell'equità, accettabilità e fattibilità. Sulla base del materiale analizzato e attraverso una discussione strutturata il *Panel* ha formulato le raccomandazioni. In linea con quanto suggerito dal Manuale CNEC, il consenso sulla raccomandazione finale è stato cercato tra i membri del *Panel* senza ricorrere a procedure di voto. Solo in caso di disaccordo, si è fatto ricorso ad una votazione in forma anonima basata sulla maggioranza semplice. I risultati di questa votazione sono stati annotati nel *framework* EtD facendo esplicita menzione al processo di voto che si è tenuto per stabilire la raccomandazione finale.

Tutte le riunioni del *Panel* sono state registrate. Per ogni riunione è stato redatto un verbale che è stato approvato e archiviato di volta in volta.

Interpretazione della forza della raccomandazione

Al fine di garantire una corretta interpretazione del significato delle raccomandazioni formulate dal *Panel* attraverso il metodo GRADE, si riportano di seguito alcune informazioni aggiuntive.

La forza della raccomandazione clinica viene graduata su due livelli, "raccomandazione forte" e "raccomandazione condizionata", ciascuna delle quali ha delle implicazioni per i diversi destinatari/utilizzatori della raccomandazione (Schünemann *et al.*, 2018).

Le raccomandazioni "forti" sono riservate a situazioni in cui è probabile che la maggioranza delle persone che ricevono l'intervento oggetto della raccomandazione ottenga un beneficio superiore agli effetti indesiderabili (o viceversa per raccomandazioni negative).

Le raccomandazioni "condizionate" sono quelle per cui gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi (o viceversa per le raccomandazioni negative), ma vi è ancora rilevante incertezza. Una raccomandazione "condizionata" può implicare che si debba valutare attentamente in quali condizioni o a quali individui proporre il trattamento, considerando attentamente le peculiarità cliniche individuali e il contesto assistenziale, così come le preferenze e i valori personali.

Di seguito sono descritte le diverse implicazioni di una raccomandazione forte (“il *Panel* raccomanda di...”) o condizionata (“il *Panel* suggerisce di...”) per i diversi destinatari/utilizzatori:

Raccomandazione forte

- Per le persone con ASD. Molte delle persone in questa situazione preferirebbero che venisse fatto quanto indicato nella raccomandazione e solo alcuni non lo vorrebbero.
- Per i clinici. La maggioranza delle persone dovrebbe seguire quanto indicato nella raccomandazione. È probabile che non siano necessari strumenti per il processo decisionale condiviso per aiutare i singoli individui a prendere decisioni coerenti con i propri valori e preferenze.
- Per i *policy maker*. Nella maggior parte dei casi, la raccomandazione può essere adottata per le decisioni di politica sanitaria. L’aderenza a questa raccomandazione potrebbe essere usata come criterio di qualità o indicatore di performance.
- Per i ricercatori. La raccomandazione è supportata da evidenze robuste o altri giudizi attendibili, tali da rendere improbabile che ulteriori ricerche modifichino la raccomandazione. Talvolta, una raccomandazione forte si può basare su una qualità bassa o molto bassa delle prove. In questi casi, ulteriori ricerche potrebbero fornire informazioni importanti che potrebbero modificare la raccomandazione.

Raccomandazione condizionata

- Per le persone con ASD. La maggioranza delle persone vorrebbe che si seguisse quanto suggerito dalla raccomandazione, ma molti altri non lo vorrebbero. Strumenti per il processo decisionale condiviso potrebbero essere utili per aiutare le persone a prendere decisioni coerenti con i rischi e con i propri valori e preferenze.
- Per i clinici. Poiché scelte differenti possono essere appropriate a seconda della singola persona, i clinici devono aiutare ciascun individuo a prendere la decisione che meglio riflette i rischi e i suoi valori e preferenze. Gli strumenti per il processo decisionale condiviso potrebbero aiutare gli individui a prendere decisioni coerenti con i rischi e con i propri valori e preferenze.
- Per *policy maker*. La pianificazione sanitaria necessita di un ampio dibattito pubblico con il coinvolgimento degli *Stakeholder*. Una valutazione della performance relativamente a quanto suggerito dalla raccomandazione dovrebbe assicurare che il processo decisionale sia appropriato e debitamente documentato.
- Per i ricercatori. È probabile che la raccomandazione venga rafforzata (per futuri aggiornamenti o adattamenti) da ulteriori ricerche. Una valutazione delle condizioni e dei criteri (e dei relativi giudizi, prove e considerazioni aggiuntive) che hanno determinato la raccomandazione condizionata (piuttosto che forte) aiuterà a identificare possibili lacune nella ricerca.

Indicazioni di buona pratica clinica o Good Practice Statement

Secondo la definizione del GRADE *Working Group* (Dewidar *et al.*, 2022, Guyatt *et al.*, 2016, Lotfi *et al.*, 2022), le Indicazioni di buona pratica clinica o *Good Practice Statement (GPS)* sono messaggi o dichiarazioni operative che il *Panel* della LG ritiene importanti e necessari per la pratica clinica ma che non si prestano a una valutazione formale della qualità delle prove come previsto dal metodo GRADE per la formulazione delle raccomandazioni (Guyatt *et al.* 2016; Lotfi *et al.* 2022). Queste vengono formulate, infatti, quando vi è un'elevata certezza che gli effetti desiderabili di un intervento superino i suoi effetti indesiderabili ma le prove a supporto sono indirette e, pertanto, l'applicazione dell'approccio GRADE per elaborare una raccomandazione formale è inappropriata.

Nel corso dello sviluppo di questa LG, il *Panel* di esperti ha formulato delle Indicazioni di buona pratica clinica seguendo il processo formale e documentato proposto dal GRADE *Working Group* (Dewidar *et al.*, 2022) che utilizza i seguenti cinque criteri per valutare l'appropriatezza della loro formulazione:

1. il messaggio deve essere necessario per la pratica sanitaria
2. considerando tutti gli esiti rilevanti e i possibili effetti, la sua attuazione porterebbe un grande beneficio netto
3. la raccolta e sintesi delle prove rappresenterebbe un dispendio del tempo e delle risorse del *Panel*
4. deve esserci un razionale chiaro, esplicito e ben documentato che collega la dichiarazione con le prove indirette
5. la dichiarazione deve essere chiara e perseguibile

Le Indicazioni di buona pratica clinica formulate per questa LG rispondono a questi criteri e, per ognuna di loro, il razionale e il collegamento alle prove indirette sono specificati nei capitoli interessati.

Coinvolgimento degli *Stakeholder*

Al fine di garantire il più ampio coinvolgimento e partecipazione di tutti i soggetti interessati alla LG, e in conformità con quanto previsto dal Manuale metodologico, l'ISS ha predisposto una piattaforma informatica per la raccolta di commenti e opinioni da parte degli *Stakeholder* sui quesiti e sulle raccomandazioni formulati dal *Panel*. Gli *Stakeholder* vengono consultati per esprimere i loro commenti sullo *scope* preliminare e sulla bozza della raccomandazione. La consultazione degli *Stakeholder* va a integrare il contributo dei membri laici che partecipano al *Panel* di esperti. A differenza di questi ultimi, che non sono rappresentativi di una categoria, ma portano la loro esperienza diretta della condizione oggetto della LG, come *caregiver* o persone a contatto con la condizione, gli *Stakeholder* rappresentano gli interessi e i punti di vista specifici e comuni alla propria categoria/gruppo di appartenenza. Per partecipare alle consultazioni, gli *Stakeholder* sono stati invitati a registrarsi sulla piattaforma web dell'SNLG (<https://piattaformasnlg.iss.it>). Sono state effettuate consultazioni pubbliche sulla lista preliminare dei quesiti inclusi nella LG e sulla formulazione preliminare delle raccomandazioni.

Consultazione pubblica sulla lista dei quesiti

La prima consultazione pubblica, iniziata il 10 dicembre 2018 e durata quattro settimane, ha avuto come oggetto la lista dei quesiti clinici sui quali verranno formulate le raccomandazioni per la pratica clinica. I commenti sono stati raccolti elettronicamente utilizzando un questionario strutturato (<https://piattaformasnlg.iss.it>) durante un periodo di quattro settimane. Dei 129 *Stakeholder* che hanno richiesto di partecipare alla consultazione pubblica, in 115 hanno soddisfatto i requisiti e ottenuto l'accesso alla piattaforma SNLG. Quattordici *Stakeholder* non sono stati ammessi o perché non hanno completato la richiesta o per mancata dichiarazione del tipo di legame, diretto o indiretto, della propria organizzazione o associazione con l'industria. Per categorizzare i 115 *Stakeholder* che hanno avuto accesso alla piattaforma SNLG sono state usate le definizioni del Manuale metodologico per la produzione di LG dell'ISS: società scientifiche e associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie; associazioni di pazienti e familiari/*caregiver* e rappresentanti dei cittadini; istituzioni pubbliche nazionali e regionali (ASL, regioni, università pubbliche); enti privati (fondazioni, strutture sanitarie private, università private, ecc.); industrie (case farmaceutiche, industria del tabacco, ecc.); istituti di ricerca pubblici e privati. I quesiti sono stati commentati da 43 *Stakeholder*. I commenti registrati sono stati preliminarmente valutati e discussi dai coordinatori e dai *Developer* per identificare le principali criticità riscontrate dagli *Stakeholder*. I coordinatori hanno successivamente chiesto ai membri del *Panel* di prendere visione dei commenti per valutare la necessità di apportare modifiche ai quesiti in consultazione.

In relazione ai commenti ricevuti dagli *Stakeholder*, i quesiti sono stati modificati dal punto di vista metodologico e linguistico. In particolare, si rende esplicito che:

- nei *trial* clinici, l'efficacia di un intervento sperimentale viene valutata attraverso il confronto con l'intervento che viene solitamente erogato alla popolazione in oggetto. Questo confronto viene spesso definito come “*standard of care*” o “*terapia standard*”. Per chiarezza espositiva, si è deciso che nelle tabelle di evidenza verranno descritti gli interventi utilizzati come confronto negli studi inclusi nella sintesi delle prove;
- l'EtD attraverso cui si opera la valutazione delle evidenze scientifiche, include i fattori da considerare per sviluppare una raccomandazione o prendere una decisione (domanda/problema; benefici e rischi; qualità delle prove; valori; risorse; costo-efficacia; equità; accettabilità; decisione). L'EtD assicura che il *Panel* abbia la possibilità di segnalare dei particolari sottogruppi della popolazione, per i quali sia necessario apportare delle modifiche specifiche alla raccomandazione principale. Il comitato tecnico scientifico ha condiviso con i membri del *Panel* i sottogruppi indicati dagli *Stakeholder*;
- gli esiti proposti dagli *Stakeholder* sono stati considerati dal *Panel* in fase di prioritizzazione. Gli esiti che sono stati considerati nella revisione sistematica della letteratura sono quelli che il *Panel* ha definito essere critici o importanti seguendo la metodologia del Manuale CNEC;
- il raggruppamento degli interventi terapeutici e abilitativi/riabilitativi all'interno dei quesiti è stato perfezionato da un sottogruppo di lavoro del *Panel* composto da membri esperti sulla tematica. Le modifiche proposte dal sottogruppo di lavoro, che hanno

riguardato anche la terminologia utilizzata, sono state sottoposte ai commenti e alla approvazione da parte del *Panel*.

Inoltre, si chiarisce che:

- la descrizione della popolazione è stata formulata adottando il linguaggio del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-5; APA, 2013) in quanto al mese di aprile 2019, non era ancora disponibile una versione ufficiale in lingua italiana del manuale “*International Classification of Diseases 11th Revision*”;
- con riferimento al quesito sulle comorbidità, i commenti degli *Stakeholder* sono stati utilizzati per lo sviluppo di una strategia di ricerca quanto più esaustiva possibile.

Consultazione pubblica sulle versioni preliminari delle raccomandazioni

L’esito della consultazione pubblica sulla versione preliminare delle raccomandazioni è descritto nei **Materiali Supplementari** di ciascuna raccomandazione.

Revisione esterna delle versioni preliminari delle raccomandazioni

Le versioni preliminari di ciascuna raccomandazione formulata dal *Panel* sono state sottoposte alla valutazione di tre revisori esterni indipendenti.

I revisori esterni indipendenti sono metodologi e/o esperti dell’argomento, designati dal CTS con il compito di:

- revisionare il *draft* delle raccomandazioni e restituire le osservazioni al *Panel* per integrazioni (*content assessment*);
- valutare la qualità del *reporting* (*AGREE reporting checklist*) e la correttezza della metodologia seguita (*AGREE II*).

Il processo di revisione esterna indipendente è stato realizzato attraverso la compilazione di una modulistica predisposta dal CNEC ovvero il Modulo “*AGREEII&RepCheck*”. Questo documento consente al revisore esterno indipendente di esprimere un giudizio sulla qualità del *reporting*, sulla correttezza della metodologia seguita e sulla versione preliminare delle raccomandazioni.

I *Developer* hanno prodotto la documentazione necessaria per consentire al revisore esterno indipendente di esprimere un giudizio di accordo o disaccordo per ciascun *item* specifico del modulo “*AGREEII&RepCheck*”.

L’esito della revisione esterna è descritto nei **Materiali Supplementari** di ciascuna raccomandazione.

Bibliografia

- AGREE REporting checklist. Disponibile all'indirizzo: <https://www.agreetrust.org/resource-centre/agree-reporting-checklist/>
- Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Rada G, Rosenbaum S, Morelli A, Guyatt GH, Oxman AD; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016 Jun 28;353: i2016
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington D.C.: 2013
- Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, Rind D, Montori VM, Brito JP, Norris S, Elbarbary M, Post P, Nasser M, Shukla V, Jaeschke R, Brozek J, Djulbegovic B, Guyatt G. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol*. 2013 Jul;66(7):726-35
- Baird G, Simonoff E, Pickles A, Chandler S, Loucas T, Meldrum D, Charman T. Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: the Special Needs and Autism Project (SNAP). *Lancet*. 2006 Jul 15;368(9531):210-5
- Baldeh T, Saz-Parkinson Z, Muti P, Santesso N, Morgano GP, Wiercioch W, Nieuwlaat R, Gräwingholt A, Broeders M, Duffy S, Hofvind S, Nystrom L, Ioannidou-Mouzaka L, Warman S, McGarrigle H, Knox S, Fitzpatrick P, Rossi PG, Quinn C, Borisch B, Lebeau A, de Wolf C, Langendam M, Piggott T, Giordano L, van Landsveld-Verhoeven C, Bernier J, Rabe P, Schünemann HJ. Development and use of health outcome descriptors: a guideline development case study. *Health Qual Life Outcomes*. 2020 Jun 5;18(1):167
- Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Vist GE, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Norris S, Guyatt GH. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011 Apr;64(4):401-6
- Bester JC. Measles and Measles Vaccination: A Review. *JAMA Pediatr*. 2016 Dec 1;170(12):1209-1215.
- Brugha TS, McManus S, Bankart J, Scott F, Purdon S, Smith J, Bebbington P, Jenkins R, Meltzer H. Epidemiology of autism spectrum disorders in adults in the community in England. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 May;68(5):459-65
- Christensen DL, Baio J, Van Naarden Braun K, Bilder D, Charles J, Constantino JN, Daniels J, Durkin MS, Fitzgerald RT, Kurzius-Spencer M, Lee LC, Pettygrove S, Robinson C, Schulz E, Wells C, Wingate MS, Zahorodny W, Yeargin-Allsopp M; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years-Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *MMWR Surveill Summ*. 2016 Apr 1;65(3):1-23. doi: 10.15585/mmwr.ss6503a1. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(15):404. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018 Nov 16;67(45):1279
- Dewidar O, Lotfi T, Langendam M, Parmelli E, Saz Parkinson Z, Solo K, Chu DK, Mathew JL, Akl EA, Brignardello-Petersen R, Mustafa RA, Moja L, Iorio A, Chi Y, Canelo-Aybar C, Kredt T, Karpusheff J, Turgeon AF, Alonso-Coello P, Wiercioch W, Gerritsen A, Klugar M, Rojas MX, Tugwell P, Welch VA, Pottie K, Munn Z, Nieuwlaat R, Ford N, Stevens A, Khabsa J, Nasir Z, Leontiadis GI, Meerpohl JJ, Piggott T, Qaseem A, Matthews M, Schünemann HJ; eCOVID-19 recommendations map collaborators. Which actionable statements qualify as good practice statements in Covid-19 guidelines? A systematic appraisal. *BMJ Evid Based Med*. 2022 Dec;27(6):361-369. doi: 10.1136/bmjebm-2021-111866. Epub 2022 Apr 15

- Ecker C, Bookheimer SY, Murphy DG. Neuroimaging in autism spectrum disorder: brain structure and function across the lifespan. *Lancet Neurol*. 2015 Nov;14(11):1121-34
- Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ, Kim YS, Kauchali S, Marcín C, Montiel-Nava C, Patel V, Paula CS, Wang C, Yasamy MT, Fombonne E. Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Res*. 2012 Jun;5(3):160-79
- GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Disponibile all'indirizzo: <https://www.gradeworkinggroup.org>
- Guyatt GH, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Djulbegovic B, Nothacker M, Lange S, Murad MH, Akl EA. Guideline Panels should seldom make good practice statements: guidance from the GRADE Working Group. *J Clin Epidemiol*. 2016 Dec; 80:3-7
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, Alderson P, Glasziou P, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2011 Apr;64(4):395-400
- Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R, Brozek J, Norris S, Meerpohl J, Djulbegovic B, Alonso-Coello P, Post PN, Busse JW, Glasziou P, Christensen R, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2013 Feb;66(2):158-72
- Guyatt GH, Thorlund K, Oxman AD, Walter SD, Patrick D, Furukawa TA, Johnston BC, Karanicolas P, Akl EA, Vist G, Kunz R, Brozek J, Kupper LL, Martin SL, Meerpohl JJ, Alonso-Coello P, Christensen R, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 13. Preparing summary of findings tables and evidence profiles-continuous outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2013 Feb;66(2):173-83
- Hansen SN, Schendel DE, Parner ET. Explaining the increase in the prevalence of autism spectrum disorders: the proportion attributable to changes in reporting practices. *JAMA Pediatr*. 2015 Jan;169(1):56-62
- Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2nd Edition. Chichester (UK): John Wiley & Sons, 2019
- Idring S, Lundberg M, Sturm H, Dalman C, Gumpert C, Rai D, Lee BK, Magnusson C. Changes in prevalence of autism spectrum disorders in 2001-2011: findings from the Stockholm youth cohort. *J Autism Dev Disord*. 2015 Jun;45(6):1766-73
- Jensen CM, Steinhausen HC, Lauritsen MB. Time trends over 16 years in incidence-rates of autism spectrum disorders across the lifespan based on nationwide Danish register data. *J Autism Dev Disord*. 2014 Aug;44(8):1808-18
- King M, Bearman P. Diagnostic change and the increased prevalence of autism. *Int J Epidemiol*. 2009 Oct;38(5):1224-34
- King MD, Bearman PS. Socioeconomic Status and the Increased Prevalence of Autism in California. *Am Sociol Rev*. 2011 Apr 1;76(2):320-346
- Loomes R, Hull L, Mandy WPL. What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017 Jun;56(6):466-47
- Lotfi T, Hajizadeh A, Moja L, Akl EA, Piggott T, Kredo T, Langendam MW, Iorio A, Klugar M, Klugarová J, Neumann I, Wiercioch W, Leontiadis GI, Mbuagbaw L, Turgeon AF, Meerpohl J, Stevens A, Brozek J, Santesso N, Pottie K, Dewidar O, Flottorp SA, Karpusheff J, Saz-Parkinson Z, Rojas MX, Parmelli E, Chu DK, Tugwell P, Welch V, Avey MT, Brignardello-Petersen R, Mathew JL, Munn Z, Nieuwlaat R, Ford N, Qaseem A, Askie LM, Schünemann HJ. A taxonomy and

- framework for identifying and developing actionable statements in guidelines suggests avoiding informal recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2022 Jan; 141:161-17
- Lyall K, Croen L, Daniels J, Fallin MD, Ladd-Acosta C, Lee BK, Park BY, Snyder NW, Schendel D, Volk H, Windham GC, Newschaffer C. The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Annu Rev Public Health*. 2017 Mar 20; 38:81-10
- Maenner MJ, Shaw KA, Baio J, EdS1, Washington A, Patrick M, DiRienzo M, Christensen DL, Wiggins LD, Pettygrove S, Andrews JG, Lopez M, Hudson A, Baroud T, Schwenk Y, White T, Rosenberg CR, Lee LC, Harrington RA, Huston M, Hewitt A; PHD-7, Esler A, Hall-Lande J, Poynter JN, Hallas-Muchow L, Constantino JN, Fitzgerald RT, Zahorodny W, Shenouda J, Daniels JL, Warren Z, Vehorn A, Salinas A, Durkin MS, Dietz PM. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2016. *MMWR Surveill Summ*. 2020 Mar 27;69(4):1-12. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Apr 24;69(16):50
- Manuale metodologico per la produzione di Linee guida per la pratica clinica. v. 1.3.2 aprile 2019. CNEC-Centro Nazionale per l'Eccellenza delle cure. Disponibile all'indirizzo https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2019/04/MM_v1.3.2_apr_2019.pdf
- Matson JL, Cervantes PE. Commonly studied comorbid psychopathologies among persons with autism spectrum disorder. *Res Dev Disabil*. 2014 May;35(5):952-6
- Mezzacappa A, Lasica PA, Gianfagna F, Cazas O, Hardy P, Falissard B, Sutter-Dallay AL, Gressier F. Risk for Autism Spectrum Disorders According to Period of Prenatal Antidepressant Exposure: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2017 Jun 1;171(6):555-563
- Modabbernia A, Velthorst E, Reichenberg A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Mol Autism*. 2017 Mar 17; 8:13
- Muskens JB, Velders FP, Staal WG. Medical comorbidities in children and adolescents with autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorders: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017 Sep;26(9):1093-110
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372: n71
- Poon KK, Sidhu DJ. Adults with autism spectrum disorders: a review of outcomes, social attainment, and interventions. *Curr Opin Psychiatry*. 2017 Mar;30(2):77-84
- Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, Kahn SR, Beyer-Westendorf J, Spencer FA, Rezende SM, Zakai NA, Bauer KA, Dentali F, Lansing J, Balduzzi S, Darzi A, Morgano GP, Neumann I, Nieuwlaat R, Yepes-Nuñez JJ, Zhang Y, Wiercioch W. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv*. 2018 Nov 27;2(22):3198-3225
- Spencer JP, Trondsen Pawlowski RH, Thomas S. Vaccine Adverse Events: Separating Myth from Reality. *Am Fam Physician*. 2017 Jun 15;95(12):786-794
- Wang C, Geng H, Liu W, Zhang G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 May;96(18): e6696
- Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2017 Jan;135(1):29-41

RACCOMANDAZIONI

LISTA DELLE RACCOMANDAZIONI

Strumenti strutturati e standardizzati di supporto alla diagnosi diretti al genitore

Quesito 1

Per la diagnosi di disturbo dello spettro autistico (ASD) (sintomi *core*) in bambini e adolescenti con sospetto ASD bisognerebbe utilizzare strumenti strutturati standardizzati di supporto alla diagnosi diretti ai genitori, in aggiunta all'osservazione e al colloquio clinico (OCC)? Se sì quali?

Raccomandazione 1.1 - *Autism Diagnostic Interview-Revised*

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico in bambini e adolescenti **non suggerisce di usare** *Autism Diagnostic Interview-Revised* (ADI-R) in bambini e adolescenti con sospetto ASD in aggiunta all'osservazione e al colloquio clinico (OCC) (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove dell'accuratezza del *test*). **Nota:** Il *Panel* riconosce che qualsiasi strumento strutturato per la diagnosi deve essere considerato come uno strumento di supporto e non conclusivo di per sé o sostitutivo dell'OCC. Il *Panel* ritiene che la diagnosi clinica effettuata attraverso l'OCC rappresenta il riferimento privilegiato per osservare e raccogliere i sintomi nucleari necessari ad effettuare una diagnosi di autismo secondo i criteri previsti dai sistemi di classificazione internazionale riconosciuti (ICD e DSM).

Raccomandazione 1.2 - *Diagnostic Interview for Social and Communication Disorder*

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico in bambini e adolescenti **non suggerisce di usare** *Diagnostic Interview for Social and Communication Disorder* (DISCO) in bambini e adolescenti con sospetto ASD in aggiunta all'osservazione e al colloquio clinico (OCC) (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove dell'accuratezza del *test*). **Nota:** il *Panel* ha valutato la letteratura relativa alla versione dello strumento DISCO-11. Il *Panel* ricorda che qualsiasi strumento strutturato per la diagnosi deve essere considerato come uno strumento di supporto e non conclusivo di per sé o sostitutivo dell'OCC. Il *Panel* ritiene che la diagnosi clinica effettuata attraverso l'OCC rappresenta il riferimento privilegiato per osservare e raccogliere i sintomi nucleari necessari ad effettuare una diagnosi di autismo secondo i criteri previsti dai sistemi di classificazione internazionale riconosciuti (ICD e DSM).

Raccomandazione 1.3 - Checklist for Autism Spectrum Disorder

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** *Checklist for Autism Spectrum Disorder* (CASD) in bambini e adolescenti con sospetto ASD in aggiunta all'osservazione clinica e colloquio (OCC) (raccomandazione condizionata basata su una qualità delle prove molto bassa dell'accuratezza del *test*). **Nota:** Il *Panel* ricorda che qualsiasi strumento strutturato per la diagnosi deve essere considerato come uno strumento di supporto e non conclusivo di per sé o sostitutivo dell'OCC. Il *Panel* ritiene che la diagnosi clinica effettuata attraverso l'OCC rappresenta il riferimento privilegiato per osservare e raccogliere i sintomi nucleari necessari ad effettuare una diagnosi di autismo secondo i criteri previsti dai sistemi di classificazione internazionale riconosciuti (ICD e DSM).

Raccomandazione 1.4 - Autism Spectrum Rating Scales

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **non suggerisce di usare** *Autism Spectrum Rating Scales* (ASRS) in bambini e adolescenti con sospetto ASD in aggiunta all'osservazione clinica e colloquio (OCC) (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove dell'accuratezza del *test*). **Nota:** Il *Panel* ricorda che qualsiasi strumento strutturato per la diagnosi deve essere considerato come uno strumento di supporto e non conclusivo di per sé o sostitutivo dell'OCC. Il *Panel* ritiene che la diagnosi clinica effettuata attraverso l'OCC rappresenta il riferimento privilegiato per osservare e raccogliere i sintomi nucleari necessari ad effettuare una diagnosi di autismo secondo i criteri previsti dai sistemi di classificazione internazionale riconosciuti (ICD e DSM).

Strumenti strutturati e standardizzati di supporto alla diagnosi diretti al bambino/adolescente

Quesito 2

Per la diagnosi di disturbo dello spettro autistico (ASD) (sintomi *core*) in bambini e adolescenti con sospetto ASD bisognerebbe utilizzare strumenti strutturati standardizzati di supporto alla diagnosi diretti ai bambini/adolescenti, in aggiunta all'osservazione e al colloquio clinico (OCC)? Se sì, quale?

Raccomandazione 2.1 - *Autism Diagnostic Observation Schedule*

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico in bambini e adolescenti **suggerisce di usare** *Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS) in aggiunta all'osservazione clinica e colloquio (raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa delle prove dell'accuratezza del *test*). **Nota:** L'utilizzo dell'ADOS è particolarmente suggerito nei casi in cui al termine dell'osservazione e colloquio clinico l'equipe multidisciplinare specialistica ed esperta in ASD abbia ancora delle incertezze su quale sia la corretta diagnosi del bambino o adolescente. Il *Panel* riconosce che qualsiasi strumento strutturato per la diagnosi deve essere considerato come uno strumento di supporto e non conclusivo di per sé o sostitutivo dell'OCC. Il *Panel* ritiene che la diagnosi clinica effettuata attraverso l'OCC rappresenta il riferimento privilegiato per osservare e raccogliere i sintomi nucleari necessari ad effettuare una diagnosi di autismo secondo i criteri previsti dai sistemi di classificazione internazionale riconosciuti (ICD e DSM).

Relazione tra le raccomandazioni sugli interventi strutturati di supporto alla diagnosi diretti al bambino e adolescente

L'ADOS-2 viene preferita all'ADOS in virtù della maggiore qualità delle prove, nonostante l'accuratezza sia leggermente inferiore. Inoltre, l'ADOS-2 dispone del modulo *toddler*, non disponibile nella precedente versione. L'ADOS-2 e l'ADOS sono da preferirsi rispetto alla CARS poiché quest'ultima presenta un numero maggiore di falsi negativi.

Raccomandazione 2.2 - Autism Diagnostic Observation Schedule- second edition

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico in bambini e adolescenti **suggerisce di usare** Autism Diagnostic Observation Schedule-second edition (ADOS-2) in aggiunta all'osservazione clinica e colloquio (raccomandazione condizionata basata su una qualità moderata delle prove dell'accuratezza del *test*). **Nota:** Il *Panel* ricorda che qualsiasi strumento strutturato per la diagnosi deve essere considerato come uno strumento di supporto e non conclusivo di per sé o sostitutivo dell'OCC. Il *Panel* ritiene che la diagnosi clinica effettuata attraverso l'OCC rappresenta il riferimento privilegiato per osservare e raccogliere i sintomi nucleari necessari ad effettuare una diagnosi di autismo secondo i criteri previsti dai sistemi di classificazione internazionale riconosciuti (ICD e DSM). L'utilizzo dell'ADOS-2 è particolarmente suggerito nei casi in cui al termine dell'osservazione e colloquio clinico l'equipe multidisciplinare specialistica ed esperta in ASD abbia ancora delle incertezze su quale sia la corretta diagnosi del bambino o adolescente.

Relazione tra le raccomandazioni sugli interventi strutturati di supporto alla diagnosi diretti al bambino e adolescente

L'ADOS-2 viene preferita all'ADOS in virtù della maggiore qualità delle prove, nonostante l'accuratezza sia leggermente inferiore. Inoltre, l'ADOS-2 dispone del modulo *toddler*, non disponibile nella precedente versione.

L'ADOS-2 e l'ADOS sono da preferirsi rispetto alla CARS poiché quest'ultima presenta un numero maggiore di falsi negativi.

Raccomandazione 2.3 - Childhood Autism Rating Scale

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico in bambini e adolescenti **suggerisce di usare** *Childhood Autism Rating Scale* (CARS) in aggiunta all'osservazione clinica e colloquio **Nota:** Il *Panel* ricorda che qualsiasi strumento strutturato per la diagnosi deve essere considerato come uno strumento di supporto e non conclusivo di per sé o sostitutivo dell'OCC. Il *Panel* ritiene che la diagnosi clinica effettuata attraverso l'OCC rappresenta il riferimento privilegiato per osservare e raccogliere i sintomi nucleari necessari ad effettuare una diagnosi di autismo secondo i criteri previsti dai sistemi di classificazione internazionale riconosciuti (ICD e DSM). L'utilizzo della CARS è particolarmente suggerito nei casi in cui al termine dell'osservazione e colloquio clinico l'equipe multidisciplinare specialistica ed esperta in ASD abbia ancora delle incertezze su quale sia la corretta diagnosi del bambino o adolescente.

Relazione tra le raccomandazioni sugli interventi strutturati di supporto alla diagnosi diretti al bambino e adolescente

L'ADOS-2 viene preferita alla ADOS in virtù della maggiore qualità delle prove, nonostante l'accuratezza sia leggermente inferiore. Inoltre, l'ADOS-2 dispone del modulo *toddler*, non disponibile nella precedente versione. L'ADOS-2 e l'ADOS sono da preferirsi rispetto alla CARS poiché quest'ultima presenta un numero maggiore di falsi negativi.

Raccomandazione 2.4 - Gilliam Autism Rating Scale

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **non raccomanda di usare** la *Gilliam Autism Rating Scale* (GARS) in aggiunta all'OCC in bambini e adolescenti con sospetto ASD (raccomandazione forte basata su una accuratezza molto bassa del *test*). **Nota:** Il *Panel* ricorda che qualsiasi strumento strutturato per la diagnosi deve essere considerato come uno strumento di supporto e non conclusivo di per sé o sostitutivo dell'OCC. Il *Panel* ritiene che la diagnosi clinica effettuata attraverso l'OCC rappresenta il riferimento privilegiato per osservare e raccogliere i sintomi nucleari necessari ad effettuare una diagnosi di autismo secondo i criteri previsti dai sistemi di classificazione internazionale riconosciuti (ICD e DSM).

Interventi comprensivi comportamentali individuali basati sui principi dell'*Applied Behavior Analysis*

Quesito 3

In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (ASD) bisognerebbe utilizzare gli interventi comprensivi comportamentali individuali basati sui principi dell'*Applied Behavior Analysis* (ABA)?

Raccomandazione 3

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** gli interventi comprensivi comportamentali individuali basati sui principi dell'*Applied Behavior Analysis* (ABA) in bambini e adolescenti con ASD (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove). **Nota:** Il *Panel* riconosce che le prove esaminate sono relative alla popolazione di bambini fino ai sette anni di età.

Interventi individuali focalizzati su comportamenti specifici basati sui principi dell'*Applied Behavior Analysis*

Quesito 4

In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (ASD) bisognerebbe utilizzare gli interventi individuali focalizzati su comportamenti specifici basati sui principi dell'*Applied Behavior Analysis* (ABA)?

Raccomandazione 4

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** gli interventi individuali focalizzati su comportamenti specifici basati sui principi dell'*Applied Behavior Analysis* (ABA) in bambini e adolescenti con ASD (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove). **Nota:** Il *Panel* riconosce che le prove esaminate sono relative alla popolazione di bambini con età compresa tra i due e gli 11 anni.

Interventi naturalistici evolutivi comportamentali comprensivi individuali

Quesito 5

In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (ASD) bisognerebbe utilizzare gli Interventi Naturalistici Evolutivi Comportamentali (ICEN) comprensivi?

Raccomandazione 5

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** gli Interventi Naturalistici Evolutivi Comportamentali (ICEN) comprensivi individuali in bambini e adolescenti con ASD (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove). **Nota:** Il *Panel* riconosce che le prove esaminate sono relative ad una popolazione di bambini con età media di 48 mesi (range di età 12 mesi-15 anni).

Interventi naturalistici evolutivi comportamentali focalizzati individuali

Quesito 6

In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (ASD) bisognerebbe utilizzare gli Interventi Naturalistici Evolutivi Comportamentali (ICEN) focalizzati individuali?

Raccomandazione 6

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** gli Interventi Naturalistici Evolutivi Comportamentali (ICEN) focalizzati individuali in bambini e adolescenti con ASD (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove). **Nota:** Il *Panel* osserva che la letteratura valutata ha incluso prevalentemente studi con popolazione di bambini piccoli ma uno studio ha coinvolto adolescenti con ASD con disabilità intellettiva.

Interventi educativi comprensivi individuali

Quesito 7

In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (ASD) bisognerebbe utilizzare gli interventi educativi comprensivi individuali?

Raccomandazione 7

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** gli interventi educativi comprensivi individuali in bambini e adolescenti con ASD (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove).

Nota: Il *Panel* riconosce che le prove esaminate sono relative alla popolazione di bambini con età compresa tra i due e 14 anni.

Interventi evolutivi comprensivi individuali

Quesito 8

In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (ASD) bisognerebbe utilizzare gli interventi evolutivi comprensivi individuali?

Raccomandazione 8

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** gli interventi evolutivi comprensivi individuali in bambini e adolescenti con ASD (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove). **Nota:** Il *Panel* riconosce che le prove esaminate sono relative alla popolazione di bambini con età compresa tra i due e i sei anni.

Cognitive Behavioral Therapy

Quesito 9

In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (ASD) bisognerebbe utilizzare *Cognitive Behavioral Therapy* (CBT)?

Raccomandazione 9

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** *Cognitive Behavioral Therapy* (CBT) in bambini e adolescenti con ASD e disturbo d'ansia senza compromissione cognitiva significativa (ad esempio, <2 deviazioni standard (DS) sotto della media o approssimativamente $>2,3$ percentili ai *test*) (raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa delle prove). **Nota:** Il *Panel* riconosce che le prove esaminate sono relative principalmente alla popolazione di bambini e adolescenti con età compresa tra i nove anni ai 17 anni.

Interventi per i genitori

Quesito 10

In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (ASD) bisognerebbe utilizzare gli interventi per i genitori?

Indicazione di buona pratica clinica 10.1

I clinici e l'equipe curante dovrebbero fornire informazioni adeguate sull'ASD ai genitori e ai *caregiver* e ad altre persone coinvolte nella cura di bambini e adolescenti con ASD.

Il *Panel* concorda che la pratica di informare i genitori/*caregiver* consiste nel fornire le informazioni scientifiche aggiornate sul disturbo dello spettro dell'autismo, sui bisogni specifici e sulle peculiarità del funzionamento del bambino/adolescente con disturbo dello spettro autistico, sui diritti della persona, sulla rete dei servizi disponibili sul territorio e sulla necessità di costruire precocemente un progetto di vita personalizzato.

Raccomandazione 10.2 (Interventi informativi e di psicoeducazione)

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** gli interventi individuali e di gruppo rivolti ai genitori/*caregiver* volti ad aumentare le conoscenze sulle caratteristiche delle persone con ASD, sulle terapie disponibili basate su prove di efficacia e sulle modalità di accesso ai servizi disponibili e sull'importanza di programmare adeguatamente il percorso educativo/terapeutico del bambino e gestire la fase della transizione. **Nota:** Il tipo di intervento può essere variabile e

richiede un ulteriore lavoro di ricerca, ma il *Panel* ha valutato gli interventi descritti nei seguenti studi (Kuravackel *et al.*, 2018; Magaña *et al.*, 2018; Tonge *et al.*, 2006) e ha formulato una raccomandazione condizionata a favore. Altri interventi non sono stati identificati o valutati dal *Panel* nella letteratura.

Raccomandazione 10.3 (Interventi di supporto e di sostegno)

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** gli interventi di supporto e di sostegno per genitori e *caregiver* di bambini e adolescenti con ASD (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove).

Raccomandazione 10.4 (Interventi di *training*)

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** gli interventi di *training* destinato a genitori e *caregiver* di bambini e adolescenti con ASD (raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa delle prove).

Interventi per la comunicazione e l'interazione sociale

Quesito 11

In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (ASD) bisognerebbe utilizzare gli interventi per la comunicazione e l'interazione sociale?

Raccomandazione 11.1 *Picture Exchange Communication System*

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** il *Picture Exchange Communication System* (PECS) in bambini e adolescenti con ASD (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove).

Nota: Il *Panel* riconosce che le prove esaminate sono relative ad una popolazione con livelli di linguaggio funzionale ridotti o nulli.

Raccomandazione 11.2 *Communication Interventions Involving speech-generating devices*

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** *Communication interventions involving speech-generating devices* (SGD) in bambini e adolescenti con ASD (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove). **Nota:** gli interventi dovrebbero essere individualizzati sulla base delle caratteristiche del bambino, dell'età e del livello di funzionamento del linguaggio. L'intervento SGD andrebbe preso in considerazione nei bambini con livelli di linguaggio funzionale ridotti o nulli.

Raccomandazione 11.3 *Social Skills Group*

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** l'intervento *Social Skills Group* in bambini e adolescenti con ASD (raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa delle prove). **Nota:** il *Panel* riconosce che l'effetto potrebbe essere diverso e maggiore nei sottogruppi di bambini e adolescenti con livello di funzionamento intellettuale più alto.

Raccomandazione 11.4 *Theory of Mind*

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** l'intervento *Theory of Mind* in bambini e adolescenti con ASD (condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove). **Nota:** Il *Panel* riconosce che l'età media dei partecipanti era di 9,7 anni e due RCT dei tre considerati riportavano tra i criteri di inclusione un $IQ \geq 70$.

Raccomandazione 11.5 *Theory of Mind* erogato attraverso dispositivi tecnologici

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** l'intervento *Theory of Mind* erogato attraverso dispositivi tecnologici in bambini e adolescenti con ASD (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove). **Nota:** il *Panel* osserva che gli studi presi in considerazione includevano una popolazione di età media di 8,6 anni.

D2 bloccanti

Quesito 12

In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (ASD) bisognerebbe utilizzare i D2 bloccanti?

Raccomandazione 12

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** i D2 bloccanti in bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa delle prove). **Nota:** Si fa presente che la maggior parte degli studi che sono stati valutati dal *Panel* includeva bambini con disturbi del comportamento. Pertanto, l'utilizzo dei D2 bloccanti dovrebbe essere valutato in presenza di bambini/adolescenti con ASD e disturbi del comportamento associati.

Inibitori del *reuptake* della serotonina e/o inibitori del *reuptake* della serotonina e della noradrenalina

Quesito 13

In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (ASD) bisognerebbe utilizzare gli inibitori del *reuptake* della serotonina (SSRI) e/o inibitori del *reuptake* della serotonina e della noradrenalina (SNRI)?

Raccomandazione 13

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di non usare** inibitori del *reuptake* della serotonina (SSRI) e/o inibitori del *reuptake* della serotonina e della noradrenalina (SNRI) in bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove). **Nota:** In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico e con altri disturbi associati/comorbidità per i quali gli SSRI e SNRI hanno specifiche raccomandazioni, gli SSRI e SNRI potrebbero essere utilizzati in accordo con linee guida specifiche di buona qualità.

Psicostimolanti e/o atomoxetina

Quesito 14

In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (ASD) bisognerebbe utilizzare gli psicostimolanti e/o atomoxetina?

Raccomandazione 14

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di non usare** gli psicostimolanti e/o atomoxetina in bambini e adolescenti con ASD (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove). **Nota:** In bambini e adolescenti con ASD e Disturbo da Deficit di Attenzione e Iperattività (ADHD) per i quali gli psicostimolanti e/o atomoxetina hanno specifiche raccomandazioni, gli psicostimolanti e/o atomoxetina potrebbero essere utilizzati in accordo con Linee Guida specifiche per l'ADHD di buona qualità.

Stabilizzanti dell'umore

Quesito 15

In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (ASD) bisognerebbe utilizzare gli Stabilizzanti dell'umore?

Raccomandazione 15

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di non usare** gli Stabilizzanti dell'umore in bambini e adolescenti con ASD (raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa delle prove). **Nota:** In bambini e adolescenti con ASD e con altri disturbi associati/comorbidità per i quali gli Stabilizzanti dell'umore hanno specifiche raccomandazioni, gli Stabilizzanti dell'umore potrebbero essere utilizzati in accordo con Linee Guida specifiche di buona qualità.

INTERVENTI DIAGNOSTICI

La formulazione della diagnosi è indispensabile per procedere all'avvio di una corretta presa in carico del bambino e adolescente con ASD.

Il *Panel* ritiene che la diagnosi clinica effettuata attraverso l'osservazione e il colloquio clinico rappresenti il riferimento privilegiato per osservare e raccogliere i sintomi nucleari necessari ad effettuare una diagnosi di autismo secondo i criteri previsti dai sistemi di classificazione internazionale riconosciuti (ICD e DSM).

Qualsiasi strumento strutturato per la diagnosi deve essere considerato come uno strumento di supporto e non conclusivo di per sé o sostitutivo.

Premessa

La formulazione della diagnosi è indispensabile per procedere all'avvio di una corretta presa in carico del bambino e adolescente con ASD. La conferma di una diagnosi in bambini e adolescenti con ASD influenza positivamente gli esiti di salute in quanto permette l'avvio degli interventi specifici. Al contrario, la mancata diagnosi ha un impatto negativo sugli esiti di salute per la mancata presa in carico e per un aumentato rischio di complicanza psichiatrica specie in età scolare/adolescenziale. Si associano inoltre grave stress per la famiglia e per la scuola.

La diagnosi di ASD si basa fondamentalmente sulla raccolta sistematica dei dati clinici per evidenziare i criteri diagnostici previsti dai sistemi di classificazione internazionali (ICD e DSM) e ad oggi non esiste alcun *marker* biologico in grado di confermarla.

È importante che la diagnosi sia effettuata da un gruppo multidisciplinare con comprovata esperienza nel campo dei Disturbi del Neurosviluppo che si avvalga dei dati provenienti da tutti gli informatori (il bambino stesso, i genitori, gli insegnanti, ecc.), come sempre in Psichiatria ed in Neuropsichiatria Infantile.

Sia i clinici che i ricercatori, tuttavia, necessitano di strumenti che consentano di standardizzare in qualche misura i risultati delle valutazioni cliniche, rendendo possibile la comunicazione fra loro. Relativamente a questo aspetto, il *Panel* ha considerato i possibili vantaggi associati all'utilizzo di strumenti strutturati e standardizzati di supporto alla diagnosi, incluso la possibilità di oggettivare dati clinici e facilitare la comunicazione tra i professionisti.

Pur riconoscendo in via preliminare i vantaggi connessi all'utilizzo degli strumenti strutturati di supporto alla diagnosi, i membri del *Panel* hanno condiviso che **qualsiasi strumento strutturato per la diagnosi deve essere considerato come uno strumento di supporto e non conclusivo di per sé o sostitutivo.**

Il *Panel* ritiene che la diagnosi clinica effettuata attraverso l'osservazione e il colloquio clinico rappresenti il riferimento privilegiato per osservare e raccogliere i sintomi nucleari necessari ad effettuare una diagnosi di autismo secondo i criteri previsti dai sistemi di classificazione internazionale riconosciuti (ICD e DSM).

L'obiettivo dei membri del *Panel* è stato quello di esplorare il potenziale vantaggio associato all'utilizzo degli strumenti diagnostici standardizzati di supporto alla diagnosi tenuto conto anche della loro disponibilità in tutti i contesti, sulla loro facilità o meno di utilizzo, sulle necessità di *training* formativi e sui costi associati. Il quesito formulato inizialmente dal *Panel* si proponeva di valutare quale strategia diagnostica fosse più accurata tra l'uso combinato di strumenti strutturati standardizzati e l'OCC rispetto alla sola OCC. Tuttavia, dal punto di vista metodologico, tale confronto per essere effettuato, necessiterebbe della presenza di una riconosciuta procedura diagnostica di riferimento, ovvero di una procedura più accurata sia dell'OCC che di quella che combina OCC con gli strumenti standardizzati. I risultati di questa procedura *standard* rappresenterebbero lo *standard* verso il quale i risultati delle due procedure dovrebbero confrontarsi. Tuttavia, al momento non esiste una procedura diagnostica considerata di riferimento che sia diversa dall'OCC. Per tale motivo si è optato per la valutazione delle prove riguardanti l'accuratezza diagnostica degli strumenti strutturati standardizzati (*test* indice) rispetto al solo OCC (*test* di riferimento).

In generale, per accuratezza diagnostica di un *test* si intende la capacità di quel *test* (*test* indice) di classificare i soggetti in studio come aventi o non aventi una determinata caratteristica (caratteristica *target*), in modo quanto più simile alla classificazione che viene effettuata dal *reference standard*. La classificazione ottenuta con il *test* indice e la classificazione ottenuta con il *reference standard*, quando incrociate, determinano quattro possibilità: veri positivi (classificati correttamente dal *test* indice come aventi la caratteristica *target*), veri negativi (classificati correttamente dal *test* indice come non aventi la caratteristica *target*), falsi positivi (classificati dal *test* indice come aventi la caratteristica *target*, quando invece il *reference standard* ne esclude la presenza), falsi negativi (classificati dal *test* indice come non aventi la caratteristica *target*, quando il *reference standard* ne indica la presenza).

Per garantire un processo decisionale trasparente e minimizzare il rischio di introdurre errore, un sottogruppo di lavoro ha prodotto delle descrizioni per i quattro scenari possibili che seguono un processo diagnostico: vero positivo, vero negativo, falso positivo e falso negativo. Tali descrizioni sono specifiche della popolazione di bambini e adolescenti con sospetto ASD e sono state utilizzate come base per il confronto tra i membri del *Panel*. I quattro possibili scenari legati alla formulazione di una diagnosi di ASD e le conseguenze associate a ciascuno di essi sono mostrati di seguito. In particolare, vengono descritti gli scenari di vero positivo (bambino/adolescente che riceve una diagnosi di ASD ed ha ASD), vero negativo (bambino/adolescente che non riceve una diagnosi di ASD e non ha ASD), falso positivo (bambino/adolescente che riceve una diagnosi di ASD e non ha ASD), falso negativo (bambino/adolescente che non riceve una diagnosi di ASD ed ha ASD).

Quanto descritto è da considerarsi comune a tutti i processi di formulazione di una diagnosi di ASD indipendentemente dalla strategia utilizzata (ed esempio basata esclusivamente su OCC o su OCC con l'utilizzo di strumenti standardizzati di supporto alla diagnosi):

1. Vero positivo (bambino/adolescente che riceve una diagnosi di ASD ed ha ASD). Se viene avviata una corretta presa in carico si avranno *outcome* positivi (o meno) sui due sintomi nucleari/*core* del disturbo dello spettro autistico (1. persistenti deficit nella comunicazione e interazione sociale in tutti i contesti; 2. interessi ristretti e pattern di comportamento e attività ripetitivi) e su eventuali comorbidità, che saranno tanto migliori quanto minore sarà stata la gravità iniziale della condizione clinica, più alto il livello intellettivo, minore il numero e la gravità delle eventuali comorbidità presenti, più precoce/tempestiva sarà stata l'epoca di inizio di una corretta presa in carico, più adeguato e collaborante l'approccio dell'ambiente (famiglia/scuola).
2. Vero negativo (bambino/adolescente che non riceve una diagnosi di ASD e non ha ASD). Se non è presente il disturbo dello spettro autistico, gli *outcome* saranno quelli della condizione clinica che è entrata in diagnosi differenziale.
3. Falso positivo (bambino/adolescente che riceve una diagnosi di ASD e non ha ASD). Risposta al trattamento terapeutico riabilitativo per ASD positiva e relativamente rapida sui due sintomi nucleari/*core* e su eventuali comorbidità, con possibile "perdita della diagnosi di ASD" dopo congruo tempo di trattamento. Rischio di inutile stigma e stress per la famiglia. Le risorse potrebbero però non essere state sprecate perché, soprattutto in età precoci, il trattamento previsto per ASD potrebbe essere utile, per esempio, anche per altri Disturbi del Neurosviluppo.

4. Falso negativo (bambino/adolescente che non riceve una diagnosi di ASD ed ha ASD). Peggioramento della condizione clinica di ASD per la mancata presa in carico con gli specifici e corretti interventi terapeutico-riabilitativi, con rischio di complicanza psichiatrica specie in età scolare/adolescenziale. Grave stress per la famiglia e per la scuola.

Nota: Per presa in carico e interventi terapeutico riabilitativi corretti si intendono: trattamenti multimodali *evidence-based-medicine*, con interventi diretti sul bambino/adolescente, farmacologici e non farmacologici, con coinvolgimento di famiglia e scuola. Il trattamento si dovrebbe basare sempre sul profilo di funzionamento del singolo bambino.

Per l'analisi della letteratura, i membri del *Panel* hanno condiviso che la diagnosi clinica venga effettuata da un gruppo multidisciplinare esperto in ASD e basata su uno dei seguenti manuali di classificazione diagnostica (DSM - Third Edition (DSM-III; APA 1980); DSM-III- Revised (DSM-III-R; APA 1987); DSM- IV (APA 1994); DSM-IV-TR (APA 2000); DSM-5 (APA 2013); ICD 9 (WHO 1992); or ICD 10 (WHO 2007); ICD 11). Questi criteri sono stati suggeriti per rendere possibile la valutazione di tutta la letteratura disponibile sull'argomento, indipendentemente dal fatto che gli studi utilizzassero criteri diagnostici attualmente superati ma vigenti al momento della pubblicazione degli stessi.

In merito ai criteri diagnostici attuali per la diagnosi di autismo, il *Panel* ribadisce che i professionisti sono tenuti a formulare la diagnosi in accordo ai criteri diagnostici più aggiornati ed internazionalmente condivisi.

Infine, il *Panel* ha riconosciuto che la raccolta di notizie dai genitori è elemento imprescindibile della valutazione diagnostica.

Strumenti strutturati di supporto alla diagnosi diretti al genitore

Gli strumenti strutturati e standardizzati di supporto alla diagnosi diretti al genitore che il *Panel* ha deciso di valutare sono i seguenti:

- **Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R):** si tratta di un'intervista semi-strutturata, specificatamente correlata ai criteri diagnostici ICD 10 e DSM-IV, somministrata ai genitori di bambini/adolescenti e adulti con sospetto ASD con età mentale di almeno 24 mesi. La somministrazione richiede circa 90 minuti e l'intervista si focalizza sulle descrizioni dei comportamenti che il soggetto manifesta nella vita quotidiana fornite dai genitori. L'attribuzione del punteggio si basa sul giudizio clinico dell'esaminatore rispetto al comportamento descritto piuttosto che sul giudizio dato dal genitore e la maggior parte degli *item* viene codificata sulla base del comportamento attuale. Tutti gli *item* che descrivono un comportamento qualitativamente anomalo (*item* positivi) sono anche codificati rispetto all'eventuale "riscontro" del medesimo comportamento durante il precedente periodo, in modo da avere un'indicazione della continuità del sintomo nel tempo. I parametri relativi al mancato sviluppo di comportamenti o abilità associati allo sviluppo normale (*item* negativi) vengono codificati con attenzione al periodo compreso tra i quattro e i cinque anni di età, oltreché alla situazione in atto.
- **Diagnostic Interview for Social and Communication Disorder (DISCO):** è una intervista semistrutturata che ha lo scopo di raccogliere notizie relative allo sviluppo, al comportamento e alle capacità dalla nascita al momento della valutazione. Lo strumento ha un formato dimensionale che riguarda tutti gli aspetti della persona in esame, non esclusivamente i sintomi riferibili ad ASD. Può essere usata per soggetti di qualunque età e con qualunque funzionamento cognitivo e per ogni aspetto del funzionamento autistico, da quello più evidente a quello più sfumato.
- **Checklist for Autism Spectrum Disorder (CASD):** CASD è uno strumento per lo screening e la diagnosi dei Disturbi dello spettro dell'autismo per soggetti di età compresa tra uno e 16 anni, indipendentemente dal funzionamento cognitivo e dalla gravità dei sintomi. Si basa su 30 sintomi, coerenti con il DSM-5, che vengono registrati come presenti/assenti *lifetime*, sulla base di una intervista semistrutturata somministrata ai genitori. Il tempo per la somministrazione e lo *scoring* è di circa 15 minuti sulla base di una intervista somministrata ai genitori.
- **Autism Spectrum Rating Scales (ASRS):** misurano i sintomi, i comportamenti e le caratteristiche associati ai disturbi dello spettro autistico in bambini dai due ai 18 anni, così come sono riferiti dai genitori, dagli insegnanti e/o da altri *caregiver*. Comprende una forma completa con 70 *item* per i soggetti fra i due e i cinque anni, e 71 *item* per soggetti fra i sei e i 18 anni, e analoghe forme brevi, con 15 *item* che possono servire come *screening* per approfondire la valutazione. Può dar luogo a diverse forme di *report*, un *report* interpretativo sulla base di un'unica somministrazione, un *report* comparativo che combina i *report* di più di un *rater* e la forma di monitoraggio del progresso che fornisce un panorama dell'evoluzione nel tempo.

- *Developmental, Dimensional, and Diagnostic Interview*
- *Krug Asperger's Disorder Index*
- *Asperger syndrome and high functioning diagnostic interview*
- *Parent Interview for autism*
- *ASD behavior inventory*

La ricerca della letteratura non ha individuato studi su che rispondessero ai criteri di inclusione della revisione sistematica per i seguenti strumenti: *Developmental, Dimensional, and Diagnostic Interview*; *Krug Asperger's Disorder Index*; *Asperger syndrome and high functioning diagnostic interview*; *Parent Interview for autism*; *ASD behavior inventory*.

Autism Diagnostic Interview-Revised

Sintesi delle prove

In sede di *meeting*, i membri del *Panel* hanno formulato la raccomandazione sulla base dei dati presentati dall'ERT e basati su un corpo di letteratura costituito da sette studi (Cox *et al.*, 1999; Gray *et al.*, 2008; Matson *et al.*, 2010; Oosterling *et al.*, 2010; Ventola *et al.*, 2006; Vanegas *et al.*, 2016; Wiggins *et al.*, 2008). I risultati delle analisi presentate durante la riunione indicavano le seguenti misure di sensibilità: 0,54 (95% IC: 0,38 a 0,69) e specificità: 0,86 (95% IC: 0,72 a 0,94).

Durante il processo di revisione esterna indipendente, sono state indicate ulteriori referenze di letteratura che sono state portate all'attenzione dei *content expert* e dell'ERT per valutare l'opportunità di includere tali lavori all'interno delle analisi. Alcuni degli studi suggeriti non sono stati inclusi perché non fornivano dati su specificità e sensibilità (Lord *et al.*, 1994) o adottavano algoritmi diversi da quelli clinici correnti (de Bildt *et al.*, 2015; Kim & Lord, 2012; Kim *et al.*, 2013) mentre è stato ritenuto opportuno includere lo studio di Risi e collaboratori (Risi *et al.*, 2006). Nell'ambito del processo di revisione dei materiali, un ulteriore studio (Noterdaeme *et al.*, 2002) portato all'attenzione dei *content expert* e dell'ERT non è stato incluso per la difficoltà di metanalisi dei risultati che erano riportati in modo non consistente agli altri studi già inclusi.

Le analisi finali condotte dall'ERT per specificità e sensibilità hanno indicato le seguenti misure:

- **Sensibilità: 0,60 (95% IC: 0,45 a 0,74)**
- **Specificità: 0,84 (95% IC: 0,71 a 0,92)**

Il giudizio che il gruppo di revisione sistematica ha assegnato alla qualità delle prove è stato "molto bassa" per i seguenti motivi:

- per tutti gli studi ci sono dubbi riguardo alla indipendenza della somministrazione del *test* indice e del *reference standard test*;
- gli intervalli di confidenza per la sensibilità e la specificità dei vari studi non sono sovrapposti;
- l'intervallo di confidenza del *summary point* molto ampio.

L'inclusione dello studio di Risi e collaboratori (Risi *et al.*, 2006) non ha comportato modifiche nel giudizio attribuito per la qualità delle prove sull'accuratezza del *test*.

I *Chairs* e i membri del *Panel* hanno valutato le modifiche apportate alla metanalisi ed hanno concluso che queste non hanno comportato inconsistenze con i giudizi EtD e con la raccomandazione finale formulata dal *Panel* sulla base dei dati presentati al *meeting*. Per la descrizione delle caratteristiche degli studi inclusi e del processo di identificazione e selezione degli studi aggiornato a marzo 2023, si rimanda ai **Materiali Supplementari**. Nel riquadro 2 sono riportati gli studi inclusi nella metanalisi.

RIQUADRO 2. Studi inclusi nella metanalisi ADI-R

- Cox A, Klein K, Charman T, Baird G, Baron-Cohen S, Swettenham J, Drew A, Wheelwright S. Autism spectrum disorders at 20 and 42 months of age: stability of clinical and ADI-R diagnosis. *J Child Psychol Psychiatry*. 1999 Jul;40(5):719-32.
- Gray KM, Tonge BJ, Sweeney DJ. Using the Autism Diagnostic Interview-Revised and the Autism Diagnostic Observation Schedule with young children with developmental delay: evaluating diagnostic validity. *J Autism Dev Disord*. 2008 Apr;38(4):657-67.
- Matson J, Hess J, Mahan S, Fodstad J. Convergent validity of the Autism Spectrum Disorder-Diagnostic for Children (ASD-DC) and Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R). *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2010 Oct;4:741-5.
- Oosterling I, Rommelse N, de Jonge M, van der Gaag RJ, Swinkels S, Roos S, Visser J, Buitelaar J. How useful is the Social Communication Questionnaire in toddlers at risk of autism spectrum disorder? *J Child Psychol Psychiatry*. 2010 Nov;51(11):1260-8.
- Risi S, Lord C, Gotham K, Corsello C, Chrysler C, Szatmari P, Cook EH Jr, Leventhal BL, Pickles A. Combining information from multiple sources in the diagnosis of autism spectrum disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Sep;45(9):1094-1103.
- Vanegas SB, Magaña S, Morales M, McNamara E. Clinical Validity of the ADI-R in a US-Based Latino Population. *J Autism Dev Disord*. 2016 May;46(5):1623-35.
- Ventola PE, Kleinman J, Pandey J, Barton M, Allen S, Green J, Robins D, Fein D. Agreement among four diagnostic instruments for autism spectrum disorders in toddlers. *J Autism Dev Disord*. 2006 Oct;36(7):839-47.
- Wiggins LD, Robins DL. Brief report: excluding the ADI-R behavioral domain improves diagnostic agreement in toddlers. *J Autism Dev Disord*. 2008 May;38(5):972-6

Sulla base della discussione generata dopo il processo di revisione esterna indipendente, il gruppo di lavoro ha chiesto all'ERT di disporre di informazioni rispetto all'accuratezza diagnostica dell'uso combinato degli strumenti ADOS e ADI-R. Il gruppo di revisione sistematica ha quindi esaminato la disponibilità di queste informazioni nel corpo di letteratura esaminato ed ha riportato i dati relativi all'uso combinato di ADOS e ADI-R estratti da due studi (Oosterling *et al.*, 2010; Risi *et al.*, 2006). Nello studio di Oosterling e collaboratori (Oosterling *et al.*, 2010) venivano riportate le seguenti misure: sensibilità 0,63 e specificità di 0,94. Nello studio di Risi e collaboratori (Risi *et al.*, 2006) venivano riportati i risultati per due sottogruppi costituiti da bambini con un'età inferiore a 36 mesi e bambini con disabilità intellettiva; per i primi, la sensibilità era 0,83 e la specificità era 0,76 mentre per i secondi la sensibilità era 0,91 e la specificità era 0,46. Il gruppo di revisione sistematica ha tuttavia chiarito che queste informazioni non permettono un confronto diretto dell'accuratezza diagnostica tra l'uso singolo o combinato di ADI-R.

L'ERT ha condotto una ricerca della letteratura per l'identificazione di studi relativi ai valori e preferenze, accettabilità e fattibilità dell'intervento proposto, impatto sull'equità. I risultati sono stati sintetizzati e riportati nell'EtD disponibile nei **Materiali Supplementari**. Per la valutazione delle risorse economiche si rimanda alla descrizione dettagliata del *report* economico, disponibile nei **Materiali Supplementari**.

Raccomandazione

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico in bambini e adolescenti **non suggerisce di usare** *Autism Diagnostic Interview-Revised* (ADI-R) in bambini e adolescenti con sospetto ASD in aggiunta all'osservazione e al colloquio clinico (OCC) (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove dell'accuratezza del *test*). **Nota:** Il *Panel* riconosce che qualsiasi strumento strutturato per la diagnosi deve essere considerato come uno strumento di supporto e non conclusivo di per sé o sostitutivo dell'OCC. Il *Panel* ritiene che la diagnosi clinica effettuata attraverso l'OCC rappresenta il riferimento privilegiato per osservare e raccogliere i sintomi nucleari necessari ad effettuare una diagnosi di autismo secondo i criteri previsti dai sistemi di classificazione internazionale riconosciuti (ICD e DSM).

Giustificazione

Il *Panel* ha concluso che il *test* è inaccurato e che la qualità delle prove disponibili sull'accuratezza del *test* è molto bassa. Il *Panel* riconosce che l'utilizzo dello strumento potrebbe favorire il coinvolgimento dei genitori.

I membri del *Panel* hanno ritenuto il *test* inaccurato. Nonostante questo giudizio, i membri del *Panel* hanno comunque deciso di procedere nella discussione dei vari domini dell'EtD.

I membri del *Panel* hanno osservato che gli effetti desiderabili fossero piccoli mentre gli effetti indesiderabili fossero grandi. Il *Panel* ha basato il giudizio della qualità delle prove relative agli effetti del *test* su quello della qualità delle prove relative all'accuratezza diagnostica.

Il *Panel* ha ritenuto che l'utilizzo del *test* probabilmente riduca l'equità perché a causa del tempo necessario per somministrare l'intervista alcuni gruppi potrebbero avere difficoltà ad usarlo. Inoltre, i genitori di lingua straniera potrebbero avere delle difficoltà ad utilizzare questo strumento. Sebbene l'utilizzo dello strumento sia considerato fattibile, il *Panel* ha concluso che probabilmente l'accettabilità è diversa per gli operatori e per i genitori: i genitori potrebbero sentirsi maggiormente coinvolti nel percorso diagnostico e quindi considerare il *test* accettabile, mentre per gli operatori il tempo necessario per somministrare l'intervista potrebbe ridurre la accettabilità.

Il *Panel* riconosce che il quesito formulato è stato focalizzato sull'utilizzo di ADI-R in associazione all'osservazione e al colloquio clinico e non è stato esplorato sistematicamente il vantaggio di utilizzare la combinazione di strumenti ADOS e ADI-R. Tuttavia, alcuni studi inclusi nel corpo di letteratura esaminato dal Panel, descritti nella presente LG, hanno esplorato il vantaggio dell'uso combinato dello strumento ADI-R con ADOS.

Considerazioni relative ai sottogruppi

Il *Panel* non ha individuato nessun sottogruppo per il quale la raccomandazione potrebbe differire da quella generale.

Il *Panel* riconosce tuttavia che, trattandosi di una intervista relativa ai primi anni di sviluppo, i genitori di bambini più piccoli potrebbero essere meno interessati dal *bias* di memoria.

Considerazioni per l'implementazione

I membri del *Panel* riconoscono che l'utilizzo dello strumento potrebbe favorire il coinvolgimento dei genitori. Il *Panel* ha riconosciuto fattibile l'utilizzo dello strumento ADI-R e ha osservato che si tratta di uno strumento che può aiutare a raccogliere informazioni dettagliate sullo sviluppo precoce del bambino.

Inoltre, il *Panel* ha considerato che la possibilità di somministrare lo strumento a distanza è una caratteristica che può rendersi particolarmente strategica in alcuni contesti.

Il *Panel* riconosce che il quesito formulato è stato focalizzato sull'utilizzo di ADI-R in associazione all'osservazione e al colloquio clinico e non è stato esplorato sistematicamente il vantaggio di utilizzare la combinazione di strumenti ADOS e ADI-R. Tuttavia, alcuni studi inclusi nel corpo di letteratura esaminato dal *Panel*, e descritti nella presente LG, hanno esplorato l'uso combinato dello strumento ADI-R con ADOS.

Monitoraggio e valutazione

Il *Panel* riconosce l'importanza di monitorare l'adesione alla raccomandazione.

Priorità della ricerca

Il *Panel* ritiene utile effettuare ulteriori studi che permettano la verifica dell'accuratezza dello strumento.

Diagnostic Interview for Social and Communication Disorder

Sintesi delle prove

In sede di *meeting*, i membri del *Panel* hanno formulato la raccomandazione sulla base dei dati presentati dall'ERT e basati sullo studio reperito (Maljaars *et al.*, 2012) che includeva 78 bambini di età cronologica inferiore ai 12 anni con età mentale inferiore ai sei anni. In questo studio veniva utilizzato l'algoritmo DISCO-11.

I risultati delle analisi presentate durante la riunione hanno indicato le seguenti misure:

- **Sensibilità: 0,96 (95% IC: 0,87 a 1,00)**
- **Specificità: 0,50 (95% IC: 0,30 a 0,70)**

Il giudizio che il gruppo di revisione sistematica ha assegnato alla qualità delle prove è stato “molto bassa” per i seguenti motivi:

- un solo studio incluso con bassa numerosità del campione;
- non è chiaro il metodo di selezione dei soggetti arruolati.

Durante il processo di consultazione pubblica è stata indicata una ulteriore referenza di letteratura (Carrington *et al.*, 2015) che è stata portata all'attenzione dei *content expert* e dell'ERT per valutare l'opportunità di includere tale lavoro all'interno delle analisi. Lo studio non è stato incluso perché lo scopo dello studio consisteva nell'identificare un algoritmo finalizzato a costituire una intervista di screening e i risultati riportati non erano confrontabili con quelli dello studio incluso (Maljaars *et al.* 2012). Nell'ambito del processo di revisione dei materiali, sono stati identificati e valutati ulteriori studi (Kent *et al.*, 2013; Leekam *et al.*, 2002; Nygren *et al.*, 2009) che non sono stati inclusi poiché i dati riportati apparivano poco confrontabili tra loro. Uno studio era finalizzato a identificare un nuovo algoritmo dello strumento basato sui criteri del DSM-5 (Kent *et al.*, 2013) mentre lo studio di Leekam e collaboratori (2002) confrontava due algoritmi diversi nella loro struttura e cornice teorica di riferimento ovvero l'algoritmo dello strumento DISCO-9 basato sulla diagnosi di spettro autistico secondo Wing e Gould (Wing & Gould, 1979) e un algoritmo costruito per essere congruente con i criteri dell'ICD 10 per la diagnosi di autismo. Da notare che la diagnosi di disturbo autistico secondo ICD 10 era una delle cinque diverse diagnosi incluse nella categoria Disturbi Pervasivi dello Sviluppo. L'algoritmo per la diagnosi di spettro autistico secondo Wing e Gould era basato su cinque *item* che incapsulavano gli aspetti di interazione sociale, comunicazione e interessi ristretti. L'algoritmo per la diagnosi secondo ICD 10 era basato su 91 *item*, quasi tutti riguardanti aspetti specifici, del comportamento. Infine, l'articolo di Nygren e collaboratori (2009) riportava le proprietà psicometriche della versione svedese dello strumento DISCO-10.

Per la descrizione delle caratteristiche degli studi inclusi e del processo di identificazione e selezione degli studi aggiornato a marzo 2023, si rimanda ai **Materiali Supplementari**. L'ERT ha condotto una ricerca della letteratura per l'identificazione di studi relativi ai valori e

preferenze, accettabilità e fattibilità dell'intervento proposto, impatto sull'equità. I risultati sono stati sintetizzati e riportati nell'EtD disponibile nei **Materiali Supplementari**.

Per la valutazione delle risorse economiche si rimanda alla descrizione dettagliata del *report* economico, disponibile nei **Materiali Supplementari**.

Raccomandazione

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico in bambini e adolescenti **non suggerisce di usare** *Diagnostic Interview for Social and Communication Disorder* (DISCO) in bambini e adolescenti con sospetto ASD in aggiunta all'osservazione e al colloquio clinico (OCC) (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove dell'accuratezza del *test*). **Nota:** il *Panel* ha valutato la letteratura relativa alla versione dello strumento DISCO-11. Il *Panel* ricorda che qualsiasi strumento strutturato per la diagnosi deve essere considerato come uno strumento di supporto e non conclusivo di per sé o sostitutivo dell'OCC. Il *Panel* ritiene che la diagnosi clinica effettuata attraverso l'OCC rappresenta il riferimento privilegiato per osservare e raccogliere i sintomi nucleari necessari ad effettuare una diagnosi di autismo secondo i criteri previsti dai sistemi di classificazione internazionale riconosciuti (ICD e DSM).

Giustificazione

Il *Panel* ha concluso che la qualità delle prove disponibili sull'accuratezza del *test* è molto bassa. Inoltre, l'assenza della versione del *test* tradotta in lingua italiana potrebbe ridurre l'equità e rendere l'intervento non accettabile o fattibile.

I membri del *Panel* hanno ritenuto il *test* accurato e hanno considerato che gli effetti desiderabili ed indesiderabili fossero moderati.

Il *Panel* ha basato il giudizio della qualità delle prove relative agli effetti del *test* su quello sulla qualità delle prove relative all'accuratezza diagnostica.

Il *Panel* ha concluso che il *test* probabilmente non è fattibile perché non è stato tradotto in italiano. Allo stato attuale, lo strumento è diffuso in paesi anglosassoni.

Considerazioni relative ai sottogruppi

Il *Panel* non ha individuato nessun sottogruppo per il quale la raccomandazione potrebbe differire da quella generale.

Considerazioni per l'implementazione

Il *Panel* osserva che la letteratura valutata è relativa allo strumento DISCO versione 11.

Monitoraggio e valutazione

Il *Panel* riconosce l'importanza di monitorare l'adesione alla raccomandazione.

Priorità per la ricerca

Il *Panel* riconosce che lo strumento potrebbe essere tradotto e adattato al contesto italiano e potrebbero essere effettuati studi specifici. Il *Panel* ha riconosciuto il diffuso utilizzo dello strumento in paesi di lingua anglosassone e ha confermato l'interesse ad effettuare studi dedicati.

Checklist For Autism Spectrum Disorder

Sintesi delle prove

I membri del *Panel* hanno formulato la raccomandazione sulla base dei dati presentati dall'ERT e basati su due studi (Mayes *et al.*, 2014; Tierney *et al.*, 2015).

I risultati delle analisi presentate durante la riunione hanno indicato le seguenti misure:

- Sensibilità: 0,91 (95% IC: 0,59 a 1,00) e 1,00 (95% IC: 0,96 a 1,00)
- Specificità: 0,98 (95% IC: 0,88 a 1,00) e 1,00 (95% IC: 0,82 a 1,00)

Il giudizio che il gruppo di revisione sistematica ha assegnato alla qualità delle prove è stato “molto bassa” per i seguenti motivi:

- in almeno uno studio (Tierney *et al.*, 2015) i valutatori del *reference standard* erano a conoscenza dei risultati del *test* indice;
- due soli studi inclusi, con una ridotta numerosità.

Per la descrizione delle caratteristiche degli studi inclusi e del processo di identificazione e selezione degli studi aggiornato a marzo 2023, si rimanda ai **Materiali Supplementari**. L'ERT ha condotto una ricerca della letteratura per l'identificazione di studi relativi ai valori e preferenze, accettabilità e fattibilità dell'intervento proposto, impatto sull'equità. I risultati sono stati sintetizzati e riportati nell'EtD disponibile nei **Materiali Supplementari**. Per la valutazione delle risorse economiche si rimanda alla descrizione dettagliata del *report* economico, disponibile nei **Materiali Supplementari**.

Raccomandazione

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** *Checklist for Autism Spectrum Disorder* (CASD) in bambini e adolescenti con sospetto ASD in aggiunta all'osservazione clinica e colloquio (OCC) (raccomandazione condizionata basata su una qualità delle prove molto bassa dell'accuratezza del *test*). **Nota:** Il *Panel* ricorda che qualsiasi strumento strutturato per la diagnosi deve essere considerato come uno strumento di supporto e non conclusivo di per sé o sostitutivo dell'OCC. Il *Panel* ritiene che la diagnosi clinica effettuata attraverso l'OCC rappresenta il riferimento privilegiato per osservare e raccogliere i sintomi nucleari necessari ad effettuare una diagnosi di autismo secondo i criteri previsti dai sistemi di classificazione internazionale riconosciuti (ICD e DSM).

Giustificazione

Il *Panel* ha ritenuto il *test* molto accurato ed ha ritenuto che gli effetti desiderabili fossero grandi mentre gli effetti indesiderabili fossero piccoli. Il *Panel* ha concluso che il *test* CASD viene presentato come uno strumento di *screening* e che la qualità delle prove disponibili sull'accuratezza del *test* è molto bassa.

Il *Panel* ha basato il giudizio della qualità delle prove relative agli effetti del *test* su quello sulla qualità delle prove relative all'accuratezza diagnostica.

Il *Panel* ha ritenuto lo strumento CASD fattibile e, sulla base dell'esperienza, riconosce che è uno strumento agevole sia per il clinico che per il genitore a cui viene somministrato.

Considerazioni relative ai sottogruppi

Il *Panel* non ha individuato nessun sottogruppo per il quale la raccomandazione potrebbe differire da quella generale.

Considerazioni per l'implementazione

Il *Panel* ha ritenuto lo strumento CASD fattibile e osserva che è uno strumento agevole sia per il clinico che per il genitore a cui viene somministrato.

Monitoraggio e valutazione

Il *Panel* sottolinea l'importanza di monitorare l'adesione alla raccomandazione.

Priorità per la ricerca

Il *Panel* auspica che vengano effettuati studi con maggiore qualità metodologica e minore rischio di distorsione.

Il *Panel* auspica la realizzazione di studi volti ad investigare il grado di correlazione di questo strumento con altri strumenti più diffusi (ad esempio ADOS-2).

Autism Spectrum Rating Scales

Sintesi delle prove

I membri del *Panel* hanno formulato la raccomandazione sulla base dei dati presentati dall'ERT e basati sull'unico studio reperito (Zhou *et al.*, 2019).

I risultati delle analisi presentate durante la riunione hanno indicato le seguenti misure:

- **Sensibilità: 0,66 (95% IC: 0,58 a 0,72)**
- **Specificità: 0,86 (95% IC: 0,84 a 0,87)**

Il giudizio che il gruppo di revisione sistematica ha assegnato alla qualità delle prove è stato “molto bassa” perché l'unico studio incluso ha arruolato due gruppi distinti di bambini: un gruppo di bambini su cui la diagnosi di ASD era già stata effettuata e un gruppo di bambini senza sospetto di diagnosi di ASD. Il tipo di arruolamento rendeva quindi la popolazione dello studio diversa da quella che si voleva considerare nel quesito clinico.

Per la descrizione delle caratteristiche degli studi inclusi e del processo di identificazione e selezione degli studi aggiornato a marzo 2023, si rimanda ai **Materiali Supplementari**. L'ERT ha condotto una ricerca della letteratura per l'identificazione di studi relativi ai valori e preferenze, accettabilità e fattibilità dell'intervento proposto, impatto sull'equità. I risultati sono stati sintetizzati e riportati nell'EtD disponibile nei **Materiali Supplementari**. Per la valutazione delle risorse economiche si rimanda alla descrizione dettagliata del *report* economico, disponibile nei **Materiali Supplementari**.

Raccomandazione

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **non suggerisce di usare** *Autism Spectrum Rating Scales* (ASRS) in bambini e adolescenti con sospetto ASD in aggiunta all'osservazione clinica e colloquio (OCC) (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove dell'accuratezza del *test*). **Nota:** Il *Panel* ricorda che qualsiasi strumento strutturato per la diagnosi deve essere considerato come uno strumento di supporto e non conclusivo di per sé o sostitutivo dell'OCC. Il *Panel* ritiene che la diagnosi clinica effettuata attraverso l'OCC rappresenta il riferimento privilegiato per osservare e raccogliere i sintomi nucleari necessari ad effettuare una diagnosi di autismo secondo i criteri previsti dai sistemi di classificazione internazionale riconosciuti (ICD e DSM).

Giustificazione

Il *Panel* ha concluso che il *test* ASRS viene presentato come uno strumento di screening e che la qualità delle prove disponibili sull'accuratezza del *test* è molto bassa. Inoltre, il *test* è associato ad effetti indesiderabili molto grandi.

Il *Panel* ha ritenuto il *test* accurato. Il *Panel* ha riconosciuto effetti desiderabili moderati ed effetti indesiderabili grandi. Inoltre, il *Panel* ha basato il giudizio sulla qualità complessiva delle prove relative agli effetti del *test* su quello sulla qualità delle prove relative all'accuratezza diagnostica.

I membri del *Panel* hanno ritenuto il *test* fattibile e probabilmente accettabile. Tuttavia, il giudizio sull'equità è stato "probabilmente riduce l'equità" perché i genitori di lingua straniera potrebbero avere delle difficoltà ad utilizzare questo strumento.

Considerazioni relative ai sottogruppi

Il *Panel* non ha individuato nessun sottogruppo per il quale la raccomandazione potrebbe differire da quella generale.

Considerazioni per l'implementazione

I membri del *Panel* hanno ritenuto il *test* fattibile e probabilmente accettabile.

Monitoraggio e valutazione

Il *Panel* sottolinea l'importanza di monitorare l'adesione alla raccomandazione.

Priorità per la ricerca

Studi che valutino l'uso dell'ASRS come strumento di diagnosi.

Strumenti strutturati di supporto alla diagnosi diretti al bambino/adolescente

Gli strumenti strutturati e standardizzati di supporto alla diagnosi diretti al bambino e adolescente che il *Panel* ha deciso di valutare sono i seguenti:

- **Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS):** consiste in una valutazione semistrutturata e standardizzata delle capacità di comunicazione, di interazione sociale e di gioco. La forma definitiva (versione italiana del 2005) è derivata dalla unione di una prima forma per soggetti con livello linguistico corrispondente ad una età di tre anni, e di una forma per soggetti preverbalmente (*prelinguistic*, PL). L'ADOS comprende quattro moduli e l'esaminatore deve scegliere quello più adeguato alle capacità linguistiche del soggetto. L'ADOS prevede la presentazione di stimoli atti ad elicitare i comportamenti tipici dell'autismo. Gli stimoli vengono proposti in modalità che sono relativamente standardizzate ed è particolarmente importante la capacità dell'esaminatore di adattarsi al funzionamento del bambino/adolescente pur mantenendo una certa strutturazione della seduta, in modo da poter correttamente codificare i comportamenti del soggetto.

La decisione di sottoporre a verifica l'ADOS, nonostante il *test* possa considerarsi superato dalla sua forma rivista, è legata al fatto che in letteratura gli studi sull'ADOS sono più numerosi. Tenendo conto che ADOS e ADOS-2, per quel che riguarda i moduli da uno a tre, differiscono sostanzialmente solo nel modo in cui sono organizzati gli algoritmi diagnostici, è possibile convertire la classificazione ADOS in ADOS-2, come effettivamente è stato fatto in alcuni studi (esempio in Medda *et al.*, 2019).

- **Autism Diagnostic Observation Schedule- Second Edition (ADOS-2):** la forma revisionata dell'ADOS mantiene lo stesso impianto di strutturazione e somministrazione della precedente versione ma da questa è invece ampiamente modificata per quel che riguarda le modalità di codifica degli *item* e gli algoritmi diagnostici. Essa prevede inoltre l'introduzione di un *Severity Score*, per rendere confrontabili i punteggi attraverso i vari moduli. Un'altra importante novità è nell'introduzione del modulo *toddler*, per bambini di età inferiore ai 30 mesi, che prevede attività particolarmente indicate per bambini in questa fascia di età. I punteggi derivanti dalla somministrazione di questo modulo non esprimono una diagnosi ADOS, ma un indice di rischio.
- **Childhood Autism Rating Scale (CARS):** consiste in uno strumento di indagine e di osservazione strutturato suddiviso in 15 item relativi alle principali aree comportamentali, a ciascuno dei quali viene assegnato un punteggio variabile da uno a quattro: la somma di tutti i punteggi dà un valore complessivo. La somministrazione della CARS richiede approssimativamente dai 30 ai 45 minuti.
- **Gilliam Autism Rating Scale (GARS):** si tratta di una checklist destinata ad essere usata per aiutare sia l'identificazione che la stima della severità dei sintomi autistici, negli individui con una età compresa fra i tre e i 22 anni. I *target* sono basati sul DSM-IV (APA, 1994) e sono raggruppati in quattro sottogruppi (a) comportamenti stereotipati, (b)

comunicazione, (c) interazione sociale, e (d) un sottotest opzionale che descrive lo sviluppo durante i primi tre anni di vita.

- ***Childhood Autism Rating Scale-second edition***

La ricerca della letteratura non ha individuato studi su che rispondessero ai criteri di inclusione della revisione sistematica per lo strumento *Childhood Autism Rating Scale-second edition*.

Autism Diagnostic Observation Schedule

Sintesi delle prove

In sede di *meeting*, i membri del *Panel* hanno formulato la raccomandazione sulla base dei dati presentati dall'ERT basati sui 15 studi reperiti (Corsello *et al.*, 2013; Gray *et al.*, 2008; Kim *et al.*, 2012; Le Couteur *et al.*, 2008; Lord *et al.*, 2000; Maljaars *et al.*, 2012; Mazefsky *et al.*, 2006; Medda *et al.*, 2019; Miller *et al.*, 2019; Molloy *et al.*, 2011; Oosterling *et al.*, 2010; Papanikolaou *et al.*, 2009; Risi *et al.*, 2006; Ventola *et al.*, 2006; Wiggins *et al.*, 2008). I risultati delle analisi presentate durante la riunione indicavano le seguenti misure di sensibilità: 0,93 (95% IC: 0,89 a 0,95) e specificità: 0,77 (95% IC: 0,66 a 0,85).

Durante il processo di consultazione pubblica, i *content expert* e l'ERT hanno verificato le referenze portate all'attenzione del gruppo di lavoro da parte di alcuni *Stakeholder* e hanno ritenuto di poter includere ulteriori due studi nelle analisi (de Bildt *et al.*, 2009; Kamp-Becker *et al.*, 2013). Un ulteriore studio (Dorlack *et al.*, 2018) è stato esaminato ma non incluso perché si tratta di una revisione sistematica che includeva studi già inclusi (de Bildt *et al.*, 2009; Molloy *et al.*, 2011; Oosterling *et al.*, 2010) e studi che non rispondevano ai criteri di inclusione della presente revisione (Gotham *et al.*, 2007; Gotham *et al.*, 2008), effettuati per sviluppare ADOS e con la presentazione di *cut-off* diversi da quelli utilizzati nella pratica clinica. Pertanto, una volta concluso il processo di valutazione, due ulteriori studi sono stati inclusi e il gruppo di revisione sistematica ha effettuato nuove analisi aggiornando i dati di specificità e sensibilità dello strumento.

Le analisi finali condotte dall'ERT per specificità e sensibilità hanno indicato le seguenti misure:

- **Sensibilità: 0,91 (95% IC: 0,87 a 0,94)**
- **Specificità: 0,74 (95% IC: 0,66 a 0,80)**

Il giudizio che il gruppo di revisione sistematica ha assegnato alla qualità delle prove è stato “bassa” perché:

- per la maggior parte degli studi ci sono dubbi riguardo alla indipendenza della somministrazione del *test* indice e del reference *standard test*;
- gli intervalli di confidenza per le specificità dei vari studi non sono sovrapposti.

I *Chairs* e i membri del *Panel* hanno valutato le modifiche apportate alle metanalisi ed hanno concluso che queste non hanno comportato inconsistenze con i giudizi EtD e con la raccomandazione finale formulati dal *Panel* sulla base dei dati presentati al *meeting*. Per la descrizione delle caratteristiche degli studi inclusi e del processo di identificazione e selezione degli studi aggiornato a marzo 2023, si rimanda ai **Materiali Supplementari**. Nel riquadro 3 sono riportati gli studi inclusi nella metanalisi.

RIQUADRO 3. Studi inclusi nelle analisi per Autism Diagnostic Observation Schedule

- Corsello CM, Akshoomoff N, Stahmer AC. Diagnosis of autism spectrum disorders in 2-year-olds: a study of community practice. *J Child Psychol Psychiatry*. 2013 Feb;54(2):178-85.
- Gray KM, Tonge BJ, Sweeney DJ. Using the Autism Diagnostic Interview-Revised and the Autism Diagnostic Observation Schedule with young children with developmental delay: evaluating diagnostic validity. *J Autism Dev Disord*. 2008 Apr;38(4):657-67.
- Kim SH, Lord C. Combining information from multiple sources for the diagnosis of autism spectrum disorders for toddlers and young preschoolers from 12 to 47 months of age. *J Child Psychol Psychiatry*. 2012 Feb;53(2):143-51.
- Le Couteur A, Haden G, Hammal D, McConachie H. Diagnosing autism spectrum disorders in pre-school children using two standardised assessment instruments: the ADI-R and the ADOS. *J Autism Dev Disord*. 2008 Feb;38(2):362-72.
- Lord C, Risi S, Lambrecht L, Cook EH Jr, Leventhal BL, DiLavore PC, Pickles A, Rutter M. The autism diagnostic observation schedule-generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *J Autism Dev Disord*. 2000 Jun;30(3):205-23.
- Maljaars J, Noens I, Scholte E, van Berckelaer-Onnes I. Evaluation of the criterion and convergent validity of the Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders in young and low-functioning children. *Autism*. 2012 Sep;16(5):487-97.
- Mazefsky CA, Oswald DP. The discriminative ability and diagnostic utility of the ADOS-G, ADI-R, and GARS for children in a clinical setting. *Autism*. 2006 Nov;10(6):533-49.
- Miller LE, Burke JD, Robins DL, Fein DA. Diagnosing Autism Spectrum Disorder in Children with Low Mental Age. *J Autism Dev Disord*. 2019 Mar;49(3):1080-1095
- Molloy CA, Murray DS, Akers R, Mitchell T, Manning-Courtney P. Use of the Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) in a clinical setting. *Autism*. 2011 Mar;15(2):143-62.
- Oosterling I, Rommelse N, de Jonge M, van der Gaag RJ, Swinkels S, Roos S, Visser J, Buitelaar J. How useful is the Social Communication Questionnaire in toddlers at risk of autism spectrum disorder? *J Child Psychol Psychiatry*. 2010 Nov;51(11):1260-8.
- Papanikolaou K, Paliokosta E, Houliaras G, Vgenopoulou S, Giouroukou E, Pehlivanidis A, Tomaras V, Tsiantis I. Using the Autism Diagnostic Interview-Revised and the Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic for the diagnosis of autism spectrum disorders in a Greek sample with a wide range of intellectual abilities. *J Autism Dev Disord*. 2009 Mar;39(3):414-20.
- Risi S, Lord C, Gotham K, Corsello C, Chrysler C, Szatmari P, Cook EH Jr, Leventhal BL, Pickles A. Combining information from multiple sources in the diagnosis of autism spectrum disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Sep;45(9):1094-1103.
- Ventola PE, Kleinman J, Pandey J, Barton M, Allen S, Green J, Robins D, Fein D. Agreement among four diagnostic instruments for autism spectrum disorders in toddlers. *J Autism Dev Disord*. 2006 Oct;36(7):839-47.
- Wiggins LD, Robins DL. Brief report: excluding the ADI-R behavioral domain improves diagnostic agreement in toddlers. *J Autism Dev Disord*. 2008 May;38(5):972-6.
- Medda JE, Cholemkery H, Freitag CM. Sensitivity and Specificity of the ADOS-2 Algorithm in a Large German Sample. *J Autism Dev Disord*. 2019 Feb;49(2):750-761.
- de Bildt A, Sytema S, van Lang ND, Minderaa RB, van Engeland H, de Jonge MV. Evaluation of the ADOS revised algorithm: the applicability in 558 Dutch children and adolescents. *J Autism Dev Disord*. 2009 Sep;39(9):1350-8.
- Kamp-Becker I, Ghahreman M, Heinzl-Gutenbrunner M, Peters M, Remschmidt H, Becker K. Evaluation of the revised algorithm of Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) in the diagnostic investigation of high-functioning children and adolescents with autism spectrum disorders. *Autism*. 2013 Jan;17(1):87-102.

L'ERT ha segnalato una nota metodologica riguardante lo studio di de Bildt e collaboratori (de Bildt *et al.*, 2009): poiché lo studio riportava i dati in modo diverso dagli altri studi, l'ERT ha dovuto fare una assunzione per ottenere dati meta-analizzabili. I dettagli sono riportati nei **Materiali Supplementari**.

Successivamente al processo di consultazione pubblica, il gruppo di lavoro ha verificato la possibilità che la letteratura disponibile offrisse informazioni specifiche per sottogruppi per i quali la raccomandazione formulata dal *Panel* potesse cambiare. La letteratura disponibile non ha permesso di trarre considerazioni sui sottogruppi basati sul genere, capacità intellettive e abilità di linguaggio.

Inoltre, sulla base della discussione generata dopo il processo di consultazione pubblica, il gruppo di lavoro ha chiesto all'ERT di disporre di informazioni rispetto all'accuratezza diagnostica dei singoli moduli per lo strumento. Nell'ambito di tale processo sono stati inclusi i dati relativi al Modulo 3 riportati nello studio di Lord e collaboratori (Lord *et al.*, 2000). I dettagli di queste analisi sono riportati nei **Materiali Supplementari**.

L'ERT ha condotto una ricerca della letteratura per l'identificazione di studi relativi ai valori e preferenze, accettabilità e fattibilità dell'intervento proposto e impatto sull'equità. I risultati sono stati sintetizzati e riportati nell'EtD disponibile nei **Materiali Supplementari**. Per la valutazione delle risorse economiche si rimanda alla descrizione dettagliata del *report* economico, disponibile nei **Materiali Supplementari**.

Raccomandazione

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico in bambini e adolescenti **suggerisce di usare** *Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS) in aggiunta all'osservazione clinica e colloquio (raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa delle prove dell'accuratezza del *test*). **Nota:** L'utilizzo dell'ADOS è particolarmente suggerito nei casi in cui al termine dell'osservazione e colloquio clinico l'equipe multidisciplinare specialistica ed esperta in ASD abbia ancora delle incertezze su quale sia la corretta diagnosi del bambino o adolescente. Il *Panel* riconosce che qualsiasi strumento strutturato per la diagnosi deve essere considerato come uno strumento di supporto e non conclusivo di per sé o sostitutivo dell'OCC. Il *Panel* ritiene che la diagnosi clinica effettuata attraverso l'OCC rappresenta il riferimento privilegiato per osservare e raccogliere i sintomi nucleari necessari ad effettuare una diagnosi di autismo secondo i criteri previsti dai sistemi di classificazione internazionale riconosciuti (ICD e DSM).

Relazione tra le raccomandazioni sugli interventi strutturati di supporto alla diagnosi diretti al bambino e adolescente

L'ADOS-2 viene preferita all'ADOS in virtù della maggiore qualità delle prove, nonostante l'accuratezza sia leggermente inferiore. Inoltre, l'ADOS-2 dispone del modulo *toddler*, non disponibile nella precedente versione. L'ADOS-2 e l'ADOS sono da preferirsi rispetto alla CARS poiché quest'ultima presenta un numero maggiore di falsi negativi.

Giustificazione

Il *Panel* ha concluso che vi è una bassa qualità delle prove dell'accuratezza dell'ADOS in bambini e adolescenti con sospetto ASD. Inoltre, l'utilizzo dell'ADOS è stato ritenuto fattibile, accettabile ed associato ad un probabile incremento dell'equità.

Il *Panel* ha ritenuto il *test* accurato e che gli effetti desiderabili (grandi) dell'utilizzo dello strumento ADOS fossero superiori agli effetti indesiderabili (piccoli). La qualità delle prove relative all'accuratezza del *test* è stata ritenuta bassa.

I membri del *Panel* hanno discusso anche le esperienze personali dei membri laici che hanno segnalato il possibile stress derivante dalla esecuzione del *test* sul bambino/adolescente. Il *Panel* ha tuttavia osservato che lo stress associato alla somministrazione dell'ADOS potrebbe dipendere perlopiù dall'abilità specifica dell'operatore sanitario che lo somministra ed è minore per il bambino che per il genitore.

In assenza di studi specifici, sulla base della propria esperienza il *Panel* ha ritenuto che l'utilizzo dello strumento potrebbe migliorare l'equità.

Considerazioni relative ai sottogruppi

Il *Panel* non ha individuato nessun sottogruppo per il quale la raccomandazione potrebbe differire da quella generale.

Considerazioni per l'implementazione

Dall'utilizzo dell'ADOS deriva la produzione di dati oggettivi che potrebbero facilitare la comunicazione tra le parti durante il processo diagnostico.

Il *Panel* ha discusso estensivamente la relazione fra l'utilizzo del *test* e la gestione successiva del bambino o adolescente. In assenza di letteratura specifica, il *Panel* ha osservato che l'uso dell'ADOS può favorire l'avvio della presa in carico conseguente alla diagnosi ma che **i tempi di avvio della presa in carico dipendono anche da variabili (disponibilità di risorse, organizzazione dei servizi, ecc.) che potrebbero influire più direttamente sull'effettiva tempestività della presa in carico. Tale discussione ha orientato il *Panel* ad indicare che l'avvio della presa in carico è prioritaria e che questa non debba essere condizionata dai tempi per la somministrazione degli strumenti diagnostici di supporto alla diagnosi.**

Il *Panel* sottolinea che l'utilizzo dello strumento di supporto alla diagnosi deve essere implementato da personale specificatamente formato nell'utilizzo dello strumento e che l'equipe non esperta sul disturbo dello spettro autistico in bambini e adolescente deve interpretare l'esito dello strumento con particolare cautela. Infatti, come indicato dagli stessi autori, lo strumento ADOS è comunque solamente uno degli elementi che contribuiscono al processo diagnostico.

Per queste ragioni, il *Panel* ha ribadito attraverso una nota che l'utilizzo dell'ADOS è particolarmente suggerito nei casi in cui al termine dell'osservazione e colloquio clinico l'equipe multidisciplinare specialistica ed esperta in ASD abbia ancora delle incertezze su quale sia la corretta diagnosi del bambino o adolescente. Al contrario, l'interpretazione dell'esito del *test* da parte di una equipe non esperta in disturbo dello spettro autistico dovrebbe avvenire con particolare cautela per evitare il rischio di false sicurezze diagnostiche.

Monitoraggio e valutazione

È importante accertarsi che l'ADOS venga utilizzato da un team specializzato. Il *Panel* ritiene importante adottare sistemi di verifica e controllo che garantiscano che la somministrazione dello strumento avvenga ad opera di personale specificatamente formato e che l'esito dello strumento venga interpretato da parte di un'equipe esperta, insieme a tutti gli altri elementi che contribuiscono alla diagnosi.

Priorità per la ricerca

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico in bambini e adolescenti non ha ritenuto necessario segnalare particolari priorità di ricerca relative allo strumento, in considerazione del superamento progressivo della sua utilizzazione, a favore dell'uso dell'ADOS-2.

Autism Diagnostic Observation Schedule- Second Edition

Sintesi delle prove

In sede di *meeting*, i membri del *Panel* hanno formulato la raccomandazione sulla base dei dati presentati dall'ERT sull'unico studio reperito (Medda *et al.*, 2019). I risultati delle analisi presentate durante la riunione indicavano le seguenti misure di sensibilità: 0,93 (95% IC: 0,91 a 0,95) e specificità: 0,59 (95% IC: 0,50 a 0,67).

Durante il processo di consultazione pubblica, alcuni *Stakeholder* hanno indicato ulteriori referenze di letteratura che sono state portate all'attenzione dei *content expert* e dell'ERT per valutare l'opportunità di includere tali lavori all'interno delle analisi. Uno studio non è stato incluso perché focalizzato sull'utilizzo del modulo 4 dello strumento, il quale è destinato agli adulti (Hus *et al.*, 2014), altri erano focalizzati su algoritmi diversi rispetto a quello clinico (Chojnicka & Pisula, 2017; Gotham *et al.*, 2007; Gotham *et al.*, 2008), consideravano *cut-off* diversi da quelli utilizzati nella pratica clinica (Oosterling *et al.*, 2010) o non riportavano dati disponibili per poter integrare le analisi (Hutchins *et al.*, 2019). Nel decidere la possibilità di inclusione degli studi, il gruppo di lavoro ha verificato quanto riportato nel manuale dello strumento ADOS-2 in cui, a pagina 7, è riportato “per i moduli da 1 a 3 nella versione ADOS-2 gli algoritmi sono stati revisionati rispetto alla precedente versione, sulla base di recenti studi di validazione (Gotham *et al.*, 2008; Gotham *et al.*, 2007). La versione aggiornata degli algoritmi è stata sviluppata utilizzando un campione più ampio ed eterogeneo di individui, rispetto a quello utilizzato per la precedente versione degli algoritmi ADOS. Tale aggiornamento è teso al miglioramento dello strumento in termini di sensibilità e specificità. Due studi segnalati (de Bildt *et al.*, 2009; Kamp-Becker *et al.*, 2013) sono stati inclusi e l'ERT ha effettuato nuove analisi aggiornando i dati di specificità e sensibilità dello strumento. I risultati aggiornati indicavano le seguenti misure di sensibilità: 0,90 (95% IC: 0,76 a 0,96) e specificità: 0,65 (95% IC: 0,59 a 0,71).

Infine, attraverso l'aggiornamento della letteratura (marzo 2023) sono stati reperiti due ulteriori studi (Barbarese *et al.*, 2022; Hong *et al.*, 2021) e il gruppo di revisione sistematica ha provveduto ad aggiornare le analisi di sensibilità e specificità.

Le analisi finali condotte dall'ERT per specificità e sensibilità hanno indicato le seguenti misure:

- **Sensibilità: 0,90 (95% IC: 0,89 a 0,92)**
- **Specificità: 0,69 (95% IC: 0,66 a 0,73)**

Il giudizio che il gruppo di revisione sistematica ha assegnato alla qualità delle prove è stato “moderata”.

Il *Chairs* e i membri del *Panel* hanno valutato le modifiche apportate alle metanalisi ed hanno concluso che queste non hanno comportato inconsistenze con i giudizi EtD e con la raccomandazione finale formulati dal *Panel* sulla base dei dati presentati al *meeting*. Per la descrizione delle caratteristiche degli studi inclusi e del processo di identificazione e selezione degli studi aggiornato a marzo 2023, e si rimanda ai **Materiali Supplementari**. Nel riquadro 4 sono riportati gli studi inclusi nella metanalisi.

RIQUADRO 4. Studi inclusi nelle analisi per Autism Diagnostic Observation Schedule - Second Edition

- Medda JE, Cholemkery H, Freitag CM. Sensitivity and Specificity of the ADOS-2 Algorithm in a Large German Sample. *J Autism Dev Disord.* 2019 Feb;49(2):750-761.
- de Bildt A, Sytema S, van Lang ND, Minderaa RB, van Engeland H, de Jonge MV. Evaluation of the ADOS revised algorithm: the applicability in 558 Dutch children and adolescents. *J Autism Dev Disord.* 2009 Sep;39(9):1350-8.
- Kamp-Becker I, Ghahreman M, Heinzel-Gutenbrunner M, Peters M, Remschmidt H, Becker K. Evaluation of the revised algorithm of Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) in the diagnostic investigation of high-functioning children and adolescents with autism spectrum disorders. *Autism.* 2013 Jan;17(1):87-102.
- Barbaresi W, Cacia J, Friedman S, Fussell J, Hansen R, Hofer J, Roizen N, Stein REK, Vanderbilt D, Sideridis G. Clinician Diagnostic Certainty and the Role of the Autism Diagnostic Observation Schedule in Autism Spectrum Disorder Diagnosis in Young Children. *JAMA Pediatr.* 2022 Dec 1;176(12):1233-1241.
- Hong JS, Singh V, Kalb L, Ashkar A, Landa R. Replication study of ADOS-2 Toddler Module cut-off scores for autism spectrum disorder classification. *Autism Res.* 2021 Jun;14(6):1284-1295

L'ERT ha segnalato una nota metodologica riguardante lo studio di de Bildt e collaboratori (2009): poiché lo studio riportava i dati in modo diverso dagli altri studi, l'ERT ha dovuto fare una assunzione per ottenere dati meta-analizzabili. I dettagli sono riportati nei **Materiali Supplementari**.

Successivamente al processo di consultazione pubblica, il gruppo di lavoro ha verificato la possibilità che la letteratura disponibile offrisse informazioni specifiche per sottogruppi per i quali la raccomandazione formulata dal *Panel* potesse cambiare. La letteratura disponibile non ha permesso di trarre considerazioni sui sottogruppi basati sul genere, capacità intellettive e abilità di linguaggio.

Sulla base della discussione generata dopo il processo di consultazione pubblica, il gruppo di lavoro ha chiesto all'ERT l'opportunità di disporre di informazioni rispetto all'accuratezza diagnostica dei singoli moduli per lo strumento. I dettagli di queste analisi sono riportati nei **Materiali Supplementari**.

L'ERT ha condotto una ricerca della letteratura per l'identificazione di studi relativi ai valori e preferenze, accettabilità e fattibilità dell'intervento proposto, impatto sull'equità. I risultati sono stati sintetizzati e riportati nell'EtD disponibile nei **Materiali Supplementari**. Per la valutazione delle risorse economiche si rimanda alla descrizione dettagliata del *report* economico, disponibile nei **Materiali Supplementari**.

Raccomandazione

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico in bambini e adolescenti **suggerisce di usare** Autism Diagnostic Observation Schedule- second edition (ADOS-2) in aggiunta all'osservazione clinica e colloquio (raccomandazione condizionata basata su una qualità moderata delle prove dell'accuratezza del *test*). **Nota:** Il *Panel* ricorda che qualsiasi strumento strutturato per la diagnosi deve essere considerato come uno strumento di supporto e non conclusivo di per sé o sostitutivo dell'OCC. Il *Panel* ritiene che la diagnosi clinica effettuata attraverso l'OCC rappresenta il riferimento privilegiato per osservare e raccogliere i sintomi nucleari necessari ad effettuare una diagnosi di autismo secondo i criteri previsti dai sistemi di classificazione internazionale riconosciuti (ICD e DSM). L'utilizzo dell'ADOS-2 è particolarmente suggerito nei casi in cui al termine dell'osservazione e colloquio clinico l'equipe multidisciplinare specialistica ed esperta in ASD abbia ancora delle incertezze su quale sia la corretta diagnosi del bambino o adolescente.

Relazione tra le raccomandazioni sugli interventi strutturati di supporto alla diagnosi diretti al bambino e adolescente

L'ADOS-2 viene preferita all'ADOS in virtù della maggiore qualità delle prove, nonostante l'accuratezza sia leggermente inferiore. Inoltre, l'ADOS-2 dispone del modulo *toddler*, non disponibile nella precedente versione.

L'ADOS-2 e l'ADOS sono da preferirsi rispetto alla CARS poiché quest'ultima presenta un numero maggiore di falsi negativi.

Giustificazione

Il *Panel* ha concluso che vi è una moderata qualità delle prove dell'accuratezza dell'ADOS-2 in bambini e adolescenti con ASD. Inoltre, l'utilizzo dell'ADOS-2 è stato ritenuto fattibile, accettabile ed associato ad un probabile incremento dell'equità.

Il *Panel* ha ritenuto il *test* accurato e che gli effetti desiderabili (grandi) dell'utilizzo dello strumento ADOS-2 fossero superiori agli effetti indesiderabili (piccoli).

Il *Panel* ha quindi discusso anche le esperienze personali dei membri laici che hanno segnalato il possibile stress derivante dalla esecuzione del *test* sul bambino/adolescente. Il *Panel* ha tuttavia osservato che lo stress associato alla somministrazione dell'ADOS-2 dipende prevalentemente dall'abilità specifica dell'operatore sanitario che lo somministra ed è minore per il bambino che per il genitore.

Considerazioni relative ai sottogruppi

Il *Panel* non ha individuato nessun sottogruppo per il quale la raccomandazione potrebbe differire da quella generale.

Considerazioni per l'implementazione

Il *Panel* ha considerato che dall'utilizzo dell'ADOS-2 deriva la produzione di dati oggettivi che potrebbero facilitare la comunicazione tra le parti durante il processo diagnostico.

Il *Panel* ha discusso estensivamente la relazione fra l'utilizzo del *test* e la gestione successiva del bambino o adolescente. In assenza di letteratura specifica, il *Panel* ha osservato che l'uso dell'ADOS-2 può favorire l'avvio della presa in carico conseguente alla diagnosi ma che **i tempi di avvio della presa in carico dipendono anche da variabili (disponibilità di risorse, organizzazione dei servizi, ecc.) che potrebbero influire più direttamente sull'effettiva tempestività della presa in carico. Tale discussione ha orientato il *Panel* ad indicare che l'avvio della presa in carico è prioritaria e che questa non debba essere condizionata dai tempi per la somministrazione degli strumenti diagnostici di supporto alla diagnosi.**

Il *Panel* sottolinea che l'utilizzo dello strumento di supporto alla diagnosi deve essere implementato da personale specificatamente formato. A questo proposito, il *Panel* considera che lo strumento ADOS-2 operazionalizza i criteri diagnostici per disturbo dello spettro autistico secondo il DSM-5. Pertanto, il *Panel* considera che lo studio analitico dello strumento ADOS-2 possa promuovere le competenze del professionista in termini di esperienza diagnostica.

Il *Panel* sottolinea che l'utilizzo dello strumento di supporto alla diagnosi deve essere implementato da personale specificatamente formato nell'utilizzo dello strumento e che l'equipe non esperta sul disturbo dello spettro autistico in bambini e adolescenti deve interpretare l'esito dello strumento con particolare cautela. Infatti, come indicato dagli stessi autori, lo strumento ADOS è comunque solamente uno degli elementi che contribuiscono al processo diagnostico.

Per queste ragioni, il *Panel* ha ribadito attraverso una nota che l'utilizzo dell'ADOS-2 è particolarmente suggerito nei casi in cui al termine dell'osservazione e colloquio clinico l'equipe multidisciplinare specialistica ed esperta in ASD abbia ancora delle incertezze su quale sia la corretta diagnosi del bambino o adolescente. Al contrario, l'interpretazione dell'esito del *test* da parte di una equipe non esperta in disturbo dello spettro autistico dovrebbe avvenire con particolare cautela per evitare il rischio di false sicurezze diagnostiche.

Monitoraggio e valutazione

È importante accertarsi che l'ADOS-2 venga utilizzato da un team specializzato.

Il *Panel* riconosce l'importanza di monitorare l'adesione alla raccomandazione e ritiene importante adottare sistemi di verifica e controllo che garantiscano che la somministrazione dello strumento avvenga ad opera di personale specificatamente formato e che l'esito dello strumento venga interpretato da parte di un'equipe esperta, insieme a tutti gli altri elementi che contribuiscono alla diagnosi.

Priorità per la ricerca

Sono richiesti degli studi relativi all'utilizzo del modulo *toddler*. Sono richiesti studi evolutivi che esplorino la capacità dello strumento diagnostico di predire una diagnosi di disturbo dello spettro autistico del bambino o adolescente formulata in età successive. È ritenuta importante la conduzione di studi che misurino in maniera diretta l'impatto dell'aggiunta dell'ADOS-2 all'osservazione e colloquio clinico.

Il *Panel* ritiene importante effettuare futuri studi per diverse fasce di età, diversi livelli di funzionamento e diversi livelli di competenza verbale.

Childhood Autism Rating Scale

Sintesi delle prove

In sede di *meeting*, i membri del *Panel* hanno formulato la raccomandazione sulla base dei dati presentati dall'ERT e basati sui 10 studi reperiti (Chlebowski *et al.*, 2010; Matson *et al.*, 2010; Mayes *et al.*, 2009; Mayes *et al.*, 2014; Miller *et al.*, 2019; Pondé *et al.*, 2013; Rellini *et al.*, 2004; Russell *et al.*, 2010; Wiggins & Robins., 2008; Ventola *et al.*, 2006).

I risultati delle analisi presentate durante la riunione hanno indicato le seguenti misure:

- **Sensibilità: 0,85 (95% IC: 0,71 a 0,93)**
- **Specificità: 0,94 (95% IC: 0,76 a 0,99)**

Il giudizio che il gruppo di revisione sistematica ha assegnato alla qualità delle prove è stato “bassa” perché:

- gli intervalli di confidenza per le sensibilità e per le specificità dei vari studi non sono sovrapposti
- intervallo di confidenza del summary point molto ampio

Durante il processo di consultazione esterna, gli *Stakeholder* hanno indicato una fonte di letteratura (Moon *et al.*, 2019) che è stata portata all'attenzione dei *content expert* e dell'ERT. Si tratta di una revisione sistematica in cui la lista degli studi inclusi da Moon e collaboratori (Moon *et al.*, 2019) differiva rispetto a quella considerata dall'ERT per la presente revisione sistematica. Il gruppo di revisione sistematica indicava che nello studio di Moon e collaboratori (Moon *et al.*, 2019) non veniva condotta una metanalisi motivando questa scelta con la presenza di alta eterogeneità. Dopo verifica da parte del gruppo di revisione sistematica è emerso che gli studi inclusi nella revisione di Moon e collaboratori che non figuravano nella metanalisi condotta per la presente LG riportavano risultati coerenti con quanto presentato in sede di *meeting* (Garcia-Lopez & Narbona, 2014; Garcia-Villamisar & Muela, 1998; George *et al.*, 2004; Mayes *et al.*, 2012; Perry *et al.*, 2005; Tachimori *et al.*, 2003).

Per la descrizione delle caratteristiche degli studi inclusi e del processo di identificazione e selezione degli studi, aggiornato a marzo 2023, si rimanda ai **Materiali Supplementari**. L'ERT ha condotto una ricerca della letteratura per l'identificazione di studi relativi ai valori e preferenze, accettabilità e fattibilità dell'intervento proposto, impatto sull'equità. I risultati sono stati sintetizzati e riportati nell'EtD disponibile nei **Materiali Supplementari**. Per la valutazione delle risorse economiche si rimanda alla descrizione dettagliata del *report* economico, disponibile nei **Materiali Supplementari**.

Raccomandazione

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico in bambini e adolescenti **suggerisce di usare** *Childhood Autism Rating Scale* (CARS) in aggiunta all'osservazione clinica e colloquio. **Nota:** Il *Panel* ricorda che qualsiasi strumento strutturato per la diagnosi deve essere considerato come uno strumento di supporto e non conclusivo di per sé o sostitutivo dell'OCC. Il *Panel* ritiene che la diagnosi clinica effettuata attraverso l'OCC rappresenta il riferimento privilegiato per osservare e raccogliere i sintomi nucleari necessari ad effettuare una diagnosi di autismo secondo i criteri previsti dai sistemi di classificazione internazionale riconosciuti (ICD e DSM). L'utilizzo della CARS è particolarmente suggerito nei casi in cui al termine dell'osservazione e colloquio clinico l'equipe multidisciplinare specialistica ed esperta in ASD abbia ancora delle incertezze su quale sia la corretta diagnosi del bambino o adolescente.

Relazione tra le raccomandazioni sugli interventi strutturati di supporto alla diagnosi diretti al bambino e adolescente

L'ADOS-2 viene preferita alla ADOS in virtù della maggiore qualità delle prove, nonostante l'accuratezza sia leggermente inferiore. Inoltre, l'ADOS-2 dispone del modulo *toddler*, non disponibile nella precedente versione. L'ADOS-2 e l'ADOS sono da preferirsi rispetto alla CARS poiché quest'ultima presenta un numero maggiore di falsi negativi.

Giustificazione

Il *Panel* ha concluso che vi è una bassa qualità delle prove dell'accuratezza della CARS in bambini e adolescenti con ASD. Inoltre, l'utilizzo della CARS è stato ritenuto fattibile, accettabile ed associato ad un probabile incremento dell'equità. Il *Panel* ha ritenuto il *test* accurato ed ha osservato effetti desiderabili (grandi) superiori agli effetti indesiderabili (moderati). Sebbene il *Panel* abbia osservato che è stata pubblicata una versione aggiornata dello strumento (CARS-2), il gruppo di revisione sistematica non ha reperito studi specifici. Il *Panel* ha deciso di basare il giudizio sulla qualità complessiva delle prove relative agli effetti del *test* su quello sulla qualità delle prove relative all'accuratezza diagnostica.

In merito all'accettabilità, il *Panel* ha osservato che il numero elevato di falsi negativi potrebbe ridurre l'accettabilità dello strumento tra gli operatori sanitari. Inoltre, il *Panel* ha osservato che è stata pubblicata una versione aggiornata dello strumento (CARS-2) ma che al momento della formulazione della raccomandazione non sono stati ancora pubblicati studi specifici, in particolare sul questionario CARS-2 ad Alto Funzionamento (CARS2-HF).

Considerazioni relative ai sottogruppi

Il *Panel* non ha individuato nessun sottogruppo per il quale la raccomandazione potrebbe differire da quella generale.

Considerazioni per l'implementazione

Dall'utilizzo della CARS deriva la produzione di dati oggettivi che potrebbero facilitare la comunicazione tra le parti durante il processo diagnostico. Relativamente all'implementazione

dello strumento, il *Panel* considera che lo strumento CARS potrebbe risultare utile anche come strumento di monitoraggio dell'intervento.

Monitoraggio e valutazione

Il *Panel* sottolinea l'importanza di monitorare l'adesione alla raccomandazione

Priorità per la ricerca

Studi sulla CARS2 che possano verificare se la versione aggiornata dello strumento produce meno falsi negativi rispetto alla prima. Il *Panel* sostiene la necessità di studi che valutino in modo diretto l'accuratezza diagnostica della versione aggiornata dello strumento ovvero la CARS-2.

Gilliam Autism Rating Scale

Sintesi delle prove

L'ERT ha presentato i risultati relativi all'accuratezza del *test* basandosi sull'unico studio reperito (Ringwood, 2011). I risultati delle analisi presentate durante la riunione indicavano le seguenti misure:

- Sensibilità: 0,50 (95% IC: 0,41 a 0,60)
- Specificità: 0,78 (95% IC: 0,70 a 0,84)

Considerata la scarsa accuratezza diagnostica dello strumento, il *Panel* ha deciso di non procedere con la valutazione di questo strumento.

Raccomandazione

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **non raccomanda di usare** la *Gilliam Autism Rating Scale* (GARS) in aggiunta all'OCC in bambini e adolescenti con sospetto ASD (raccomandazione forte basata su una accuratezza molto bassa del *test*). **Nota:** Il *Panel* ricorda che qualsiasi strumento strutturato per la diagnosi deve essere considerato come uno strumento di supporto e non conclusivo di per sé o sostitutivo dell'OCC. Il *Panel* ritiene che la diagnosi clinica effettuata attraverso l'OCC rappresenta il riferimento privilegiato per osservare e raccogliere i sintomi nucleari necessari ad effettuare una diagnosi di autismo secondo i criteri previsti dai sistemi di classificazione internazionale riconosciuti (ICD e DSM).

Bibliografía

- American Psychiatric Association. (1980). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (3rd ed.)
- American Psychiatric Association. (1987). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (3rd ed., rev.)
- American Psychiatric Association. (1994). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.)
- American Psychiatric Association. (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed., text rev.)
- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.).
- Barbareasi W, Cacia J, Friedman S, Fussell J, Hansen R, Hofer J, Roizen N, Stein REK, Vanderbilt D, Sideridis G. Clinician Diagnostic Certainty and the Role of the Autism Diagnostic Observation Schedule in Autism Spectrum Disorder Diagnosis in Young Children. *JAMA Pediatr.* 2022 Dec 1;176(12):1233-1241
- Carrington S, Leekam S, Kent R, Maljaars J, Gould J, Wing L, *et al.* Signposting for diagnosis of Autism Spectrum Disorder using the Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders (DISCO). *Research in Autism Spectrum Disorders.* 2015 Jan; 9:45–52
- Chlebowski C, Green JA, Barton ML, Fein D. Using the childhood autism rating scale to diagnose autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 2010 Jul;40(7):787-99
- Chojnicka I, Pisula E. Adaptation and Validation of the ADOS-2, Polish Version. *Front Psychol.* 2017 Nov 7; 8:1916
- Corsello CM, Akshoomoff N, Stahmer AC. Diagnosis of autism spectrum disorders in 2-year-olds: a study of community practice. *J Child Psychol Psychiatry.* 2013 Feb;54(2):178-85
- Cox A, Klein K, Charman T, Baird G, Baron-Cohen S, Swettenham J, Drew A, Wheelwright S. Autism spectrum disorders at 20 and 42 months of age: stability of clinical and ADI-R diagnosis. *J Child Psychol Psychiatry.* 1999 Jul;40(5):719-32
- de Bildt A, Sytema S, van Lang ND, Minderaa RB, van Engeland H, de Jonge MV. Evaluation of the ADOS revised algorithm: the applicability in 558 Dutch children and adolescents. *J Autism Dev Disord.* 2009 Sep;39(9):1350-8
- de Bildt A, Sytema S, Zander E, Bölte S, Sturm H, Yirmiya N, Yaari M, Charman T, Salomone E, LeCouteur A, Green J, Bedia RC, Primo PG, van Daalen E, de Jonge MV, Guðmundsdóttir E, Jóhannsdóttir S, Raleva M, Boskovska M, Rogé B, Baduel S, Moilanen I, Yliherva A, Buitelaar J, Oosterling IJ. Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) Algorithms for Toddlers and Young Preschoolers: Application in a Non-US Sample of 1,104 Children. *J Autism Dev Disord.* 2015 Jul;45(7):2076-91
- Dorlack TP, Myers OB, Kodituwakku PW. A Comparative Analysis of the ADOS-G and ADOS-2 Algorithms: Preliminary Findings. *J Autism Dev Disord.* 2018 Jun;48(6):2078-2089
- García-López C, Narbona J. Inventario del espectro autista y childhood autism rating scale: correspondencia con criterios DSM-IV-TR en pacientes con trastornos generalizados del desarrollo [Clinical usefulness of IDEA and CARS: concordance with DSM-IV-TR in children and adolescents with suspicion of PDD]. *An Pediatr (Barc).* 2014 Feb;80(2):71-6
- García-Villamisar DA, Muela C. Comparación entre la 'Childhood Autism Rating Scale' (CARS) y el DSM-IV en una muestra de adultos autistas. *Rev Psiquiatr Facult Med Barc* 1998; 25: 105–11

- George B, Padmam MS, Nair MK, Leena ML, Prasanna GL, Russell PS. CDC Kerala 11: diagnosis of autism among children between 2 and 6 y - comparison of CARS against DSM-IV-TR. *Indian J Pediatr* 2014; 81: 125–8
- Gotham K, Risi S, Dawson G, Tager-Flusberg H, Joseph R, Carter A, Hepburn S, McMAHON W, Rodier P, Hyman SL, Sigman M, Rogers S, Landa R, Spence MA, Osann K, Flodman P, Volkmar F, Hollander E, Buxbaum J, Pickles A, Lord C. A replication of the Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) revised algorithms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008 Jun;47(6):642-651
- Gotham K, Risi S, Pickles A, Lord C. The Autism Diagnostic Observation Schedule: revised algorithms for improved diagnostic validity. *J Autism Dev Disord*. 2007 Apr;37(4):613-27
- Gray KM, Tonge BJ, Sweeney DJ. Using the Autism Diagnostic Interview-Revised and the Autism Diagnostic Observation Schedule with young children with developmental delay: evaluating diagnostic validity. *J Autism Dev Disord*. 2008 Apr;38(4):657-67.
- Hong JS, Singh V, Kalb L, Ashkar A, Landa R. Replication study of ADOS-2 Toddler Module cut-off scores for autism spectrum disorder classification. *Autism Res*. 2021 Jun;14(6):1284-1295
- Hus V, Lord C. The autism diagnostic observation schedule, module 4: revised algorithm and standardized severity scores. *J Autism Dev Disord*. 2014 Aug;44(8):1996-2012
- Hutchins T. *et al.* (2019), Diagnostic Accuracy of the ADOS-2, Insar, May 2019. <https://insar.confex.com/insar/2019/webprogram/Paper29391.html>
- Kamp-Becker I, Ghahreman M, Heinzl-Gutenbrunner M, Peters M, Remschmidt H, Becker K. Evaluation of the revised algorithm of Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) in the diagnostic investigation of high-functioning children and adolescents with autism spectrum disorders. *Autism*. 2013 Jan;17(1):87-102
- Kent RG, Carrington SJ, Le Couteur A, Gould J, Wing L, Maljaars J, Noens I, van Berckelaer-Onnes I, Leekam SR. Diagnosing autism spectrum disorder: who will get a DSM-5 diagnosis? *J Child Psychol Psychiatry*. 2013 Nov;54(11):1242-50
- Kim SH, Lord C. Combining information from multiple sources for the diagnosis of autism spectrum disorders for toddlers and young preschoolers from 12 to 47 months of age. *J Child Psychol Psychiatry*. 2012 Feb;53(2):143-51
- Kim SH, Lord C. New autism diagnostic interview-revised algorithms for toddlers and young preschoolers from 12 to 47 months of age. *J Autism Dev Disord*. 2012 Jan;42(1):82-93
- Kim SH, Thurm A, Shumway S, Lord C. Multisite study of new autism diagnostic interview-revised (ADI-R) algorithms for toddlers and young preschoolers. *J Autism Dev Disord*. 2013 Jul;43(7):1527-38.
- Le Couteur A, Haden G, Hammal D, McConachie H. Diagnosing autism spectrum disorders in pre-school children using two standardised assessment instruments: the ADI-R and the ADOS. *J Autism Dev Disord*. 2008 Feb;38(2):362-72
- Leekam SR, Libby SJ, Wing L, Gould J, Taylor C. The Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders: algorithms for ICD-10 childhood autism and Wing and Gould autistic spectrum disorder. *J Child Psychol Psychiatry*. 2002 Mar;43(3):327-42
- Lord C, Risi S, Lambrecht L, Cook EH Jr, Leventhal BL, DiLavore PC, Pickles A, Rutter M. The autism diagnostic observation schedule-generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *J Autism Dev Disord*. 2000 Jun;30(3):205-23

- Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord.* 1994 Oct;24(5):659-85
- Maljaars J, Noens I, Scholte E, van Berckelaer-Onnes I. Evaluation of the criterion and convergent validity of the Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders in young and low-functioning children. *Autism.* 2012 Sep;16(5):487-97
- Matson J, Mahan S, Hess J, Fodstad J, Neal D. Convergent validity of the Autism Spectrum Disorder-Diagnostic for Children (ASD-DC) and Childhood Autism Rating Scales (CARS). *Research in Autism Spectrum Disorders.* 2010 Oct; 4:633-8
- Mayes SD, Calhoun SL, Murray MJ, *et al.* Use of the Childhood Autism Rating Scale (CARS) for children with high functioning autism or Asperger syndrome. *Focus Autism Other Dev Disabl* 2012; 27: 31-8
- Mayes SD, Calhoun SL, Murray MJ, Morrow JD, Yurich KK, Mahr F, Cothren S, Purichia H, Boudier JN, Petersen C. Comparison of scores on the Checklist for Autism Spectrum Disorder, Childhood Autism Rating Scale, and Gilliam Asperger's Disorder Scale for children with low functioning autism, high functioning autism, Asperger's disorder, ADHD, and typical development. *J Autism Dev Disord.* 2009 Dec;39(12):1682-93
- Mayes SD, Calhoun SL, Murray MJ, Pearl A, Black A, Tierney CD. Final DSM-5 under-identifies mild Autism Spectrum Disorder: Agreement between the DSM-5, CARS, CASD, and clinical diagnoses. *Research in Autism Spectrum Disorders.* 2014 Feb;8(2):68-73
- Mazefsky CA, Oswald DP. The discriminative ability and diagnostic utility of the ADOS-G, ADI-R, and GARS for children in a clinical setting. *Autism.* 2006 Nov;10(6):533-49
- Medda JE, Cholemkery H, Freitag CM. Sensitivity and Specificity of the ADOS-2 Algorithm in a Large German Sample. *J Autism Dev Disord.* 2019 Feb;49(2):750-761
- Miller LE, Burke JD, Robins DL, Fein DA. Diagnosing Autism Spectrum Disorder in Children with Low Mental Age. *J Autism Dev Disord.* 2019 Mar;49(3):1080-1095
- Molloy CA, Murray DS, Akers R, Mitchell T, Manning-Courtney P. Use of the Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) in a clinical setting. *Autism.* 2011 Mar;15(2):143-62
- Moon SJ, Hwang JS, Shin AL, Kim JY, Bae SM, Sheehy-Knight J, Kim JW. Accuracy of the Childhood Autism Rating Scale: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2019 Sep;61(9):1030-1038
- Noterdaeme M, Mildenerger K, Sitter S, Amorosa H. Parent information and direct observation in the diagnosis of pervasive and specific developmental disorders. *Autism.* 2002 Jun;6(2):159-68
- Nygren G, Hagberg B, Billstedt E, Skoglund A, Gillberg C, Johansson M. The Swedish version of the Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders (DISCO-10). Psychometric properties. *J Autism Dev Disord.* 2009 May;39(5):730-41
- Oosterling I, Rommelse N, de Jonge M, van der Gaag RJ, Swinkels S, Roos S, Visser J, Buitelaar J. How useful is the Social Communication Questionnaire in toddlers at risk of autism spectrum disorder? *J Child Psychol Psychiatry.* 2010 Nov;51(11):1260-8
- Papanikolaou K, Paliokosta E, Houliaras G, Vgenopoulou S, Giouroukou E, Pehlivanidis A, Tomaras V, Tsiantis I. Using the Autism Diagnostic Interview-Revised and the Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic for the diagnosis of autism spectrum disorders in a Greek sample with a wide range of intellectual abilities. *J Autism Dev Disord.* 2009 Mar;39(3):414-20

- Perry A, Condillac RA, Freeman NL, Dunn-Geier J, Belair J. Multi-site study of the Childhood Autism Rating Scale (CARS) in five clinical groups of young children. *J Autism Dev Disord* 2005; 35: 625–34
- Pondé MP, Rousseau C, Carlos MA. Pervasive developmental disorder in the children of immigrant parents: comparison of different assessment instruments. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013 Nov;71(11):877-82
- Rellini E, Tortolani D, Trillo S, Carbone S, Montecchi F. Childhood Autism Rating Scale (CARS) and Autism Behavior Checklist (ABC) correspondence and conflicts with DSM-IV criteria in diagnosis of autism. *J Autism Dev Disord*. 2004 Dec;34(6):703-8
- Ringwood, K., Predicting autism spectrum disorder in early childhood clinical assessments. Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering, 2011. 71(8-B): p. 5142
- Risi S, Lord C, Gotham K, Corsello C, Chrysler C, Szatmari P, Cook EH Jr, Leventhal BL, Pickles A. Combining information from multiple sources in the diagnosis of autism spectrum disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Sep;45(9):1094-1103
- Russell PS, Daniel A, Russell S, Mammen P, Abel JS, Raj LE, Shankar SR, Thomas N. Diagnostic accuracy, reliability and validity of Childhood Autism Rating Scale in India. *World J Pediatr*. 2010 May;6(2):141-7
- Tachimori H, Osada H, Kurita H. Childhood Autism Rating Scale - Tokyo Version for screening pervasive developmental disorders. *Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 57: 113–8
- Tierney C, Mayes S, Lohs SR, Black A, Gisin E, Veglia M. How Valid Is the Checklist for Autism Spectrum Disorder When a Child Has Apraxia of Speech? *J Dev Behav Pediatr*. 2015 Oct;36(8):569-74
- Vanegas SB, Magaña S, Morales M, McNamara E. Clinical Validity of the ADI-R in a US-Based Latino Population. *J Autism Dev Disord*. 2016 May;46(5):1623-35
- Ventola PE, Kleinman J, Pandey J, Barton M, Allen S, Green J, Robins D, Fein D. Agreement among four diagnostic instruments for autism spectrum disorders in toddlers. *J Autism Dev Disord*. 2006 Oct;36(7):839-47
- Wiggins LD, Robins DL. Brief report: excluding the ADI-R behavioral domain improves diagnostic agreement in toddlers. *J Autism Dev Disord*. 2008 May;38(5):972-6
- Wing L, Gould J. Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: epidemiology and classification. *J Autism Dev Disord*. 1979 Mar;9(1):11-29
- World Health Organization. (1992). International statistical classification of diseases and related health problems (9th ed.)
- World Health Organization. (2007). International statistical classification of diseases and related health problems (10th ed.)
- World Health Organization. (2019). International statistical classification of diseases and related health problems (11th ed.)
- Zhou H, Li CP, Huang Y, Zou XB, Luo XR, Wu LJ, Zhang L, Xu X, Yan WL, Wang Y. Reliability and validity of the translated Chinese version of Autism Spectrum Rating Scale (2-5 years). *World J Pediatr*. 2019 Feb;15(1):49-56

INTERVENTI TERAPEUTICI E ABILITATIVI/RIABILITATIVI

Gli interventi terapeutici e abilitativi/riabilitativi per cui il *Panel* ha formulato una raccomandazione a favore devono essere effettuati da professionisti adeguatamente formati nella metodologia specifica dell'intervento oggetto della raccomandazione.

Inoltre, il *Panel* ritiene che i diversi interventi possano essere integrati tra di loro, se appropriato, all'interno di un progetto terapeutico complessivo che tenga conto delle caratteristiche specifiche di ogni bambino/adolescente, della sua età, del suo profilo di funzionamento e del suo contesto.

Il *Panel* indica che la tipologia, la modalità e la relativa intensità dell'intervento (monte ore assegnato) devono essere personalizzati e calibrati sulle caratteristiche cliniche e sul profilo di funzionamento tenendo conto dei molteplici contesti di implementazione (educativo, sanitario, domestico). Il *Panel* concorda che l'estrema eterogeneità dell'espressione clinica del disturbo dello spettro autistico impedisce di formulare una indicazione standardizzata del numero di ore di intervento ma, sulla base della propria esperienza e professionalità, evidenzia una significativa correlazione tra l'intensità dell'intervento e i bisogni di supporto del bambino e adolescente con ASD.

Inoltre, il *Panel*, a tutela delle persone con autismo e delle loro famiglie, auspica iniziative istituzionali dirette a disciplinare il curriculum formativo delle professionalità abilitate all'esercizio degli interventi descritti nella presente LG.

Infine, il *Panel* auspica iniziative di ricerca nel campo degli interventi terapeutici e abilitativi/riabilitativi diretti a bambini e adolescenti con diagnosi di disturbo dello spettro autistico e alle loro famiglie. Tali iniziative di ricerca dovrebbero essere rivolte a bambini e adolescenti con diversi bisogni di supporto.

Premessa

La strategia di gestione primaria per i bambini e gli adolescenti con ASD consiste in interventi terapeutici e abilitativi/riabilitativi per migliorare i sintomi principali, promuovere la qualità della vita e fornire supporto alle famiglie (Lai *et al.*, 2014; Correll *et al.*, 2021; Ospina *et al.*, 2008; Tachibana *et al.*, 2017).

Il *Panel* ha ampiamente discusso la terminologia da utilizzare per indicare l'insieme degli interventi non farmacologici presi in esame all'interno di queste Linee Guida e, in accordo a diverse pubblicazioni internazionali e a quanto riportato nelle Linee Guida NICE "*Autism: the management and support of children and young people on the autism spectrum* (NICE Clinical Guideline 170)" (Crowe & Salt, 2015; Lord *et al.*, 2022) riconosce e condivide l'utilizzo della terminologia "interventi psicosociali". Tenendo conto dell'esito della consultazione pubblica con gli *Stakeholder*, il *Panel* ha ritenuto di modificare la terminologia "Interventi Psicosociali" in "Interventi terapeutici e abilitativi/riabilitativi" aderendo alla terminologia adottata in documenti istituzionali quali le "Linee di indirizzo nazionali per la promozione ed il miglioramento della qualità e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali nei Disturbi dello Spettro Autistico" <http://www.regioni.it/news/2018/05/14/conferenza-unificata-del-10-05-2018-intesa-sul-documento-recante-aggiornamento-delle-linee-di-indirizzo-per-la-promozione-ed-il-miglioramento-della-qualita-e-dellapproprietezza-degli-interve-561197/>, Legge 134 del 18 agosto 2015, Gazzetta Ufficiale, serie generale n 199).

Gli interventi terapeutici abilitativi/riabilitativi per i bambini e gli adolescenti con ASD variano in base alle cornici teoriche, alle procedure operative e ai contesti di attuazione. Attualmente non sono ancora del tutto comprese le misure di efficacia e i dettagli dei meccanismi attraverso cui i diversi interventi agiscono (Hyman *et al.*, 2020; Dawson & Zanolli, 2003; Kolb & Gibb, 2011; Sandbank *et al.*, 2020; Smith & Iadarola, 2015; Tachibana *et al.*, 2017; Lai *et al.*, 2014). Recentemente, Sandbank e collaboratori (Sandback *et al.*, 2020) hanno pubblicato una revisione sistematica e metanalisi sugli effetti degli interventi non farmacologici disegnati per i bambini con diagnosi di disturbo dello spettro autistico. Gli autori hanno codificato gli interventi in base alle tecniche specifiche utilizzate e agli approcci teorici sottostanti identificando sette tipologie di intervento precoce: interventi comportamentali, interventi evolutivi, interventi comportamentali evolutivi naturalistici (ICEN), *Treatment and Education of Autistic and Communication Handicapped Children* (TEACCH), interventi sensoriali, interventi assistiti con animali e interventi basati sulla tecnologia. Gli autori hanno evidenziato che quando la stima dell'effetto è limitata ai disegni di studio controllati e randomizzati e agli esiti per i quali non c'era rischio di bias, nessun tipo di intervento ha mostrato effetti significativi su alcun esito.

In letteratura, diversi autori hanno tentato di raggruppare gli interventi terapeutici abilitativi/riabilitativi nel campo dell'autismo e, soprattutto per gli studi che hanno analizzato, attraverso la metanalisi, i risultati provenienti da diversi studi, i criteri adottati per il raggruppamento rappresentano un punto cruciale. I ricercatori che hanno operato in questo campo di ricerca hanno proposto diversi sistemi di tassonomia in base agli scopi dei loro studi. Ospina e collaboratori (2008) hanno presentato un raggruppamento identificando otto grandi tipi di interventi che vanno dagli approcci comportamentali a quelli evolutivi: Interventi di Analisi del Comportamento Applicata, interventi incentrati sulla comunicazione, contemporary ABA, modelli evolutivi, programmi di intervento ambientale, programmi integrativi, interventi

sensomotori e interventi di sviluppo delle abilità sociali. Howlin e collaboratori (Howlin *et al.*, 2009) hanno raggruppato una serie di interventi precoci in diverse categorie: programmi basati su principi comportamentali (ad esempio, Smith *et al.*, 2000), interventi incentrati sulla comunicazione (ad esempio, Green *et al.*, 2010) e che impiegano strategie di sviluppo/educative (ad esempio, Dawson *et al.*, 2010). Tachibana e collaboratori (2017) hanno classificato gli interventi per bambini in età prescolare in base al loro approccio: comportamentale, incentrato sulla comunicazione sociale e sullo sviluppo multimodale. Lai e collaboratori (2014) hanno codificato gli interventi comportamentali ed educativi descrivendo gli approcci comprensivi (rivolti ad un'ampia gamma di abilità attraverso programmi intensivi a lungo termine) e quelli focalizzati (mirati ad ambiti specifici), e hanno classificato gli interventi in cinque categorie complementari: interventi basati sull'ABA, interventi basati sull'insegnamento strutturato, interventi mirati su specifiche abilità (targeted- skill based intervention), interventi comportamentali mirati per l'ansia e l'aggressività e interventi precoce mediati dai genitori. Volkmar e collaboratori (Volkmar *et al.*, 2014) hanno distinto quattro gruppi di interventi (comportamentali, educativi, comunicativi o di altro tipo) e Smith & Iadarola (2015) hanno raggruppato gli interventi in base ai loro principi teorici e agli elementi pratici. Gli approcci teorici consistevano in modelli ABA e modelli socio-pragmatici dello sviluppo (chiamati anche modelli evolutivi) (Smith *et al.*, 2011; Ingersoll *et al.*, 2005), mentre gli elementi pratici includevano l'ambito di applicazione (classificato in comprensivo o focalizzato), la modalità (classificata in intervento con il bambino o con i genitori) e gli obiettivi dell'intervento (ad esempio il linguaggio).

Nell'ambito del processo di sviluppo della presente LG, i membri del *Panel* sono stati chiamati a segnalare gli interventi per i quali erano interessati a valutare le prove di efficacia. I developers hanno redatto un elenco di interventi terapeutici e abilitativi/riabilitativi tratti da linee guida di pratica clinica esistenti e il *Chairs* ha invitato i membri del *Panel* a identificare le voci mancanti o non applicabili al contesto italiano. I membri del *Panel* sono stati chiamati a organizzare gli interventi in macrocategorie, sulla base della loro esperienza e dei riferimenti di letteratura. In assenza di un consenso, il *Chairs* ha incaricato un sottogruppo di lavoro composto da tre esperti di avanzare una proposta di raggruppamento e supportare l'ERT nella codifica della letteratura. Tre membri esperti hanno redatto una prima versione del raggruppamento identificando alcune macrocategorie e il *Chairs* ha valutato l'elenco degli interventi tratti dalle linee guida esistenti per identificare gli interventi terapeutici e abilitativi/riabilitativi che non potevano essere agevolmente inseriti nel raggruppamento proposto dai membri esperti. È stato quindi elaborato un elenco di quesiti clinici che sono successivamente stati sottoposti al rating di prioritizzazione da parte dei membri del *Panel*. Sono stati selezionati i primi nove quesiti sugli interventi terapeutici e abilitativi/riabilitativi e l'elenco completo dei quesiti è stato reso pubblico. Attraverso il processo di consultazione pubblica gli *Stakeholder* sono stati invitati a fornire commenti. I membri esperti sono stati chiamati a perfezionare il raggruppamento ed elencare nel dettaglio gli interventi inclusi in ciascun quesito. Nell'ambito di questo processo, alcuni interventi terapeutici e abilitativi/riabilitativi sono stati ridistribuiti tra i vari quesiti o eliminati. Tale riorganizzazione degli interventi è stata sottoposta a tutti i membri del *Panel* raccogliendo conferme o richieste di chiarimenti per giungere ad una approvazione finale. Alcune difficoltà di metanalisi hanno reso necessaria un'ulteriore verifica delle attività a seguito della quale un quesito è stato modificato attraverso l'eliminazione di un intervento che era stato presentato come quesito isolato e non era stato prioritizzato dai membri del *Panel*. Per evitare deviazioni dal

metodo, il *Panel* ha congiuntamente e formalmente approvato l'eliminazione del PICO relativo all'utilizzo di "interventi per comportamenti specifici". Il *Panel* è stato poi chiamato ad esprimersi sul quesito da includere in sostituzione di quello eliminato scegliendo tra i primi due quesiti che erano risultati esclusi (entrambi i quesiti hanno ricevuto uno stesso punteggio). I primi due quesiti tra quelli esclusi erano:

- "In bambini e adolescenti con ASD, bisognerebbe utilizzare *Cognitive Behavior Therapy* (CBT)?"
- "In bambini e adolescenti con ASD, bisognerebbe utilizzare l'intervento evolutivo focalizzato individuale?"

I membri del *Panel* sono stati chiamati a discutere e ad esprimere la loro preferenza. Le attività sono state discusse attraverso videoconferenze dedicate e il processo è stato interamente monitorato dal QA. Il *Panel* ha votato dando l'indicazione ad includere il quesito "In bambini e adolescenti con ASD, bisognerebbe utilizzare *Cognitive Behavior Therapy* (CBT)?" Il coordinatore ha incaricato i membri esperti sulla tematica oggetto del quesito di produrre una lista di esiti specifici per questo quesito che è stata resa nota ai membri del *Panel* per raccogliere eventuali commenti o suggerimenti di modifiche. La versione finale degli esiti è stata approvata e trasmessa all'ERT. Il raggruppamento degli interventi, basato sulla lista dei nove quesiti, è riportato in Tabella 12.

Tabella 12. Raggruppamento degli interventi

	Categoria Interventi	Elenco Interventi
Bambino/Adolescente	Comprensivi comportamentali basati sui principi dell'applied behaviour analysis	<i>Early Intensive Behavioral Intervention (Lovaas Model of Applied Behavior Analysis)</i>
	Comprensivi comportamentali evolutivi naturalistici	<i>Early Start Denver Model Incidental Teaching Enhanced milieu teaching Pivotal response training Social Communication/Emotional Regulation/Transactional Support Early Achievements</i>
	Comprensivi evolutivi	<i>Developmental Individual Difference Relationship based Floortime Relationship Development Intervention More Than Words R - The Hanen Program</i>
	Comprensivi educativi	<i>TEACCH Family Implemented TEACCH for Toddlers</i>
	Focalizzati su singoli comportamenti specifici basati sui principi dell'applied behaviour analysis	<i>Modelli di intervento (Discrete Trial Training; Positive Behavior Support)</i> <i>Strategie (Antecedent-based Interventions; Extinction Functional Behavior Assessment; Modeling; Prompting; Reinforcement; Differential Reinforcement; Task Analysis)*</i>
	Focalizzati comportamentali evolutivi naturalistici	<i>Joint Attention-Symbolic Play Instruction Reciprocal imitation training</i>
	Interventi per la comunicazione e l'interazione sociale	<i>AAC-Picture Exchange Communication System AAC-Communication interventions involving speech-generating devices AAC-Sign language training Verbal Behavior Therapy Social stories Theory of mind training Comic Strip Conversations Hidden Curriculum Social scripts Social Skills Groups Interventions with computers and other technology</i>
	Cognitive behavior therapy	<i>Cognitive behavior therapy</i>
Genitore	Interventi con i genitori	<i>Psychoeducational parent support; Preschool autism communication trial; Parent education and counselling; Parent education and behaviour management; Parent intervention</i>
<p>AAC: Augmentative and alternative communication; TEACCH: Treatment and Education of Autistic and Communication-Handicapped children</p> <p>* Si segnala che le strategie elencate nella pratica clinica ed educativa sono utilizzate, di norma, in forma congiunta</p>		

Le sei categorie di interventi rivolti a bambini e adolescenti sono state definite sia in base all'ambito di applicazione che al quadro teorico. Le due opzioni per l'ambito di applicazione sono

- **interventi comprensivi** (cioè interventi rivolti ad un'ampia gamma di abilità come quelle cognitive, linguistiche, sensomotorie e di adattamento)
- **interventi focalizzati** (cioè interventi rivolti a comportamenti specifici).

Gli interventi comprensivi consistono in programmi intensivi a lungo termine basati su procedure manualizzate e sviluppate intorno ad un quadro concettuale. Questi trattamenti si svolgono nell'arco di uno o più anni, durano un numero considerevole di ore a settimana e mirano ad influire su più risultati, come la comunicazione, il comportamento e la competenza sociale (Wong *et al.*, 2013). Gli interventi focalizzati consistono più propriamente in pratiche e procedure di intervento e sono state descritte da Wong e collaboratori (Wong *et al.*, 2013). Queste pratiche possono essere considerate gli elementi costitutivi di vari interventi, mirano a risultati specifici e sono più brevi degli interventi completi.

Relativamente ai quadri teorici, ovvero agli approcci teorici di riferimento degli interventi, il raggruppamento prevede quattro tipologie:

1. modelli basati sull'ABA derivati dal metodo Lovaas; gli interventi inclusi in questo gruppo sono principalmente indicati come interventi comportamentali intensivi precoci (Scheibram *et al.*, 2015);
2. modelli basati sull'approccio evolutivo incentrato sulla sincronia, la reciprocità e la durata delle interazioni come percorso per il miglioramento delle abilità di comunicazione sociale (Ospina *et al.*, 2008; Prizant & Wetherby, 1998);
3. modelli basati sull'approccio comportamentale naturalistico dello sviluppo che adottano i principi comportamentali dell'apprendimento per insegnare abilità scelte da una sequenza di sviluppo in ambienti naturalistici e utilizzando ricompense naturali (Schreibman *et al.*, 2015);
4. modelli basati su un approccio educativo incentrato sull'insegnamento strutturato e sull'ambiente come, ad esempio, TEACCH che enfatizza disposizioni ambientali strutturate, aree di lavoro prive di distrazioni, routine coerenti e l'uso estensivo di orari e supporti visivi (Schreibman *et al.*, 2015).

La categoria degli interventi diretti ai genitori comprende un insieme di interventi informativi e di psicoeducazione, interventi di supporto e sostegno e di *training*.

Due categorie di interventi hanno affrontato gli altri quesiti selezionati dai membri del gruppo: il trattamento cognitivo comportamentale e gli interventi per migliorare la comunicazione e l'interazione sociale. In quest'ultima categoria, gli esperti hanno incluso gli interventi a sostegno delle abilità comunicative indipendentemente dai loro approcci teorici, tenendo conto di quanto descritto in letteratura da Ospina e collaboratori (Ospina *et al.*, 2008). Pertanto, per migliorare l'armonia e la coerenza del raggruppamento, gli interventi di comunicazione aumentativa e alternativa sono stati collocati, dopo ampio dibattito tra i membri esperti, in questa sezione.

Interventi comprensivi comportamentali individuali basati sui principi dell'*Applied Behavioral Analysis*

L'approccio comprensivo individuale basato sui principi ABA è un tipo di trattamento terapeutico abilitativo/riabilitativo basato sui principi del comportamentismo che usa diverse tecniche, tra cui il condizionamento classico ed il condizionamento operante, per favorire il cambiamento di comportamenti di rilevanza sociale. L'intervento ABA fu proposto da Ivar Lovaas nel 1987 (Lovaas, 1987). Le competenze *target* che vengono interessate dall'intervento ABA sono scelte in base alle aree funzionali del bisogno del bambino e vengono affrontate, specialmente all'inizio della terapia, tramite un approccio altamente strutturato nel contesto isolato di un'interazione a uno a uno con il terapeuta. L'intervento ABA può definirsi comprensivo se le competenze del bambino che vengono ad essere oggetto dell'intervento sono molteplici ed includono le competenze sociali, comunicative e adattive, mentre si può definire focalizzato quando ad essere oggetto dell'intervento è una singola area o comportamento.

Le evidenze scientifiche sull'ABA sono molto contrastanti. Alcune revisioni descrivono l'intervento ABA come efficace su diversi esiti inclusi i sintomi *core* dell'autismo e lo raccomandano in prima linea (Medavarapu *et al.*, 2019), mentre altre revisioni la riportano come non efficace (Sandbank *et al.*, 2020). La diversità di questi approcci dipende dalla metodologia di studi clinici che vengono inclusi e dalla loro qualità.

Le linee guida NICE (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg170/evidence/autism-management-of-autism-in-childrenand-young-people-full-guideline-248641453>) seguono un approccio differente e si riferiscono all'ABA come ad una scienza applicata e non la considerano come un intervento singolo. Le Linee Guida NICE motivano questa scelta dicendo che la definizione di una terapia come "ABA" dipende dallo stile di misurazione dei progressi, dal modo in cui le strategie didattiche sono strutturate, dalla terminologia utilizzata per definire tali strategie e dalla formazione professionale del terapeuta. Tuttavia, le Linee Guida NICE sottolineano anche come diversi interventi incorporano principi ABA al loro interno. La diversità di queste revisioni e delle loro conclusioni ha portato ad effettuare una revisione sistematica delle evidenze scientifiche sull'ABA e della loro rilevanza nel contesto italiano.

L'intervento che il *Panel* della presente LG ha considerato come intervento comprensivo individuale basato sui principi dell'ABA è l'*Early Intensive Behavioral Intervention (EIBI)* di cui l'intervento *Lovaas Model of Applied Behavior Analysis* ne è un esempio.

Sintesi delle prove

Il processo di selezione per l'identificazione degli studi, aggiornato a marzo 2023, è riportato nei **Materiali Supplementari**. Al termine del processo di selezione, due studi clinici randomizzati hanno soddisfatto i criteri di inclusione (Smith *et al.*, 2000; Faroghizadeh *et al.*, 2021). Di seguito viene riportata una descrizione sintetica degli studi inclusi.

- **Smith *et al.*, 2000:** lo studio è stato condotto negli Stati Uniti ed ha arruolato 28 partecipanti (14 dei quali con una diagnosi di autismo e 14 con una diagnosi di Disturbo Pervasivo dello Sviluppo non altrimenti specificato, con una media di età pari a tre anni circa). Lo studio confrontava il programma *Early Intensive Behavior Intervention* con un gruppo sottoposto a trattamento "as usual" consistente in un trattamento basato sul *parent-training*. La durata dell'intervento era di circa tre anni e consisteva di circa 24,5 ore di media alla settimana di trattamento individuale per un anno, riducendo gradualmente le ore nei successivi uno o due anni. Rispetto all'intervento di Lovaas (1987), a cui questo trial fa riferimento, l'intervento sperimentale di Smith e collaboratori (2000) era meno intensivo. Le scale usate per valutare gli esiti erano: le scale *Bayley* e *Stanford Binet*, la scala *Vineland*, la scala *Reynell* e la *Child Behavior Checklist*. I partecipanti con diagnosi di disturbo pervasivo dello sviluppo non altrimenti specificato, indipendentemente dal trattamento a cui erano stati randomizzati, hanno avuto risultati migliori rispetto ai partecipanti con diagnosi di autismo.
- **Faroghizadeh *et al.*, 2021:** lo studio è stato condotto in Iran ed ha arruolato 20 bambini (dieci maschi e dieci femmine) con diagnosi di autismo dai tre ai sette anni. Questi bambini sono stati poi suddivisi in modo random in due gruppi da dieci partecipanti, un gruppo sperimentale sottoposto ad ABA ed uno di controllo. La durata dell'intervento era di circa tre anni e consisteva di circa 30 ore alla settimana di trattamento individuale. La scala utilizzata per valutare i sintomi di autismo era GARS e l'obiettivo era quello di valutare lo *score pre* e *post* trattamento sperimentale in entrambi i gruppi di bambini. I partecipanti sottoposti ad ABA hanno avuto risultati migliori rispetto ai bambini nel gruppo di controllo.

Nel corpo di letteratura reperito, non sono stati individuati dati per tutti gli esiti indicati dai membri del *Panel*. In particolare, non sono stati individuati dati per gli esiti: sintomatologia *core* ASD (pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi); funzionamento globale/miglioramento globale; attenzione condivisa, qualità della vita, dis-regolazione emotiva (irritabilità), processamento sensoriale, imitazione, abilità motorie, intenzionalità comunicativa, stress genitori. Non è stato possibile effettuare analisi di sottogruppo per età, disturbo di linguaggio e disabilità intellettiva. Dove possibile, per ogni esito selezionato dai membri del *Panel*, il gruppo ERT ha valutato la qualità delle prove ed effettuato l'analisi statistica (metanalisi) dei risultati dei diversi studi allo scopo di avere una stima combinata degli effetti dell'uso degli interventi presi in esame. I dettagli delle analisi e della valutazione della qualità delle prove condotta dal gruppo ERT sono riportati nei **Materiali Supplementari**.

Si ricorda che nei trial clinici, l'efficacia di un intervento sperimentale viene valutata attraverso il confronto con l'intervento che viene solitamente erogato alla popolazione in oggetto. Questo confronto viene spesso definito come "standard of care" o "terapia standard".

Di seguito viene fornita una descrizione sintetica e commentata dei risultati delle analisi. Nell'elaborazione dei commenti il gruppo di revisione sistematica ha tenuto conto della direzione dell'effetto e della qualità delle prove.

- Relativamente alla terminologia utilizzata per indicare la **direzione dell'effetto**, il gruppo ERT ha indicato il termine "migliorare" quando la differenza media standardizzata (SMD) dei test utilizzati per misurare l'esito indicava un effetto a favore dell'intervento e "non migliorare" quando la differenza media standardizzata (SMD) dei test utilizzati per misurare l'esito indicava un effetto a sfavore dell'intervento.
- Relativamente all'interpretazione della **qualità delle prove**, il gruppo ERT ha indicato il termine "alta" per indicare che ulteriori ricerche difficilmente potrebbero cambiare i risultati sulla stima dell'effetto, il termine "moderata" per indicare che ulteriori ricerche potrebbero modificare i risultati sulla stima dell'effetto, il termine "bassa" per indicare che ulteriori ricerche sono necessarie e potrebbero modificare sostanzialmente i risultati sulla stima dell'effetto, "molto bassa" per indicare che la stima dell'effetto è molto incerta. Il giudizio sulla qualità delle prove esprime quindi la fiducia che è possibile riporre nell'effetto a favore o a sfavore dell'intervento su un determinato esito.

La dimensione dell'effetto dell'intervento sugli esiti considerati (effetto piccolo, moderato, sostanziale o grande) è espressa nella misura SMD e sintetizzata nella **Tabella riassuntiva interventi terapeutici abilitativi – riabilitativi (tabella 13)**.

Sintomatologia core comunicazione ed interazione sociale

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi due studi RCT (48 partecipanti): Smith *et al.*, 2000; Faroghizadeh *et al.*, 2021. L'esito è stato valutato con VABS-communication e Gilliam Autism rating Scale. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 1,23 SMD (IC95% da -0,75 a 3,22); qualità delle prove molto bassa. Commento: ABA comprensivo individuale (EIBI) rispetto al trattamento *standard* potrebbe migliorare il sintomo core Comunicazione/Interazione sociale ma le prove sono molto incerte.

Abilità adattive

Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (28 partecipanti): Smith *et al.*, 2000. L'esito è stato valutato con VABS-Composite. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,11 DS (IC95% da -0,64 a 0,85); qualità delle prove: molto bassa. Commento: ABA comprensivo individuale (EIBI) rispetto al trattamento *standard* potrebbe migliorare le abilità adattive ma le prove sono molto incerte.

Abilità di linguaggio

Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (28 partecipanti): Smith *et al.*, 2000. L'esito è stato valutato con scala Reynell-total. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,63 DS (IC95% da -0,13 a 1,39); qualità delle prove: molto bassa. Commento: ABA

comprensivo individuale (EIBI) rispetto al trattamento *standard* potrebbe migliorare le abilità di linguaggio ma le prove sono molto incerte.

Abilità di linguaggio espressivo

Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (28 partecipanti): Smith *et al.*, 2000. L'esito è stato valutato con scala *Reynell-expressive*. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,36 DS (IC95% da -0,39 a 1,11); qualità delle prove: molto bassa. Commento: ABA comprensivo individuale (EIBI) rispetto al trattamento *standard* potrebbe migliorare le abilità di linguaggio espressivo ma le prove sono molto incerte.

Abilità di linguaggio recettivo

Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (28 partecipanti): Smith *et al.*, 2000. L'esito è stato valutato con scala *Reynell-comprehension*. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,48 DS (IC95% da -0,28 a 1,23); qualità delle prove: molto bassa. Commento: ABA comprensivo individuale (EIBI) rispetto al trattamento *standard* potrebbe migliorare le abilità di linguaggio recettivo ma le prove sono molto incerte.

Abilità cognitive

Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (28 partecipanti): Smith *et al.*, 2000. L'esito è stato valutato con: *Bayley; Stanford Binet*. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,74 DS (IC95% da -0,03 a 1,51); qualità delle prove: molto bassa. Commento: ABA comprensivo individuale (EIBI) rispetto al trattamento *standard* potrebbe migliorare le abilità cognitive ma le prove sono molto incerte.

Comportamento

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi due studi RCT (48 partecipanti): Smith *et al.*, 2000; Faroghizadeh *et al.*, 2021. L'esito è stato valutato con *Child Behavior Checklist e Gilliam Autism rating Scale*. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -1,33 DS (IC95% da -3,61 a 0,94); qualità delle prove: molto bassa. Commento: ABA comprensivo individuale (EIBI) rispetto al trattamento *standard* potrebbe migliorare il comportamento ma le prove sono molto incerte.

Ritenzione in trattamento

Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (28 partecipanti): Smith *et al.*, 2000. L'esito è stato valutato con il numero di pazienti che rimangono in trattamento. I risultati dell'analisi indicano un valore di RR pari a 1,00 (IC95% da 0,87 a 1,14); qualità delle prove: molto bassa. Commento: ABA comprensivo individuale (EIBI) potrebbe avere un effetto nullo rispetto al trattamento *standard* ma le prove sono molto incerte.

Come risultato della ricerca della letteratura sono stati inoltre descritti un altro studio RCT che non soddisfaceva i criteri di inclusione per il tipo di confronto ma relativo all'intervento EIBI (Sallows & Graupner, 2005) e due revisioni sistematiche sugli interventi ABA che includevano

anche studi non randomizzati (Makrygianni *et al.*, 2018; Reichow *et al.*, 2018). Di seguito viene riportata una descrizione sintetica degli studi:

- **Sallows & Graupner, 2005:** lo studio randomizzava 24 bambini che ricevevano un intervento EIBI diretto da clinici ed un gruppo di controllo EIBI diretto dai genitori per quattro anni. Nel primo anno il gruppo EIBI diretto dai clinici riceveva una media di 38,6 ore settimanali di terapia 1:1, mentre il gruppo diretto dai genitori riceveva una media di 31,6 ore settimanali di terapia 1:1 con minore supervisione. Confrontando i risultati post-trattamento tra i due gruppi, il braccio sperimentale non è risultato migliore del braccio di controllo in nessun esito. In particolare, la terapia diretta dai genitori non sembrava migliore della terapia diretta dai clinici per i sintomi *core* comunicazione ed interazione sociale (VABS-*communication*; SMD -0,25; IC95% da -1,08 a 0,57), abilità di linguaggio espressivo (*Reynell-expressive*; SMD -0,19; IC95% da -1,02 a 0,63), abilità di linguaggio recettivo (*Reynell-comprehension*; SMD -0,30, IC 95% da -1,13 a 0,53), Cognizione (dove era stata effettuata la *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-R* e *Wechsler Intelligence Scale for Children-III* in 20 pazienti più grandi di età e la scala Bayley II in tre bambini più piccoli; SMD -0,22; IC95% da -1,05 a 0,61), mentre la terapia diretta dai clinici risultava non significativamente migliore della terapia diretta dai genitori per abilità adattive (VABS-*Adaptive Behavior Composite*; SMD 0,10; IC95% da -0,73 a 0,92).
- **Reichow *et al.*, 2018:** si tratta di una revisione Cochrane che analizza i risultati di studi sperimentali randomizzati e non randomizzati, includendo cinque trials (219 bambini). Reichow e collaboratori (Reichow *et al.*, 2018), trovavano che EIBI migliorava il comportamento adattivo (VABS; cinque studi, 202 partecipanti MD 9,58; IC95% da 5,57 a 13,60, qualità delle prove bassa), non migliorava la gravità dei sintomi *core* dell'autismo (due studi, 81 partecipanti, SMD -0,34; IC95% da -0,79 a 0,11, qualità delle prove molto bassa), migliorava IQ (cinque studi, 202 partecipanti, MD 15; IC95% da 9,29 a 21,59, qualità delle prove bassa), migliorava il linguaggio espressivo (quattro studi, 165 partecipanti, SMD 0,51; IC95% da 0,12 a 0,90, qualità delle prove bassa), il linguaggio recettivo (quattro studi, 164 partecipanti, SMD 0,55, IC95% da 0,23 a 0,87, qualità delle prove bassa), non migliorava il comportamento (due studi, 67 partecipanti, SMD -0,58; IC95% da -1,24 a 0,07, qualità delle prove molto bassa).
- **Makrygianni *et al.*, 2018:** si tratta di una revisione che include studi sperimentali e studi osservazionali, che effettua valutazioni di efficacia sulla base di analisi pre-post e non sulla base della comparazione tra bracci di intervento e di controllo, e che include 29 studi (831 bambini). Makrygianni e collaboratori (2018) trovavano che le terapie ABA miglioravano le abilità intellettive (21 studi, 533 partecipanti Hedges'g = 0,74; IC95% da 0,28 a 1,21); la comunicazione (12 studi, 287 partecipanti, Hedges'g = 0,65; IC95% da 0,44 a 0,87), il linguaggio espressivo (sei studi, 135 partecipanti, Hedges'g = 0,74; IC95% da 0,28 a 1,21), il linguaggio recettivo (sei studi, 135 partecipanti, Hedges'g = 0,60; IC95% da 0,24 a 0,96), IQ *test* non-verbale (dieci studi, 273 partecipanti, Hedges'g = 0,46; IC95% da 0,21 a 0,72), le abilità adattive (17 studi, 530 partecipanti, Hedges'g = 0,42; IC95% da 0,18 a 0,66), la socializzazione (12 studi, 287 partecipanti, Hedges'g = 0,44; IC95% da 0,28 a 0,61).

Il gruppo ERT ha infine condotto una ricerca della letteratura per l'identificazione di studi relativi ai valori e preferenze, accettabilità e fattibilità dell'intervento proposto, impatto sull'equità. I risultati sono stati sintetizzati e riportati nell'EtD disponibile nei **Materiali Supplementari**. Per la valutazione delle risorse economiche si rimanda alla descrizione dettagliata del *report* economico, disponibile nei **Materiali Supplementari**.

Raccomandazione

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** interventi comprensivi individuali basati sui principi dell'*Applied Behavior Analysis* (ABA) in bambini e adolescenti con ASD (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove). **Nota:** Il *Panel* riconosce che le prove esaminate sono relative alla popolazione di bambini fino ai sette anni di età.

Giustificazione

Il *Panel* riconosce che gli effetti desiderabili sono superiori a quelli indesiderabili.

Il *Panel* ha valutato la letteratura sull'efficacia di interventi comprensivi individuali basati sui principi dell'*Applied Behavior Analysis* (ABA) tenendo conto di recenti pubblicazioni (Sandbank *et al.*, 2020) e della complessità concettuale dell'argomento evidenziata per esempio da altre Linee Guida internazionali (NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/cg170/evidence/autism-management-of-autism-in-childrenand-young-people-full-guideline-248641453>) che si riferiscono all'ABA come ad una scienza applicata piuttosto che ad una specifica tipologia di intervento.

Nel formulare il proprio giudizio, il *Panel* ha tenuto conto che nonostante la limitata disponibilità di studi clinici randomizzati controllati vi fossero prove a supporto dell'efficacia dell'intervento provenienti da studi non randomizzati inclusi in due revisioni sistematiche sulla tematica (Reichow *et al.*, 2018; Makrygianni *et al.*, 2018).

- Makrygianni MK, Gena A, Katoudi S, Galanis P. The effectiveness of applied behavior analytic interventions for children with Autism Spectrum Disorder: A meta-analytic study. *Res Autism Spectr Disord.* 2018;51:18–31
- Reichow B, Hume K, Barton EE, Boyd BA. Early intensive behavioral intervention (EIBI) for young children with autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 May 9;5(5):CD009260
- Smith T, Groen AD, Wynn JW. Randomized trial of intensive early intervention for children with pervasive developmental disorder. *Am J Ment Retard.* 2000 Jul;105(4):269-85

Considerazioni relative ai sottogruppi

Il *Panel* riconosce che la letteratura disponibile considerata include bambini di età fino ai sette anni di età. Il *Panel* non dispone di letteratura inerente a diverse fasce di età cronologica pertanto non è stato possibile effettuare analisi di sottogruppo.

Considerazioni per l'implementazione

Il *Panel* ha ampiamente discusso il tema della fattibilità dell'implementazione dell'intervento nell'ambito del Sistema Sanitario Nazionale e, sulla base della propria esperienza e professionalità, sottolinea che la tipologia, la modalità e la relativa intensità dell'intervento (monte ore assegnato) devono essere personalizzati e calibrati sulle caratteristiche cliniche e sul profilo di funzionamento tenendo conto dell'età e dei molteplici contesti di implementazione

(educativo, sanitario e familiare). Inoltre, l'intervento deve essere monitorato e rimodulato nel tempo sulla base delle traiettorie evolutive e degli esiti.

Il *Panel* ha ampiamente discusso la possibilità di indicare il numero minimo e/o massimo di ore per l'intervento comprensivo basato sui principi dell'ABA ed ha verificato che la letteratura attualmente disponibile non riporta dati che permettano di indicare una intensità (numero di ore) ottimale. A questo proposito, già la LG 21 (pag.54) riportava la non disponibilità "... di dati su quale dovrebbe essere il numero di ore ottimale erogato settimanalmente per evitare il rischio di un *training* eccessivamente intensivo e stancante."

Il *Panel* concorda che l'estrema eterogeneità dell'espressione clinica del disturbo dello spettro autistico impedisce di formulare una indicazione standardizzata del numero di ore di intervento ABA comprensivo necessario ma, sulla base della propria esperienza e professionalità, evidenzia una significativa correlazione tra l'intensità dell'intervento e i bisogni di supporto del bambino e adolescente con ASD.

Il *Panel* indica che l'intervento comprensivo individuale basato sui principi dell'ABA dovrebbe essere implementato all'interno di un progetto condiviso tra operatori sanitari, scuola e famiglia. Inoltre, il *Panel* ritiene che l'intervento dovrebbe essere effettuato e coordinato da professionisti sanitari adeguatamente formati in analisi del comportamento e che gli obiettivi e le strategie terapeutiche e abilitative/riabilitative dovrebbero essere condivise con la famiglia e con il personale scolastico con l'obiettivo di dare continuità all'intervento.

Il *Panel* sottolinea che la responsabilità della presa in carico terapeutica deve restare in ambito sanitario ed essere coordinata da personale adeguatamente formato e pertanto auspica un investimento di risorse per il personale, la formazione continua, l'implementazione dell'intervento e per la promozione di collegamenti strutturali ed operativi tra i servizi sanitari e i contesti educativi e familiari, tenuto conto anche delle normative vigenti.

Monitoraggio e valutazione

Il *Panel* sottolinea l'importanza di effettuare una periodica valutazione della risposta al trattamento che includa l'aggiornamento della valutazione funzionale, della modificabilità del comportamento e della sintomatologia. Tale monitoraggio può essere effettuato attraverso una periodica rivalutazione del funzionamento.

Il *Panel* sottolinea l'importanza di monitorare anche eventuali difficoltà associate all'implementazione del trattamento, in primo luogo quelle relative all'uso delle risorse disponibili e alla formazione degli operatori e degli insegnanti. È opportuno che l'intervento sia monitorato nel tempo ponendo attenzione anche alla comparsa di eventuali effetti indesiderabili.

Il *Panel* sottolinea l'importanza di monitorare l'adesione alla raccomandazione.

Priorità della ricerca

Il *Panel* riconosce che sono necessari ulteriori studi per valutare i contesti di applicazione, la modalità e la relativa intensità dell'intervento. Ulteriori studi dovrebbero essere effettuati, anche nel contesto di Network italiani, in popolazioni di differenti fasce di età (anche adolescenziale), severità del disturbo dello spettro autistico ed eventuali comorbidità.

Interventi individuali focalizzati su comportamenti specifici basati sui principi dell'*Applied Behavioral Analysis*

L'intervento basato sui principi dell'ABA può definirsi comprensivo se le competenze del bambino che vengono ad essere oggetto dell'intervento sono molteplici ed includono le competenze sociali, comunicative e adattive, mentre si può definire focalizzato quando ad essere oggetto dell'intervento è una singola area o comportamento.

Gli interventi ABA teorizzano che il disturbo dello spettro autistico comporta una difficoltà di apprendimento che può essere affrontata con strategie comportamentali quali il condizionamento operante tramite il rinforzo sistematico dei comportamenti *target* e l'insegnamento ai bambini di distinguere tra diversi segnali (Smith *et al.*, 2015). Le strategie spaziano dall'istruzione didattica altamente strutturata e guidata da adulti alle interazioni guidate dai bambini che possono verificarsi nel contesto delle attività di gioco o della routine quotidiana del bambino. I comportamenti *target* studiati dagli interventi focalizzati, includono una serie di caratteristiche del disturbo dello spettro autistico, con l'obiettivo di migliorare il funzionamento generale di un bambino in contesti quotidiani e aumentare l'accesso ad ambienti inclusivi come la scuola.

In questa linea guida distinguiamo gli interventi focalizzati su comportamenti specifici ABA puri dagli interventi che usano principi comportamentali ed evolutivi (ad esempio, JASPER).

Gli interventi che il *Panel* della Linea Guida bambini e adolescenti ha considerato come interventi individuali focalizzati su comportamenti specifici basati sui principi dell'ABA sono stati i seguenti:

- Modelli di intervento: *Discrete Trial Training e Positive Behavior Support*
- Strategie di intervento: *Antecedent-based Interventions, Differential Reinforcement; Extinction; Functional Behavior Assessment; Modeling; Prompting; Reinforcement; Task Analysis.*

Il gruppo dei sopracitati interventi è stato organizzato distinguendo i modelli terapeutici (*Discrete Trial Training e Positive Behavior Support*) dalle strategie terapeutiche che possono essere incluse nella cornice degli interventi individuali focalizzati su comportamenti specifici basati sui principi dell'ABA ma che possono essere individuati anche in altri interventi (*Antecedent-based Interventions, Differential Reinforcement, Extinction, Functional Behavior Assessment, Modeling, Prompting, Reinforcement, Task Analysis*). Relativamente alle strategie terapeutiche, è da segnalare che nella pratica clinica e educativa sono utilizzate, di norma, in forma congiunta. L'ERT ha ritenuto che per i modelli terapeutici fosse possibile individuare studi RCT da inserire nella valutazione GRADE mentre ha valutato che non fosse possibile differenziare le strategie per quello che è il loro effetto specifico all'interno degli interventi individuali focalizzati su comportamenti specifici basati sui principi dell'ABA. Pertanto, le strategie terapeutiche sono state esplorate attraverso la valutazione di revisioni sistematiche.

Sintesi delle prove

Il processo di selezione per l'identificazione degli studi, aggiornato a marzo 2023, è riportato nei **Materiali Supplementari**. Al termine del processo di selezione, quattro studi clinici randomizzati hanno soddisfatto i criteri di inclusione (Hamdan, 2018; Sanders *et al.*, 2020; Cariveau *et al.*, 2019; Scheithauer *et al.*, 2021), di cui tre effettuati in USA ed uno in Giordania, due su pazienti seguiti in ambulatorio ed uno su pazienti ricoverati. Di seguito è riportata una descrizione sintetica dei quattro studi inclusi:

- **Hamdan, 2018:** lo studio randomizzava 26 bambini (età compresa tra 6-11 anni) ad effettuare un trattamento di 12 settimane con *Discrete Trial Training* o a nessun intervento. Il trattamento consisteva in tre sessioni la settimana di circa 35 minuti l'una. Circa i 2/5 della popolazione era di sesso femminile.
- **Sanders *et al.*, 2020:** uno studio RCT finanziato da *Health Resources and Services Administration of the U.S. Department of Health and Human Services*. Randomizzava 36 partecipanti con ASD (età media 11 anni e circa 1/5 di sesso femminile) ospedalizzati per motivi medici e psichiatrici ad effettuare un ABA assessment rapido (latency-based functional analysis) seguito da un trattamento effettuato per una media di 11 giorni, oppure ad un non intervento.
- **Cariveau *et al.*, 2019:** in questo studio viene effettuata un'analisi preliminare di fattibilità ed efficacia di un intervento comportamentale strutturato su un campione di dieci bambine con diagnosi di ASD di età compresa tra i due e i sei anni. Le partecipanti sono state randomizzate a un intervento comportamentale strutturato di quattro settimane o a un gruppo di controllo. I *caregiver* hanno evidenziato le capacità comunicative delle bambine *pre* e *post* randomizzazione. Contemporaneamente, sono state valutate anche le abilità di comunicazione sociale attraverso la *Early Social Communication Scales pre* e *post*-intervento. Relativamente alla fattibilità, l'intervento è stato seguito correttamente nel 97% dei casi. Relativamente all'efficacia, non sono state rilevate differenze statistiche tra i gruppi (*pre* e *post*) per quanto riguarda il linguaggio e la comunicazione sociale precoce. Gli Autori giudicano questo risultato anche tenendo conto della brevità dell'intervento e della numerosità del campione; tuttavia, sono stati osservati effetti moderati sulle sottoscale relative alla gestualità nel gruppo di trattamento attivo.
- **Scheithauer *et al.*, 2021:** in questo studio viene effettuata un'analisi preliminare di fattibilità ed efficacia di *Function Based Elopement Treatment* su un campione di 24 partecipanti con diagnosi di ASD (22 maschi, due femmine; età media 6,7; SD = 2,11; range quattro -dieci anni) randomizzati a trattamento attivo o controllo. Il trattamento aveva una durata di 12 settimane e gli *endpoint* sono stati misurati a metà trattamento (sei settimane) e alla conclusione. Le scale usate per valutare gli esiti erano: *Home Elopement Safety Checklist*, ABC-I, ABC-H, *Parenting Stress Index—difficult child subscale*, *Parenting Stress Index—Total Stress*. Relativamente alla fattibilità, l'intervento è stato seguito correttamente nel 91% dei casi. Relativamente all'efficacia, i partecipanti al trattamento attivo *Function Based Elopement Treatment* hanno mostrato una diminuzione significativamente maggiore dei parametri relativi ad iperattività rispetto al gruppo di controllo ed inoltre i *caregiver* hanno dichiarato di aver completato un maggior numero di item rispetto al gruppo di controllo su *Home Elopement Safety Checklist*, relativamente alle misure di sicurezza in casa.

Non sono state rilevate invece differenze statisticamente significative tra i gruppi per quanto riguarda l'ABC-Irritabilità, il punteggio totale *Parenting Stress Index—Total Stress* o il tasso di risposte positive sulla CGI-I. Ciò probabilmente dovuto alle dimensioni ristrette del campione.

Dove possibile, per ogni esito selezionato dai membri del *Panel*, il gruppo ERT ha valutato la qualità delle prove ed effettuato l'analisi statistica (metanalisi) dei risultati dei diversi studi allo scopo di avere una stima combinata degli effetti dell'uso degli interventi presi in esame. Non è stato possibile effettuare analisi di sottogruppo per genere, età, disturbo di linguaggio e disabilità intellettiva. I dettagli delle analisi e della valutazione della qualità delle prove condotta dal gruppo ERT sono riportati nei **Materiali Supplementari**.

Si ricorda che nei trial clinici, l'efficacia di un intervento sperimentale viene valutata attraverso il confronto con l'intervento che viene solitamente erogato alla popolazione in oggetto. Questo confronto viene spesso definito come “standard of care” o “terapia standard”.

Di seguito viene fornita una descrizione sintetica e commentata dei risultati delle analisi. Nell'elaborazione dei commenti il gruppo di revisione sistematica ha tenuto conto della direzione dell'effetto e della qualità delle prove.

- Relativamente alla terminologia utilizzata per indicare la **direzione dell'effetto**, il gruppo ERT ha indicato il termine “migliorare” quando la differenza media standardizzata (SMD) dei test utilizzati per misurare l'esito indicava un effetto a favore dell'intervento e “non migliorare” quando la differenza media standardizzata (SMD) dei test utilizzati per misurare l'esito indicava un effetto a sfavore dell'intervento.
- Relativamente all'interpretazione della **qualità delle prove**, il gruppo ERT ha indicato il termine “alta” per indicare che ulteriori ricerche difficilmente potrebbero cambiare i risultati sulla stima dell'effetto, il termine “moderata” per indicare che ulteriori ricerche potrebbero modificare i risultati sulla stima dell'effetto, il termine “bassa” per indicare che ulteriori ricerche sono necessarie e potrebbero modificare sostanzialmente i risultati sulla stima dell'effetto, “molto bassa” per indicare che la stima dell'effetto è molto incerta. Il giudizio sulla qualità delle prove esprime quindi la fiducia che è possibile riporre nell'effetto a favore o a sfavore dell'intervento su un determinato esito.

La dimensione dell'effetto dell'intervento sugli esiti considerati (effetto piccolo, moderato, sostanziale o grande) è espressa nella misura SMD e sintetizzata nella **Tabella riassuntiva interventi terapeutici abilitativi – riabilitativi (tabella 13)**.

Sintomatologia core comunicazione ed interazione sociale

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi due studi RCT (49 partecipanti): Hamdan, 2018; Sanders *et al.*, 2020. L'esito è stato valutato con *Hamden scale of non-verbal communication skills*; *Autism Behavior Checklist-social withdrawal*. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 4,30 DS (IC95% da -4,09 a 12,68); qualità delle prove molto bassa. Commento: gli interventi individuali focalizzati su comportamenti specifici basati sui principi ABA rispetto al trattamento *standard* potrebbero migliorare il sintomo *core* comunicazione e interazione sociale ma le prove sono molto incerte.

Sintomatologia core pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi

Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (23 partecipanti): Sanders *et al.*, 2020. L'esito è stato valutato con *Aberrant Behavior Checklist-stereotypic behavior*. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,42 DS (IC95% da -0,42 a 1,25); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi individuali focalizzati su comportamenti specifici basati sui principi ABA rispetto al trattamento *standard* potrebbero migliorare il sintomo core pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi, ma le prove sono molto incerte.

Comportamento

Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (36 partecipanti): Sanders *et al.*, 2020. L'esito è stato valutato con *Perceptions of Care: "Did the Patient's Aggressive or Unsafe Behavior Improve During Hospitalization?"*. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD -0,26 (IC95% da -1,69 a 1,17); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi individuali focalizzati su comportamenti specifici basati sui principi ABA rispetto al trattamento *standard* potrebbero migliorare il comportamento, ma le prove sono molto incerte.

Funzionamento globale

Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (23 partecipanti): Sanders *et al.*, 2020. L'esito è stato valutato con la Media delle abilità globali acquisite; *Clinical Global Impressions Severity* (CGI-S). I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,93 DS (IC95% da 0,06 a 1,81); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi su comportamenti specifici basati sui principi ABA rispetto al trattamento *standard* potrebbero migliorare il funzionamento globale, ma le prove sono molto incerte.

Abilità di linguaggio espressivo

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi due studi RCT (33 partecipanti): Sanders *et al.*, 2020; Cariveau *et al.*, 2019. L'esito è stato valutato con *Aberrant Behavior Checklist-inappropriate speech* e con *MacArthur Communicative Development Inventory*. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,05 DS (IC95% da -0,64 a 0,74); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi individuali focalizzati su comportamenti specifici basati sui principi ABA rispetto al trattamento *standard* potrebbero migliorare le abilità di linguaggio espressivo, ma le prove sono molto incerte.

Dis-regolazione emotiva (irritabilità)

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi due studi RCT (46 partecipanti): Sanders *et al.*, 2020 e Scheithauer *et al.*, 2021. L'esito è stato valutato con *Aberrant Behavior Checklist-irritability*. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,43 DS (IC95% da -1,73 a 0,86); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi individuali focalizzati su comportamenti specifici basati sui principi ABA rispetto al trattamento *standard* potrebbero non ridurre la disregolazione emotiva, irritabilità, ma le prove sono molto incerte.

Attenzione condivisa

Per la valutazione di questo esito è stato incluso un solo RCT (dieci partecipanti): Cariveau *et al.*, 2019. L'esito è stato valutato con ESCS-IJA. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,71 DS (IC95% da -0,59 a 2,01); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi individuali focalizzati su comportamenti specifici basati sui principi ABA rispetto al trattamento *standard* potrebbero migliorare l'attenzione condivisa, ma le prove sono molto incerte.

Ritenzione in trattamento

Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (36 partecipanti): Sanders *et al.*, 2020. L'esito è stato valutato con il numero di pazienti che rimangono in trattamento. I risultati dell'analisi indicano un valore di RR pari a 1,30 (IC95% da 0,79 a 2,15); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi individuali focalizzati su comportamenti specifici basati sui principi ABA rispetto al trattamento *standard* potrebbero migliorare la ritenzione in trattamento, ma le prove sono molto incerte.

Inoltre, sono state inoltre considerate le seguenti revisioni sistematiche (Aljehany & Bennett, 2019; Martinez *et al.*, 2016; Qi *et al.*, 2018; Rivera *et al.*, 2019; Wright *et al.*, 2020) sull'impatto di strategie terapeutiche che sono presenti non solo nell'ABA, ma sono trasversali a vari interventi e che non sono state studiate con RCT ma con studi a caso singolo. In generale, le strategie terapeutiche sono risultate utili, soprattutto in ambiente scolastico, per ridurre i “*challenging behaviours*”. Martinez e collaboratori (Martinez *et al.*, 2016) hanno effettuato una revisione su 26 studi che includevano 44 bambini esposti a varie strategie, comprese *Antecedent-based*, *Function-based*, *Reinforcement* e le hanno trovate efficaci nel diminuire i comportamenti *target* esibiti dai pazienti. Specifiche strategie terapeutiche valutate nelle revisioni sono state:

- **Prompting:** si tratta di un'azione intrapresa per supportare direttamente il bambino nel completamento di un compito. Si tratta di una tecnica utilizzata anche in ambito educativo, con bambini e adolescenti. Aljehany (2018) ha revisionato 17 studi di casi singoli su interventi di video prompting che includevano 54 partecipanti, di cui la maggior parte erano di sesso maschile (85%), minorenni (61%) e con disabilità intellettiva (61%). L'intervento era per lo più di video prompting solamente, senza risposta e correzione dell'errore (70%). I risultati riportano come efficace l'intervento di *video prompting* per aumentare il funzionamento globale dei partecipanti, soprattutto adolescenti e adulti.
- **Video Modeling:** Qi e collaboratori (Qi *et al.*, 2018) riportano una revisione sistematica di case reports sull'utilizzo di interventi di *video modeling* per migliorare le capacità di comunicazione sociale per gli individui con disturbi dello spettro autistico. Dei 24 studi ritrovati dalla ricerca, 18 hanno avuto una buona valutazione metodologica e sono stati presentati. In questi studi, il 53% dei partecipanti presentavano ASD, dei quali l'86% era di sesso maschile e con un'età media di sette anni. Questa revisione riportava che il 74% degli studi dimostrava un effetto moderato o forte per il video modeling nel miglioramento delle abilità sociocomunicative nei partecipanti con ASD. Wright e collaboratori (Wright *et al.*, 2020) riportano, inoltre, una revisione sistematica, in cui è stato esaminato l'uso del video modeling per insegnare le competenze STEM a studenti con autismo e disabilità intellettiva. Dieci studi hanno soddisfatto i criteri di inclusione.

Sebbene non siano state trovate prove sufficienti sull'uso del video modeling per insegnare le competenze scientifiche, tecnologiche e ingegneristiche, sicuramente l'uso del videomodeling è risultato efficace per l'insegnamento della matematica a studenti con autismo.

- **Antecedent-Based Interventions:** Rivera e collaboratori (Rivera *et al.*, 2019) ha condotto una revisione sistematica su 40 studi per valutare i tipi di interventi scolastici comunemente usati per gli adolescenti (dai 10 ai 21 anni, di cui il 70% tra 10 e 13 anni) per ridurre i comportamenti problematici. Gli *Antecedent-based Interventions* erano più comunemente usati all'interno dell'ambiente scolastico. Le strategie *Antecedent-based Interventions* erano accettate e fattibili all'interno dell'ambiente scolastico, con effetti sull'efficacia da moderati a forti. La maggior parte delle evidenze sono in una fascia di età limitata e più ricerca andrebbe effettuata per fasce di età minori ai dieci o maggiori ai 13 anni.

Infine, il gruppo di revisione sistematica ha ritenuto di procedere alla descrizione narrativa dei seguenti studi inerenti all'uso delle strategie:

- **Novack *et al.*, 2018:** questo studio ha valutato l'efficacia di un'applicazione mobile, *Camp Discovery*, progettata per insegnare alcune abilità linguistiche a bambini con disturbo dello spettro autistico. I partecipanti (N = 28) di età compresa tra i 2 e gli 8 anni sono stati assegnati in modo casuale a un gruppo di trattamento immediato oppure ad una *waiting list*. I risultati riportati nello studio indicano che il gruppo di trattamento aveva ottenuto risultati significativi già dopo quattro settimane di interazione con l'applicazione rispetto al gruppo di controllo.
- **Argumedes *at al.*, 2021:** lo scopo dello studio è stato quello di esaminare gli effetti dell'adattamento del modello *Prevent-Teach Reinforce* per sostenere i genitori nella riduzione dei comportamenti difficili nei bambini con ASD. È stato pertanto condotto uno studio randomizzato non in cieco per confrontare l'effetto del *Prevent-Teach Reinforce* con un intervento meno intensivo su un campione di 23 soggetti di età compresa tra i 2 e i 10 anni. Il *Prevent-Teach Reinforce* e il *training* parentale di tre ore hanno entrambi ridotto i comportamenti difficili. Inoltre, i genitori hanno implementato il modello *Prevent-Teach Reinforce* con alta fedeltà e lo hanno giudicato altamente accettabile dal punto di vista sociale.
- **St. Joseph, 2022:** questo lavoro consiste in una revisione sistematica della letteratura che ha valutato gli interventi per aumentare la partecipazione alle procedure mediche da parte di bambini e ragazzi con disabilità intellettiva e dello sviluppo. Sono stati identificati 24 studi che hanno soddisfatto i criteri di inclusione nei quali sono stati implementati diversi interventi comportamentali per prevenire o ridurre i comportamenti di sfida e aumentare la partecipazione durante le procedure mediche. I risultati riportano che le procedure più spesso prese di mira sono state le visite dentistiche o mediche, i prelievi di sangue. I pacchetti di intervento comportamentale, che includono strategie come il *video-modeling*, sono riportati essere generalmente efficaci nell'aumentare il completamento delle procedure mediche.

- **Lindgren et al., 2020:** questo studio randomizzato e controllato ha confrontato l'intervento *Functional Communication Training* (FCT) con il trattamento *as usual* per bambini piccoli con ASD (N=38, *range* età: 21-84 mesi). Il trattamento con FCT è stato condotto da genitori con formazione e coaching in tempo reale forniti da consulenti comportamentali utilizzando la telemedicina. Il trattamento con FCT tramite telemedicina ha ottenuto una riduzione media dei comportamenti problema del 98% rispetto al limitato miglioramento comportamentale nei bambini che hanno ricevuto il trattamento *as usual* durante un periodo di 12 settimane. Anche la comunicazione sociale e il completamento delle attività erano migliorati.
- **Scahill et al. 2022:** in questo studio, randomizzato e controllato, 83 bambini (*range* età: 4 anni - 7 anni 11 mesi) sono stati assegnati in modo casuale a *Direct Instruction Language for Learning* (DI) più *treatment as usual* versus *treatment as usual* per 6 mesi. Terapisti qualificati hanno somministrato l'intervento di DI in sessioni bisettimanali di 90 minuti per 24 settimane. L'*outcome* primario era il punteggio standard della valutazione clinica dei fondamenti linguistici (CELF). Esito secondario era la proporzione di bambini valutati dal clinico come "migliorato" o "molto migliorato" sulla scala *Clinical Global Impressions-Improvement* (CGI-I). I risultati non mostrano differenze tra i due interventi. Solo se aggiustati per QI, i risultati sembrano a favore dell'intervento più *treatment as usual* rispetto a *treatment as usual*. Per questo studio non è stato possibile estrarre i dati numerici, di conseguenza non è stato incluso nelle analisi quantitative.

Il gruppo ERT ha infine condotto una ricerca della letteratura per l'identificazione di studi relativi ai valori e preferenze, accettabilità e fattibilità dell'intervento proposto, impatto sull'equità. I risultati sono stati sintetizzati e riportati nell'EtD disponibile nei **Materiali Supplementari**. Per la valutazione delle risorse economiche si rimanda alla descrizione dettagliata del *report* economico, disponibile nei **Materiali Supplementari**.

Raccomandazione

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** Interventi individuali focalizzati su comportamenti specifici basati sui principi dell'*Applied Behavior Analysis* (ABA) in bambini e adolescenti con ASD (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove). **Nota:** Il *Panel* riconosce che le prove esaminate sono relative alla popolazione di bambini con età compresa tra i due e gli 11 anni.

Giustificazione

Il *Panel* riconosce che gli effetti desiderabili sono superiori a quelli indesiderabili ma il corpo di letteratura valutato è limitato e la qualità delle prove è molto bassa. Inoltre, il *Panel* osserva che i partecipanti degli studi sono numericamente poco rappresentati e presentano diverse fasce di età.

La raccomandazione è stata formulata tenendo conto dei risultati degli studi clinici randomizzati controllati disponibili sui modelli e su alcune revisioni sistematiche effettuate sulle strategie terapeutiche che sono presenti non solo nell'ABA, ma sono trasversali a vari interventi e che non sono state studiate con RCT ma con studi a caso singolo.

Considerazioni relative ai sottogruppi

Non è stato possibile effettuare analisi di sottogruppo.

Il *Panel* riconosce che le limitate evidenze riguardano differenti fasce di età e differenti contesti/*setting*. Le evidenze riguardano principalmente la fascia di età tra i due e gli 11 anni. Inoltre, uno studio è stato condotto in bambini che erano ricoverati in ospedale e la generalizzabilità dei risultati è incerta.

Considerazioni per l'implementazione

Il *Panel* riconosce che l'intervento potrebbe essere maggiormente implementabile in alcuni sottogruppi di bambini. Tuttavia, il *Panel* sulla base della propria professionalità ed esperienza osserva che gli interventi individuali focalizzati su comportamenti specifici basati sui principi dell'ABA presi in esame rappresentano strategie utilizzabili per differenti fasce d'età e diversi contesti clinici e educativi.

Si sottolinea che l'utilizzo degli interventi individuali focalizzati su comportamenti specifici basati sui principi dell'ABA deve essere personalizzato e calibrato sulle caratteristiche cliniche e sul profilo di funzionamento tenendo conto dell'età e dei molteplici contesti di implementazione (educativo, sanitario e familiare).

Il *Panel* ha ampiamente discusso la possibilità di indicare il numero minimo e/o massimo di ore per l'intervento comprensivo ed ha verificato che la letteratura attualmente disponibile non riporta dati che permettano di indicare una intensità (numero di ore) ottimale.

Il *Panel* concorda che l'estrema eterogeneità dell'espressione clinica del disturbo dello spettro autistico impedisce di formulare una indicazione standardizzata del numero di ore di intervento ma, sulla base della propria esperienza e professionalità, evidenzia una significativa correlazione tra l'intensità dell'intervento e i bisogni di supporto del bambino e adolescente con ASD.

Inoltre, l'intervento deve essere monitorato e rimodulato nel tempo sulla base delle traiettorie evolutive e degli esiti. Il *Panel*, sulla base della propria esperienza ritiene che il monitoraggio debba essere personalizzato sulla base degli obiettivi programmati e della durata dell'intervento.

L'intervento individuale focalizzato su comportamenti specifici basato sui principi dell'ABA dovrebbe essere implementato all'interno di un progetto condiviso tra sistema sanitario, scuola e famiglia.

Inoltre, il *Panel* ritiene che l'intervento dovrebbe essere effettuato e coordinato da professionisti sanitari adeguatamente formati in analisi del comportamento e che gli obiettivi e le strategie terapeutiche abilitative/riabilitative dovrebbero essere condivisi con la famiglia e con il personale scolastico con l'obiettivo di dare continuità all'intervento.

Il *Panel* sottolinea che la responsabilità della presa in carico terapeutica deve restare in ambito sanitario ed essere coordinata da personale adeguatamente formato e pertanto auspica un investimento di risorse per il personale, la formazione continua, l'implementazione dell'intervento e per la promozione di collegamenti strutturali ed operativi tra i servizi sanitari e i contesti educativi e familiari, tenuto conto anche delle normative vigenti.

Il *Panel* osserva che l'intervento focalizzato individuale basato sui principi dell'ABA è stato sperimentato in *setting* ospedalieri (Sanders *et al.*, 2020)

Monitoraggio e valutazione

Il *Panel* sottolinea l'importanza di effettuare una periodica valutazione della risposta al trattamento che includa l'aggiornamento della valutazione funzionale, della modificabilità del comportamento e della sintomatologia. Tale monitoraggio può essere effettuato attraverso una periodica rivalutazione del funzionamento.

Il *Panel* sottolinea l'importanza di monitorare anche eventuali difficoltà associate all'implementazione del trattamento, in primo luogo quelle relative alle risorse disponibili, al loro uso e alla formazione specifica degli operatori sanitari e educativi.

È opportuno che l'intervento sia monitorato nel tempo ponendo attenzione anche alla comparsa di eventuali effetti indesiderabili.

Il *Panel* sottolinea l'importanza di monitorare l'adesione alla raccomandazione.

Priorità per la ricerca

Il *Panel* indica la necessità di effettuare ulteriori studi clinici randomizzati controllati per valutare l'efficacia e studi mirati alla valutazione dei costi. Inoltre, sono raccomandati studi dedicati ad investigare l'efficacia di utilizzo delle strategie terapeutiche basate sui principi dell'ABA, anche nel contesto italiano nei suoi differenti *setting*, compresi quelli sanitario e educativo.

Interventi naturalistici evolutivi comportamentali comprensivi individuali

L'Intervento Naturalistico Evolutivo Comportamentale (ICEN) è un modello di intervento basato sia su principi comportamentali che evolutivi, che considera i contesti e le relazioni condivise tra chi somministra l'intervento e chi lo riceve (Schreibman *et al.*, 2015; Tiede & Walton, 2019). L'ICEN enfatizza molto l'apprendimento in ambienti naturali, preferendo il gioco e la routine giornaliera, rispetto all'insegnamento in altri ambienti altamente strutturati. I modelli ICEN incoraggiano le iniziative spontanee e viene favorita la creazione di opportunità di risposte spontanee e flessibili, piuttosto che risposte e specifiche a stimoli ripetitivi. I modelli ICEN propongono l'applicazione sistematica della modificazione del comportamento, ponendosi e monitorando obiettivi comportamentali chiari ed espliciti (Tiede & Walton, 2019).

Negli anni sono stati sviluppati molti interventi ICEN da gruppi di ricerca diversi in maniera indipendente. Alcuni esempi sono: *Incidental Teaching*, *Pivotal Response Training (PRT)*, *Early Start Denver Model (ESDM)*, *Enhanced Milieu Teaching*, *Reciprocal Imitation Training (RIT)*, *Project ImPACT (Improving Parents As Communication Teachers)*, *Joint Attention Symbolic Play Engagement and Regulation (JASPER)* *Social Communication/Emotional Regulation/Transactional Support (SCERTS)* ed *Early Achievements* (Schreibman *et al.*, 2015).

Una delle principali differenze tra questi interventi è che alcuni sono interventi focalizzati, indirizzati cioè ad una specifica area comportamentale come la comunicazione sociale (ad esempio, JASPER e RIT); altri sono interventi comprensivi, in quanto si rivolgono ad una più ampia gamma di funzioni, tra cui la comunicazione, la cognizione, le abilità motorie e il comportamento adattivo (ad esempio, ESDM) (Schreibman *et al.*, 2015). L'attenzione condivisa verso gli oggetti e le persone è, secondo i modelli ICEN, teoricamente alla base del miglioramento di tutti gli altri esiti (Tiede & Walton, 2019), mentre l'imitazione rappresenta uno strumento fondamentale per l'apprendimento e per l'accettazione sociale già in fase prelinguistica (Schreibman, 2015).

Gli interventi che il *Panel* ha considerato come Interventi naturalistici evolutivi comportamentale (ICEN) comprensivi individuali sono stati i seguenti:

- *Early Start Denver Model (ESDM)*
- *Incidental Teaching*
- *Enhanced milieu teaching*
- *Pivotal response training (PRT)*
- *Social Communication/Emotional Regulation/Transactional Support (SCERTS)*
- *Early Achievements*

Sintesi delle prove

Il processo di selezione per l'identificazione degli studi, aggiornato a marzo 2023, è riportato nei **Materiali Supplementari**. Al termine del processo di selezione, 26 documenti, corrispondenti

a 19 studi clinici randomizzati hanno soddisfatto i criteri di inclusione. (Dawson *et al.*, 2010; Gengoux *et al.*, 2019, Morgan *et al.*, 2018, Rezaei *et al.*, 2018, Rogers *et al.*, 2019, Rogers *et al.*, 2012, Vernon *et al.*, 2019, Xu *et al.*, 2018, Barrett *et al.*, 2020, De Korte *et al.*, 2021, Van Den Berk-Smeekens *et al.*, 2022, Fox, 2019, Gengoux *et al.*, 2021, Mohammadzaheri *et al.*, 2022, Rollins *et al.*, 2021, Rollins *et al.*, 2023, Schottelkorb *et al.*, 2020, Wang *et al.*, 2023 (a), Wang *et al.*, 2023(b)). Gli studi (1132 partecipanti) confrontavano ICEN comprensivo individuale con treatment as usual (TAU) o nessun intervento. In particolare:

- 12 studi mettevano a confronto ICEN comprensivo individuale *vs* TAU (Dawson *et al.*, 2010, Rogers *et al.*, 2012, Xu *et al.*, 2018, Rogers *et al.*, 2019, Morgan *et al.*, 2018, Wang *et al.*, 2023, De Korte *et al.*, 2021, Van Den Berk-Smeekens *et al.*, 2022, Gengoux *et al.*, 2021, Mohammadzaheri *et al.*, 2022, Rollins *et al.*, 2021, Rollins *et al.*, 2023);
- sei studi mettevano a confronto ICEN comprensivo individuale *vs* una condizione di attesa dell'intervento (Gengoux *et al.*, 2019; Vernon *et al.*, 2019, Barrett, 2020, Fox, 2018, Schottelkorb *et al.*, 2020, Wang *et al.*, 2023);
- uno studio (Rezaei *et al.*, 2018) metteva a confronto il PRT + il risperidone *vs* il solo risperidone.

Nessuno studio valutava l'efficacia di:

1. *Incidental Teaching*
2. *Enhanced milieu teaching*
3. *Early Achievements*

La maggior parte degli studi inclusi erano condotti in USA (64%), seguito da Paesi Bassi (18%) e poi Iran e Cina.

L'età media dei partecipanti era di 48 mesi (range di età 12 mesi -13 anni). In dettaglio: Dawson e collaboratori (Dawson *et al.*, 2010) includeva bambini in un range di età di 18-30 mesi; Xu e collaboratori (Xu *et al.*, 2018) di 24-60 mesi; Rogers e collaboratori (Rogers *et al.*, 2019) di 14-24 mesi; Rogers e collaboratori (Rogers *et al.*, 2012) di 12-24 mesi; Vernon e collaboratori (Vernon *et al.*, 2019) includeva bambini di 18-56 mesi; Gengoux e collaboratori (Gengoux *et al.*, 2019) di 24-60 mesi; Morgan e collaboratori (2018) di 80 mesi; Rezaei e collaboratori (Rezaei *et al.*, 2018) di 148 mesi di età media, Barrett e collaboratori (Barrett, 2020) di 18-56 mesi; Fox e collaboratori (Fox, 2019) di 18-58 mesi; Van den Berk-Smeekens e collaboratori (Van den Berk-Smeekens *et al.*, 2022) includeva bambini di 36-96 mesi; Rollins e collaboratori (Rollins *et al.*, 2021) di 18-32 mesi; Gengoux e collaboratori (Gengoux *et al.*, 2021) di 48-80 mesi; De Korte e collaboratori (De Korte *et al.*, 2021) di 11-13 anni; Mohammadzaheri e collaboratori (Mohammadzaheri *et al.*, 2022) di 6-12 anni; Rollins *et al.*, 2023 di 12-36 mesi; Wang e collaboratori (Wang *et al.*, 2023(a)) di 4-9 anni; Wang e collaboratori (Wang *et al.*, 2023 (b)) età media di 21 mesi circa. Rollins e collaboratori (Rollins *et al.*, 2021) di 18-38 mesi ed infine Schottelkorb e collaboratori (Schottelkorb *et al.*, 2020) di 4-10 anni. La durata media degli interventi era di 20 settimane (range 8-24 settimane).

Il *setting* di intervento era interamente a casa per sei studi (in clinica per sette studi, parte in clinica e parte in casa con differenti fasi in quattro studi, uno a scuola (Morgan *et al.*, 2018) e in uno studio il *setting* non era specificato (Rezaei *et al.*, 2018). La diagnosi di autismo era posta utilizzando l'ADOS e l'ADOS-2 in quasi la totalità degli studi (96%); in aggiunta sono anche state utilizzate le scale: DSM-IV, DSM-5 e *Vineland*. Uno studio riportava come criterio di inclusione un IQ>35 misurato con la *Mullen Scales of Early Learning* (Dawson *et al.*, 2010). Due studi prevedevano un quoziente di sviluppo alla *Mullen-Developmental Quotient* ≥ 35 (Rogers *et al.*, 2012; Rogers *et al.*, 2019). In Rezaei e collaboratori (Rezaei *et al.*, 2019), l'IQ richiesto tra i criteri di inclusione dei partecipanti era >70 . Nessun criterio di inclusione è stato definito per l'IQ nella maggior parte degli studi rimanenti. I criteri di inclusione per i partecipanti comprendevano, a differenza degli altri studi, che i bambini avessero un ritardo nelle capacità di linguaggio e nello specifico: di almeno 1 deviazione *standard* sotto la media dei bambini con due e tre anni di età e di 2DS sotto la media dei bambini di quattro anni di età e di 3DS sotto la media dei bambini di cinque anni di età per abilità di linguaggio espressivo (misurata con la "*Preschool Language Scale*" V edizione (Gengoux *et al.*, 2019). Gli altri studi non riportavano specifici criteri di inclusione per le capacità di linguaggio.

Dove possibile, per ogni esito selezionato dai membri del *Panel*, il gruppo ERT ha valutato la qualità delle prove ed effettuato l'analisi statistica (metanalisi) dei risultati dei diversi studi allo scopo di avere una stima combinata degli effetti dell'uso degli interventi presi in esame. Non sono stati reperiti dati per gli altri esiti critici votati dal *Panel*: Qualità della vita, Intenzionalità comunicativa e Processamento sensoriale. I dettagli delle analisi e della valutazione della qualità delle prove condotta dal gruppo ERT sono riportati nei **Materiali Supplementari**.

Di seguito viene fornita una descrizione sintetica e commentata dei risultati delle analisi. Nell'elaborazione dei commenti il gruppo di revisione sistematica ha tenuto conto della direzione dell'effetto e della qualità delle prove.

- Relativamente alla terminologia utilizzata per indicare la **direzione dell'effetto**, il gruppo ERT ha indicato il termine "migliorare" quando la differenza media standardizzata (SMD) dei test utilizzati per misurare l'esito indicava un effetto a favore dell'intervento e "non migliorare" quando la differenza media standardizzata (SMD) dei test utilizzati per misurare l'esito indicava un effetto a sfavore dell'intervento.
- Relativamente all'interpretazione della **qualità delle prove**, il gruppo ERT ha indicato il termine "alta" per indicare che ulteriori ricerche difficilmente potrebbero cambiare i risultati sulla stima dell'effetto, il termine "moderata" per indicare che ulteriori ricerche potrebbero modificare i risultati sulla stima dell'effetto, il termine "bassa" per indicare che ulteriori ricerche sono necessarie e potrebbero modificare sostanzialmente i risultati sulla stima dell'effetto, "molto bassa" per indicare che la stima dell'effetto è molto incerta. Il giudizio sulla qualità delle prove esprime quindi la fiducia che è possibile riporre nell'effetto a favore o a sfavore dell'intervento su un determinato esito.

La dimensione dell'effetto dell'intervento sugli esiti considerati (effetto piccolo, moderato, sostanziale o grande) è espressa nella misura SMD e sintetizzata nella **Tabella riassuntiva interventi terapeutici abilitativi – riabilitativi (tabella 13)**.

Comunicazione e interazione sociale valutata dal clinico

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi 13 studi RCT (764 partecipanti): Dawson *et al.*, 2010; Gengoux *et al.*, 2019; Morgan *et al.*, 2018; Rogers *et al.*, 2012; Rezaei *et al.*, 2018; Barrett, 2020; Gengoux *et al.*, 2021; Rollins *et al.*, 2021; Rollins *et al.*, 2023; Wang *et al.*, 2023(a); De Korte *et al.*, 2021; Fox, 2019; Wang *et al.*, 2023 (b). L'esito è stato valutato con VABS I e II (communication-socialization); *Modified ADOS Social Affect*; *Classroom Measure of Active Engagement-Social Interaction*; *Brief Observation of Social Communication Change*; *Social Responsiveness Scale-2-Social Communication*; *Aberrant Behavior Checklist-social withdrawal*. È stato considerato un *follow up*: intervallo 2-24 mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,35 DS (IC95% da 0,04 a 0,66); qualità delle prove molto bassa. Commento: L'ICEN comprensivo individuale (valutato dal clinico) potrebbe migliorare i sintomi *core* comunicazione interazione sociale, ma le prove sono molto incerte.

Comunicazione e interazione sociale valutata dal genitore

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi quattro studi RCT (148 partecipanti): Vernon *et al.*, 2019; De Korte *et al.*, 2021; Schottelkorb *et al.*, 2020; Van den Berk-Smeekens *et al.*, 2022.

L'esito è stato valutato con le scale: VABS II (*communication-socialization*), ADOS 2 CSS e *Social Responsiveness Scale*. È stato considerato un-*follow up*: intervallo sei mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,73 DS (IC95% da 0,34 a 1,12); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'ICEN comprensivo individuale (valutato dal genitore) potrebbe migliorare il sintomo *core* comunicazione e interazione sociale, ma le prove sono molto incerte.

Comunicazione e interazione sociale valutata dal genitore a 20 settimane di follow up

Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (49 partecipanti): De Korte *et al.*, 2021. L'esito è stato valutato con le scale: ADOS 2, CSS. È stato considerato un-*follow up*: intervallo 20 mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,82 DS (IC95% da 0,19 a 1,45); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'ICEN comprensivo individuale (valutato dal genitore) potrebbe migliorare il sintomo *core* comunicazione e interazione sociale, ma le prove sono molto incerte.

Comunicazione e interazione sociale valutata dall'insegnante

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi tre studi RCT (299 partecipanti): Morgan *et al.*, 2018; De Korte *et al.*, 2021; Van den Berk-Smeekens *et al.*, 2022. L'esito è stato valutato con le scale: *Social Responsiveness Scale*; *Social Skills Rating System*, ADOS 2 CSS. È stato considerato un *follow up*: intervallo otto mesi. I risultati indicano un valore di SMD pari a 0,46 DS (IC95% da 0,21 a 0,70); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'ICEN comprensivo individuale (valutato dall'insegnante) potrebbe migliorare il sintomo *core* comunicazione e interazione sociale, ma le prove sono molto incerte.

Comunicazione e interazione sociale valutata dall'insegnante a 20 settimane di follow up

Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (49 partecipanti): De Korte *et al.*, 2021. L'esito è stato valutato con le scale: ADOS 2 CSS. È stato considerato un-*follow up*:

intervallo 20 mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,34 DS (IC95% da 0,25 a 0,93); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'ICEN comprensivo individuale (valutato dall'insegnante) potrebbe migliorare il sintomo *core* comunicazione e interazione sociale, ma le prove sono molto incerte.

Pattern di comportamenti interessi attività ristretti e ripetitivi valutati dal clinico

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi cinque studi RCT (264 partecipanti): Dawson *et al.*, 2010; Rogers *et al.* 2012; Rezaei *et al.*, 2018; Gengoux *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2023 (b). L'esito è stato valutato con le scale: *Repetitive Behavior Scale*, *ADOS-restrictive and repetitive*, *Aberrant Behavior Checklist-stereotypic behavior*, *SRS-2 RRB T-score*. È stato considerato un *follow up*: intervallo 3-24 mesi. I risultati indicano un valore di SMD pari a -0,18 DS (IC95% da -0,42 a 0,06); qualità delle prove: bassa. Commento: L'ICEN comprensivo individuale (valutato dal clinico) potrebbe migliorare il sintomi *core* comportamenti interessi attività ristretti e ripetitivi, ma le prove sono incerte.

Comportamento valutato dal clinico

Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (45 partecipanti): Wang *et al.*, 2023. L'esito è stato valutato con la scala *PEP-3*. È stato considerato un *follow up*: 24 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,57 DS (IC95% da -0,03 a 1,17); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'ICEN comprensivo individuale (valutato dal clinico) potrebbe migliorare il comportamento ma le prove sono molto incerte.

Comportamento valutato dal genitore

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi due studi RCT (67 partecipanti): De Korte *et al.*, 2021; Schottelkorb *et al.*, 2020. L'esito è stato valutato con le scale: ABC; CBCL. È stato considerato un *follow up*: 9 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,51 DS (IC95% da -1 a -0,02); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'ICEN comprensivo individuale (valutato dal genitore) potrebbe migliorare il comportamento ma le prove sono molto incerte.

Comportamento valutato dal genitore a 20 settimane di follow up

Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (44 partecipanti): De Korte *et al.*, 2021. L'esito è stato valutato con le scale: ABC. È stato considerato un *follow up*: 20 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,66 DS (IC95% da -1,27 a -0,06); qualità delle prove: molto bassa. Commento: L'ICEN comprensivo individuale (valutato dal genitore) potrebbe migliorare il comportamento ma le prove sono molto incerte.

Comportamento valutato dall'insegnante

Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT: Morgan *et al.*, 2018. L'esito è stato valutato con la scala *Social Skills Rating System-problem behaviours*. È stato considerato un *follow up*: intervallo otto mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,38 DS (IC95%

da -0,66 a 0,09); qualità delle prove: molto bassa. Commento: l'PICEN comprensivo individuale (valutato dall'insegnante) potrebbe migliorare il comportamento ma le prove sono molto incerte.

Abilità adattive valutate dal clinico/ricercatore

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi nove RCT (659 partecipanti): Rogers *et al.*, 2012; Morgan *et al.*, 2018; Dawson *et al.*, 2010; Rogers *et al.*, 2019; Gengoux *et al.*, 2021; Rollins *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2023 (a); Wang *et al.*, 2023 (b); De Korte *et al.*, 2021. L'esito è stato valutato con le scale VABS I e II e VABS-II-composite score, VINELAND, Adaptive Behavior Composite. È stato considerato un *follow up*: intervallo 3-24 mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,27 DS (IC95% da 0,04 a 0,49); qualità delle prove: bassa. Commento: l'PICEN comprensivo individuale (valutato dal clinico) potrebbe migliorare le abilità adattive, ma le prove sono incerte.

Abilità adattive valutate dal genitore

Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (23 partecipanti): Vernon *et al.*, 2019. L'esito è stato valutato con VABS II-composite score. È stato considerato un *follow up*: intervallo sei mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 1,29 DS (IC95% da 0,37 a 2,2); qualità delle prove: molto bassa. Commento: l'PICEN comprensivo individuale (valutato dal genitore) potrebbe migliorare le abilità adattive, ma le prove sono molto incerte.

Stress dei genitori valutato dai genitori

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi tre studi RCT (118 partecipanti): De Korte *et al.*, 2021; van den Berk-Smeekens *et al.*, 2022; Rogers *et al.*, 2012. L'esito è stato valutato con le scale: OBVL; QRS Total Parenting Stress, Questionnaire on Resources and Stress- total parenting stress. È stato considerato un *follow up*: intervallo tre mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,37 DS (IC95% da -0,79 a 0,05); qualità delle prove: bassa. Commento: l'PICEN comprensivo individuale (valutato dal genitore al *follow up* di tre mesi) potrebbe migliorare lo stress dei genitori, ma le prove sono incerte.

Abilità di linguaggio valutata dal clinico

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi otto studi CRT (360 partecipanti): Rogers *et al.*, 2012; Vernon *et al.*, 2019; Rogers *et al.*, 2019; Barrett, 2020; Wang *et al.*, 2023 (a); Fox, 2018; Mohammadzahi *et al.*, 2022; Wang *et al.*, 2023 (b). L'esito è stato valutato con le seguenti scale: Mullen Scales of Early Learning, Preschool Language Scale-5, PEP-3; GDS. È stato considerato un *follow up*: intervallo dai tre ai 24 mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,37 DS (IC95% da 0,14 a 0,61); qualità delle prove: bassa. Commento: l'PICEN comprensivo individuale (valutato dal clinico) potrebbe migliorare le abilità di linguaggio, ma le prove sono incerte.

Abilità di linguaggio recettivo valutata dal clinico

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi cinque studi RCT (423 partecipanti): Dawson *et al.*, 2010; Morgan *et al.*, 2018; Rogers *et al.*, 2012; Vernon *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2023 (b).

L'esito è stato valutato con le scale: *Mullen Scales of Early Learning- receptive; Language; MacArthur Communicative Development Inventory-words and gestures; The Peabody Picture Vocabulary Test Fourth Edition*. È stato considerato un *follow up*: intervallo dai tre ai 24 mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,27 DS (IC95% da -0,10 a 0,64); qualità delle prove: molto bassa. Commento: l'ICEN comprensivo individuale (valutato dal clinico) potrebbe migliorare le abilità di linguaggio recettivo, ma le prove sono molto incerte.

Abilità di linguaggio espressivo valutata dal clinico

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi sette studi RCT (535 partecipanti): Rogers *et al.*, 2012; Morgan *et al.*, 2018; Gengouz *et al.*, 2019; Dawson *et al.*, 2010; Vernon *et al.*, 2019; Rollins *et al.*, 2023; Wang *et al.*, 2023 (b). L'esito è stato valutato con le scale: *Expressive One-Word Picture Vocabulary Test; Expressive Vocabulary Test 2; MacArthur Communicative Development Inventory-prod 680/396 words; Preschool Language Scale 5-expressive standard score; Mullen Scales of Early Learning-expressive language skills*. È stato considerato un *follow up*: intervallo dai tre ai 24 mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,32 DS (IC95% da 0,11 a 0,52); qualità delle prove: bassa. Commento: l'ICEN comprensivo individuale (valutato dal clinico) potrebbe migliorare le abilità di linguaggio espressivo, ma le prove sono incerte.

Funzionamento/miglioramento globale valutato dal clinico

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi sette studi RCT (301 partecipanti): Gengouz *et al.*, 2019; Dawson *et al.*, 2010; Rogers *et al.*, 2019; Vernon *et al.*, 2019; Xu *et al.*, 2018; De Korte *et al.*, 2021; van den Berk-Smeekens *et al.*, 2022. L'esito è stato valutato con le scale: *ADOS-Severity Score; CARS-Chinese version-behavioral rating scale; ADOS-2-Calibrated Severity Score; CGI-S, Clinical Global Impressions Improvement (CGI-I)*. È stato considerato un *follow up*: intervallo dai due ai 24 mesi. I risultati indicano un valore di SMD pari a 0,20 DS (IC95% da -0,37 a 0,77); qualità delle prove: bassa. Commento: l'ICEN comprensivo individuale (valutato dal clinico) potrebbe non migliorare il funzionamento/miglioramento globale, ma le prove sono incerte.

Funzionamento/miglioramento globale valutato dal clinico a 20 settimane di follow up

Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (49 partecipanti): De Korte *et al.*, 2021. L'esito è stato valutato con la scala *Clinical Global Impressions Improvement (CGI-I)*. È stato considerato un *follow up*: 20 settimane. I risultati indicano un valore di SMD pari a 0,82 DS (IC95% da 0,19 a 1,45); qualità delle prove: molto bassa. Commento: l'ICEN comprensivo individuale (valutato dal clinico) potrebbe non migliorare il funzionamento/miglioramento globale, ma le prove sono molto incerte.

Funzionamento/miglioramento globale valutata dall'insegnante

Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (197 partecipanti): Morgan *et al.*, 2018. L'esito è stato valutato con la scala *Behavior Rating Inventory of Executive Function Teacher form-Global Executive Composite*. È stato considerato un *follow up*: intervallo otto mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,4 DS (IC95% da -0,69 a -0,11); qualità delle

prove: molto bassa. Commento: PICEN comprensivo individuale (valutato dall'insegnante) potrebbe migliorare il funzionamento/miglioramento globale, ma le prove sono molto incerte.

Attenzione condivisa valutata dal clinico

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi tre studi RCT (213 partecipanti): Rogers *et al.*, 2012; Rogers *et al.*, 2019; Gengoux *et al.*, 2021. L'esito è stato valutato con la scala: *Joint attention-orienting to social, nonsocial, joint attention stimuli*. È stato considerato un *follow up*: intervallo dai tre ai 24 mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,10 DS (IC95% da -0,17 a 0,37); qualità delle prove: bassa. Commento: PICEN comprensivo individuale (valutato dal clinico) potrebbe migliorare l'attenzione condivisa, ma le prove sono incerte.

Imitazione valutata dal clinico

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi due studi RCT (128 partecipanti): Rogers *et al.*, 2012; Wang *et al.*, 2023 (a). L'esito è stato valutato con le scale: PEP-3, *Imitative Sequences* (Rogers *et al.*, 2003). È stato considerato un *follow up*: intervallo tre mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,39 DS (IC95% da -0,07 a 0,85); qualità delle prove: bassa. Commento: PICEN comprensivo individuale (valutato dal clinico) potrebbe migliorare l'imitazione, ma le prove sono incerte.

Dis-regolazione emotiva (Irritabilità) valutata dal clinico

Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (34 partecipanti): Rezaei *et al.*, 2018. L'esito è stato valutato con la scala *Aberrant Behavior Checklist-Irritability*. È stato considerato un *follow up*: intervallo tre mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,09 DS (IC95% da -0,76 a 0,58); qualità delle prove: molto bassa. Commento: PICEN comprensivo individuale (valutato dal clinico) potrebbe migliorare la dis-regolazione emotiva (irritabilità), ma le prove sono molto incerte.

Abilità cognitive valutate dal clinico

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi sei studi RCT (333 partecipanti): Rogers *et al.*, 2012; Gengoux *et al.*, 2019; Dawson *et al.*, 2010; Vernon *et al.*, 2019; Rogers *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2023 (b). L'esito è stato valutato con *Mullen Scales of Early Learning Developmental Quotient*, PEP. È stato considerato un *follow up*: intervallo dai tre ai 24 mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,24 DS (IC95% da -0,05 a 0,52); qualità delle prove: bassa. Commento: PICEN comprensivo individuale (valutato dal clinico) potrebbe migliorare le abilità cognitive, ma le prove sono incerte.

Abilità motorie valutata dal clinico

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi quattro studi RCT (158 partecipanti): Dawson *et al.*, 2010; Vernon *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2023 (a); Wang *et al.*, 2023 (b). L'esito è stato valutato con le scale: *Mullen Scales of Early Learning-fine motor*, *VABS-motor skills*, GDS; PEP. È stato considerato un *follow up*: intervallo dai sei ai 24 mesi. I risultati dell'analisi indicano un SMD pari

a 0,36 DS (IC95% da 0,01 a 0,72); qualità delle prove: bassa. Commento: l'ICEN complessivo individuale (valutato dal clinico) potrebbe migliorare le abilità motorie, ma le prove sono incerte.

Abilità motorie valutata dal genitore

Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (23 partecipanti): Vernon *et al.*, 2019. L'esito è stato valutato con la scala VABS-*motor skills*. È stato considerato un *follow up*: intervallo sei mesi. I risultati indicano un valore di SMD pari a 0 DS (IC95% da -0,82 a 0,82); qualità delle prove: molto bassa. Commento: l'ICEN complessivo individuale (valutato dal genitore) potrebbe avere un effetto nullo sulle abilità motorie, ma le prove sono molto incerte.

Ritenzione in trattamento

Per questo esito sono stati considerati 14 studi RCT (962 partecipanti): Dawson *et al.*, 2010; Gengoux *et al.*, 2019; Morgan *et al.*, 2018; Rogers *et al.*, 2012; Rezaei *et al.*, 2018; Rogers *et al.*, 2019; Vernon *et al.*, 2019; Xu *et al.*, 2018; Barrett, 2020; Rollins *et al.*, 2021; Rollins *et al.*, 2023; Wang *et al.*, 2023 (b); De Korte *et al.*, 2021; van den Berk-Smeekens *et al.*, 2022. È stato considerato un *follow up*: intervallo dai due ai 24 mesi. I risultati dell'analisi indicano un RR pari a 1,00 (IC95% da 0,94 a 1,05); qualità delle prove: bassa. Commento: l'ICEN complessivo individuale potrebbe avere un effetto nullo sul numero di partecipanti che completano lo studio (ritenzione in trattamento), ma le prove sono incerte.

L'ERT ha poi verificato la possibilità di condurre analisi di sottogruppo. Per i sottogruppi indicati dal *Panel* non è stato possibile effettuare l'analisi di sottogruppo per la variabile "Genere" in quanto tutti gli studi includevano sia maschi che femmine e non riportavano i dati in modo separato. È stato possibile effettuare un'analisi per sottogruppi in relazione a:

- età: tutti gli studi includono bambini di età compresa fra i 12 mesi e sei anni e uno studio (Rezaei *et al.*, 2018) include bambini di 12 anni di media (età minima 10 anni e massima 15 anni)
- IQ: in uno studio (Rezaei *et al.*, 2018) vi era un IQ >70; gli altri includevano un IQ >35 o non era specificato
- capacità linguistiche: uno studio (Gengoux *et al.*, 2019) indicava come criterio di inclusione per i partecipanti un ritardo del linguaggio di almeno 1DS sotto la media dei bambini con due e tre anni di età e di 2DS sotto la media dei bambini di quattro anni di età e di 3DS sotto la media dei bambini di cinque anni di età per abilità di linguaggio espressivo (misurata con la *Preschool Language Scale 5*). Gli altri studi non riportavano specifici criteri di inclusione per le capacità di linguaggio.

Complessivamente, l'ERT ha concluso che non ci sono effetti di sottogruppo; questo è dovuto principalmente al fatto che gli effetti sono per lo più gli stessi presenti nella sintesi totale, i singoli studi si sovrappongono per tutti i risultati e i valori di p indicano che eventuali differenze sono probabilmente dovute al caso ($p > 0,05$). Per i dettagli delle analisi e dei risultati si rimanda ai **Materiali Supplementari**. L'ERT ha infine condotto una ricerca della letteratura per

l'identificazione di studi relativi ai valori e preferenze, accettabilità e fattibilità dell'intervento proposto, impatto sull'equità. I risultati sono stati sintetizzati e riportati nell'EtD disponibile nei **Materiali Supplementari**. Per la valutazione delle risorse economiche si rimanda alla descrizione dettagliata del *report* economico, disponibile nei **Materiali Supplementari**.

Raccomandazione

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** gli Interventi Naturalistici Evolutivi Comportamentali (ICEN) comprensivi individuali (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove). **Nota:** Il *Panel* riconosce che le prove esaminate sono relative ad una popolazione di bambini con età media di 48 mesi (range di età 12 mesi-15 anni).

Giustificazione

Il *Panel* ha ritenuto che gli effetti desiderabili siano superiori (piccoli) a quelli indesiderabili (irrilevanti). Il *Panel* ha osservato che gli ICEN comprensivi individuali presentano efficacia (talvolta) moderata su alcune funzioni specifiche (linguaggio, abilità adattive, abilità cognitive). Il *Panel* fa presente che tali stime sono basate su misurazioni fatte con i genitori e non in cieco

Per gli esiti valutati dal clinico le prove disponibili a favore dell'ICEN comprensivo individuale sono molto incerte. Si osserva un effetto a favore dell'intervento per i seguenti esiti:

- sintomi *core* comportamenti interessi attività ristretti e ripetitivi
- imitazione
- abilità adattive
- abilità cognitive
- abilità di linguaggio espressivo e recettivo
- abilità motorie

Per gli esiti valutati dal genitore, le prove disponibili a favore dell'ICEN comprensivo individuale sono molto incerte. Si osserva un effetto a favore dell'intervento per i seguenti esiti:

- sintomi *core* comunicazione e interazione sociale
- abilità adattive

Per gli esiti valutati dall'insegnante, le prove disponibili a favore dell'ICEN comprensivo individuale sono molto incerte. Si osserva un effetto a favore dell'intervento per i seguenti esiti:

- sintomi *core* comunicazione e interazione sociale
- comportamento
- funzionamento/miglioramento globale

Considerazioni relative ai sottogruppi

Il *Panel* osserva come gli studi individuati non includessero partecipanti di età maggiore di 15 anni. L'età media dei partecipanti era di 48 mesi (range di età 12 mesi -15 anni). In particolare:

- Rogers et al., 2012: range di età di 12-24 mesi
- Rogers et al., 2019: range di età di 14-24 mesi
- Dawson *et al.*, 2010: range di età di 18-30 mesi

- Vernon *et al.*, 2019: range di età includeva bambini di 18-56 mesi
- Xu *et al.*, 2018: range di età di 24-60 mesi
- Gengoux *et al.*, 2019: range di età di 24-60 mesi
- Morgan *et al.*, 2018: range di età di 80 mesi
- Rezaei *et al.*, 2018: età media di 148 mesi
- Barrett *et al.*, 2020: range di età di 18-56 mesi
- Fox *et al.*, 2019: range di età di 18-58 mesi
- Van den Berk-Smeekens *et al.*, 2022: range 36–96 mesi
- Rollins *et al.*, 2022: range di età di 18-32 mesi
- Gengoux *et al.*, 2021: range di età di 48-80 mesi
- De Korte *et al.*, 2021: range di età di 11-13 anni
- Mohammadzaheri *et al.*, 2022: range di età di 6-12 anni
- Rollins *et al.*, 2023: range di età di 12-36 mesi
- Wang *et al.*, 2023 (a): range di età di 4-9 anni
- Wang *et al.*, 2023 (b): età media di 21 mesi circa
- Rollins *et al.*, 2021: range di età di 18-38 mesi
- Schottelkorb *et al.*, 2020: range di età di 4-10 anni

Considerazioni per l'implementazione

Il *Panel* ha valutato la letteratura relativa ai seguenti interventi:

- *Early Start Denver Model*
- *Social Communication Emotional Regulation Transactional Support*
- *Pivotal response training*

Il *Panel* riconosce che la scelta del modello ICEN più appropriato per il singolo bambino deve essere fatta in base all'età del destinatario tenuto conto delle indicazioni metodologiche di ciascun modello. Il *Panel* ha ampiamente discusso il tema della fattibilità dell'implementazione dell'intervento nell'ambito del Sistema Sanitario Nazionale.

Si sottolinea che la tipologia, la modalità e la relativa intensità dell'intervento (monte ore assegnato) devono essere personalizzati e calibrati sulle caratteristiche cliniche e sul profilo di funzionamento tenendo conto dell'età e dei molteplici contesti di implementazione (educativo, sanitario e familiare). Inoltre, l'intervento deve essere monitorato e rimodulato nel tempo sulla base delle traiettorie evolutive e degli esiti. Il *Panel*, sulla base della propria esperienza ritiene che

il monitoraggio debba essere personalizzato sulla base degli obiettivi programmati e della durata dell'intervento.

Il *Panel* concorda che l'estrema eterogeneità dell'espressione clinica del disturbo dello spettro autistico impedisce di formulare una indicazione standardizzata del numero di ore di intervento ICEN comprensivo necessario ma, sulla base della propria esperienza e professionalità, evidenzia una significativa correlazione tra l'intensità dell'intervento e i bisogni di supporto del bambino e adolescente con ASD.

Gli ICEN comprensivi individuali dovrebbero essere implementati all'interno di un progetto condiviso tra sistema sanitario, scuola e famiglia.

Inoltre, il *Panel* ritiene che l'intervento dovrebbe essere effettuato e coordinato da professionisti sanitari adeguatamente formati e che gli obiettivi e le strategie riabilitative dovrebbero essere condivisi con la famiglia e con il personale scolastico con l'obiettivo di dare continuità all'intervento.

Il *Panel* sottolinea che la responsabilità della presa in carico terapeutica deve restare in ambito sanitario ed essere coordinata da personale adeguatamente formato e pertanto auspica un investimento di risorse per il personale, la formazione continua, l'implementazione dell'intervento e per la promozione di collegamenti strutturali e operativi tra i servizi sanitari e i contesti educativi e familiari, tenuto conto anche delle normative vigenti.

Monitoraggio e valutazione

Il *Panel* sottolinea l'importanza di effettuare una periodica valutazione della risposta al trattamento che includa l'aggiornamento della valutazione funzionale, della modificabilità del comportamento e della sintomatologia. Tale monitoraggio può essere effettuato attraverso una periodica rivalutazione del funzionamento.

Il *Panel* sottolinea l'importanza di monitorare anche eventuali difficoltà associate all'implementazione del trattamento, in primo luogo quelle relative all'uso delle risorse disponibili e alla formazione degli operatori e degli insegnanti.

È opportuno che l'intervento sia monitorato nel tempo ponendo attenzione anche alla comparsa di eventuali effetti indesiderabili.

Il *Panel* sottolinea l'importanza di monitorare l'adesione alla raccomandazione.

Priorità della ricerca

Il *Panel* indica la necessità di effettuare studi, anche nel contesto italiano, su bambini di età maggiore; che includano più partecipanti; che siano rigorosi e metodologicamente ben condotti.

Il *Panel* sottolinea l'importanza di effettuare attività di ricerca che riproducano le condizioni reali e che possano essere utili nel dimostrare la fattibilità dell'intervento a livello di sistema sanitario.

Il *Panel* sottolinea l'importanza di effettuare studi che possano portare dati relativi all'impatto di questi interventi sulla qualità di vita e sugli altri esiti per i quali non sono stati reperiti dati in letteratura.

Interventi naturalistici evolutivi comportamentali focalizzati individuali

L'Intervento Naturalistico Evolutivo Comportamentale (ICEN) è un modello di intervento basato sia su principi comportamentali che evolutivi, che considera i contesti e le relazioni condivise tra chi somministra l'intervento e chi lo riceve (Schreibman *et al.*, 2015; Tiede & Walton, 2019). L'ICEN enfatizza molto l'apprendimento in ambienti naturali, preferendo il gioco e la routine giornaliera, rispetto all'insegnamento in altri ambienti altamente strutturati. I modelli ICEN incoraggiano le iniziative spontanee e viene favorita la creazione di opportunità di risposte spontanee e flessibili, piuttosto che risposte specifiche a stimoli ripetitivi. I modelli ICEN propongono l'applicazione sistematica della modificazione del comportamento, ponendosi e monitorando obiettivi comportamentali chiari ed espliciti (Tiede & Walton, 2019). Negli anni sono stati sviluppati molti interventi ICEN da gruppi di ricerca diversi in maniera indipendente. Alcuni esempi sono: *Incidental Teaching*; *Pivotal Response Training (PRT)*; *ESDM*; *Enhanced Milieu Teaching*; *Reciprocal Imitation Training (RIT)*; *Project ImPACT (Improving Parents As Communication Teachers)*; *Joint Attention Symbolic Play Engagement and Regulation (JASPER)*; *Social Communication Emotional Regulation Transactional Support (SCERTS)*; *Early Achievements* (Schreibman, 2015).

Una delle principali differenze tra questi interventi è che alcuni sono interventi focalizzati, indirizzati cioè ad una specifica area comportamentale come la comunicazione sociale (ad esempio, JASPER e RIT); altri sono interventi comprensivi, in quanto si rivolgono ad una più ampia gamma di funzioni, tra cui la comunicazione, la cognizione, le abilità motorie e il comportamento adattivo (ad esempio, ESDM) (Schreibman *et al.*, 2015). L'attenzione condivisa verso gli oggetti e le persone è, secondo i modelli ICEN, teoricamente alla base del miglioramento di tutti gli altri esiti (Tiede & Walton, 2019), mentre l'imitazione rappresenta uno strumento fondamentale per l'apprendimento e per l'accettazione sociale già in fase prelinguistica (Schreibman *et al.*, 2015). Recenti revisioni sistematiche mostrano risultati a favore degli interventi focalizzati per quanto riguarda l'attenzione condivisa, l'imitazione ed il gioco sociale in bambini con ASD in età prescolare (Murza *et al.*, 2016; Weitlauf *et al.*, 2014). In alcuni interventi basati sul gioco sono stati evidenziati miglioramenti a breve termine nel gioco precoce, nell'imitazione, nell'attenzione condivisa e nelle abilità di interazione. Tuttavia, non è chiaro se questi miglioramenti perdurino nel tempo (Weitlauf *et al.*, 2014). Infine, rimane poco chiaro quale sia la popolazione *target* ideale per gli ICEN focalizzati individuali, in termini di capacità linguistiche, età, capacità cognitive e gravità della condizione del bambino con ASD (Murza *et al.*, 2016).

Gli interventi che il *Panel* della LG bambini e adolescenti ha considerato come ICEN focalizzati individuali sono stati i seguenti:

- *Joint Attention-Symbolic Play Engagement and Regulation (JASPER)*
- *Reciprocal Imitation Training (RIT)*

Questa revisione sistematica considera i modelli strutturati di ICEN focalizzato individuale che agiscono su specifiche aree deficitarie del bambino con ASD, quali attenzione condivisa, abilità

di gioco simbolico ed imitazione che sono predittive delle abilità linguistiche e sociali successive (Ingersoll *et al.*, 2017; Kasari *et al.*, 2007).

Sintesi delle prove

Il processo di selezione per l'identificazione degli studi, aggiornato a marzo 2023, è riportato nei **Materiali Supplementari**. Al termine del processo di selezione, sono stati inclusi 31 articoli, corrispondenti a 16 RCT (796 partecipanti) che utilizzavano ICEN focalizzato:

- quattro studi (210 partecipanti) (Chang *et al.*, 2016; Goods *et al.*, 2013; Lawton & Kasari, 2012; Shire *et al.*, 2016) valutavano l'efficacia di JASPER;
- tre studi (73 partecipanti) (Ingersoll, 2010; Ingersoll *et al.*, 2017; Malik, 2016) valutavano l'efficacia di RIT;
- nove studi (513 partecipanti) (Kaale *et al.*, 2012; Kasari *et al.*, 2007; Kasari *et al.*, 2010; Landa *et al.*, 2011; Manohar *et al.*, 2019; Schertz *et al.*, 2013; Schertz *et al.*, 2018; Warreyn & Roeyers, 2014; Wong, 2013) utilizzavano trattamenti che includevano varie combinazioni di *Joint attention*, *Symbolic Play* e *Reciprocal Imitation Training*.

Il 75% degli studi è stato condotto negli USA, il 19% in Europa, il 6% in Asia. La dimensione del campione variava da 15 (Goods *et al.*, 2013) a 144 (Schertz *et al.*, 2018) partecipanti e la durata del trattamento andava da quattro settimane (Wong, 2013) a 32 settimane (Schertz *et al.*, 2018). L'età media dei partecipanti era di 3,6 anni (range 1,3-20 anni), il 19% era di genere femminile. La diagnosi di ASD era posta in otto studi (50%) con ADOS, ADOS-G o ADOS-2, in quattro studi (25%) in base ai criteri DSM-IV o DSM-IV TR, mentre negli studi rimanenti (25%) venivano utilizzati criteri diversi per la diagnosi (DSM-5, CARS, ICD 10, precedente diagnosi clinica).

Per ogni esito selezionato dai membri del *Panel*, il gruppo ERT ha valutato la qualità delle prove ed effettuato l'analisi statistica (metanalisi) dei risultati dei diversi studi allo scopo di avere una stima degli effetti dell'uso degli interventi. Non sono stati reperiti dati per alcuni esiti critici votati dal *Panel*: Sintomi *core* ASD (pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi), Funzionamento globale, Abilità adattive, Qualità della vita, Dis-regolazione emotiva (irritabilità), Processamento sensoriale). I dettagli delle analisi e della valutazione della qualità delle prove condotta dal gruppo ERT sono riportati nei **Materiali Supplementari**.

Di seguito viene fornita una descrizione sintetica e commentata dei risultati delle analisi. Nell'elaborazione dei commenti il gruppo di revisione sistematica ha tenuto conto della direzione dell'effetto e della qualità delle prove.

- Relativamente alla terminologia utilizzata per indicare la **direzione dell'effetto**, il gruppo ERT ha indicato il termine "migliorare" quando la differenza media standardizzata (SMD) dei test utilizzati per misurare l'esito indicava un effetto a favore dell'intervento e "non migliorare" quando la differenza media standardizzata (SMD) dei test utilizzati per misurare l'esito indicava un effetto a sfavore dell'intervento.
- Relativamente all'interpretazione della **qualità delle prove**, il gruppo ERT ha indicato il termine "alta" per indicare che ulteriori ricerche difficilmente potrebbero cambiare i risultati sulla stima dell'effetto, il termine "moderata" per indicare che ulteriori ricerche

potrebbero modificare i risultati sulla stima dell'effetto, il termine “bassa” per indicare che ulteriori ricerche sono necessarie e potrebbero modificare sostanzialmente i risultati sulla stima dell'effetto, “molto bassa” per indicare che la stima dell'effetto è molto incerta. Il giudizio sulla qualità delle prove esprime quindi la fiducia che è possibile riporre nell'effetto a favore o a sfavore dell'intervento su un determinato esito.

La dimensione dell'effetto dell'intervento sugli esiti considerati (effetto piccolo, moderato, sostanziale o grande) è espressa nella misura SMD e sintetizzata nella **Tabella riassuntiva interventi terapeutici abilitativi – riabilitativi (tabella 13)**.

Comunicazione e interazione sociale

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi tre studi RCT (90 partecipanti): Schertz *et al.*, 2013; Landa *et al.*, 2011; Ingersoll *et al.*, 2017. L'esito è stato valutato con: *Matson Evaluation of Social Skills for Individuals with Severe Retardation, Communication and Symbolic Behavior Scales Developmental Profile, VABS-communication*. È stato considerato un *follow up*: medio di 26 settimane. I risultati dell'analisi indicano un SMD pari a 0,42 DS (IC95% da 0 a 0,84); qualità delle prove: molto bassa. Commento: PICEN focalizzato individuale potrebbe migliorare la comunicazione, ma le prove sono molto incerte.

Comportamento

Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (19 partecipanti): Ingersoll *et al.*, 2017. L'esito è stato valutato con *Aberrant Behavior Checklist-residential*. È stato considerato un *follow up* medio di 22 settimane. I risultati dell'analisi indicano un SMD pari a -0,91 DS (IC95% da -1,87 a 0,05); qualità delle prove: molto bassa. Commento: PICEN focalizzato individuale potrebbe migliorare il comportamento, ma le prove sono molto incerte.

Intenzionalità Comunicativa

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi tre studi RCT (129 partecipanti): Goods *et al.*, 2013; Chang *et al.*, 2016; Kasari *et al.*, 2007. L'esito è stato valutato con: *Early Social Communication Scales, Initiating Behavioral requests, Joint attention & shared positive affect & Utterance; Teacher Child Play Interactions-behavioral requests, Classroom observation- initiating requesting spontaneous behavior regulation skills*. È stato considerato un *follow up* medio di nove settimane. I risultati dell'analisi indicano un SMD pari a 0,19 DS (IC95% da -0,17 a 0,56); qualità delle prove: molto bassa. Commento: PICEN focalizzato individuale potrebbe migliorare l'intenzionalità comunicativa, ma le prove sono molto incerte.

Cognizione

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi due studi RCT (101 partecipanti): Kasari *et al.*, 2007; Landa *et al.*, 2011. L'esito è stato valutato con: *Mullen Scales of Early Learning-nonverbal mental age, nonverbal cognition; Reynell Developmental Language Scales Developmental Quotient*. È stato considerato un *follow up* medio di 39 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,44 DS (IC95% da 0,03 a 0,85); qualità delle prove: bassa. Commento: PICEN focalizzato individuale potrebbe migliorare la cognizione ma le prove sono incerte.

Attenzione condivisa iniziale e totale

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi 11 studi RCT (601 partecipanti): Chang *et al.*, 2016; Goods *et al.*, 2013; Landa *et al.*, 2011; Lawton & Kasari, 2012; Kasari *et al.*, 2007; Warreyn & Roeyers *et al.*, 2014; Kaale *et al.*, 2012; Kasari *et al.*, 2010; Schertz *et al.*, 2018; Schertz *et al.*, 2013; Shire *et al.*, 2017. L'esito è stato valutato con *Early Social-Communication Scales - Initiating Joint attention, Short Play and Communication Evaluation- Joint attention, Teacher Child Play Interactions-behavioral-joint attention, Class Observation-initial Joint Attention, Communication Developmental Inventory-initial Joint Attention*. È stato considerato un *follow up* medio di 14 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,57 DS (IC95% da 0,41 a 0,74); qualità delle prove: moderata. Commento: l'ICEN focalizzato individuale potrebbe migliorare l'attenzione condivisa iniziale e totale.

Risposta all'attenzione condivisa

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi tre studi RCT (212 partecipanti): Kasari *et al.*, 2007; Schertz *et al.*, 2013; Warreyn & Roeyers, 2014. L'esito è stato valutato con: *Early Social-Communication Scales - responds joint Attention, responding Joint Attention - Precursors of Joint Attention Measure Video Coding system*. È stato considerato un *follow up* medio di 23 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD di 0,99 DS (IC95% da 0,7 a 1,28); qualità delle prove: bassa. Commento: l'ICEN focalizzato individuale potrebbe migliorare la risposta all'attenzione condivisa ma le prove sono incerte.

Stress dei genitori

Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (50 partecipanti): Manohar *et al.*, 2019. L'esito è stato valutato con *Family Interview for Stress and Coping*. È stato considerato un *follow up* medio di 12 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,26 DS (IC95% da -0,82 a 0,3); qualità delle prove: molto bassa. Commento: l'ICEN focalizzato individuale potrebbe migliorare lo stress genitoriale, ma le prove sono molto incerte.

Imitazione

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi quattro studi RCT (122 partecipanti): Ingersoll *et al.*, 2012; Ingersoll *et al.*, 2017; Landa *et al.*, 2011; Warreyn & Roeyers, 2014. L'esito è stato valutato con: *Unstructured Imitation Assessment-Spontaneous imitation, Motor Imitation Scale, Communication Developmental Inventory-socially engaged imitation, total Imitation (Observation)*. È stato considerato un *follow up* medio di 18 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,52 DS (IC95% da 0,03 a 1,02); qualità delle prove: molto bassa. Commento: l'ICEN focalizzato individuale potrebbe migliorare l'imitazione, ma le prove sono molto incerte.

Linguaggio espressivo

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi quattro studi RCT (140 partecipanti): Goods *et al.*, 2013; Kasari *et al.*, 2007; Landa *et al.*, 2011; Schertz *et al.*, 2013. L'esito è stato valutato con: *Reynell Developmental Language Scales-expressive language, Mullen Scales of Early Learning- expressive language*. È stato valutato un *follow up* medio di 18,5 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,28 DS (IC95% da -0,07 a 0,63); qualità delle prove: molto bassa.

Commento: l'ICEN focalizzato individuale potrebbe migliorare il linguaggio espressivo, ma le prove sono molto incerte.

Linguaggio recettivo

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi tre studi RCT (92 partecipanti): Goods *et al.*, 2013; Kasari *et al.*, 2007; Schertz *et al.*, 2013. L'esito è stato valutato con: *Reynell Developmental Language Scales-expressive language*; *Mullen Scales of Early Learning-expressive language*. È stato considerato un *follow up* di 14,5 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di pari a 0,38 DS (IC95% da -0,05 a 0,82); qualità delle prove: molto bassa. Commento: l'ICEN focalizzato individuale potrebbe migliorare il linguaggio recettivo, ma le prove sono molto incerte.

Ritenzione in trattamento

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi 14 studi RCT (749 partecipanti): Chang *et al.*, 2016; Goods *et al.*, 2013; Kasari *et al.*, 2007; Kasari *et al.*, 2010; Kaale *et al.*, 2012; Ingersoll *et al.*, 2012; Ingersoll *et al.*, 2017; Landa *et al.*, 2011; Lawton & Kasari, 2012; Manohar *et al.*, 2019; Warreyn & Roeyers, 2014; Schertz *et al.*, 2018; Shire *et al.*, 2017; Wong, 2013. L'esito è stato valutato con numero di partecipanti rimasti in trattamento. È stato considerato un *follow up* medio di 12,8 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di RR pari a 0,96 (IC95% da 0,93 a 1,00); qualità delle prove: moderata. Commento: l'ICEN focalizzato individuale potrebbe non migliorare la ritenzione in trattamento.

Considerazioni aggiuntive sugli effetti desiderabili

Altri dati relativi agli esiti considerati erano presentati nei grafici, ma non presentati come dati numerici e non sono stati inseriti nelle metanalisi:

- Ingersoll, 2010: esito sintomatologia core comunicazione/interazione sociale valutata con le scale Bayley; esito attenzione condivisa valutata con ESCS - Attenzione condivisa iniziale.
- Malik, 2016: esito imitazione valutata con *Unstructured Imitation Assessment* - *Spontaneous imitation* (0-40) e con *Structured Imitation Assessment - Elicited Imitation Total*.

I risultati erano tutti a favore dell'ICEN focalizzato, coerentemente alle rispettive metanalisi.

Si rimanda **Materiali Supplementari** per il dettaglio delle analisi condotte sui sottogruppi e per le considerazioni aggiuntive. L'ERT ha infine condotto una ricerca della letteratura per l'identificazione di studi relativi ai valori e preferenze, accettabilità e fattibilità dell'intervento proposto, impatto sull'equità. I risultati sono stati sintetizzati e riportati nell'EtD disponibile nei **Materiali Supplementari**. Per la valutazione delle risorse economiche si rimanda alla descrizione dettagliata del *report* economico, disponibile nei **Materiali Supplementari**.

Raccomandazione

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** gli Interventi Naturalistici Evolutivi Comportamentali (ICEN) focalizzati individuali in bambini e adolescenti con ASD (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove). **Nota:** Il *Panel* osserva che la letteratura valutata ha incluso prevalentemente studi con popolazione di bambini piccoli ma uno studio ha coinvolto adolescenti con ASD con disabilità intellettiva.

Giustificazione

Il *Panel* ha ritenuto che gli effetti desiderabili siano superiori agli effetti indesiderabili. Il *Panel* ha rilevato che esiste variabilità sia nella dimensione dell'effetto, sia nella qualità delle prove di efficacia dell'intervento ICEN focalizzato e che per alcuni esiti la dimensione dell'effetto e la qualità delle prove sono maggiori. Il *Panel* riconosce che in base a quanto valutato dal clinico, l'ICEN focalizzato individuale potrebbe avere un effetto a favore:

- sull'attenzione condivisa iniziale e totale (qualità delle prove moderata)
- sulla risposta all'attenzione condivisa (qualità delle prove bassa)
- sulle abilità cognitive (qualità delle prove bassa)
- sui sintomi *core* - comunicazione interazione sociale (qualità delle prove molto bassa)
- sull'intenzionalità comunicativa (qualità delle prove molto bassa)
- sulle abilità di linguaggio espressivo e recettivo (qualità delle prove molto bassa)
- sul comportamento (qualità delle prove molto bassa)
- sullo stress dei genitori (qualità delle prove molto bassa)
- sull'imitazione (qualità delle prove molto bassa)

Considerazioni relative ai sottogruppi

Il *Panel* non ha individuato sottogruppi per cui la raccomandazione potrebbe cambiare. Il *Panel* osserva che la letteratura valutata ha incluso prevalentemente studi con popolazione di bambini piccoli ma uno studio ha coinvolto adolescenti con ASD con disabilità intellettiva (Ingersoll *et al.*, 2017), una popolazione clinica raramente inclusa negli studi sull'efficacia degli interventi. In particolare, il *Panel* ha osservato che lo studio prevedeva la sperimentazione di un particolare modello di intervento in un *setting* residenziale.

Considerazioni per l'implementazione

Il *Panel* ha valutato la letteratura relativa ai seguenti interventi:

- *Joint Attention Symbolic Play Engagement and Regulation* (Chang *et al.*, 2016; Goods *et al.*, 2013; Lawton & Kasari, 2012; Shire *et al.*, 2016)
- *Reciprocal Imitation Training* (Ingersoll, 2010; Ingersoll *et al.*, 2017; Malik, 2016)

- Trattamenti che includevano varie combinazioni di *Joint attention*, *Symbolic Play* e *Reciprocal Imitation Training* (Kaale *et al.*, 2012; Kasari *et al.*, 2007; Kasari *et al.*, 2010; Landa *et al.*, 2011; Manohar *et al.*, 2019; Schertz *et al.*, 2013; Schertz *et al.*, 2018; Warreyn & Roeyers, 2014; Wong, 2013)

Si sottolinea che l'utilizzo ICEN focalizzati individuali deve essere personalizzato e calibrato sulle caratteristiche cliniche e sul profilo di funzionamento tenendo conto dell'età e dei molteplici contesti di implementazione (educativo, sanitario e familiare) e delle indicazioni metodologiche di ciascun intervento. Inoltre, l'intervento deve essere monitorato e rimodulato nel tempo sulla base delle traiettorie evolutive e degli esiti.

Gli ICEN focalizzati individuali dovrebbero essere implementati all'interno di un progetto condiviso tra sistema sanitario, scuola e famiglia.

Inoltre, il *Panel* ritiene che l'intervento dovrebbe essere effettuato e coordinato da professionisti sanitari adeguatamente formati e che gli obiettivi e le strategie terapeutiche abilitative/riabilitative dovrebbero essere condivise con la famiglia e con il personale scolastico con l'obiettivo di dare continuità all'intervento.

Il *Panel* sottolinea che la responsabilità della presa in carico terapeutica deve restare in ambito sanitario ed essere coordinata da personale adeguatamente formato e pertanto auspica un investimento di risorse per il personale, la formazione continua, l'implementazione dell'intervento e per la promozione di collegamenti strutturali e operativi tra i servizi sanitari e i contesti educativi e familiari, tenuto conto anche delle normative vigenti.

Monitoraggio e valutazione

Il *Panel* sottolinea l'importanza di effettuare una periodica valutazione della risposta al trattamento che includa l'aggiornamento della valutazione funzionale, della modificabilità del comportamento e della sintomatologia. Tale monitoraggio può essere effettuato attraverso una periodica rivalutazione del funzionamento.

Il *Panel* sottolinea l'importanza di monitorare anche eventuali difficoltà associate all'implementazione del trattamento, in primo luogo quelle relative alle risorse disponibili, al loro uso e alla formazione specifica degli operatori sanitari e educativi.

È opportuno che l'intervento sia monitorato nel tempo ponendo attenzione anche alla comparsa di eventuali effetti indesiderabili.

Il *Panel* sottolinea l'importanza di monitorare l'adesione alla raccomandazione.

Priorità della ricerca

Il *Panel* sottolinea l'importanza di effettuare studi, anche nel contesto di Network italiani, che coinvolgano popolazioni con ASD di differenti fasce di età (incluso l'età adolescenziale) e popolazioni con ASD con comorbidità, come ad esempio disabilità intellettiva e/o grave compromissione del funzionamento linguistico. Inoltre, il *Panel* riconosce l'importanza di aumentare il numero di RCT che prevedano una precisa valutazione degli esiti.

Interventi educativi comprensivi individuali

La categoria degli interventi educativi comprensivi individuali fa riferimento a trattamenti sviluppati nell'ambito e secondo le metodologie dell'approccio TEACCH. L'approccio TEACCH (Schopler *et al.*, 1971) è stato tradizionalmente utilizzato in classi speciali per bambini con ASD, ma oggi viene utilizzato in ambienti inclusivi, dimostrando che può essere utile sia per i bambini con ASD che per i bambini senza disturbo. Si tratta di un intervento che modifica e struttura l'ambiente per far fronte alle difficoltà legate all'autismo secondo alcune componenti principali, quali: 1) l'organizzazione fisica dell'ambiente, ponendo barriere visive e riducendo al minimo le distrazioni; 2) programmi visivi per consentire agli studenti di conoscere e prevedere il verificarsi degli eventi; 3) sistemi di lavoro che consentono di lavorare in modo indipendente, seguendo una sequenza di attività; e 4) mostrare chiaramente i passi da seguire con l'utilizzo di istruzioni visive e organizzative per completare un compito.

A partire dagli anni novanta del secolo scorso, grazie alla traduzione di alcuni manuali (Schopler *et al.*, 1980; Schopler *et al.*, 1983), e all'organizzazione di corsi di formazione (entrambi sostenuti anche dalle associazioni dei genitori), il TEACCH si è diffuso anche in Italia, in particolare in molti servizi pubblici (ma non solo) italiani (Micheli, 1999; Micheli, 2000; Lomascolo *et al.*, 2003; AA.VV., 2002; Arduino *et al.*, 2002), interessati non solo all'aspetto strettamente metodologico del trattamento ma anche al fatto che nello stato americano del Nord Carolina, si era affermato come programma di servizi, per l'autismo, universitario e statale, che copriva l'arco di vita (Schopler, 1997). Questo lo rendeva un utile riferimento per l'organizzazione di servizi per l'autismo anche in altre realtà, aspetto che era già stato evidenziato dallo stesso Schopler, fondatore della Division TEACCH (Schopler, 1997), che riferiva nel solo 1996, la visita dei loro servizi da parte di operatori provenienti da 24 paesi, in molti dei quali si erano sviluppati programmi ispirati alla filosofia TEACCH.

Un altro elemento del TEACCH che lo aveva reso di particolare interesse per la realtà italiana era il ruolo centrale dell'intervento educativo, degli insegnanti e dei genitori. A proposito di questi ultimi, già nel 1971 Schopler e Reichler (Schopler & Reichler, 1971) avevano parlato di "genitori come co-terapisti", ruolo che poteva essere supportato aiutando i genitori, anche attraverso il *parent training*, a svolgere la propria funzione educativa di genitore, resa difficile dalle caratteristiche di funzionamento e dai comportamenti del bambino con autismo. Infine, per quanto riguarda il ruolo attribuito alla scuola, l'esperienza italiana dell'inclusione e la presenza dell'insegnante di sostegno nella maggior parte dei casi, poteva avvalersi delle metodologie dell'educazione strutturata e della comunicazione aumentativa e alternativa tipiche dell'approccio TEACCH.

Un altro elemento che supporta la priorità del quesito relativo al TEACCH riguarda l'utilizzo da parte dei servizi italiani di diversi strumenti messi a punto all'interno del Programma, come supporto alla diagnosi (CARS), per la valutazione funzionale e il monitoraggio degli esiti di bambini (PEP), adolescenti e adulti (TEACCH *Transition Assessment Profile*) e per la valutazione della comunicazione spontanea (Watson *et al.*, 1989)

L'efficacia dell'intervento TEACCH è stata sintetizzata da alcuni studi su bambini di diverse età e all'interno di diversi contesti sociali, fornendo risultati positivi e un'elevata soddisfazione dei

genitori (Sanz-Cervera *et al.*, 2018). Tuttavia, ad oggi, c'è solo una metanalisi che ha analizzato l'efficacia di TEACCH (Virues-Ortega *et al.*, 2013). Le prove relative all'efficacia e sicurezza sono limitate soprattutto a causa del limitato numero di studi disponibili, della carenza di studi randomizzati controllati e della bassa numerosità dei campioni.

Pertanto, sembra necessario verificare l'efficacia dell'intervento TEACCH sia per l'impatto sullo sviluppo, sull'aumento dell'autonomia, sul miglioramento delle competenze e sulla prevenzione dei problemi comportamentali del bambino sia per l'impatto che questo intervento ha sullo stress dei genitori e degli insegnanti di bambini con ASD. Andrebbero, peraltro, prese in considerazione le argomentazioni di Mesibov & Shea (2010) che sul TEACCH e le pratiche basate sulle evidenze, riprendendo una definizione dell'American Psychological Association (2006), evidenziano l'importanza della competenza clinica e della flessibilità per il trattamento, in base alle variabili culturali e alle circostanze individuali della persona, elementi che non sono facili da prendere in considerazione in uno studio RCT. Questa considerazione vale ancor più se l'oggetto della ricerca non è solo l'esito di uno specifico trattamento ma, in maniera più ampia, la ricaduta sulla qualità della vita della persona di un sistema organizzato di Servizi.

Sintesi delle prove

Il processo di selezione per l'identificazione degli studi, aggiornato a marzo 2023, è riportato nei **Materiali Supplementari**. Al termine del processo di selezione, sono stati selezionati tre RCT (Turner-Brown *et al.*, 2019; Welterlin *et al.*, 2012; Tanet *et al.*, 2020), 141 partecipanti, che hanno soddisfatto i criteri di inclusione.

- uno studio RCT, (Turner-Brown *et al.*, 2019), 49 partecipanti, confronta il programma TEACCH per bambini piccoli (FITT) con un gruppo che svolge le attività curriculari. La durata del trattamento era di sei mesi e si svolgeva per 20 sessioni nel caso di *training* a casa e quattro sessioni in clinica nel caso di addestramento con i genitori, ogni sessione durava 90 minuti;
- uno studio RCT, (Welterlin *et al.*, 2012) 20 partecipanti, confronta il programma TEACCH a domicilio con un gruppo in lista di attesa. La durata del trattamento era di tre mesi e si svolgeva a domicilio per 1,5 ore alla settimana per 12 sessioni di cinque - dieci minuti ciascuna;
- uno studio RCT, (Tanet *et al.*, 2020) 72 partecipanti; si tratta di uno studio controllato randomizzato, in singolo cieco, teso a valutare un nuovo intervento: "*Developmental and Sequenced One-to-One Intervention (DS1-EI)*". Nel DS1-EI, insegnanti addestrati hanno lavorato uno a uno con ogni bambino in una piccola classe, offrendo dieci ore a settimana di intervento. L'attenzione era rivolta a comunicazione spontanea, promozione delle abilità attraverso il gioco con i coetanei, sostegno alle interazioni positive.

La dimensione media del campione degli studi inclusi era di circa 45 individui. L'età media era di 2,5 anni, con un range di età compreso tra i due e i 14 anni. La maggioranza dei partecipanti era costituita da maschi (83,1%). La diagnosi era stata effettuata con l'ADOS in uno studio mentre uno studio non riportava i criteri specifici con cui era stata fatta la diagnosi. Nello studio di Tanet e collaboratori (Tanet *et al.*, 2020) la diagnosi è stata effettuata con ICD-10 criteria (*International Classification of Diseases, 10th edition*) e ADI-R. Due studi reclutavano partecipanti dagli Stati Uniti d'America (Turner-Brown *et al.*, 2019, Welterlin *et al.*, 2012) e uno in Francia (Tanet

et al., 2020). Le scale per valutare gli esiti erano: *Parent Interview for Autism-Clinical Version*, *Mullen Scales of Early Learning*, *Scales of Independent Behavior-Revised*, *Parent Stress Index short form e 3rd edition*, *GARS*, *Modified checklist for Autism in Toddlers*, *Childhood Autism Rating scale (CARS)*, *Psychoeducational Profile, third edition (PEP-3)*, *Vineland Adaptive Behavior Scale II (VABS-II)*, *Clinical Global Assessment Scale (CGAS)*.

Un ulteriore documento individuato (NasoudiGharehBolagh *et al.*, 2012) consisteva in una presentazione ad un congresso e la relativa pubblicazione mancava di diverse informazioni per poter estrarre dati utilizzabili. Quindi questo studio, l'unico che prendeva in considerazione una popolazione di bambini di età scolare, non è stato incluso nell'analisi quantitativa. Tuttavia, gli autori concludono che è stata confermata l'ipotesi di efficacia del metodo TEACCH sul comportamento stereotipato, la comunicazione e l'interazione sociale nei bambini con autismo rispetto al gruppo di controllo, in accordo con gli studi precedenti.

Per ogni esito selezionato dai membri del *Panel*, il gruppo ERT ha valutato la qualità delle prove ed effettuato l'analisi statistica (metanalisi) dei risultati dei diversi studi allo scopo di avere una stima degli effetti dell'uso degli interventi. Non sono stati reperiti dati per alcuni esiti votati dal *Panel*: Sintomi *core* ASD (pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi), Abilità adattive, Comportamento, Qualità della vita, Intenzionalità comunicativa, Abilità di linguaggio, Dis-regolazione emotiva (Irritabilità), Processamento sensoriale, Attenzione condivisa e Abilità motorie. I dettagli delle analisi e della valutazione della qualità delle prove condotta dal gruppo ERT sono riportati nei **Materiali Supplementari**.

Di seguito viene fornita una descrizione sintetica e commentata dei risultati delle analisi. Nell'elaborazione dei commenti il gruppo di revisione sistematica ha tenuto conto della direzione dell'effetto e della qualità delle prove.

- Relativamente alla terminologia utilizzata per indicare la **direzione dell'effetto**, il gruppo ERT ha indicato il termine "migliorare" quando la differenza media standardizzata (SMD) dei test utilizzati per misurare l'esito indicava un effetto a favore dell'intervento e "non migliorare" quando la differenza media standardizzata (SMD) dei test utilizzati per misurare l'esito indicava un effetto a sfavore dell'intervento.
- Relativamente all'interpretazione della **qualità delle prove**, il gruppo ERT ha indicato il termine "alta" per indicare che ulteriori ricerche difficilmente potrebbero cambiare i risultati sulla stima dell'effetto, il termine "moderata" per indicare che ulteriori ricerche potrebbero modificare i risultati sulla stima dell'effetto, il termine "bassa" per indicare che ulteriori ricerche sono necessarie e potrebbero modificare sostanzialmente i risultati sulla stima dell'effetto, "molto bassa" per indicare che la stima dell'effetto è molto incerta. Il giudizio sulla qualità delle prove esprime quindi la fiducia che è possibile riporre nell'effetto a favore o a sfavore dell'intervento su un determinato esito.

La dimensione dell'effetto dell'intervento sugli esiti considerati (effetto piccolo, moderato, sostanziale o grande) è espressa nella misura SMD e sintetizzata nella **Tabella riassuntiva interventi terapeutici abilitativi – riabilitativi (tabella 13)**.

Comunicazione e interazione sociale

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi due studi RCT (69 partecipanti): Turner-Brown *et al.*, 2019; Weltering *et al.*, 2012. L'esito è stato valutato con diverse scale: *Parent Interview for Autism-social reciprocity e Scales of Independent Behavior-Revised* Clinico/Ricercatore. È stato considerato un *follow up*: intervallo dai tre ai sei mesi. I risultati indicano un valore di SMD di 0 DS (IC95% da -0,49 a 0,49); qualità delle prove: molto bassa. Commento: l'intervento educativo comprensivo individuale potrebbe avere un effetto nullo sui sintomi *core* comunicazione e interazione sociale ma le prove sono molto incerte.

Stress dei genitori

Per questo esito sono stati inclusi due studi RCT (69 partecipanti): Turner-Brown *et al.*, 2019; Welterlin *et al.*, 2012. L'esito è stato valutato con *Parent Stress Index*-Genitore. È stato considerato un *follow up*: intervallo dai due ai sei mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,48 DS (IC95% da -0,84 a 0,08); qualità delle prove: molto bassa. Commento: l'intervento educativo comprensivo individuale potrebbe migliorare lo stress dei genitori ma le prove sono molto incerte.

Abilità cognitive

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi due studi RCT (69 partecipanti): Turner-Brown *et al.*, 2019; Welterlin *et al.*, 2012. L'esito è stato valutato con *Mullen Scale of Early Learning Composite Quotient* Clinico/Ricercatore; *standard score* Scala da: 0 a 100. È stato considerato un *follow up*: intervallo dai tre ai sei mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,02 DS (IC95% da -0,51 a 0,47); qualità delle prove: molto bassa. Commento: l'intervento educativo comprensivo individuale potrebbe non migliorare le abilità cognitive ma le prove sono molto incerte.

Imitazione

Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (49 partecipanti): Turner-Brown *et al.*, 2019. L'esito è stato valutato con *Parent interview for Autism Imitation* Clinico/Ricercatore; media punteggio degli *item* Scala da: uno a cinque. È stato considerato un *follow up* di sei mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD di 0,09 (IC95% da -0,50 a 0,68); qualità delle prove: molto bassa. Commento: l'intervento educativo comprensivo individuale potrebbe migliorare l'imitazione ma le prove sono molto incerte.

Abilità di linguaggio recettivo

Esito valutato con *Mullen Scales of Early Learning-receptive Quotient* Clinico/Ricercatore. Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (20 partecipanti): Welterling *et al.*, 2012. È stato considerato un *follow up* di tre mesi. I risultati indicano un valore di SMD di 0,09 (IC95% da -0,78 a 0,97); qualità delle prove: molto bassa. Commento: l'intervento educativo comprensivo individuale potrebbe migliorare le abilità di linguaggio recettivo misurate con sottoscala *Mullen Scales of Early Learning-receptive* ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con *Parent interview for Autism-understanding* Clinico/Ricercatore media punteggio degli *item* Scala da: uno a cinque. Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio

RCT (49 partecipanti): Turner-Brown *et al.*, 2019. È stato considerato un *follow up* di sei. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,23 (IC95% da -0,82 a 0,36); qualità delle prove: molto bassa. Commento: l'intervento educativo comprensivo individuale potrebbe non migliorare le abilità di linguaggio recettivo misurate con *Parent Interview for Autism-understanding* ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con *Scale of Independent Behavior revised-comprehension* Clinico/Ricercatore. Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (20 partecipanti): Welterling *et al.*, 2012. È stato considerato un *follow up* di tre mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,22 (IC95% da -0,66 a 1,10); qualità delle prove: molto bassa. Commento: l'intervento educativo comprensivo individuale potrebbe avere un effetto a favore sulle abilità di linguaggio recettivo misurate con *Scales of Independent Behavior-Revised-comprehension* ma le prove sono molto incerte.

Abilità di linguaggio espressivo

Esito valutato con: *Mullen Scales of Early Learning- expressive Quotient* Clinico/Ricercatore. Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (20 partecipanti): Welterling *et al.*, 2012. È stato considerato un *follow up* di tre mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,15 (IC95% da -1,03 a 0,73); qualità delle prove: molto bassa. Commento: l'intervento educativo comprensivo individuale potrebbe non migliorare le abilità di linguaggio espressivo misurate con la sottoscale *Mullen Scales of Early Learning-expressive* ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con *Scale of Independent Behavior revised-expressive* Clinico/Ricercatore. Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (20 partecipanti): Welterling *et al.*, 2012. È stato considerato un *follow up* di tre mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,27 (IC95% da -0,61 a 1,15); qualità delle prove: molto bassa. Commento: l'intervento educativo comprensivo individuale potrebbe migliorare le abilità di linguaggio espressivo misurate con *Scales of Independent Behavior Revised-expressive* ma le prove sono molto incerte.

Ritenzione in trattamento

Per questo esito sono stati inclusi tre studi RCT (141 partecipanti): Turner-Brown *et al.*, 2019; Welterlin *et al.*, 2012; Tanet *et al.*, 2020. L'esito è stato valutato con il numero di partecipanti rimasti in trattamento. I risultati dell'analisi indicano un valore di RR pari a 1,05 (IC95% da 0,89 a 1,25); qualità delle prove: molto bassa. Commento: l'intervento educativo comprensivo individuale potrebbe migliorare la ritenzione in trattamento ma le prove sono molto incerte.

Sintesi narrativa studi non-randomizzati

Dalla stessa ricerca sistematica della letteratura, senza limitazioni di disegno di studio, l'ERT ha reperito sei studi non-randomizzati comparativi, 334 partecipanti, sull'efficacia dell'intervento descritti qui di seguito narrativamente.

- **Boyd et al., 2014:** caratteristiche: 198 partecipanti con disturbo autistico diagnosticato con ADOS, età media 4,03 anni (range dai tre ai cinque anni) 72% maschi. Tre gruppi: TEACCH (n=85); *Learning Experiences and Alternative Program for Preschoolers and their Parents* (n=59) e controllo con nessuna educazione speciale specifica (n=54). Gli insegnanti seguivano una formazione di 12 ore in due giorni sulla metodologia *Learning Experiences and Alternative Program for Preschoolers and their Parents* o TEACCH. Durata e *setting*: sei mesi a scuola. Valutazione degli esiti con sette variabili composite:

(1) *Autism Characteristics and Severity*: ADOS, CARS e punteggi totali alla *Social Responsiveness Scale -Preschool* riportati dall'insegnante

(2) *Communication: Preschool Language Scale IV-auditory comprehension, expressive communication, Mullen Scales of Early Learning-receptive expressive language, VABS II-expressive, receptive subscale*

(3) *Sensory and Repetitive Behaviors* riportate dal genitore: *Repetitive Behavior Scale-Revised-Ritualistic behavior, Stereotyped behavior, Compulsive behavior, Sameness behavior*

(4) *Sensory and Repetitive Behaviors teacher report* che combina le stesse scale/misurazioni delle *Sensory and Repetitive Behaviors*, riportate dal genitore ma riportate dall'insegnante

(5) *Reciprocal Social Interaction* riportate dall'insegnante: *SRS-Preschool-social awareness, social cognition, social communication, social motivation*

(6) *Reciprocal Social Interaction parent report* che combina le stesse scale di *Reciprocal Social Interaction* riportate dall'insegnante ma vengono tutte riportate dal genitore

(7) *Fine Motor: Mullen Scales of Early Learning-fine motor; VABS II-fine motor*

Risultati: nessuna differenza significativa per le sette variabili composite nel confronto tra i gruppi TEACCH verso controllo per quanto attiene i miglioramenti rispetto al *baseline*. Miglioramento significativo dal *pre* al *post-test* nel gruppo TEACCH per le variabili composite: *Autism Characteristics and Severity* ($p < 0,01$), *Communication* ($p < 0,001$), *Reciprocal Social Interaction*, riportate dall'insegnante ($p < 0,05$), *Reciprocal Social Interaction*, riportate dal genitore ($p < 0,05$) e *Fine Motor* ($p < 0,01$).

- **D'Elia et al., 2014:** caratteristiche: 30 partecipanti con diagnosi di disturbo autistico o con disturbo pervasivo dello sviluppo non altrimenti specificato diagnosticati secondo i criteri del DSM-IV TR, età media 4,1 anni (range: 2,4 - 6,8), 80% maschi. Due gruppi: programma TEACCH (n=15) e controllo che riceveva il trattamento abituale per i disturbi dello sviluppo (n=15). Durata e *setting*: due anni consecutivi in due diversi *setting*, due ore a casa e due a scuola. Valutazione degli esiti: al tempo T0 (*Baseline*), T1 (dopo sei mesi), T2 (dopo 12-15 mesi) e T3 (dopo 24 mesi), con le scale: ADOS (escluso T2) per la gravità del disturbo, GMD-ER (*Griffith Mental Development Scale*) solo a T0 per il livello di sviluppo mentale, VABS per i comportamenti adattivi, *Childhood Behavior Checklist* (CBCL) per la valutazione di problemi comportamentali ed emozionali, Parent Stress Index per lo stress dei genitori e Communication Developmental Inventory per la comprensione e la produzione del linguaggio.

Risultati: cambiamenti nel tempo in entrambi i gruppi relativi a gravità dell'autismo, comunicazione e interazione sociale (ADOS total score e le sottoscale considerate $p < 0,001$), linguaggio (*Communication Developmental Inventory* comprensione e produzione

$p < 0,001$) e funzionamento adattivo (tutte le sottoscale VABS $p < 0,001$). Nessuna differenza significativa tra i gruppi per la maggior parte degli esiti considerati eccetto che nei subtest della scala CBCL: *withdrawl*, disturbo pervasivo, iperattività/deficit attenzione, problemi internalizzanti.

- **Ozonoff & Cathcart, 1998:** caratteristiche: 22 partecipanti con autismo, criteri diagnostici non riportati, età media 4,5 anni (range dai due ai sei anni) tutti maschi. Due gruppi: programma TEACCH a domicilio (11) e controllo che non riceveva alcun tipo di trattamento (11). Durata e *setting*: quattro mesi a casa, il numero medio di sessioni di trattamento era dieci (range dagli otto ai 12). I gruppi erano testati al *baseline* e dopo l'ultima sessione con il *test Psychoeducational Profile-Revised*.

Risultati: effetti significativi dell'interazione tra gruppo e tempo: i bambini nel gruppo TEACCH avevano un significativo miglioramento rispetto a quelli del gruppo di controllo per quanto attiene ai subtest di imitazione ($p < 0,05$), abilità "fini" e "grosso" motorie (rispettivamente $p < 0,01$ e $p < 0,05$), prestazione cognitiva ($p < 0,01$) e anche nel punteggio totale del *Psychoeducational Profile-Revised post-intervento* ($p < 0,05$). Le differenze per altre prestazioni non raggiungevano la significatività statistica anche se quelle del gruppo di trattamento erano migliori rispetto al gruppo di controllo.

- **Panerai et al., 2002:** caratteristiche: 16 partecipanti con diagnosi di autismo secondo i criteri del DSM-IV e della CARS. Età media 9,3 anni. Due gruppi: programma TEACCH ($n=8$) con educatori che collaborano con i genitori verso controllo con attività curriculari ed il supporto di insegnante di sostegno ($n=8$). Durata e *setting*: 1 anno in *setting* clinico. Valutazione degli esiti al *baseline* e al *post-test* con il *Psychoeducational Profile-Revised* per gli esiti di sviluppo e con scala VABS per i comportamenti adattivi. Codifica dei punteggi: quando l'*item* era del tutto completato (*passing*) e quando era stato parzialmente completato ma non del tutto mancato (*emerging*).

Risultati: differenze statisticamente significative tra *pre-post test* alla scala *Psychoeducational Profile-Revised* nel gruppo TEACCH ai punteggi "*passing*" per i subtest imitazione ($p < 0,05$), percezione ($p < 0,02$), abilità "grosso" motorie ($p < 0,05$), coordinazione occhio-mano ($p < 0,05$), prestazioni cognitive ($p < 0,02$), punteggio totale ($p < 0,02$) ed età di sviluppo ($p < 0,02$). Nel gruppo di controllo, i risultati erano statisticamente significativi solo nella coordinazione occhio-mano ($p < 0,02$). Nessuna differenza statisticamente significativa *pre-post test* ai punteggi "*emerging*" in entrambi i gruppi. Scala VABS, risultati statisticamente significativi per il gruppo TEACCH per i *subtest* domini personali ($p < 0,05$), abilità di vita quotidiana totale ($p < 0,02$), attività di gioco e ricreative ($p < 0,05$) e nel punteggio totale ($p < 0,02$). Il gruppo di controllo mostrava risultati statisticamente significativi solo nelle abilità di vita quotidiana ($p < 0,05$).

- **Panerai et al., (2009):** caratteristiche: 34 partecipanti con disturbo autistico e grave disabilità intellettiva diagnosticati secondo i criteri del DSM-IV TR, della CARS e dell'ADI-R, età media 9,1 anni. Tre gruppi: *natural-setting-TEACCH* (13), in cui il programma era implementato a casa e a scuola; *residential-TEACCH* (11) in cui il programma era implementato presso l'istituto clinico di svolgimento dello studio e un terzo per cui non era previsto alcun tipo di *training* specifico (INSP, 10). Durata e *setting*: tre anni in *setting* clinico o a casa. Valutazione esiti con la scala *Psychoeducational Profile-*

Revised per gli esiti di sviluppo e con la scala VABS per i comportamenti adattivi. Codifica dei punteggi: quando l'item era del tutto completato (*passing*) e quando era stato parzialmente completato ma non del tutto mancato (*emerging*). Risultati:

Scala VABS, differenze pre-post significative nei seguenti esiti e gruppi: *residential-TEACCH* per i punteggi a scala composita, abilità di vita quotidiane, socializzazione, abilità motorie, comportamenti maladattativi (tutti $p=0,02$) e comunicazione ($p=0,05$) e *natural-setting-TEACCH* per i punteggi a scala composita, abilità di vita quotidiane, abilità motorie, comunicazione, comportamenti maladattativi (tutti $p=0,02$), socializzazione ($p=0,018$).

Confronto tra gruppi, cambiamenti pre-post alla scala VABS: differenze significative tra INSP e *natural-setting-TEACCH* per abilità di vita quotidiana totale ($p=0,009$) e personale ($p=0,022$), socializzazione punteggio totale ($p=0,006$) e relazioni interpersonali ($p=0,008$), per le scale composite che non includevano abilità motorie ($p=0,01$) e per i comportamenti maladattativi ($p=0,044$); differenze significative tra INSP e *residential-TEACCH* per socializzazione (tra $p=0,017$ e $p=0,035$) e comportamenti maladattativi ($p=0,32$). Nessuna differenza significativa nel confronto tra i due gruppi di intervento.

Scala *Psychoeducational Profile-Revised*, differenze pre-post significative nei seguenti esiti e gruppi *residential-TEACCH* per età di sviluppo, punteggio composito, la coordinazione occhio-mano (tutti $p=0,02$), la prestazione cognitiva ($p=0,32$), imitazione e abilità "grosso" motorie ($p<0,05$); nessuna differenza agli altri subtest; *natural-setting-TEACCH* differenze significative per età di sviluppo, il punteggio composito ($p=0,022$), la coordinazione occhio-mano, la prestazione cognitiva, imitazione e abilità "grosso" motorie (tutte $p=0,0182$), la percezione ($p=0,02$) e le abilità motorie "fini" ($p=0,024$).

Confronto tra gruppi, cambiamenti pre-post alla scala *Psychoeducational Profile-Revised*: differenze significative tra INSP e *natural-setting-TEACCH* ai subtest imitazione ($p=0,04$), abilità grosso motorie ($p=0,032$), prestazione cognitiva ($p=0,02$), scala composita ($p=0,01$) e età di sviluppo ($p=0,005$); differenze significative tra INSP verso *residential-TEACCH* nei seguenti subtest: abilità grosso motorie ($p=0,026$) e prestazioni cognitive ($p=0,034$), nessuna differenza significativa nel confronto tra i due gruppi di intervento.

- **Tsang et al., 2007:** Caratteristiche: 34 partecipanti con disturbi pervasivi dello sviluppo (compresi il disturbo autistico e il disturbo pervasivo dello sviluppo non altrimenti specificato) secondo i criteri del DSM-IV, età media 4,06 anni (range: dai tre ai cinque anni), 81,7% maschi. Due gruppi: programma TEACCH (18) e controllo (16) con diversi tipi di *training* ma non il TEACCH. Durata e *setting*: 12 mesi, per sette ore al giorno in un *setting* clinico. Valutazione degli esiti: al *Pretest (baseline)*, al *Post test 1* (dopo sei mesi) e al *Posttest 2* (dopo 12 mesi) con la versione cinese del *Psychoeducational Profile-Revised* e a *Merrill-Palmer Scale of Mental Test* per il funzionamento cognitivo e la *Hong Kong Based Adaptive Behavioral Scales* per l'adattamento sociale. Nel gruppo di controllo solo due partecipanti hanno eseguito la valutazione al *Post test 2*.

Risultati: a sei mesi il gruppo TEACCH mostrava un miglioramento significativamente maggiore rispetto a quelli del gruppo di controllo nei subtest percezione e abilità grosso motorie ($p\leq 0,05$), e abilità motorie fini ($p\leq 0,01$) alla scala CPEP-R (*Chinese version of the Psycho-educational Profile-Revised*). Il gruppo di controllo mostrava un miglioramento dal

baseline rispetto al gruppo TEACCH per i subtest vita quotidiana ($p \leq 0,001$) e totale del punteggio *standard* alla scala Hong Kong Based Adaptive Behavioral Scales ($p \leq 0,05$). Il miglioramento di entrambi i gruppi nella scala Merrill-Palmer Scale of Mental Test non era significativo. A 12 mesi il gruppo TEACCH mostrava significativo miglioramento dei punteggi CPEP-R *Developmental* (totale e tutti i subtest), della scala *Merrill-Palmer Scale of Mental Test* (punteggi totali grezzi ed età mentale) e della *Hong Kong Based Adaptive Behavioral Scales* (tutti i subtest tranne la somma complessiva dei punteggi *standard*), tutti i p-value compresi tra 0,05 e 0,001. Anche il gruppo di controllo migliorava significativamente tra il pre-test e i sei mesi nel punteggio totale alla CPEP-R, al *Merrill-Palmer Scale of Mental Test* e *Hong Kong Based Adaptive Behavioral Scales* ma non nei singoli domini.

Per il dettaglio delle analisi si rimanda ai **Materiali Supplementari**. L'ERT ha infine condotto una ricerca della letteratura per l'identificazione di studi relativi ai valori e preferenze, accettabilità e fattibilità dell'intervento proposto, impatto sull'equità. I risultati sono stati sintetizzati e riportati nell'EtD disponibile nei **Materiali Supplementari**. Per la valutazione delle risorse economiche si rimanda alla descrizione dettagliata del *report* economico, disponibile nei **Materiali Supplementari**.

Raccomandazione

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** Interventi educativi comprensivi individuali (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove). **Nota:** Il *Panel* riconosce che le prove esaminate sono relative alla popolazione di bambini con età compresa tra i due e 14 anni.

Giustificazione

Il *Panel* ha valutato che gli effetti desiderabili sono superiori rispetto agli effetti indesiderabili.

Il *Panel* ha osservato che gli effetti desiderabili dell'intervento erano piccoli, misurati attraverso limitati studi randomizzati controllati, effettuati in popolazioni di bambini di età prescolare e primariamente legati alla riduzione dello stress nei genitori.

La valutazione della letteratura su studi osservazionali conferma la presenza di effetti desiderabili che potrebbero essere riscontrati anche in popolazioni di età superiori e per obiettivi clinici diversi.

Considerazioni relative ai sottogruppi

Non sono stati osservati effetti di sottogruppo. Il *Panel* riconosce che le prove esaminate sono relative alla popolazione di bambini con età compresa tra i due e 14 anni.

Considerazioni per l'implementazione

Il *Panel* ha ritenuto fattibile l'implementazione dell'intervento nell'ambito del Sistema Sanitario Nazionale.

Il *Panel* pone l'attenzione sul fatto che il TEACCH si configura come un programma di servizi piuttosto che come una specifica tipologia di intervento.

Gli studi che il *Panel* ha esaminato hanno valutato l'efficacia di interventi educativi comprensivi che, pur non configurandosi completamente nel programma TEACCH, includono elementi propri di questo programma compreso il coinvolgimento dei genitori e le attività svolte nel contesto del domicilio oltre che nel contesto clinico e/o scolastico.

Si sottolinea che la tipologia, la modalità e l'intensità dell'intervento educativo comprensivo individuale devono essere personalizzati e calibrati sulle caratteristiche cliniche e sul profilo di funzionamento tenendo conto dell'età e dei molteplici contesti di implementazione (educativo, sanitario, familiare). Inoltre, l'intervento deve essere monitorato e rimodulato nel tempo sulla base delle traiettorie evolutive e degli esiti.

Le raccomandazioni della presente LG sono dirette a professionisti sanitari e sociosanitari coinvolti nei processi di diagnosi e di presa in carico delle persone nello spettro autistico.

Inoltre, il *Panel* ritiene che l'intervento dovrebbe essere effettuato e coordinato da professionisti sanitari adeguatamente formati e che gli obiettivi e le strategie terapeutiche abilitative/riabilitative dovrebbero essere condivisi con la famiglia e con il personale scolastico con l'obiettivo di dare continuità all'intervento.

Il *Panel* sottolinea che la responsabilità della presa in carico terapeutica deve restare in ambito sanitario ed essere coordinata da personale adeguatamente formato e pertanto auspica un investimento di risorse per il personale, la formazione continua, l'implementazione dell'intervento e per la promozione di collegamenti strutturali e operativi tra i servizi sanitari e i contesti educativi e familiari, tenuto conto anche delle normative vigenti.

Monitoraggio e valutazione

Il *Panel* sottolinea l'importanza di effettuare una periodica valutazione della risposta all'intervento che includa l'aggiornamento della valutazione funzionale, della modificabilità del comportamento e della sintomatologia.

Il *Panel* sottolinea l'importanza di monitorare anche eventuali difficoltà associate all'implementazione dell'intervento educativo comprensivo individuale, in primo luogo quelle relative all'uso delle risorse disponibili e alla formazione degli operatori e degli insegnanti.

È opportuno che l'intervento sia monitorato nel tempo ponendo attenzione anche ai costi, al grado di autonomia della persona che consente di raggiungere e alle modalità organizzative di implementazione da parte della rete dei Servizi pubblici.

Il *Panel* sottolinea l'importanza di monitorare l'adesione alla raccomandazione.

Priorità della ricerca

Il *Panel* auspica la produzione, anche nel contesto di Network italiani, di studi randomizzati su modelli di intervento di tipo educativo comprensivo individuale condotti in modo rigoroso e che coinvolgano fasce d'età diverse.

Considerando che il Programma TEACCH prevede, oltre ad aspetti metodologici relativi alle strategie di trattamento, un sistema organizzato di servizi, è auspicabile che anche questo secondo elemento sia oggetto di ricerca soprattutto ove venga implementato in servizi o reti di servizi, con specifico riferimento alla realtà italiana.

Interventi evolutivi comprensivi individuali

Gli interventi evolutivi rappresentano, al pari di quelli comportamentali, una delle aree classiche di confronto nel campo del trattamento dell'autismo. Considerando la distinzione tra approcci comportamentali e approcci evolutivi i secondi si differenziano dai primi perchè hanno in genere alla base una teoria dello sviluppo tipico del bambino (*National Research Council, 2001, p.72*). L'approccio evolutivo sottolinea l'importanza dell'esperienza affettiva emotiva ed emozionale in cui il bambino è immerso e degli interventi precoci che possono riorientare la traiettoria evolutiva del bambino. In quest'ottica sono fondamentali l'uso di strategie di promozione e sviluppo delle abilità di comunicazione e interazione sociale volte a modificare strutturalmente l'organizzazione delle funzioni e non solo dei comportamenti. Alcuni modelli, come il *Developmental, Individual-Difference, Relationship based (DIR)*, hanno alla base una specifica teoria dello sviluppo (Greenspan & Wieder, 2006) che individua specifiche fasi di sviluppo delle basi della comunicazione, della relazione e del pensiero. Altri modelli, come l'Intervento per lo sviluppo delle relazioni (RDI) (Gutstein *et al.*, 2007) e il *More Than Words - The Hanen Program* (Sussman, 1999) possono essere considerati "evolutivi" per l'attenzione centrata in modo prevalente sull'interazione sociale, sulla comunicazione e sulle strategie per promuoverne lo sviluppo. Tutti questi modelli prevedono un coinvolgimento attivo dei genitori e possono essere declinati sia in termini di trattamento individuale con il coinvolgimento dei genitori, sia prendendo in considerazione interventi che coinvolgono i pari a sviluppo tipico (si veda per esempio, Gutstein & Sheely 2005a; 2005b).

L'approccio evolutivo è un approccio centrato sul bambino, gli obiettivi dell'intervento sono fissati sulla base delle abilità in cui il bambino si è dimostrato carente durante la valutazione diagnostica e l'interazione tra adulto di riferimento e bambino si svilupperà in base alle attività ed iniziative intraprese dal bambino stesso e non richiede che il bambino svolga un'attività in modo strutturato e prestabilito. Il verificarsi di comportamenti interattivi rappresenta un rinforzo positivo per il bambino stesso che può, ad esempio, essere rappresentato dalla soddisfazione nel saper di poter completare un compito con successo.

Gli interventi che il *Panel* della LG bambini e adolescenti ha considerato come Interventi evolutivi comprensivi individuali erano i seguenti:

- *Developmental, Individual-Difference, Relationship based (DIR) - Floortime*
- *Relationship Development Intervention (RDI)*
- *More Than Words - The Hanen Program*

Il modello DIR è un approccio evolutivo e interattivo di lavoro con il bambino (Greenspan & Wieder, 1999) che consente di elaborare un intervento "su misura", in accordo col profilo individuale di quel bambino. Nel modello DIR (*Developmental, Individual difference, Relationship based model*), vengono considerate tre dimensioni: la prima (la D dell'acronimo), si riferisce allo stadio di sviluppo del bambino (si fa riferimento al modello di sviluppo a sei stadi di Greenspan & Wieder, 2006), la seconda (la I dell'acronimo), riguarda la modalità con cui ogni singolo bambino

elabora le informazioni che arrivano dai diversi sensi; il terzo (la R dell'acronimo) può essere tradotto in "basato sulle relazioni?" e riguarda i modi con cui l'adulto può aiutare il bambino nel progredire lungo la sua traiettoria di sviluppo.

Solitamente il DIR implementato con la tecnica *Floor Time* la cui prima finalità è di aiutare il bambino a superare le difficoltà sensoriali per ristabilire il contatto affettivo interpersonale. La seconda finalità è quella di sviluppare competenze emotive funzionali seguendo le normali tappe evolutive.

More Than Words - The Hanen Program (Sussman, 1999) è un programma mediato dai genitori ed ha il vantaggio di essere effettuato a casa o nella comunità in cui si vive, quindi in ambito ecologico e di aumentare il senso di auto-efficacia dei genitori. Il programma *More than Words* si propone di aiutare i genitori di bambini di età inferiore ai sei anni con difficoltà di comunicazione e interazione sociale, attraverso l'insegnamento di strategie che possono favorire lo sviluppo delle capacità comunicative e sociali del bambino, concentrandosi sull'aiutare i bambini a raggiungere i seguenti quattro obiettivi: (a) una migliore interazione a due vie, (b) modi di comunicare più maturi e convenzionali, (c) migliori capacità di comunicare a scopi sociali e (d) una migliore comprensione del linguaggio.

L'intervento RDI (Gutstein *et al.*, 2007) è stato ampiamente utilizzato negli Stati Uniti per il trattamento dei sintomi dell'ASD. Gli individui con ASD possono partecipare ad autentiche relazioni emotive se sono esposti a queste attività in modo graduale e sistematico. L'obiettivo dell'intervento RDI è quello di aiutare i bambini con ASD a costruire capacità di relazione sociale, incoraggiarli a condividere pensieri e idee con gli altri e a sviluppare capacità di pensiero indipendente e di risoluzione dei problemi. Durante le sedute di trattamento RDI, i genitori e i terapeuti certificati fungono da accompagnatori che guidano i bambini a partecipare alle varie attività. I bambini possono essere trattati utilizzando le competenze apprese da queste attività nella loro vita quotidiana. L'efficacia della RDI dipende dal suo adattamento ad alcuni metodi di trattamento generale per i bambini autistici (Wang *et al.*, 2019).

Sintesi delle prove

Il processo di selezione per l'identificazione degli studi, aggiornato a marzo 2023, è riportato nei **Materiali Supplementari**. Al termine del processo di selezione, cinque studi clinici randomizzati (sei pubblicazioni), hanno soddisfatto i criteri di inclusione. Gli studi includevano 299 partecipanti:

- uno studio studio RCT (Carter *et al.*, 2011), 62 partecipanti, confrontava il programma Hanen's "More than Words" con un gruppo che non era sottoposto ad alcun trattamento. La durata del trattamento era di nove mesi e si svolgeva a casa in otto sessioni di gruppo con i genitori e tre sessioni genitori-bambino;
- uno studio studio RCT, (Casenhiser *et al.*, 2013), 51 partecipanti, confrontava un intervento DIR come approccio basato sulla comunicazione sociale (MEHRIT, Milton & Ethel Harris) con un gruppo che svolgeva un trattamento *standard* (community treatment). La durata del trattamento era di 12 mesi e si svolgeva in un *setting* clinico per due ore ogni settimana (un'ora con un terapeuta e un'ora con un secondo terapeuta) mentre il gruppo di controllo riceveva diversi tipi di terapie *standard* con una media di 3,9 ore a settimana;

- uno studio RCT, (Lal & Chhabria, 2013), 26 partecipanti, confrontava il modello DIR/Floortime con un gruppo che non era sottoposto ad alcun trattamento. Il trattamento si svolgeva in un *setting* per 20 sessioni di 30 minuti ciascuna;
- uno studio RCT, (Pajareya & Nopmaneejumrulers, 2011), 32 partecipanti, confrontava il modello DIR/Floortime con un gruppo di controllo che riceveva un trattamento standard. La durata del trattamento era di tre mesi e si svolgeva a casa per circa 15,2 ore a settimana;
- uno studio RCT, due pubblicazioni (Mahoney & Solomon 2016; Solomon *et al.*, 2014), 128 partecipanti, si svolgeva nell'ambito del programma PLAY basato sull'approccio DIR e confronta il programma PLAY e un trattamento *standard* con un gruppo di controllo che riceveva solo il trattamento *standard*. L'intervento consisteva di tre ore di visita a domicilio per 12 mesi e il trattamento *standard* consisteva in 12 ore a settimana di educazione speciale in pre-scuola pubblica con una media di 100 ore annue di terapie private per linguaggio.

La dimensione media del campione degli studi inclusi era di circa 60 individui. L'età media era di 3,5 anni, con un range di età dai due ai sei anni; uno studio non riportava l'età media. La maggioranza dei partecipanti era costituita da maschi (84%) e due studi non riportavano tale informazione. La diagnosi era stata effettuata con i criteri del DSM-IV in tre studi, con l'ADOS in uno studio mentre uno studio non riportava i criteri specifici con cui è stata fatta la diagnosi; due studi riportavano, come supporto alla diagnosi, anche l'uso delle scale CARS e ADI-R; due studi reclutavano partecipanti dagli Stati Uniti d'America (Carter *et al.*, 2011), uno studio dal Canada (Casenhiser *et al.*, 2013), uno studio dall'India (Lal & Chhabria, 2013) e uno studio dalla Thailandia (Pajareya & Nopmaneejumrulers, 2011). Le scale per valutare gli esiti erano: *Parent Interview for Autism-Clinical Version*, *Mullen Scales of Early Learning*, *Social Communication Questionnaire (SCQ)*, *Parent Stress Index*, *Functional Emotional Assessment scale*, *ADOS-CSS (Social Affect and Restricted and Repetitive Behavior)*, *Child Behavior Rating Scale* e la versione modificata, *Maternal Behavior Rating Scale*, *MacArthur Communicative Development Inventory*, *Preschool Language Scale IV*, *Comprehensive Assessment of Spoken Language*, *Behavioral Scale for Social Skills*, *CARS*, *Parent-Child Free Play ed Early Social Communication Scales*.

Per ogni esito selezionato dai membri del *Panel*, il gruppo ERT ha valutato la qualità delle prove ed effettuato l'analisi statistica (metanalisi) dei risultati dei diversi studi allo scopo di avere una stima degli effetti dell'uso degli interventi. I dettagli delle analisi e della valutazione della qualità delle prove condotta dal gruppo ERT sono riportati nei **Materiali Supplementari**.

Di seguito viene fornita una descrizione sintetica e commentata dei risultati delle analisi. Nell'elaborazione dei commenti il gruppo di revisione sistematica ha tenuto conto della direzione dell'effetto e della qualità delle prove.

- Relativamente alla terminologia utilizzata per indicare la **direzione dell'effetto**, il gruppo ERT ha indicato il termine "migliorare" quando la differenza media standardizzata (SMD) dei test utilizzati per misurare l'esito indicava un effetto a favore dell'intervento e "non migliorare" quando la differenza media standardizzata (SMD) dei test utilizzati per misurare l'esito indicava un effetto a sfavore dell'intervento.

- Relativamente all'interpretazione della **qualità delle prove**, il gruppo ERT ha indicato il termine “alta” per indicare che ulteriori ricerche difficilmente potrebbero cambiare i risultati sulla stima dell'effetto, il termine “moderata” per indicare che ulteriori ricerche potrebbero modificare i risultati sulla stima dell'effetto, il termine “bassa” per indicare che ulteriori ricerche sono necessarie e potrebbero modificare sostanzialmente i risultati sulla stima dell'effetto, “molto bassa” per indicare che la stima dell'effetto è molto incerta. Il giudizio sulla qualità delle prove esprime quindi la fiducia che è possibile riporre nell'effetto a favore o a sfavore dell'intervento su un determinato esito.

La dimensione dell'effetto dell'intervento sugli esiti considerati (effetto piccolo, moderato, sostanziale o grande) è espressa nella misura SMD e sintetizzata nella **Tabella riassuntiva interventi terapeutici abilitativi – riabilitativi (tabella 13)**.

Comunicazione e interazione sociale

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi tre RCT (193 partecipanti): Solomon *et al.*, 2014; Lal & Chhabria, 2013; Carter *et al.*, 2011. L'esito è stato valutato con diverse scale: VABS II-*socialization*; VABS II-*communication*; ADOS- *social communication*; *Behavioural scale for Social Skills*; SCQ Clinico/Ricercatore. È stato considerato un *follow up*: intervallo dai nove ai 12 mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,55 DS (IC95% da -0,41 a 1,51); qualità delle prove: molto bassa. Commento: l'intervento evolutivo comprensivo individuale potrebbe migliorare i sintomi *core* comunicazione interazione sociale, ma le prove sono molto incerte.

Pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi

Per la valutazione di questo esito è stato possibile includere uno studio RCT (112 partecipanti): Mahoney & Solomon, 2016. L'esito è stato valutato con ADOS-*restricted and repetitive behaviors*. È stato considerato un *follow up* di 12 mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0 DS (IC95% da -0,37 a 0,37); qualità delle prove: molto bassa. Commento: l'intervento evolutivo comprensivo individuale potrebbe avere un effetto nullo su sintomatologia *core* comportamenti, interesse e attività ristrette e ripetitive ma le prove sono molto incerte.

Abilità di linguaggio

Per la valutazione di questo esito è stato possibile includere uno studio RCT (51 partecipanti): Casenhiser *et al.*, 2013. L'esito è stato valutato con: *Preschool Language Scale IV + Behavior Assessment System for Children*. È stato considerato un *follow up* di 12 mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,22 DS (IC95% da -0,33 a 0,77); qualità delle prove: molto bassa. Commento: l'intervento evolutivo comprensivo individuale potrebbe migliorare le abilità di linguaggio, ma le prove sono molto incerte.

Funzionamento Globale

Per la valutazione di questo esito è stato possibile includere due studi RCT (143 partecipanti): Solomon *et al.*, 2014; Pajareya & Nopmaneejumrulers, 2011. L'esito è stato valutato con *Functional Emotional Assessment scale*. È stato considerato un *follow up*: intervallo dai tre ai 12 mesi.

I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,55 DS (IC95% da -0,21 a 0,88); qualità delle prove: bassa. Commento: l'intervento evolutivo comprensivo individuale potrebbe migliorare il Funzionamento globale ma le prove sono incerte.

Intenzionalità comunicativa

Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (46 partecipanti): Carter *et al.*, 2011. L'esito è stato valutato con *Parent-Child Free Play Procedure-frequency of intentional communication*. È stato considerato un *follow up* di nove mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,09 DS (IC95% da -0,67 a 0,49); qualità delle prove: molto bassa. Commento: l'intervento evolutivo comprensivo individuale potrebbe non migliorare l'intenzionalità comunicativa ma le prove sono molto incerte.

Stress dei genitori

Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (125 partecipanti): Solomon *et al.*, 2014. L'esito è stato valutato con *Parent Stress Index*. È stato considerato un *follow up* di 12 mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,30 DS (IC95% da -0,65 a 0,05); qualità delle prove: bassa. Commento: l'intervento evolutivo comprensivo individuale potrebbe migliorare lo stress dei genitori ma le prove sono incerte.

Abilità cognitive

Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (49 partecipanti): Carter *et al.*, 2011. L'esito è stato valutato con *Mullen Early Learning Composite*. È stato considerato un *follow up* di nove mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD di -0,07 DS (IC95% da -0,63 a 0,49); qualità delle prove: molto bassa. Commento: l'intervento evolutivo comprensivo individuale potrebbe non migliorare le abilità cognitive, ma le prove sono molto incerte.

Attenzione condivisa

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi due studi RCT (100 partecipanti): Carter *et al.*, 2011; Casenhiser *et al.*, 2013. L'esito è stato valutato con diverse scale: *Early Social Communication Scales-initiating joint attention*; *modified Child Behavior Rating Scale-initiation of joint attention*. È stato considerato un *follow up*: intervallo dai nove ai 12 mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,69 DS (IC95% da -0,34 a 1,72); qualità delle prove: molto bassa. Commento: l'intervento evolutivo comprensivo individuale potrebbe migliorare l'attenzione condivisa, ma le prove sono molto incerte.

Abilità di linguaggio espressivo

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi due studi RCT (138 partecipanti): Solomon *et al.*, 2014; Carter *et al.*, 2011. L'esito è stato valutato con diverse scale: *Mullen Scales of Early Learning-expressive*; *MacArthur Communicative Development Inventory-word gesture and word sentences produced*. È stato considerato un *follow up*: intervallo dai nove ai 12 mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0 DS (IC95% da -0,32 a 0,32); qualità delle prove: molto bassa. Commento: l'intervento evolutivo comprensivo individuale potrebbe avere un effetto nullo sulle abilità di linguaggio espressivo, ma le prove sono molto incerte.

Abilità di linguaggio recettivo

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi due studi RCT (164 partecipanti): Solomon *et al.*, 2014; Carter *et al.*, 2011. L'esito è stato valutato con diverse scale: *Mullen Scales of Early Learning-receptive*, *MacArthur Communicative Development Inventory-understood*. È stato considerato un *follow up*: intervallo dai nove ai 12 mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0 DS (IC95% da -0,35 a 0,34); qualità delle prove: molto bassa. Commento: l'intervento evolutivo comprensivo individuale potrebbe avere un effetto nullo sulle abilità di linguaggio recettivo, ma le prove sono molto incerte.

Abilità motorie

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi due studi RCT (143 partecipanti): Carter *et al.*, 2011; Solomon *et al.*, 2014. L'esito è stato valutato con diverse scale: *VABS II- motor*, *Mullen Scales of Early Learning-fine motor*. È stato considerato un *follow up*: intervallo dai nove ai 12 mesi. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,19 DS (IC95% da -0,13 a 0,5); qualità delle prove: molto bassa. Commento: l'intervento evolutivo comprensivo individuale potrebbe migliorare le abilità motorie, ma le prove sono molto incerte.

Ritenzione in trattamento

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi cinque studi RCT (299 partecipanti): Casenhisen *et al.*, 2013; Lal & Chhabria, 2013; Pageiraya *et al.*, 2011; Carter *et al.*, 2011; Solomon *et al.*, 2014. L'esito è stato valutato con il numero di partecipanti rimasti in trattamento. I risultati dell'analisi indicano un valore di RR pari a 1 (IC95% da 0,95 a 1,06); qualità delle prove: molto bassa. Commento: l'intervento evolutivo comprensivo individuale potrebbe avere un effetto nullo sulla ritenzione in trattamento, ma le prove sono molto incerte.

L'analisi di sottogruppo, possibile solo per gli intervalli di età cronologica, non mostra effetti di sottogruppo, ad eccezione di quello a favore del trattamento relativo all'intervallo di età tra i due e i sei e riferiti all'esito attenzione condivisa; tuttavia, i dati provengono da studi singoli. Quindi, non è possibile ricavare nessun chiaro suggerimento di benefici o effetti indesiderabili nei sottogruppi. Si rimanda ai **Materiali Supplementari** i per il dettaglio delle analisi condotte sui sottogruppi e per le considerazioni aggiuntive sugli RCT inclusi.

Sintesi narrativa studi non-randomizzati non inseriti nella sintesi quantitativa

Dalla stessa ricerca sistematica della letteratura, il gruppo di revisione sistematica ha reperito anche due studi di efficacia non-randomizzati controllati (93 partecipanti) le cui caratteristiche e risultati sono descritti qui di seguito.

- **McConachie *et al.*, 2005:** 51 partecipanti, valutava gli effetti della partecipazione dei genitori a un corso "*More Than Words*" per genitori e bambini con sospetto di ASD diagnosticati secondo i criteri delle scale ADI-R e ADOS (29 confermati con autismo e 22 con autismo non-core). Due gruppi: corso per genitori "*More Than Words*" dopo reclutamento (intervento) e corso che iniziava solo dopo aver individuato le difficoltà dei

figli (controllo). Età media tre anni (range: da due a quattro), 82,3% circa erano maschi. Il corso durava tre mesi con sessioni di 20 ore a settimane e tre visite a domicilio. Gli esiti di interesse erano valutati sia sui genitori che sui bambini a sette mesi dall'inizio del corso (circa quattro mesi dopo la fine). Per la valutazione degli esiti sui bambini erano utilizzate le seguenti scale: *MacArthur Communicative Development Inventory* per il linguaggio espressivo, ADOS social e communication tools per le abilità di comunicazione sociale e *Behavior Screening Questionnaire* per i problemi comportamentali. Per la valutazione degli esiti dei genitori sono state utilizzate le seguenti scale: *Joy and Fun Assessment* una scala costruita ad hoc per le strategie positive insegnate nel corso messe in atto dai genitori, il *Questionnaire on Resources and Stress* (QRS-F) per valutare lo stress dei genitori e il *Parent Feelings Questionnaire* per le sensazioni dei genitori rispetto i propri figli.

Risultati: rispetto al *baseline*, considerando il punteggio ottenuto, il livello di comportamento adattivo del bambino, il raggruppamento diagnostico e l'intervallo tra le valutazioni, a sette mesi, è stata riscontrata una differenza significativa tra i gruppi per la dimensione del vocabolario (*MacArthur Communicative Development Inventory*): il gruppo di controllo dei bambini con autismo riportava meno parole del gruppo di intervento ($p=0,019$). Nel sottogruppo di bambini con autismo non-*core* il gruppo di controllo riportava una produzione di parole inferiore rispetto al gruppo di intervento ($p<0,001$). Nessuna differenza significativa tra i gruppi e tra le due misurazioni pre e post-intervento per tutti gli altri esiti considerati.

- **Wang et al., 2019:** 42 partecipanti, valutava l'efficacia di un programma di RDI modificato e adottato all'ospedale di Qiqihar in Cina in bambini con autismo diagnosticati secondo i criteri del DSM-5. Due gruppi: in entrambi i gruppi erano utilizzati trattamenti generali di addestramento linguistico, di integrazione sensoriale e formazione di gruppo e, nel gruppo di intervento, veniva aggiunto il programma RDI modificato. Età media 5,9 anni (range dai due ai dieci anni), non era riportato il sesso dei bambini. Il programma RDI consisteva di due sessioni per 40 minuti l'una per 16 settimane con la partecipazione attiva dei genitori, i quali erano stati precedentemente sottoposti a un corso di formazione. Gli altri trattamenti in comune tra i due gruppi andavano da un minimo di 15-20 minuti ad un massimo di due ore a sessione e tutti per due sessioni settimanali. Gli esiti di interesse erano valutati dopo tre e sei mesi di intervento utilizzando la scala *Autism Treatment Evaluation Checklist* che valutava quattro fattori: linguaggio, relazione, sensorialità e comportamento.

Risultati: a tre mesi il gruppo di trattamento mostrava miglioramenti significativi sia nei punteggi totali che nel linguaggio e nella relazione alla scala *Autism Treatment Evaluation Checklist*, ma non per gli aspetti sensoriale e comportamentale. A sei mesi il gruppo di trattamento mostrava miglioramenti significativi sia nei punteggi totali che nei singoli fattori (linguaggio, relazione, sensorialità e comportamento) della scala *Autism Treatment Evaluation Checklist*.

Studi su moderatori e predittori di effetto

Uno studio cross-sectional (Prapaththanakunwong *et al.*, 2018) esaminava l'associazione tra varie caratteristiche dei genitori, figli, provider e servizi ed il coinvolgimento dei genitori nel trattamento DIR/Floortime. La durata media del trattamento è stata di 30,62 (4,31) mesi. Lo studio utilizzava una survey che includeva 42 *caregiver* (la maggior parte genitori) ed i rispettivi 42 bambini, età media di 6,07 anni. I bambini dei genitori/*caregiver* che trascorrevano più di 1 ora al giorno praticando abilità di vita quotidiana mostravano un CGI-I superiore rispetto a quelli dei genitori che dedicavano meno di un'ora e mostravano un punteggio *Functional Emotional Developmental Level* più alto quando i genitori/*caregiver* avevano una migliore qualità di coinvolgimento.

L'ERT ha infine condotto una ricerca della letteratura per l'identificazione di studi relativi ai valori e preferenze, accettabilità e fattibilità dell'intervento proposto; impatto sull'equità. I risultati sono stati sintetizzati e riportati nell'EtD disponibile nei **Materiali Supplementari**. Per la valutazione delle risorse economiche si rimanda alla descrizione dettagliata del *report* economico, disponibile nei **Materiali Supplementari**.

Raccomandazione

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** gli interventi evolutivi comprensivi individuale in bambini e adolescenti con ASD (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove). **Nota:** Il *Panel* riconosce che le prove esaminate sono relative alla popolazione di bambini con età compresa tra i due e i sei anni.

Giustificazione

Il *Panel* ha ritenuto che gli effetti desiderabili siano superiori agli effetti indesiderabili.

Il *Panel* riconosce che la qualità delle prove è molto bassa e che ci sia ridotta evidenza ed accordo sulla tipologia di interventi e sulle modalità con cui condurre gli studi per valutare il loro effetto.

Considerazioni sui sottogruppi

Non sono stati osservati effetti di sottogruppo. Il *Panel* osserva che le prove esaminate sono relative alla popolazione di bambini con età compresa tra i due e i sei anni.

Considerazione per l'implementazione

Il *Panel* sottolinea che la tipologia, la modalità e la relativa intensità dell'intervento devono essere personalizzati e calibrati sulle caratteristiche cliniche e sul profilo di funzionamento tenendo conto dell'età e dei diversi contesti di implementazione. Inoltre, l'intervento deve essere monitorato e rimodulato nel tempo sulla base delle traiettorie evolutive e degli esiti.

Gli interventi Evolutivi comprensivi individuali dovrebbero essere implementati all'interno di un progetto condiviso tra sistema sanitario, scuola e famiglia.

Inoltre, il *Panel* ritiene che l'intervento dovrebbe essere effettuato e coordinato da professionisti sanitari adeguatamente formati e che gli obiettivi e le strategie terapeutiche abilitative/riabilitative dovrebbero essere condivise con la famiglia e con il personale scolastico con l'obiettivo di dare continuità all'intervento.

Il *Panel* sottolinea che la responsabilità della presa in carico terapeutica deve restare in ambito sanitario ed essere coordinata da personale adeguatamente formato e pertanto auspica un investimento di risorse per il personale, la formazione continua, l'implementazione dell'intervento e per la promozione di collegamenti strutturali e operativi tra i servizi sanitari e i contesti educativi e familiari, tenuto conto anche delle normative vigenti.

Monitoraggio e valutazione

Il *Panel* sottolinea l'importanza di effettuare una periodica valutazione della risposta al trattamento che includa l'aggiornamento della valutazione funzionale, della modificabilità del comportamento e della sintomatologia. Tale monitoraggio può essere effettuato attraverso una periodica rivalutazione del funzionamento.

Il *Panel* sottolinea l'importanza di monitorare anche eventuali difficoltà associate all'implementazione del trattamento, in primo luogo quelle relative all'uso delle risorse

disponibili e alla formazione degli operatori e degli insegnanti. Il *Panel* sottolinea l'importanza di monitorare l'adesione alla raccomandazione.

Priorità della ricerca

Il *Panel* auspica la produzione di studi, anche nel contesto di Network italiani, condotti in modo rigoroso e con un numero adeguato di partecipanti. Inoltre, il *Panel* auspica l'istituzione e la partecipazione a Network internazionali.

Interventi cognitivo-comportamentali

L'elevata percentuale di comorbidità psichiatrica tra le persone con ASD ha spinto molti a considerare come adattare e fornire terapie psicologiche per bambini, adolescenti e adulti con ASD. Diverse revisioni e metanalisi che coinvolgono studi che hanno reclutato campioni di bambini e adolescenti hanno esaminato l'efficacia della terapia CBT per i disturbi d'ansia e per il disturbo ossessivo compulsivo (Elliott & Fitzsimons, 2014). La formazione di abilità sociali (Perihan, *et al.*, 2020; Weston *et al.*, 2016) è un effetto secondario della CBT stessa. Mentre tutti gli studi sopra menzionati hanno concluso che la CBT e gli interventi associati per l'ansia tra i bambini con ASD sembrano essere promettenti, vi sono poche evidenze sull'uso della CBT come intervento a lungo termine. Diversi protocolli di terapia CBT sono stati testati per valutare se una terapia *standard* possa essere preferibile rispetto ad un protocollo disegnato specificatamente per rispondere alle problematiche tipiche che normalmente il bambino/adolescente con ASD incontra (Wood *et al.*, 2020). La terapia CBT può essere di gruppo, dunque maggiormente incentrata sulle abilità sociali, oppure per lo più individuale, dove si affrontano maggiormente i problemi internalizzanti del bambino/adolescente con ASD.

In questa LG è stata indagata la CBT come terapia individuale. La CBT di gruppo volta a migliorare le abilità sociali è già stata oggetto di un altro quesito di questa LG.

Sintesi delle prove

Il processo di selezione per l'identificazione degli studi, aggiornato a marzo 2023, è riportato nei **Materiali Supplementari**. Al termine del processo di selezione, 15 studi clinici randomizzati (Conaughton *et al.*, 2017; Fujii *et al.*, 2013; McNally *et al.*, 2013; Murphy *et al.*, 2017; Storch *et al.*, 2015; Storch *et al.*, 2013; Wood *et al.*, 2020; Wood *et al.*, 2015; Wood *et al.*, 2009; White *et al.*, 2013; Weiss *et al.*, 2018, Kilburn *et al.*, 2023 Ileri *et al.*, 2019, Storch *et al.*, 2020, Vause *et al.*, 2020) hanno soddisfatto i criteri di inclusione.

I 15 studi identificati hanno randomizzato 611 partecipanti ad un intervento di CBT, ad un intervento *standard* o a *waitlist*. La maggior parte degli studi è stata condotta negli USA (11 su 15), uno studio in Australia, uno studio in Canada, uno studio in UK ed uno in Danimarca. La maggior parte degli studi ha ricevuto fondi da Istituti nazionali di ricerca. Tutti gli studi sono stati effettuati su pazienti ambulatoriali ed avevano una durata tra le 12 e le 16 settimane. Otto studi hanno comparato la CBT ad una lista d'attesa, mentre sette studi hanno comparato la CBT con uno *standard of care* o *counselling*. Uno studio solamente aveva tre bracci, tra i quali un braccio in cui si comparava una CBT "*standard*" (*coping cat*) ad una CBT maggiormente disegnata per ASD. L'intervento era per lo più settimanale con circa 16 sessione. Nella maggior parte di studi i genitori erano coinvolti, e quando la terapia era di 90 minuti, comprendeva 60 minuti di terapia individuale e 30 minuti riservato al colloquio insieme ai genitori. Alcuni studi prevedevano accanto alla terapia individuale delle sessioni di terapia di gruppo. Gli esami diagnostici erano piuttosto rigorosi, normalmente effettuati da clinici esperti con l'ausilio di scale quali ADOS, ADI-R e DSM-5. L'età media andava dai nove anni ai 17 [In Ileri e collaboratori (Ileri *et al.*, 2019) anche due partecipanti tra i 20-24 anni], mentre il sesso più rappresentato tra i partecipanti era quello maschile.

Per ogni esito selezionato dai membri del *Panel*, il gruppo ERT ha valutato la qualità delle prove ed effettuato l'analisi statistica (metanalisi) dei risultati dei diversi studi allo scopo di avere una stima degli effetti dell'uso degli interventi.

Non sono stati identificati studi che riportavano esiti definiti nel PICO: stress emotivo, rabbia, cooperazione, assertività, responsabilità e autocontrollo dell'adolescente, autostima. I dettagli delle analisi e della valutazione della qualità delle prove condotta dal gruppo ERT sono riportati nei **Materiali Supplementari**.

Di seguito viene fornita una descrizione sintetica e commentata dei risultati delle analisi. Nell'elaborazione dei commenti il gruppo di revisione sistematica ha tenuto conto della direzione dell'effetto e della qualità delle prove.

- Relativamente alla terminologia utilizzata per indicare la **direzione dell'effetto**, il gruppo ERT ha indicato il termine "migliorare" quando la differenza media standardizzata (SMD) dei test utilizzati per misurare l'esito indicava un effetto a favore dell'intervento e "non migliorare" quando la differenza media standardizzata (SMD) dei test utilizzati per misurare l'esito indicava un effetto a sfavore dell'intervento.
- Relativamente all'interpretazione della **qualità delle prove**, il gruppo ERT ha indicato il termine "alta" per indicare che ulteriori ricerche difficilmente potrebbero cambiare i risultati sulla stima dell'effetto, il termine "moderata" per indicare che ulteriori ricerche potrebbero modificare i risultati sulla stima dell'effetto, il termine "bassa" per indicare che ulteriori ricerche sono necessarie e potrebbero modificare sostanzialmente i risultati sulla stima dell'effetto, "molto bassa" per indicare che la stima dell'effetto è molto incerta. Il giudizio sulla qualità delle prove esprime quindi la fiducia che è possibile riporre nell'effetto a favore o a sfavore dell'intervento su un determinato esito.

La dimensione dell'effetto dell'intervento sugli esiti considerati (effetto piccolo, moderato, sostanziale o grande) è espressa nella misura SMD e sintetizzata nella **Tabella riassuntiva interventi terapeutici abilitativi – riabilitativi (tabella 13)**.

Ansia

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi 12 studi RCT (466 partecipanti): Conaughton *et al.*, 2017; McNally *et al.*, 2013; Murphy *et al.*, 2017; Storch *et al.*, 2015; Storch *et al.*, 2013; Wood *et al.*, 2020; Wood *et al.*, 2015; Wood *et al.*, 2009; White *et al.*, 2013, Kilburn *et al.*, 2023, Ileri *et al.*, 2019; Storch *et al.*, 2020. L'esito è stato valutato con: *Social Attention and Communication Surveillance-C*; *Pediatric Anxiety Rating Scale*; *Child Multidimensional Anxiety Scale for Children*; *Generalised Anxiety subscale of the Clinician Severity Rating*; *Child and Adolescent Symptom Inventory-4 ASD Anxiety Scale (CASI-Anx)*; *ADIS Anxiety Disorder Interview Schedule for DSM-IV CSR*; *SCAS-C Spence Children's Anxiety Scale*. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,56 DS (IC95% da -0,85 a -0,27); qualità delle prove: bassa. Commento: La CBT potrebbe migliorare i livelli di ansia, ma le prove sono incerte.

Depressione

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi sette studi RCT (318 partecipanti): Conaughton *et al.*, 2017; Storch *et al.*, 2015; Wood *et al.*, 2020; Weiss *et al.*, 2018; Kilburn *et al.*,

2023; Storch, 2013; Ileri et al., 2019. L'esito è stato valutato con: *CBCL-sintomi internalizzanti*; *Behavior Assessment System for Children 2-sintomi internalizzanti*; *CATS Children's Automatic Thoughts Scale*. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,52 DS (IC95% da -0,76 a -0,29); qualità delle prove: bassa. Commento: La CBT potrebbe migliorare i sintomi depressivi, ma le prove sono incerte.

Gravità dei sintomi dello spettro autistico

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi sei studi RCT (241 partecipanti): Conaughton *et al.*, 2017; Storch *et al.*, 2015; Storch *et al.*, 2013; White *et al.*, 2013; Weiss *et al.*, 2018; Vause *et al.*, 2020. L'esito è stato valutato con: *Children's Global Assessment Scale*; *CGI-I*; *CGI-S*; *RBS-SCR Repetitive Behavior Scale-Revised*. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,85 DS (IC95% da -1,32 a -0,38); qualità delle prove: molto bassa. Commento: La CBT potrebbe migliorare la gravità dei sintomi dello spettro autistico ma le prove sono molto incerte.

Abilità nella vita quotidiana e socializzazione

Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (12 partecipanti): Fujii *et al.*, 2013. L'esito è stato valutato con "Positive or appropriate interaction with peers" (number of 1 min intervals out of a total of 30 in which each coded behaviour occurred). I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -1,51 DS (IC95% da -2,88 a -0,15); qualità delle prove: molto bassa. Commento: La CBT potrebbe migliorare l'abilità nella vita quotidiana e socializzazione ma le prove sono molto incerte.

Abilità sociali

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi nove RCT (375 partecipanti): Storch *et al.*, 2015; Storch *et al.*, 2013; Murphy *et al.*, 2017; White *et al.*, 2013; Weiss *et al.*, 2018; Wood *et al.*, 2020; Wood *et al.*, 2013; Ileri et al., 2019; Storch et al., 2020. L'esito è stato valutato con: *SRS*, *SRS-2* ed *ERSSQ Emotion Regulation and Social Skills Questionnaire*. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,72 DS (IC95% da -0,97 a -0,47); qualità delle prove: moderata. Commento: La CBT potrebbe migliorare le abilità sociali.

Ritenzione in trattamento

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi 15 RCT (611 partecipanti): Conaughton *et al.*, 2017; Fujii *et al.*, 2013; McNally *et al.*, 2013; Murphy *et al.*, 2017; Storch *et al.*, 2015; Storch *et al.*, 2013; Wood, 2020; Wood *et al.*, 2015; Wood *et al.*, 2009; White *et al.*, 2013; Weiss *et al.*, 2018; Ileri *et al.*, 2019; Kilburn *et al.*, 2023; Storch *et al.*, 2020; Vause *et al.*, 2020. L'esito è stato valutato con numero di pazienti che rimangono in trattamento per la durata dello studio. I risultati dell'analisi indicano un valore di RR pari a 0,97; (IC95% da 0,93 a 1,02); qualità delle prove: moderata. Commento: La CBT probabilmente può non migliorare la ritenzione in trattamento.

L'ERT ha infine condotto una ricerca della letteratura per l'identificazione di studi relativi ai valori e preferenze, accettabilità e fattibilità dell'intervento proposto, impatto sull'equità. I risultati sono stati sintetizzati e riportati nell'EtD disponibile nei **Materiali Supplementari**. Per

la valutazione delle risorse economiche si rimanda alla descrizione dettagliata del *report* economico, disponibile nei **Materiali Supplementari**.

Raccomandazione

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** Cognitive Behavioral Therapy (CBI) in bambini e adolescenti con ASD con disturbo d'ansia e senza compromissione cognitiva significativa (ad esempio, <2 deviazioni *standard* (DS) sotto della media o approssimativamente >2,3 percentili ai *test*). (raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa delle prove di efficacia). **Nota:** Il *Panel* riconosce che le prove esaminate sono relative principalmente alla popolazione di bambini e adolescenti con età compresa tra i nove anni ai 17 anni.

Giustificazione

Il *Panel* ha ritenuto che gli effetti desiderabili siano superiori agli indesiderabili.

Il *Panel* riconosce che, confrontato con altri interventi (ad esempio interventi psicosociali) discussi nell'ambito della presente LG, questo quesito è stato discusso valutando una quantità maggiore di dati sebbene la qualità delle prove sia bassa.

Considerazioni relative ai sottogruppi

Il *Panel* osserva che l'intervento è applicabile primariamente per il trattamento dell'ansia in bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico e con disturbo d'ansia. Il *Panel* riconosce che le prove esaminate sono relative principalmente alla popolazione di bambini e adolescenti con età compresa tra i nove anni ai 17 anni.

Considerazioni per l'implementazione

Il *Panel* suggerisce una attenta valutazione del profilo clinico dei bambini e adolescenti con ASD al fine di individuare segni e sintomi psicopatologici equivalenti ai sintomi dell'ansia.

Il *Panel* osserva che gli studi inclusi nella valutazione hanno coinvolto la popolazione di persone con quoziente intellettivo (IQ) >70.

Il *Panel* osserva che la popolazione *target* dell'intervento dovrebbe essere costituita primariamente da bambini e adolescenti con ASD senza compromissione cognitiva significativa (ad esempio, <2 deviazioni *standard* (DS) sotto della media o approssimativamente >2,3 percentili ai *test*) e disturbo d'ansia (raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa delle prove di efficacia). Inoltre, il *Panel* ritiene che l'intervento dovrebbe essere effettuato da psicoterapeuti adeguatamente formati in *Cognitive Behavioral Therapy*, in accordo alla normativa vigente.

Monitoraggio e valutazione

Il *Panel* sottolinea l'importanza di effettuare una periodica valutazione della risposta all'intervento che includa l'aggiornamento della valutazione funzionale, della modificabilità del comportamento e della sintomatologia.

Il *Panel* sottolinea l'importanza di monitorare l'adesione alla raccomandazione.

Priorità della ricerca

Il *Panel* auspica una maggiore disponibilità di studi randomizzati con studi di *follow up* in ambito italiano. Inoltre, il *Panel* considera prioritario rendere disponibili dati sui costi nel contesto italiano. Il *Panel* auspica che gli studi siano realizzati nell'ambito di una cornice coordinata che permetta la confrontabilità e la massimizzazione dei risultati.

Interventi per i genitori

È riconosciuto, come i genitori di bambini con ASD sperimentino maggiori livelli di stress e minore qualità della vita. Ciò dipende dalle difficoltà sociocomunicative del bambino/adolescente e dalla presenza di altre caratteristiche associate al disturbo dello spettro autistico, come l'alterata sensorialità, l'elevata rigidità cognitiva e le problematiche del linguaggio. La gestione delle problematiche del comportamento potenzialmente associate al disturbo dello spettro autistico può essere faticosa così come la partecipazione e il coinvolgimento della famiglia nella presa in carico del minore (Picardi *et al.*, 2018).

Gli interventi diretti ai genitori/*caregiver* possono essere fondamentali per poter sostenere la relazione del genitore/*caregiver* con il bambino/adolescente e possono migliorare la qualità della vita e il benessere percepito dell'intera famiglia.

Numerose evidenze scientifiche sostengono l'importanza di attuare tali percorsi già a partire dai primi anni di vita in quanto perseguono molteplici obiettivi, tra cui aumentare la conoscenza e la consapevolezza della famiglia circa le difficoltà del bambino, incrementare le abilità genitoriali nella gestione della vita quotidiana, ridurre il livello di stress a carico della famiglia, promuovere le capacità e le risorse della famiglia nella risoluzione dei problemi oltre che fornire strategie di intervento che possono essere applicate a casa e in comunità.

Per esplorare l'efficacia degli interventi diretti ai genitori, i membri del *Panel* hanno elaborato un quesito clinico specifico e hanno indicato all'ERT una serie di interventi di riferimento. Successivamente i membri esperti hanno collaborato con l'ERT e hanno classificato gli studi inclusi in tre diverse categorie:

- interventi informativi e psicoeducativi: diretti ad aumentare le conoscenze sulle caratteristiche delle persone con ASD, sulle terapie disponibili basate su prove di efficacia e sulle modalità di accesso ai servizi disponibili e sull'importanza di programmare appropriatamente il percorso educativo/terapeutico del bambino e gestire la fase della transizione
- interventi di supporto e di sostegno: diretti a ridurre lo stress, migliorare il benessere e gestire la relazione col bambino
- interventi di *training*: insegnare specifiche tecniche per sostenere la relazione genitore-figlio, ridurre i comportamenti indesiderati e aumentare i comportamenti desiderati

Il *Panel* riconosce che gli interventi per i genitori devono essere implementati tenendo conto della compliance della famiglia.

Interventi informativi e psicoeducativi

Sintesi delle prove

Il processo di selezione per l'identificazione degli studi (aggiornato a marzo 2023) è riportato nei **Materiali Supplementari**. Al termine del processo di selezione, sono stati inclusi quattro studi clinici randomizzati (Kuravackel *et al.*, 2018; Magaña *et al.*, 2020; Tonge *et al.*, 2006; Zeng *et al.*, 2022). I 4 studi identificati (321 partecipanti) hanno confrontato gli interventi informativi e di psicoeducazione per familiari/*caregiver* con TAU o nessun intervento.

Gli interventi informativi e di psicoeducazione erano volti ad aumentare le conoscenze sulle caratteristiche dei soggetti con ASD, sulle terapie disponibili basate su prove di efficacia e sulle modalità di accesso ai servizi disponibili per migliorare la gestione del problema e la programmazione del percorso educativo/terapeutico del bambino. Gli interventi valutati sono stati “*COMPASS for Help*” (Kuravackel *et al.*, 2018), un intervento realizzato al domicilio adattato alle famiglie latino-americane (Magaña *et al.*, 2020; Zeng *et al.*, 2022), l'intervento “*Parent Education and Counselling-PEC*” (Tonge *et al.*, 2006) che prevedeva materiale educativo/informativo su autismo e servizi disponibili e gruppi di discussione. Tre studi inclusi sono stati condotti in USA, uno in Australia (Tonge *et al.*, 2006).

L'età media dei partecipanti era di 5,5 anni (range: dai quattro agli otto anni). In uno studio, gli interventi informativi erano rivolti alle madri per il 100% del campione e nei restanti studi il dato non veniva riportato. La durata media degli interventi era di 36 settimane (range: 16-72) e la media relativa al numero di sessioni di effettuate era di 10,6 (range:8-20). Nessuno studio riportava un valore del IQ o le capacità linguistiche minime come criterio di inclusione e nessuno studio riportava tali dati nella descrizione del campione in esame al *baseline*. La diagnosi era posta utilizzando il DSM-IV in uno studio, il DSM-IV/5 e l'ADOS-2 in un altro studio e CARS-2 nell'altro. Nei restanti studi il dato non veniva riportato.

Gli esiti per i quali non è stato possibile estrarre il dato sono stati i seguenti: qualità della vita, abilità adattive, intenzionalità comunicativa, funzionamento globale, sintomi *core* ASD (pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi), abilità di linguaggio, abilità di linguaggio ricettivo, abilità di linguaggio espressivo, attenzione condivisa, dis-regolazione emotiva (Irritabilità) ed imitazione. Per tutti gli altri esiti votati dal *Panel* è stato possibile estrarre i dati poiché presenti tra gli studi inclusi.

Dove possibile, per ogni esito selezionato dai membri del *Panel*, il gruppo ERT ha valutato la qualità delle prove ed effettuato l'analisi statistica (metanalisi) dei risultati dei diversi studi allo scopo di avere una stima combinata degli effetti dell'uso degli interventi presi in esame. I dettagli delle analisi e della valutazione della qualità delle prove condotta dal gruppo ERT sono riportati nei **Materiali Supplementari**.

Di seguito viene fornita una descrizione sintetica e commentata dei risultati delle analisi. Nell'elaborazione dei commenti il gruppo di revisione sistematica ha tenuto conto della direzione dell'effetto e della qualità delle prove.

- Relativamente alla terminologia utilizzata per indicare la **direzione dell'effetto**, il gruppo ERT ha indicato il termine “migliorare” quando la differenza media

standardizzata (SMD) dei test utilizzati per misurare l'esito indicava un effetto a favore dell'intervento e "non migliorare" quando la differenza media standardizzata (SMD) dei test utilizzati per misurare l'esito indicava un effetto a sfavore dell'intervento.

- Relativamente all'interpretazione della **qualità delle prove**, il gruppo ERT ha indicato il termine "alta" per indicare che ulteriori ricerche difficilmente potrebbero cambiare i risultati sulla stima dell'effetto, il termine "moderata" per indicare che ulteriori ricerche potrebbero modificare i risultati sulla stima dell'effetto, il termine "bassa" per indicare che ulteriori ricerche sono necessarie e potrebbero modificare sostanzialmente i risultati sulla stima dell'effetto, "molto bassa" per indicare che la stima dell'effetto è molto incerta. Il giudizio sulla qualità delle prove esprime quindi la fiducia che è possibile riporre nell'effetto a favore o a sfavore dell'intervento su un determinato esito.

La dimensione dell'effetto dell'intervento sugli esiti considerati (effetto piccolo, moderato, sostanziale o grande) è espressa nella misura SMD e sintetizzata nella **Tabella riassuntiva interventi terapeutici abilitativi – riabilitativi (tabella 13)**.

Stress dei genitori

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi 2 studi RCT (101 partecipanti): Kuravackel, *et al.*, 2018; Tonge *et al.*, 2006. L'esito è stato valutato con valutato con *Parent Stress Index*. È stato considerato un *follow up* medio di 46 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,39 DS (IC95% da -0,01 a 0,79); qualità delle prove bassa. Commento: gli interventi informativi e di psicoeducazione rivolti ai genitori/*caregiver* potrebbero migliorare lo stress dei genitori ma le prove sono incerte

Sintomi comunicazione e interazione sociale

Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (96 partecipanti): Magaña *et al.*, 2020. L'esito è stato valutato con SCQ. È stato considerato un *follow up* medio di 16 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,35 DS (IC95% da -0,06 a 0,75); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi informativi e di psicoeducazione rivolti ai genitori/*caregiver* potrebbero migliorare i sintomi *core* (comunicazione interazione sociale) ma le prove sono molto incerte.

Per la valutazione di questo esito considerando un *follow up* di 8 mesi, è stato incluso uno studio RCT (93 partecipanti): Zeng *et al.*, 2022. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,99 DS (IC95% da -1,43 a -0,56); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi informativi e di psicoeducazione rivolti ai genitori/*caregiver* potrebbero migliorare i sintomi *core* (comunicazione interazione sociale) ma le prove sono molto incerte.

Comportamento problema

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi due studi RCT (127 partecipanti): Kuravackel *et al.*, 2018; Magaña *et al.*, 2020. L'esito è stato valutato con valutato con: *Scales of Independent Behavior Revised*, *Eyberg Child Behavior Inventory*. È stato considerato un *follow up* medio di 44 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,35 DS (IC95% da 0,07 a 0,63); qualità delle prove: bassa. Commento: gli interventi informativi e di psicoeducazione rivolti ai genitori/*caregiver* potrebbero migliorare il comportamento problema ma le prove sono incerte

Per la valutazione di questo esito, considerando un *follow up* di otto mesi, è stato incluso uno studio RCT (93 partecipanti): Zeng *et al.*, 2022. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 1,27 DS (IC95% da 0,82 a 1,72); qualità delle prove: bassa. Commento: gli interventi informativi e di psicoeducazione rivolti ai genitori/*caregiver* potrebbero migliorare i comportamenti problema ma le prove sono incerte.

Ritenzione in trattamento

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi 4 studi RCT (321 partecipanti): (Kuravackel *et al.*, 2018; Tonge *et al.*, 2006; Magaña *et al.*, 2020; Zeng *et al.*, 2022). L'esito è stato valutato con valutato con numero di pazienti che rimangono in trattamento per la durata dello studio. È stato considerato un *follow up* medio di 44 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di RR pari a 0,91 (IC95% da 0,85 a 0,98); qualità delle prove: Moderata. Commento: gli interventi informativi rivolti ai genitori/*caregiver* potrebbero non migliorare la ritenzione in trattamento.

Non è stato possibile effettuare analisi di sottogruppo per genere (tutti gli studi includono sia maschi che femmine e non riportano dati separati per genere), per IQ e capacità linguistiche.

L'ERT ha infine condotto una ricerca della letteratura per l'identificazione di studi relativi ai valori e preferenze, accettabilità e fattibilità dell'intervento proposto, impatto sull'equità. I risultati sono stati sintetizzati e riportati nell'EtD disponibile nei **Materiali Supplementari**. Per la valutazione delle risorse economiche si rimanda alla descrizione dettagliata del report economico, disponibile nei **Materiali Supplementari**.

Indicazioni di buona pratica clinica

I clinici e l'equipe curante dovrebbero fornire informazioni adeguate sull'ASD ai genitori e ai *caregiver* e ad altre persone coinvolte nella cura di bambini e adolescenti con ASD.

Il *Panel* concorda che la pratica di informare i genitori/*caregiver* consiste nel fornire le informazioni scientifiche aggiornate sul disturbo dello spettro dell'autismo, sui bisogni specifici e sulle peculiarità del funzionamento del bambino/adolescente con disturbo dello spettro autistico, sui diritti della persona, sulla rete dei servizi disponibili sul territorio e sulla necessità di costruire precocemente un progetto di vita personalizzato.

Lo Statement è stato formulato seguendo il processo formale e strutturato proposto dal GRADE Working Group (Dewidar *et al.*, 2022), che ha previsto la risposta affermativa per ciascuna delle seguenti domande:

1. Il messaggio è necessario per la pratica clinica?
2. La sua attuazione porterebbe un grande beneficio netto, considerando tutti gli esiti rilevanti e le possibili implicazioni?
3. La raccolta e sintesi delle evidenze rappresenterebbe un dispendio del tempo e delle risorse del *Panel*?
4. Esiste un razionale chiaro, esplicito e ben documentato che colleghi le prove indirette?
5. L'indicazione o statement è chiara e attuabile?

Il *Panel* riconosce che fornire informazioni adeguate ai genitori/*caregiver* è una buona pratica clinica perché è una dichiarazione chiara, fattibile e la sua implementazione comporta chiari benefici perché solo sulla base di informazioni adeguate i genitori/*caregiver* possono prendere le giuste decisioni per i bambini e adolescenti con ASD. Non fornire informazioni o fornire informazioni inadeguate lascia ovviamente i genitori con troppe domande/incertezze e comporta il rischio che i genitori/*caregiver* basino le loro decisioni su informazioni che non vengono da una equipe formata. Le conclusioni sono così ovvie che cercare le evidenze per questo tipo di dichiarazione di buona pratica sarebbe uno spreco di tempo.

Raccomandazione

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** gli interventi individuali e di gruppo rivolti ai genitori/*caregiver* volti ad aumentare le conoscenze sulle caratteristiche delle persone con ASD, sulle terapie disponibili basate su prove di efficacia e sulle modalità di accesso ai servizi disponibili e sull'importanza di programmare adeguatamente il percorso educativo/terapeutico del bambino e gestire la fase della transizione. **Nota:** Il tipo di intervento può essere variabile e richiede un ulteriore lavoro di ricerca, ma il *Panel* ha valutato gli interventi descritti nei seguenti studi (Kuravackel *et al.*, 2018; Magaña *et al.*, 2020; Tonge, 2006; Zeng *et al.*, 2022) e ha formulato una raccomandazione condizionata a favore. Altri interventi non sono stati identificati o valutati dal *Panel* nella letteratura.

Giustificazione

Relativamente agli interventi informativi e di psico-educazione esaminati, il *Panel* ha osservato che gli effetti desiderabili sono piccoli, gli effetti indesiderabili sono irrilevanti e la qualità delle prove è molto bassa.

Considerazioni relative ai sottogruppi

Non sono disponibili studi sulla popolazione di genitori di adolescenti.

Considerazioni per l'implementazione

Il *Panel* ha esaminato un insieme di interventi (Kuravackel *et al.*, 2018; Magaña *et al.*, 2020; Tonge *et al.*, 2006; Zeng *et al.*, 2022) e ha formulato una raccomandazione condizionata a favore per gli interventi individualizzati o di gruppo diretti ai genitori/*caregiver* e volti ad aumentare le conoscenze sulle caratteristiche delle persone con ASD, sulle terapie disponibili basate su prove di efficacia e sulle modalità di accesso ai servizi disponibili e sull'importanza di programmare adeguatamente il percorso educativo/terapeutico del bambino e gestire la fase della transizione.

Il *Panel* sottolinea che gli interventi informativi e di psico-educazione devono sempre essere calibrati sulla base dell'età e del profilo di funzionamento del bambino/adolescente. La fase di transizione necessita di particolare attenzione inerente alle informazioni da fornire ai genitori e ai *caregiver*. Inoltre, l'intervento deve essere effettuato da personale sanitario adeguatamente formato e deve essere monitorato.

Monitoraggio e valutazione

Il *Panel* ritiene opportuno monitorare il livello di apprendimento e di soddisfazione dei genitori/*caregiver*. Il *Panel* sottolinea l'importanza di monitorare l'adesione alla raccomandazione.

Priorità della ricerca

Il *Panel* riconosce che è necessario investire in studi, anche nel contesto di Network italiani, volti ad individuare interventi fattibili ed appropriati al contesto italiano sui quali svolgere ricerche mirate a confrontarli. Inoltre, il *Panel* sottolinea la mancanza di dati sulla popolazione in età adolescenziale.

Interventi di supporto e di sostegno

Sintesi delle prove

Il processo di selezione per l'identificazione degli studi, aggiornato a marzo 2023, è riportato nei **Materiali Supplementari**. Al termine del processo di selezione, sono stati inclusi nove studi clinici randomizzati (607 partecipanti): (Onyshi *et al.*, 2023; Benn *et al.*, 2012, Feinberg *et al.*, 2014, Hajiabolhasani-Nargani *et al.*, 2016; Hemdi & Daley, 2017; Suzuki *et al.*, 2014, Qi *et al.*, 2023, Kuhlthau *et al.*, 2020, Schwartzman *et al.*, 2022) che confrontavano gli interventi di supporto e di sostegno per familiari/*caregiver* con TAU o nessun intervento. Gli interventi valutati negli studi inclusi di erano volti a ridurre lo stress e a gestire la relazione col bambino. Gli interventi effettuati negli studi comprendono: Mindfulness training (Benn *et al.*, 2012), CBT (Feinberg *et al.*, 2014; Onyishi *et al.*, 2023), intervento implementato tramite messaggi inviati al telefono cellulare che propone metodi per gestire lo stress basati sul “*transactional model of stress*” di Lazarus and Launier 1978 e il “*Double ABCX Model*” di McCubbin and Patterson 1983 (Hemdi & Daley, 2017), intervento implementato tramite messaggi inviati al telefono cellulare per ridurre l'ansia e gestire la relazione col bambino (Hajiabolhasani-Nargani *et al.*, 2016), intervento basato sul modello di McFarlane (Evidence-Based Practices Toolkit for Family Psycho-Education) (Suzuki *et al.*, 2014), PM+ (*Problem Management Plus*) nello studio di Qi e collaboratori (Qi *et al.*, 2023), The SMART-3RP intervention nello studio di Kuhlthau e collaboratori (Kuhlthau *et al.*, 2020) ed infine *AMOR Method* nello studio di Schwartzman e collaboratori (Schwartzman *et al.*, 2022).

Cinque studi sono stati condotti negli USA, uno studio in Giappone, uno in Cina, uno in Iran ed infine uno in Sud Africa. L'età media dei partecipanti era di 5,8 anni (range: dai tre agli otto anni). In tre studi gli interventi erano rivolti alle madri per il 100% del campione e nei restanti studio il dato non veniva riportato. La durata media degli studi era di 8,2 (range: dai cinque ai 12) con un numero medio di sessioni 17,2 (range: dai quattro ai 60). Un solo studio riportava come criterio di inclusione dei bambini con un IQ o un *Developmental Quotient* minimo di 0,70. Gli altri studi non riportavano il dato. Inoltre, nessuno studio riportava le capacità linguistiche minime come criterio di inclusione o il dato al *baseline*. La diagnosi era posta utilizzando il DSM-IV TR in uno studio e l'ADOS in un altro studio. Per i rimanenti studi il dato non veniva riportato.

Gli esiti per i quali non è stato possibile estrarre il dato sono stati i seguenti: abilità adattive, sintomi *core* (comunicazione sociale, interazione sociale), intenzionalità comunicativa, sintomi *core* ASD (pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi), abilità di linguaggio, attenzione condivisa, dis-regolazione emotiva (irritabilità), abilità di linguaggio ricettivo, abilità di linguaggio espressivo, imitazione e comportamento problema. Per tutti gli altri esiti votati dal *Panel* è stato possibile estrarre i dati poiché presenti ed estraibili tra gli studi inclusi.

Dove possibile, per ogni esito selezionato dai membri del *Panel*, il gruppo ERT ha valutato la qualità delle prove ed effettuato l'analisi statistica (metanalisi) dei risultati dei diversi studi allo scopo di avere una stima combinata degli effetti dell'uso degli interventi presi in esame. I dettagli delle analisi e della valutazione della qualità delle prove condotta dal gruppo ERT sono riportati nei **Materiali Supplementari**.

Di seguito viene fornita una descrizione sintetica e commentata dei risultati delle analisi. Nell'elaborazione dei commenti il gruppo di revisione sistematica ha tenuto conto della direzione dell'effetto e della qualità delle prove.

- Relativamente alla terminologia utilizzata per indicare la **direzione dell'effetto**, il gruppo ERT ha indicato il termine “migliorare” quando la differenza media standardizzata (SMD) dei test utilizzati per misurare l'esito indicava un effetto a favore dell'intervento e “non migliorare” quando la differenza media standardizzata (SMD) dei test utilizzati per misurare l'esito indicava un effetto a sfavore dell'intervento.
- Relativamente all'interpretazione della **qualità delle prove**, il gruppo ERT ha indicato il termine “alta” per indicare che ulteriori ricerche difficilmente potrebbero cambiare i risultati sulla stima dell'effetto, il termine “moderata” per indicare che ulteriori ricerche potrebbero modificare i risultati sulla stima dell'effetto, il termine “bassa” per indicare che ulteriori ricerche sono necessarie e potrebbero modificare sostanzialmente i risultati sulla stima dell'effetto, “molto bassa” per indicare che la stima dell'effetto è molto incerta. Il giudizio sulla qualità delle prove esprime quindi la fiducia che è possibile riporre nell'effetto a favore o a sfavore dell'intervento su un determinato esito.

La dimensione dell'effetto dell'intervento sugli esiti considerati (effetto piccolo, moderato, sostanziale o grande) è espressa nella misura SMD e sintetizzata nella **Tabella riassuntiva interventi terapeutici abilitativi – riabilitativi (tabella 13)**.

Stress dei genitori

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi 9 studi RCT (605 partecipanti): Benn *et al.*, 2012; Feinberg *et al.*, 2014; Hajiabolhasani-Nargani *et al.*, 2016; Hemdi & Daley, 2017; Suzuki *et al.*, 2014, Qi *et al.*, 2023, Kuhlthau *et al.*, 2020. Onyishi *et al.*, 2023; Schwartzman *et al.*, 2022. È stato considerato un *follow up* medio di 8,25 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 1,15 DS (IC95% da 0,53 a 1,78); qualità delle prove bassa. Commento: gli interventi di supporto e sostegno con i genitori/*caregiver* possono migliorare lo stress dei genitori, ma le prove sono incerte.

Qualità della vita

Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (72 partecipanti): Suzuki *et al.*, 2014.

Esito valutato con *36-item Short Form Health Survey-social functioning*. È stato considerato un *follow up* medio di otto settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,42 DS (IC95% da -0,04 a 0,89); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi di supporto e di sostegno con i genitori/*caregiver* potrebbero migliorare la qualità della vita misurata con *36-item Short Form social functioning*, ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con *36-item Short Form Health Survey-general health*. È stato considerato un *follow up* medio di otto settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,1 DS (IC95% da -0,36 a 0,56); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi di supporto e di sostegno con i genitori/*caregiver* potrebbero migliorare la qualità della vita misurata con *36-item Short Form Health Survey-general health*, ma le prove sono molto incerte.

Esito è stato valutato con 36-item Short Form Health Survey-vitality. È stato considerato un *follow up* medio di otto settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,17 DS (IC95% da -0,3 a 0,63); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi di supporto e di sostegno con i genitori/*caregiver* potrebbero migliorare la qualità della vita - misurata con 36-item Short Form Health Survey-vitality, ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con 36-item Short Form Health Survey-RE (limitazione dovuta a problemi emotivi). È stato considerato un *follow up* medio di otto settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,31 DS (IC95% da -0,16 a 0,77); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi di supporto e di sostegno con i genitori/*caregiver* potrebbero migliorare la qualità della vita misurata con 36-item Short Form Health Survey-RE (limitazione dovuta a problemi emotivi), ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con 36-item Short Form Health Survey-mental health. È stato considerato un *follow up* medio di otto settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,07 (IC95% da -0,4 a 0,53); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi di supporto e di sostegno con i genitori/*caregiver* potrebbero migliorare la qualità della vita misurata con 36-item Short Form Health Survey-mental health, ma le prove sono molto incerte.

Funzionamento globale

Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (62 partecipanti): Hemdi & Daley 2017. L'esito è stato valutato con valutato con *Strenght and difficulties questionnaire*. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 1,15 DS (IC95% da 0,61 a 1,69); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi di supporto e di sostegno con i genitori/*caregiver* potrebbero migliorare il funzionamento globale, ma le prove sono molto incerte.

Sintomi Core: interazione e comunicazione sociale

Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (34 partecipanti): Schwartzman *et al.*, 2022. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,62 DS (IC95% da -1,31 a 0,07); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi di supporto e di sostegno con i genitori/*caregiver* potrebbero migliorare l'interazione e la comunicazione sociale, ma le prove sono molto incerte.

Sintomi Core: comportamenti ristretti e ripetitivi

Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (34 partecipanti): Schwartzman *et al.*, 2022. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,53 DS (IC95% da -1,21 a 0,16); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi di supporto e di sostegno con i genitori/*caregiver* potrebbero migliorare i comportamenti ristretti e ripetitivi ma le prove sono molto incerte.

Ritenzione in trattamento

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi quattro studi RCT (331 partecipanti): Benn *et al.*, 2012; Feinberg *et al.*, 2014; Hajiabolhasani-Nargani *et al.*, 2016; Hemdi & Daley, 2017. È stato considerato un *follow up* medio di 8,33 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di RR pari a 1,00 (IC95% da 0,87 a 1,15); qualità delle prove: bassa. Commento: gli interventi di

supporto e di sostegno con i genitori/ *caregiver* potrebbero avere un effetto nullo sulla ritenzione in trattamento, ma le prove sono incerte.

Non è stato possibile effettuare analisi di sottogruppo per Genere (tutti gli studi includono sia maschi che femmine e non riportano dati separati per genere), per IQ e Capacità linguistiche (un solo studio riportava come criterio di inclusione dei bambini un IQ o un *Developmental Quotient* minimo di 0,70. Gli altri quattro studi non riportavano il dato. Inoltre, nessuno studio riportava le capacità linguistiche minime come criterio di inclusione o il dato al *baseline*).

L'ERT ha infine condotto una ricerca della letteratura per l'identificazione di studi relativi ai valori e preferenze, accettabilità e fattibilità dell'intervento proposto, impatto sull'equità. I risultati sono stati sintetizzati e riportati nell'EtD disponibile nei **Materiali Supplementari** -. Per la valutazione delle risorse economiche si rimanda alla descrizione dettagliata del *report* economico, disponibile nei **Materiali Supplementari**.

Raccomandazione

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** interventi di supporto e di sostegno per genitori e *caregiver* di bambini e adolescenti con ASD (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove).

Giustificazione

Il *Panel* ha osservato che gli effetti desiderabili sono piccoli, gli effetti indesiderabili sono irrilevanti e la qualità delle prove è molto bassa.

Considerazioni relative ai sottogruppi

Non sono disponibili studi sulla popolazione di genitori di adolescenti.

Considerazioni per l'implementazione

Il *Panel* ha valutato un corpo di letteratura che include varie tipologie di interventi. Il *Panel* sottolinea che gli interventi di supporto e di sostegno rivolti ai genitori/*caregiver* devono sempre essere calibrati sulla base dell'età e del profilo di funzionamento del bambino/adolescente.

La fase di transizione necessita di particolare attenzione inerente al supporto e il sostegno da fornire ai genitori e ai *caregiver*.

Inoltre, l'intervento deve essere effettuato da personale sanitario adeguatamente formato e deve essere monitorato.

Il *Panel* sottolinea l'importanza di monitorare l'adesione alla raccomandazione.

Monitoraggio e valutazione

Il *Panel* ritiene opportuno monitorare il livello di apprendimento e di soddisfazione dei genitori/*caregiver*.

Priorità della ricerca

Il *Panel* sottolinea la mancanza di dati sulla popolazione in età adolescenziale e suggerisce di effettuare trial randomizzati e controllati, anche nel contesto di *Network* italiani, con appropriate misure di esito.

Interventi di training

Sintesi delle prove

Il processo di selezione per l'identificazione degli studi, aggiornato a marzo 2023, è riportato nei **Materiali Supplementari**. Al termine del processo di selezione, sono stati inclusi 35 documenti, corrispondenti a 31 studi clinici randomizzati (Aldred *et al.*, 2004; Aman *et al.*, 2010; Brian *et al.*, 2017; Drew *et al.*, 2002; Divan *et al.*, 2019; Ginn *et al.*, 2017; Grahame *et al.*, 2015; Green *et al.*, 2010; Handen *et al.*, 2015; Ibañez *et al.*, 2018; Nefdt *et al.*, 2010; Oosterling *et al.*, 2010; Pashazadeh Azari *et al.*, 2019; Poslawsky *et al.*, 2015; Solomon *et al.*, 2014; Sofronoff *et al.*, 2004; Tonge *et al.*, 2006; Tellegen *et al.*, 2014; Whittingham *et al.*, 2009; Williams *et al.*, 2020; Akhani *et al.*, 2021; Allen *et al.*, 2022; Bordini *et al.*, 2020; Dai *et al.*, 2022; Green *et al.*, 2022; Liang *et al.*, 2022; Padmanabha *et al.*, 2018; Salomone *et al.*, 2021; Wainer *et al.*, 2021; Yoder *et al.*, 2021; Rodgers *et al.*, 2022). Al termine del processo di selezione, sono stati inclusi un totale di 29 studi clinici randomizzati (1292 partecipanti) che confrontavano gli interventi di *training* per familiari/*caregiver* con TAU o nessun intervento.

Gli interventi valutati negli studi inclusi erano specifici sul *training* rivolto al genitore (e in alcuni studi alla diade genitore/bambino) in cui vengono insegnate specifiche tecniche per stabilire/migliorare la relazione genitore figlio, ridurre i comportamenti indesiderati, aumentare i comportamenti desiderati.

In diversi studi l'intervento era volto ad adattare la comunicazione alle caratteristiche peculiari del bambino con ASD attraverso l'insegnamento di tecniche per catturare l'attenzione, aumentare la reciprocità e rendere più efficace l'insegnamento di compiti e comportamenti, soprattutto nelle attività di routine della vita quotidiana (Aldred *et al.*, 2004; Aman *et al.*, 2010; Drew *et al.*, 2002; Oosterling *et al.*, 2010; Sofronoff *et al.*, 2004); Web-Based Enhancing Interactions tutorial (Ibañez *et al.*, 2018); fase "Child-Directed Interaction Training del programma Parent-Child Interaction Therapy", con impostazione simile a *Early Start Denver and Project ImPACT* (Ginn *et al.*, 2017); *Managing Repetitive Behaviours Programme* (Grahame *et al.*, 2015); DVD interattivo e manuale sulle procedure utilizzate nel PRT per aumentare la comunicazione sociale e la motivazione dei bambini (Nefdt *et al.*, 2010); *contextually reflective occupational therapy* (Pashazadeh Azari *et al.*, 2019); *Positive Parenting adapted to Autism* (Poslawsky *et al.*, 2015); RUPP *Parent Training Manual* per ridurre i sintomi ADHD (Handen *et al.*, 2015); *PLAY Project —Play and Language for Autistic Youngsters* (Solomon *et al.*, 2014); *Primary Care Stepping Stones Triple P* (Tellegen *et al.*, 2014; Whittingham *et al.*, 2009); *Preschool Autism Communication Trial* (Green *et al.*, 2010); *Parent mediated intervention for Autism Spectrum Disorder Plus; Ingersoll's parent training protocol* (Akhani *et al.*, 2021); *Parent-Child Interaction Therapy (PCIT)* (Allen *et al.*, 2022); *Parent training by video modelling* (Bordini *et al.*, 2020); *Online Parent Training in Early Behavioral Intervention (OPT-In-Early)* (Dai *et al.*, 2022); *Paediatric Autism Communication Therapy-Generalised (PACT-G)* (Green *et al.*, 2022); *parent-training sessions* (Liang *et al.*, 2022); *sensory-intervention* (Padmanabha *et al.*, 2018); *Caregiver Skills Training (CST)* (Salomone *et al.*, 2021); *digital parent mediated intervention* (Wainer *et al.*, 2021); *Improving Parents as Communication Teachers (ImPACT) intervention* (Yoder *et al.*, 2021); *Coping with Uncertainty in Everyday Situations (CUES©)* (Rodgers *et al.*, 2022); *Social ABCs parent-mediated intervention* (Brian *et al.*, 2017); *The Incredible Years Autism Spectrum and Language Delays Parent Program* (Williams *et al.*, 2020) In Tonge e collaboratori (Tonge *et al.*, 2006) l'intervento *Parent Education and behaviour Management* era a più ampio spettro e mirava sia a fornire informazioni ed educazione

sull'autismo e sui servizi disponibili, sia a insegnare tecniche specifiche per migliorare la comunicazione e la interazione sociale del bambino, sia infine metodi per gestire lo stress genitoriale.

La maggior parte degli studi inclusi sono stati condotti in USA (39%), seguita dal Regno Unito (21%), dall'Australia (13%), dall'Olanda (6%) dall'Iran (6%) e dall'India (6%), dalla Cina (3%), dalla Russia (3%) e dall'Italia (3%). L'età media dei partecipanti era di 3,5 anni (range: dai 16 mesi e ai nove anni).

Negli studi gli interventi di *training* erano rivolti alle madri per il 100% del campione per 4 studi, e in una percentuale che andava dall'88 al 98% per 8 studi. I restanti 19 studi non davano indicazione sul genere dei genitori/*caregiver*.

La durata media degli interventi era di 23,66 settimane (range: 3-48). Due studi non riportavano il dato. Il numero medio di sessioni era di 11 (range: 4-20) su 14 studi, i restanti cinque studi non riportavano il dato.

Uno studio riportava come criterio di inclusione dei partecipanti con ASD un IQ ≥ 35 o una età mentale ≥ 18 mesi (valutata con la scala Stanford Binet, Leiter International Performance Scale, o attraverso la Mullen Scales of Development); due studi includevano i bambini con una età mentale minima di 24 mesi e tre studi con una età mentale minima di 12 mesi. Uno studio includeva solo bambini con ASD che avessero meno di 20 "*functional words*" e uno studio includeva solo bambini con una recente diagnosi di Sindrome di Asperger e uno li escludeva dai criteri di inclusione. Undici studi non riportavano criteri di inclusione né per l'IQ né per le capacità linguistiche.

Nessuno studio riportava un valore di IQ o di capacità linguistiche minime come criterio di inclusione e nessuno studio riportava tali dati nella descrizione del campione in esame.

La diagnosi era posta utilizzando il DSM-IV (nove studi), il DSM-IV e DMS-V (uno studio), il DSM-IV-TR e ADI-R (uno studio), il DSM-IV-TR e l'ADOS (uno studio), ADOS e ADI-R (tre studi), solo l'ADOS (cinque studi), l'ICD 10, ADI-R (uno studio), BASC-2 (uno studio), CARS-2 (uno studio). I rimanenti otto studi non riportavano il dato.

Gli esiti per i quali non è stato possibile estrarre il dato sono stati i seguenti: qualità della vita, abilità di linguaggio, imitazione. Per tutti gli altri esiti votati dal *Panel* è stato possibile estrarre i dati poiché presenti tra gli studi inclusi.

Dove possibile, per ogni esito selezionato dai membri del *Panel*, il gruppo ERT ha valutato la qualità delle prove ed effettuato l'analisi statistica (metanalisi) dei risultati dei diversi studi allo scopo di avere una stima combinata degli effetti dell'uso degli interventi presi in esame. I dettagli delle analisi e della valutazione della qualità delle prove condotta dal gruppo ERT sono riportati nei **Materiali Supplementari**.

Di seguito viene fornita una descrizione sintetica e commentata dei risultati delle analisi. Nell'elaborazione dei commenti il gruppo di revisione sistematica ha tenuto conto della direzione dell'effetto e della qualità delle prove.

- Relativamente alla terminologia utilizzata per indicare la **direzione dell'effetto**, il gruppo ERT ha indicato il termine "migliorare" quando la differenza media standardizzata (SMD) dei test utilizzati per misurare l'esito indicava un effetto a favore

dell'intervento e “non migliorare” quando la differenza media standardizzata (SMD) dei test utilizzati per misurare l'esito indicava un effetto a sfavore dell'intervento.

- Relativamente all'interpretazione della **qualità delle prove**, il gruppo ERT ha indicato il termine “alta” per indicare che ulteriori ricerche difficilmente potrebbero cambiare i risultati sulla stima dell'effetto, il termine “moderata” per indicare che ulteriori ricerche potrebbero modificare i risultati sulla stima dell'effetto, il termine “bassa” per indicare che ulteriori ricerche sono necessarie e potrebbero modificare sostanzialmente i risultati sulla stima dell'effetto, “molto bassa” per indicare che la stima dell'effetto è molto incerta. Il giudizio sulla qualità delle prove esprime quindi la fiducia che è possibile riporre nell'effetto a favore o a sfavore dell'intervento su un determinato esito.

La dimensione dell'effetto dell'intervento sugli esiti considerati (effetto piccolo, moderato, sostanziale o grande) è espressa nella misura SMD e sintetizzata nella **Tabella riassuntiva interventi terapeutici abilitativi – riabilitativi (tabella 13)**.

Comunicazione e interazione sociale

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi 16 studi RCT (1352 partecipanti): Divan *et al.*, 2019; Ginn *et al.*, 2018; Ibañez *et al.*, 2018; Solomon *et al.*, 2014; Aldred *et al.*, 2004; Green *et al.*, 2010; Aman *et al.*, 2010; Handen *et al.*, 2015, Akhani *et al.*, 2021, Dai *et al.*, 2022, Green *et al.*, 2022, Liang *et al.*, 2022, Salomone *et al.*, 2022, Weiner *et al.*, 2021; Williams *et al.*, 2020; Brian *et al.*, 2017. L'esito è stato valutato con: Social Responsiveness Scale; Parent interview for autism; SCQ; ADOS; Aberrant Behavior Checklist. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,38 (IC95% da 0,19 a 0,56); qualità delle prove moderata. Commento: gli interventi di *training* rivolti ai genitori/*caregiver* probabilmente migliorano i sintomi *core* comunicazione ed interazione sociale.

Pattern di comportamenti ristretti e attività ripetitive

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi 6 studi RCT (751 partecipanti): Aman *et al.*, 2010; Green *et al.*, 2010; Brian *et al.*, 2017; Grahame *et al.*, 2015; Handen *et al.*, 2015, Green *et al.*, 2022. L'esito è stato valutato con valutato con *Aberrant Behavior Checklist*, ADOS, *Adult Repetitive Behaviours Questionnaire-2*. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,31 DS (IC95% da 0,11 a 0,52); qualità delle prove: moderata. Commento: gli interventi di *training* rivolti ai genitori/*caregiver* possono migliorare i sintomi *core* comportamenti ristretti attività ripetitive.

Stress dei genitori

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi 13 studi RCT (826 partecipanti): Divan *et al.*, 2019; Ginn *et al.*, 2018; Ibañez *et al.*, 2018; Poslawsky *et al.*, 2015; Solomon *et al.*, 2014; Tellegen *et al.*, 2014; Tonge *et al.*, 2006; Solomone *et al.*, 2022; Allen, 2022; Akhani *et al.*, 2022; Rodgers *et al.*, 2022; Brian *et al.*, 2017; Williams *et al.* 2020. L'esito è stato valutato con valutato con *Parent Stress Index*, *Parenting Daily Hassles Scale*, *Patient Health Questionnaire*. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,31 DS (IC95% da 0,17 a 0,44); qualità delle prove bassa. Commento: gli interventi di *training* rivolti ai genitori/*caregiver* possono migliorare lo stress dei genitori ma le prove sono incerte.

Abilità adattive

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi 6 studi RCT (621 partecipanti): Aldred *et al.*, 2019; Green *et al.*, 2010, Bordini *et al.*, 2020, Green *et al.*, 2022, Liang *et al.*, 2022; Brian *et al.*, 2017. L'esito è stato valutato con VABS. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,05 DS (IC95% da -0,24 a 0,33); qualità delle prove: bassa. Commento: gli interventi di *training* rivolti ai genitori/*caregiver* potrebbero migliorare le abilità adattive ma le prove sono incerte.

Intenzionalità comunicativa

Per la valutazione di questo esito è stato incluso 2 studio RCT (233 partecipanti): Green *et al.*, 2010, Yoder *et al.*, 2022. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,28 DS (IC95% da -0,16 a 0,71); qualità delle prove: moderata. Commento: gli interventi di *training* rivolti ai genitori/*caregiver* probabilmente migliora l'intenzionalità comunicativa.

Funzionamento globale

Esito è stato valutato con ADOS. Per la valutazione di questo esito è stato incluso 2 studi RCT (68 partecipanti): Aldred *et al.*, 2004, Padmanabha *et al.*, 2019. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,80 DS (IC95% da 0,30 a 1,29); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi di *training* rivolti ai genitori/*caregiver* potrebbero migliorare il funzionamento globale ma le prove sono molto incerte.

Esito è stato valutato con CGI-I. Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (67 partecipanti): Oosterling *et al.*, 2010. I risultati dell'analisi indicano un valore di RR pari a 1,13 (IC95% da 0,73 a 1,75); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi di *training* rivolti ai genitori/*caregiver* potrebbero migliorare il funzionamento globale CGI-I ma le prove sono molto incerte.

Attenzione condivisa

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi 4 studi RCT (310 partecipanti): Divan *et al.*, 2019; Green *et al.*, 2015, Dai *et al.*, 2022, Salomone *et al.*, 2022. L'esito è stato valutato con *Dyadic Communication Measure for Autism*. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,34 DS (IC95% da 0,12 a 0,57); qualità delle prove: bassa. Commento: gli interventi di *training* rivolti ai genitori/*caregiver* possono migliorare l'attenzione condivisa ma le prove sono incerte.

Irritabilità

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi due studi RCT (252 partecipanti): Aman *et al.*, 2010; Handen *et al.*, 2015. L'esito è stato valutato con *Aberrant Behavior Checklist-irritability subscale*. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,26 DS (IC95% da -0,07 a 0,60); qualità delle prove: bassa. Commento: gli interventi di *training* rivolti ai genitori/*caregiver* possono migliorare l'irritabilità ma le prove sono incerte.

Linguaggio recettivo

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi 10 studi RCT (851 partecipanti): Aldred *et al.*, 2004; Divan *et al.*, 2019; Drew *et al.*, 2002; Ginn *et al.*, 2017; Green *et al.*, 2010; Oosterling *et al.*,

2010; Solomon *et al.*, 2014, Green *et al.*, 2022, Brian *et al.*, 2017; Salomone *et al.*, 2022. L'esito è stato valutato con valutato con VABS, *MacArthur Communicative Development Inventory*, *Preschool Language Scales*. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,26 DS (IC95% da 0,00 a 0,52); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi di *training* rivolti ai genitori/*caregiver* potrebbero migliorare le abilità del linguaggio ricettivo ma le prove sono molto incerte.

Linguaggio espressivo

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi 13 studi RCT (1055 partecipanti): Aldred *et al.*, 2004; Divan *et al.*, 2019; Drew *et al.*, 2002; Ginn *et al.*, 2017; Green *et al.*, 2010; Neft *et al.*, 2017; Oosterling *et al.*, 2010; Brian *et al.*, 2017; Solomon *et al.*, 2014; Green *et al.*, 2022; Linag *et al.*, 2022; Salomone *et al.*, 2022; Yoder *et al.*, 2022. L'esito è stato valutato con: VABS; *MacArthur Communicative Development Inventory*; *Peabody Picture Vocabulary Test*, *Preschool Language Scales* e misure di "functional utterances". I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,16 DS (IC95% da -0,002 a 0,33); qualità delle prove: bassa. Commento: gli interventi di *training* rivolti ai genitori/*caregiver* possono migliorare l'abilità nel linguaggio espressivo ma le prove sono incerte.

Comportamento problema

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi 10 studi RCT (884 partecipanti): Aman *et al.*, 2010; Ginn *et al.*, 2017; Handen *et al.*, 2015; Sofronoff *et al.*, 2004; Tellegen *et al.*, 2014; Whittingham *et al.*, 2009, Allen *et al.*, 2022; Green *et al.*, 2022; Liang *et al.*, 2022; Bordini *et al.*, 2020. L'esito è stato valutato con: *Eyberg Child Behavior Inventory*; *Home Situations Questionnaire*. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,5 DS (IC95% da 0,25a 0,75); qualità delle prove: bassa. Commento: gli interventi di *training* rivolti ai genitori/*caregiver* possono migliorare i comportamenti problema ma le prove sono incerte.

Comportamento

Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (53 partecipanti): Williams *et al.*, 2020. L'esito è stato valutato con: CBCL. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,10 DS (IC95% da -0,44 a 0,64); qualità delle prove: bassa. Commento: gli interventi di *training* rivolti ai genitori/*caregiver* possono migliorare i comportamenti problema ma le prove sono incerte.

Qualità della vita

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi 4 studi RCT (348 partecipanti): Akhiani *et al.*, 2021; Green *et al.*, 2022; Padmanabha *et al.*, 2019; Weiner *et al.*, 2021. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,5 DS (IC95% da -0,21 a 1,21); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi di *training* rivolti ai genitori/*caregiver* possono migliorare la qualità di vita ma le prove sono molto incerte.

Irritazione

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi 3 studi RCT (163 partecipanti): Dai *et al.*, 2022; Weiner *et al.*, 2021; Yoder *et al.*, 2022. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari

a 0,21 DS (IC95% da -0,23 a 0,66); qualità delle prove: bassa. Commento: gli interventi di *training* rivolti ai genitori/*caregiver* possono migliorare l'irritazione ma le prove sono incerte.

Ritenzione in trattamento

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi 17 studi RCT (1306 partecipanti): Aman *et al.*, 2010; Divan *et al.*, 2019; Ginn *et al.*, 2017; Grahame *et al.*, 2015; Handen *et al.*, 2015; Ibañez *et al.*, 2018; Oosterling *et al.*, 2010; Williams *et al.*, 2020; Pashazadeh Azari *et al.*, 2019; Poslawky *et al.*, 2015; Solomon *et al.*, 2014; Tellegen *et al.*, 2014; Tonge *et al.*, 2006; Whittingham *et al.*, 2009, Allen *et al.*, 2022, Green *et al.*, 2010; Rodgers *et al.*, 2022. I risultati dell'analisi indicano un valore di RR pari a 0,98 (IC95% da 0,95 a 1,02); qualità delle prove: bassa. Commento: gli interventi di *training* rivolti ai genitori/*caregiver* potrebbe non migliorare la ritenzione in trattamento ma le prove sono incerte.

Non è stato possibile effettuare analisi di sottogruppo per Genere (tutti gli studi includono sia maschi che femmine e non riportano dati separati per genere) e per IQ e capacità linguistiche (nessuno studio riportava un valore del IQ o le capacità linguistiche minime come criterio di inclusione e solo pochi studi riportavano tali dati nella descrizione del campione in esame al *baseline* e tra loro erano molto eterogenei).

L'ERT ha infine condotto una ricerca della letteratura per l'identificazione di studi relativi ai valori e preferenze, accettabilità e fattibilità dell'intervento proposto, impatto sull'equità. I risultati sono stati sintetizzati e riportati nell'EtD disponibile nei **Materiali Supplementari**. Per la valutazione delle risorse economiche si rimanda alla descrizione dettagliata del *report* economico, disponibile nei **Materiali Supplementari**.

Raccomandazione

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** *training* destinato a genitori e *caregiver* di bambini e adolescenti con ASD (raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa delle prove).

Giustificazione

Il *Panel* ha osservato la presenza di effetti desiderabili piccoli e effetti indesiderabili irrilevanti. La qualità delle prove di efficacia è bassa.

Considerazioni relative ai sottogruppi

Non sono disponibili studi sulla popolazione di genitori/*caregiver* di adolescenti.

Considerazioni per l'implementazione

Nel corpo di letteratura valutato dal *Panel* (18 studi), gli interventi diretti al genitore/*caregiver* erano volti a adattare la comunicazione alle caratteristiche peculiari del bambino con ASD attraverso l'insegnamento di tecniche per catturare l'attenzione, aumentare la reciprocità e rendere più efficace l'insegnamento di compiti e comportamenti nelle attività di routine della vita quotidiana.

Il *Panel* sottolinea che gli interventi di *training* devono sempre essere calibrati sulla base dell'età e del profilo di funzionamento del bambino/adolescente.

La fase di transizione necessita di particolare attenzione.

Inoltre, l'intervento deve essere effettuato da personale sanitario adeguatamente formato secondo protocolli specifici e deve essere monitorato e rimodulato nel tempo sulla base delle traiettorie evolutive e degli esiti.

I protocolli devono includere la verifica dell'applicazione dell'intervento da parte dei genitori/*caregiver* nei contesti di vita quotidiana.

Monitoraggio e valutazione

Il *Panel* sottolinea l'importanza di effettuare una periodica valutazione della risposta al trattamento di *training* nel genitore/*caregiver* e nel bambino/adolescente.

Il *Panel* della Linea Guida sottolinea l'importanza di monitorare anche eventuali difficoltà associate all'implementazione del trattamento, in primo luogo quelle relative all'uso delle risorse disponibili e alla formazione degli operatori.

Il *Panel* sottolinea l'importanza di monitorare l'adesione alla raccomandazione.

Priorità della ricerca

Il *Panel* sottolinea la mancanza di dati su interventi di *training* diretti a genitori/*caregiver* di adolescenti e suggerisce di effettuare trial randomizzati e controllati RCT, anche nel contesto di *Network* italiani, con appropriate misure di esito.

Interventi per la comunicazione e l'interazione sociale

Rispetto agli interventi terapeutici abilitativi e riabilitativi, ci sono prove di efficacia molto variabili e frammentarie soprattutto per la varietà di questa tipologia di interventi.

Questa categoria di interventi prevede l'attivazione di una serie di interventi finalizzati a migliorare l'interazione sociale e ad arricchire la comunicazione dei bambini e degli adolescenti con disturbi dello spettro autistico, e sono composti da una vasta gamma di interventi specifici. Gli interventi che il *Panel* ha considerato come interventi per la comunicazione e l'interazione sociale sono:

- Comunicazione aumentativa alternativa (AAC)- *Picture Exchange Communication System* (PECS)
- AAC-*Sign language training*
- AAC- *Communication interventions involving Speech generating devices*
- *Verbal Behavior Therapy*
- *Social stories*
- *Theory of mind training*
- *Comic Strip Conversations*
- *Hidden Curriculum*
- *Social scripts*
- *Social Skills Groups*

Altri interventi per la comunicazione e interazione sociale includono quelli che utilizzano nuove tecnologie, come quelli erogati tramite computer attraverso software o tramite gioco al computer o attraverso filmati video che il bambino vede al computer o in televisione, o anche interventi erogati attraverso gli *speech generating device* ovvero attraverso strumenti che sono in grado di generare in voce i messaggi che il soggetto individua attraverso simboli grafici e che successivamente seleziona manualmente. Le prove scientifiche attualmente disponibili a sostegno dell'efficacia di questi interventi molto eterogenei risultavano essere non univoche e non definitive. Si tratta di prove di efficacia limitate che non definivano quale tra i vari approcci di intervento fosse il più efficace con una scelta dell'intervento più appropriato da erogare che ricade sulla valutazione delle caratteristiche individuali del soggetto. L' utilizzo di interventi a supporto della comunicazione nei soggetti con disturbi dello spettro autistico dunque, è indicato, sebbene le prove di efficacia di questi interventi siano ancora parziali, con un utilizzo che dovrebbe essere circostanziato e accompagnato da una specifica valutazione di efficacia.

L'ERT ha ricercato gli studi randomizzati controllati per gli interventi indicati dal *Panel* individuando un corpo di letteratura limitato ai seguenti interventi:

- AAC-*Picture Exchange Communication System*

- *AAC-Speech Generating Device*
- *Theory of Mind*
- *Social Skills Groups*
- *Theory of Mind* fornito attraverso dispositivi informatici

Data l'esiguità delle prove reperite, il Panel ha chiesto all'ERT di condurre un'ulteriore ricerca e valutare la disponibilità di revisioni sistematiche. Tenendo conto della bassa qualità del *reporting* e del *conduct* delle revisioni in questo campo, l'ERT ha individuato le seguenti revisioni sistematiche che includono single subjects designs (Preston & Carter, 2009; Schlosser & Koul, 2015; Wright *et al.*, 2016; Henry & Solari, 2020) inerenti a 3 tipi di intervento (*Picture Exchange Communication System*, *Speech Generating Device*, *Social stories*). La strategia di ricerca per le revisioni sistematiche ha incluso i termini AAC, PECS, *Communication interventions involving speech generating devices*, *Verbal Behavior Therapy*, *Social stories*, *Theory of mind training*, ma non ha incluso i termini *Sign language training*, *Comic Strip Conversations*, *Hidden Curriculum*, *Social script*.

Le revisioni inerenti agli interventi per cui il Panel ha formulato una specifica raccomandazione sono riportate all'interno delle rispettive sezioni.

Di seguito vengono descritti narrativamente i risultati delle revisioni individuate per l'intervento Social Stories.

- **Wright *et al.*, 2016:** un rapporto *Health Technology Assessment* che aveva, tra i suoi obiettivi, lo sviluppo di una revisione sistematica della letteratura per valutare l'efficacia delle "social stories" per il trattamento di bambini con disturbi dello spettro autistico per il miglioramento della comunicazione interazione sociale, interessi ristretti, abilità adattive e funzionamento globale. La revisione ha identificato 99 studi, in maggioranza con disegno di studio *single-case* (77), *between study design* (sette) e altri disegni di studio (15). Tra gli studi *single-case*, la maggioranza aveva arruolato bambini maschi, con età inferiore ai 10 anni. Il 58% dei partecipanti aveva una diagnosi di autismo (58%), seguito da una diagnosi di sindrome di Asperger (14%) e disturbo pervasivo dello sviluppo non altrimenti specificato (PDD-NOS) (3%). Il 18% degli studi riportava un mix di diagnosi mentre nel 6% degli studi il campione presentava disturbi dello spettro autistico, senza ulteriori dettagli. Per quanto riguarda le caratteristiche delle storie sociali, la revisione riporta un'ampia eterogeneità tra gli studi in termini di numero e lunghezza delle storie utilizzate, tipo di formato (illustrazioni, foto, computer, DVD, audio, da solo o in combinazione) e durata dell'intervento (range da cinque a 85 giorni). Negli studi quasi randomizzati il gruppo di confronto era rappresentato da storie senza "*social loading*". Negli altri studi, due studi non hanno utilizzato nessuna forma di storia e in uno studio non era stato riportato. Tra gli studi "*between study design*", quattro hanno utilizzato la randomizzazione per l'assegnazione ai due interventi, la maggioranza in un *setting* sperimentale. Il campione arruolato era in maggioranza composto da bambini con una diagnosi di autismo, prevalentemente maschi. Tutti i partecipanti presentavano un basso funzionamento cognitivo. Anche per gli studi "*between study design*", la revisione riporta un'ampia eterogeneità nelle caratteristiche delle storie sociali in termini di numero, tipo

di formato (illustrazioni, foto, computer, DVD, audio, da solo o in combinazione) e durata dell'intervento (da un giorno negli studi quasi randomizzati a un mese negli altri studi). Negli studi quasi randomizzati il gruppo di confronto era rappresentato da storie senza "*social loading*". Negli altri studi, due studi non hanno utilizzato nessuna forma di storia e in uno studio il gruppo di confronto non era stato riportato. In generale, la revisione riporta che gli studi *single-case* supportano l'efficacia delle storie sociali. Tuttavia, la maggioranza di questi studi presenta limiti metodologici importanti dovuti al disegno dello studio e criticità nella trasferibilità dei risultati. Anche gli studi "*between-groups*" mostrano un effetto a favore delle storie sociali ma la valutazione della qualità metodologica evidenzia limiti metodologici nella conduzione degli studi e rischi di distorsione che rendono i risultati incerti.

- **Henry & Solari, 2020:** questo studio analizza gli effetti di un intervento integrato di linguaggio orale e comprensione dell'ascolto per gli studenti delle prime classi elementari con ASD. Gli studenti (N = 43) sono stati assegnati in modo casuale all'intervento o a controllo. Gli studenti appartenenti al gruppo di intervento hanno ricevuto istruzioni in piccoli gruppi di tre o quattro persone. I gruppi sono stati seguiti da insegnanti speciali quattro giorni a settimana per 20 settimane durante l'anno scolastico. Sono state rilevate differenze significative tra i gruppi per quanto riguarda le misure di abilità narrativa e comprensione orale.

Comunicazione aumentativa alternativa - Picture Exchange Communication System

Sintesi delle prove

Il processo di selezione per l'identificazione degli studi, aggiornato a marzo 2023, è riportato nei **Materiali Supplementari**. Al termine del processo di selezione, dopo aver applicato i criteri di inclusione, il gruppo di revisione sistematica ha estratto informazioni da uno studio clinico cluster-randomized (87 partecipanti) (Howlin *et al.*, 2007) che confrontava il PECS con nessun intervento. L'età media dei partecipanti era 6,8 anni (DS=1,3), e l'82% era di sesso maschile. Tra i criteri di inclusione c'era una funzionalità verbale minima o nulla, mentre non c'erano criteri riguardanti le capacità intellettive. Il trial è stato condotto nel Regno Unito, la durata del trial era di 36 settimane e il *setting* scolastico.

L'unico esito estraibile è stata la ritenzione in trattamento (numero di partecipanti che hanno concluso il trattamento).

Dove possibile, per ogni esito selezionato dai membri del *Panel*, il gruppo ERT ha valutato la qualità delle prove ed effettuato l'analisi statistica (metanalisi) dei risultati dei diversi studi allo scopo di avere una stima combinata degli effetti dell'uso degli interventi presi in esame. I dettagli delle analisi e della valutazione della qualità delle prove condotta dal gruppo ERT sono riportati nei **Materiali Supplementari**.

Di seguito viene fornita una descrizione sintetica e commentata dei risultati delle analisi. Nell'elaborazione dei commenti il gruppo di revisione sistematica ha tenuto conto della direzione dell'effetto e della qualità delle prove.

- Relativamente alla terminologia utilizzata per indicare la **direzione dell'effetto**, il gruppo ERT ha indicato il termine "migliorare" quando la differenza media standardizzata (SMD) dei test utilizzati per misurare l'esito indicava un effetto a favore dell'intervento e "non migliorare" quando la differenza media standardizzata (SMD) dei test utilizzati per misurare l'esito indicava un effetto a sfavore dell'intervento.
- Relativamente all'interpretazione della **qualità delle prove**, il gruppo ERT ha indicato il termine "alta" per indicare che ulteriori ricerche difficilmente potrebbero cambiare i risultati sulla stima dell'effetto, il termine "moderata" per indicare che ulteriori ricerche potrebbero modificare i risultati sulla stima dell'effetto, il termine "bassa" per indicare che ulteriori ricerche sono necessarie e potrebbero modificare sostanzialmente i risultati sulla stima dell'effetto, "molto bassa" per indicare che la stima dell'effetto è molto incerta. Il giudizio sulla qualità delle prove esprime quindi la fiducia che è possibile riporre nell'effetto a favore o a sfavore dell'intervento su un determinato esito.

La dimensione dell'effetto dell'intervento sugli esiti considerati (effetto piccolo, moderato, sostanziale o grande) è espressa nella misura SMD e sintetizzata nella **Tabella riassuntiva interventi terapeutici abilitativi – riabilitativi (tabella 13)**.

Ritenzione in trattamento

Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (87 partecipanti): Howlin *et al.*, 2007. L'esito è stato valutato con il numero di pazienti che rimangono in trattamento. È stato considerato un *follow up* medio di 36 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di RR pari a 1,09 (IC95% da 0,92 a 1,28); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione -PECS potrebbero migliorare la ritenzione in trattamento ma le prove sono molto incerte.

Il gruppo di revisione sistematica ha poi descritto narrativamente la revisione narrativa di Preston e collaboratori (Preston & Carter, 2009). La revisione (Preston & Carter, 2009) ha selezionato 27 studi pubblicati tra il 1992 e il 2007, che hanno valutato l'efficacia di PECS. Tra questi, gli autori hanno identificato 11 studi con “*single subject designs*” che hanno coinvolto 29 bambini (range di età: dai tre ai 12 anni). Solo una minoranza di questi studi ha riportato informazioni sugli strumenti diagnostici o protocolli utilizzati per identificare ASD. La revisione riporta che il PECS sembra essere efficace nel migliorare le abilità comunicative dei bambini ma gli studi presentano limiti metodologici importanti, sia in termini di validità interna che esterna.

L'ERT ha infine condotto una ricerca della letteratura per l'identificazione di studi relativi ai valori e preferenze, accettabilità e fattibilità dell'intervento proposto, impatto sull'equità. I risultati sono stati sintetizzati e riportati nell'EtD disponibile nei **Materiali Supplementari**. Per la valutazione delle risorse economiche si rimanda alla descrizione dettagliata del *report* economico, disponibile nei **Materiali Supplementari**.

Raccomandazione

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** *Picture Exchange Communication System* (PECS) in bambini e adolescenti con ASD (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove). **Nota:** Il *Panel* riconosce che le prove esaminate sono relative ad una popolazione con livelli di linguaggio funzionale ridotti o nulli.

Giustificazione

Il *Panel* ha valutato anche le revisioni sistematiche che includevano studi osservazionali. Queste revisioni non sembravano fornire informazioni aggiuntive che avrebbero cambiato le conclusioni di questi studi.

Anche se il *Panel* ha giudicato equilibrato il bilancio degli effetti desiderabili e indesiderabili, ha comunque ritenuto che ci fossero effetti desiderabili leggermente superiori. Nella valutazione del bilancio degli effetti, il *Panel* non ha indicato di essere a favore dell'intervento perché la qualità delle prove era molto bassa ma, su una scala continua, il *Panel* avrebbe espresso un giudizio che si sarebbe collocato tra “non è favorevole né al confronto né all'intervento” e “probabilmente a favore dell'intervento. Anche sulla base di queste considerazioni ha comunque formulato una raccomandazione a favore condizionata.

Nel formulare la raccomandazione, il *Panel* avrebbe espresso un giudizio “probabilmente a favore” tenendo conto che l'intervento con PECS è mirato a promuovere anche l'intenzionalità comunicativa. Il PECS può essere appreso facilmente e fornisce un mezzo di comunicazione per bambini e adolescenti con un linguaggio funzionale scarso o nullo.

Considerazioni relative ai sottogruppi

Il *Panel* riconosce che l'intervento dovrebbe essere individualizzato sulla base delle caratteristiche di funzionamento del bambino e adolescente a cui l'intervento è destinato.

Considerazioni per l'implementazione

Il *Panel* riconosce che l'intervento dovrebbe essere individualizzato sulla base delle caratteristiche di funzionamento del bambino e adolescente a cui l'intervento è destinato.

In particolare, la letteratura che il *Panel* ha valutato è riferita ad una popolazione di bambini con livelli di linguaggio funzionale ridotti o nulli.

Inoltre, il *Panel* ritiene che l'intervento dovrebbe essere effettuato e coordinato da professionisti sanitari adeguatamente formati e che gli obiettivi e le strategie terapeutiche abilitative/riabilitative dovrebbero essere condivisi con la famiglia e con il personale scolastico con l'obiettivo di dare continuità all'intervento. È opportuno che l'utilizzo del PECS sia coerentemente generalizzato ai diversi contesti di vita del bambino.

Monitoraggio e valutazione

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico in bambini e adolescenti sottolinea l'importanza di effettuare una periodica valutazione della

risposta all'intervento che includa in particolare la valutazione funzionale delle abilità comunicative, della modificabilità del comportamento e della sintomatologia.

Priorità della ricerca

Il *Panel* ha ritenuto che dovrebbero essere condotti studi osservazionali e, se possibile, randomizzati. Per questo intervento di uso frequente nel contesto italiano, la scarsità di prove è stata sorprendente. Il *Panel* ritiene che sarebbe opportuno condurre ricerche nei *Network* italiani, che includano studi osservazionali.

Comunicazione aumentativa alternativa - Communication Interventions Involving Speech-Generating Devices

Sintesi delle prove

Il processo di selezione per l'identificazione degli studi (aggiornato a marzo 2023) è riportato nei **Materiali Supplementari**. Al termine del processo di selezione, dopo aver applicato i criteri di inclusione abbiamo estratto informazioni da uno studio clinico randomizzato (61 partecipanti) (Kasari *et al.*, 2014) che confrontava gli interventi comunicativi o di interazione sociale, sottogruppo Speech Generating Device, con nessun intervento.

Lo studio era condotto in Nord America, l'età dei partecipanti era di 6,44 anni (DS=1,23), la maggior parte dei partecipanti era rappresentata da maschi (83%) e tra i criteri di inclusione c'era un'abilità di linguaggio recettivo corrispondente ad almeno 24 mesi di età ed erano richieste capacità linguistiche minime (meno di 20 parole nei 20 minuti di Natural Language Sample). L'IQ non era utilizzato come criterio di inclusione.

Le scale utilizzate per la valutazione degli esiti erano:

- Abilità linguaggio espressivo: *Total Different Word Roots with Statistical Analysis of Language Transcripts* (TDWR-SALT)
- Intenzionalità comunicativa: *Total Socially Communicative Utterances with Statistical Analysis of Language Transcripts* (TSCU-SALT)

Dove possibile, per ogni esito selezionato dai membri del *Panel*, il gruppo ERT ha valutato la qualità delle prove e effettuato l'analisi statistica (metanalisi) dei risultati dei diversi studi allo scopo di avere una stima combinata degli effetti dell'uso degli interventi presi in esame. I dettagli delle analisi e della valutazione della qualità delle prove condotta dal gruppo ERT sono riportati nei **Materiali Supplementari**.

Di seguito viene fornita una descrizione sintetica e commentata dei risultati delle analisi. Nell'elaborazione dei commenti il gruppo di revisione sistematica ha tenuto conto della direzione dell'effetto e della qualità delle prove.

- Relativamente alla terminologia utilizzata per indicare la **direzione dell'effetto**, il gruppo ERT ha indicato il termine "migliorare" quando la differenza media standardizzata (SMD) dei test utilizzati per misurare l'esito indicava un effetto a favore dell'intervento e "non migliorare" quando la differenza media standardizzata (SMD) dei test utilizzati per misurare l'esito indicava un effetto a sfavore dell'intervento.
- Relativamente all'interpretazione della **qualità delle prove**, il gruppo ERT ha indicato il termine "alta" per indicare che ulteriori ricerche difficilmente potrebbero cambiare i risultati sulla stima dell'effetto, il termine "moderata" per indicare che ulteriori ricerche potrebbero modificare i risultati sulla stima dell'effetto, il termine "bassa" per indicare che ulteriori ricerche sono necessarie e potrebbero modificare sostanzialmente i risultati sulla stima dell'effetto, "molto bassa" per indicare che la stima dell'effetto è

molto incerta. Il giudizio sulla qualità delle prove esprime quindi la fiducia che è possibile riporre nell'effetto a favore o a sfavore dell'intervento su un determinato esito.

La dimensione dell'effetto dell'intervento sugli esiti considerati (effetto piccolo, moderato, sostanziale o grande) è espressa nella misura SMD e sintetizzata nella **Tabella riassuntiva interventi terapeutici abilitativi – riabilitativi (tabella 13)**.

Intenzionalità comunicativa

Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (61 partecipanti): Kasari *et al.*, 2014. L'esito è stato valutato con “*spontaneous communicative utterances*” (TSCU -SALT) dal clinico. È stato considerato un *follow up* medio di 12 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,91 (IC95% da 0,38 a 1,44); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione *Communication Interventions Involving Speech-Generating Devices* potrebbero migliorare l'intenzionalità comunicativa misurata con TSCU-SALT dal clinico, ma le prove sono molto incerte.

Abilità di linguaggio espressivo

Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (61 partecipanti): Kasari *et al.*, 2014. L'esito è stato valutato con “*total number of different word roots*” (TDWR-SALT) dal clinico. È stato considerato un *follow up* medio di 12 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,47 (IC95% da -0,04 a 0,98); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione *Communication Interventions Involving Speech-Generating Devices*, potrebbero migliorare le abilità di linguaggio espressivo misurate con TDWR-SALT dal clinico, ma le prove sono molto incerte.

Ritenzione in trattamento

Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (61 partecipanti): Kasari *et al.*, 2014. L'esito è stato valutato con: numero di pazienti che rimangono in trattamento. È stato considerato un *follow up* medio di 12 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di RR pari a 1 (IC95% da 0,85 a 1,18); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione *Communication Interventions Involving Speech-Generating Devices* potrebbero avere un effetto nullo sulla ritenzione in trattamento ma ci sono molte incertezze.

Il gruppo di revisione sistematica ha condiviso di descrivere narrativamente la revisione di Schlosser e collaboratori (Schlosser & Koul, 2015).

- **Schlosser & Koul, 2015:** si tratta di una scoping review con l'obiettivo di mappare e sintetizzare le evidenze disponibili sull'efficacia di interventi per la comunicazione e interazione sociale erogati tramite computer attraverso software o tramite gioco al computer o attraverso speech-generating device, rivolti a bambini con ASD. La revisione ha identificato 48 studi sperimentali, con disegno di studio *single-case*, pubblicati fino al 2014, che ha coinvolto 187 bambini e ragazzi, con un range di età compreso tra i tre e i 21 anni (87.1% maschi). Gli studi sono stati classificati in a) studi

che hanno valutato l'efficacia di programmi di interventi che includono output vocali; b) studi che hanno confrontato un trattamento con output vocale rispetto ad altri sistemi di CAA ovvero modalità di comunicazione che include tutto ciò che è alternativo alla parola, quali figure, disegni, fotografie, simboli; c) studi che confrontano la presenza rispetto all'assenza di output vocali. Sulla base del disegno dello studio, del "inter-observer agreement" e dell'integrità del trattamento, la certezza degli studi è stata classificata in quattro categorie: conclusiva, preponderante, suggestiva, e non conclusiva. Tra i 17 studi (n =53; range di età tra i tre e i 17 anni; 88,7% maschi) che hanno confrontato un trattamento con output vocale rispetto ad altri sistemi di CAA, gli esiti valutati sono stati l'abilità di formulare richieste (12 studi), le preferenze espresse (n=5) e la produzione di speech. Uno studio ha valutato la combinazione tra misure di preferenza espressa e l'abilità di formulare richieste. La tecnologia usata è stata in maggioranza iPod (27), iPod Touch (quattro), iPad (sei) e iPad mini. Con l'eccezione di tre studi, due valutati di certezza preponderante e uno di certezza suggestiva, gli studi sono stati valutati come non conclusivi per le criticità nel disegno dello studio, soprattutto per la presenza di un effetto *carry-over*.

L'ERT ha infine condotto una ricerca della letteratura per l'identificazione di studi relativi ai valori e preferenze, accettabilità e fattibilità dell'intervento proposto; impatto sull'equità. I risultati sono stati sintetizzati e riportati nell'EtD disponibile nei **Materiali Supplementari**. Per la valutazione delle risorse economiche si rimanda alla descrizione dettagliata del *report* economico, disponibile nei **Materiali Supplementari**.

Raccomandazione

Il *Panel* della linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** l'intervento *Communication Interventions Involving Speech-Generating Devices* (SGD) in bambini e adolescenti con ASD (condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove). **Nota:** gli interventi dovrebbero essere individualizzati sulla base delle caratteristiche del bambino, dell'età e del livello di funzionamento del linguaggio. L'intervento SGD andrebbe preso in considerazione nei bambini con livelli di linguaggio funzionale ridotti o nulli.

Giustificazione

Il *Panel* osserva che gli effetti desiderabili sono moderati e gli effetti indesiderabili sono irrilevanti. Tuttavia, la qualità delle prove è molto bassa.

Considerazioni relative ai sottogruppi

Il *Panel* riconosce che l'intervento dovrebbe essere individualizzato sulla base delle caratteristiche di funzionamento del bambino e adolescente a cui l'intervento è destinato. L'intervento *Communication Interventions Involving Speech-Generating Devices* andrebbe preso in considerazione nei bambini e adolescenti con livelli di linguaggio funzionale ridotti o nulli.

Considerazioni per l'implementazione

Il *Panel* riconosce che l'intervento dovrebbe essere individualizzato sulla base delle caratteristiche di funzionamento del bambino e adolescente a cui l'intervento è destinato. L'intervento *Communication Interventions Involving Speech-Generating Devices* andrebbe preso in considerazione nei bambini e adolescenti con livelli di linguaggio funzionale ridotti o nulli.

L'implementazione e l'equità di accesso agli speech generating devices potrebbe essere favorita dalla prescrivibilità di questi ausili all'interno dell'SSN.

Inoltre, il *Panel* ritiene che l'intervento dovrebbe essere effettuato e coordinato da professionisti sanitari adeguatamente formati e che gli obiettivi e le strategie terapeutiche abilitative/riabilitative dovrebbero essere condivisi con la famiglia e con il personale scolastico con l'obiettivo di dare continuità all'intervento.

Monitoraggio e valutazione

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico in bambini e adolescenti sottolinea l'importanza di effettuare una periodica valutazione della risposta all'intervento che includa in particolare la valutazione funzionale delle abilità comunicative, della modificabilità del comportamento e della sintomatologia.

Il *Panel* sottolinea l'importanza di monitorare l'adesione alla raccomandazione.

Priorità della ricerca

Il *Panel* suggerisce di investire in ricerche dedicate ad aumentare la qualità delle evidenze disponibili. Il *Panel* raccomanda di eseguire studi, anche nel contesto italiano, che verifichino la generalizzabilità degli effetti dell'intervento nei diversi contesti di vita del bambino.

Social Skills Groups

Sintesi delle prove

Il processo di selezione per l'identificazione degli studi (aggiornato a marzo 2023) è riportato nei **Materiali Supplementari**. Al termine del processo di selezione, dopo aver applicato i criteri di inclusione il gruppo di revisione sistematica ha estratto informazioni da un totale di 23 studi clinici randomizzati (1639 partecipanti) che confrontavano gli interventi comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione con TAU o nessun intervento (Beaumont *et al.*, 2008; Chester *et al.*, 2019; Choque Olsson *et al.*, 2017; Dekker *et al.*, 2019; Freitag *et al.*, 2016; Jonsson *et al.*, 2019; Leaf *et al.*, 2017; Kamps *et al.*, 2015; Koenig *et al.*, 2010; Kretzmann *et al.*, 2015; Laugeson *et al.*, 2009; Laugeson *et al.*, 2012; Lopata *et al.*, 2010; Schohl *et al.*, 2014; Thomeer *et al.*, 2012; Thomeer *et al.*, 2015; Van Hecke *et al.*, 2015; White *et al.*, 2013; Yoo *et al.*, 2014; Bauminger *et al.*, 2020; Corbett *et al.*, 2019; Parsons *et al.*, 2019; Rabin *et al.*, 2021).

La maggior parte degli studi inclusi sono stati condotti in Nord America (61%), quattro in Europa (17%), tre in Oceania (13%), due in Asia (9%). Il numero medio di partecipanti per studio era di 71 individui (DS=70,3). La durata media degli studi era di 12 settimane (DS=10,0), con uno studio che non riportava il dato. L'88% degli studi riportava tra i criteri di inclusione un IQ normale (≥ 70), e cinque studi (22%) presentavano criteri riguardanti le capacità linguistiche minime per l'inclusione.

I partecipanti erano prevalentemente maschi (90%), con un'età media di 10,5 anni.

Le scale utilizzate per la valutazione degli esiti erano molteplici:

- Comunicazione e interazione sociale: *ADOS-social interaction*; *Quality of Socialization Questionnaire by adolescents-host, invite e conflict*; *SCI-Pro social index*; *Social Responsiveness Scale*; *Social Skill Questionnaire*; *Social Skills Improvement System*; *Social Skills Rating System*; *Test of Adolescent Social Skills Knowledge*; *Home and Community Social Behavior Scale (HCSBS)*
- Pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi: *Social Skills Rating System-scala problem behavior*
- Abilità adattive: *Adaptive Behavior Assessment System II*
- Abilità di linguaggio: *Behavior Assessment System for Children*; *ADOS-language and communication*; *Pragmatics Observational Measure-2 (POM-2)*
- Intenzionalità comunicativa: *Behavior Assessment System for Children Second Edition*
- Funzionamento Globale: *Developmental Disabled Children's Global Assessment Scale*; *CGI-I*; *Aberrant Behavior Checklist total score*; *Strenght and difficulties questionnaire*
- Stress dei genitori: *Perceived Stress Scale*

Dove possibile, per ogni esito selezionato dai membri del *Panel*, il gruppo ERT ha valutato la qualità delle prove ed effettuato l'analisi statistica (metanalisi) dei risultati dei diversi studi allo scopo di avere una stima combinata degli effetti dell'uso degli interventi presi in esame. I dettagli

delle analisi e della valutazione della qualità delle prove condotta dal gruppo ERT sono riportati nei **Materiali Supplementari**.

Di seguito viene fornita una descrizione sintetica e commentata dei risultati delle analisi. Nell'elaborazione dei commenti il gruppo di revisione sistematica ha tenuto conto della direzione dell'effetto e della qualità delle prove.

- Relativamente alla terminologia utilizzata per indicare la **direzione dell'effetto**, il gruppo ERT ha indicato il termine “migliorare” quando la differenza media standardizzata (SMD) dei test utilizzati per misurare l'esito indicava un effetto a favore dell'intervento e “non migliorare” quando la differenza media standardizzata (SMD) dei test utilizzati per misurare l'esito indicava un effetto a sfavore dell'intervento.
- Relativamente all'interpretazione della **qualità delle prove**, il gruppo ERT ha indicato il termine “alta” per indicare che ulteriori ricerche difficilmente potrebbero cambiare i risultati sulla stima dell'effetto, il termine “moderata” per indicare che ulteriori ricerche potrebbero modificare i risultati sulla stima dell'effetto, il termine “bassa” per indicare che ulteriori ricerche sono necessarie e potrebbero modificare sostanzialmente i risultati sulla stima dell'effetto, “molto bassa” per indicare che la stima dell'effetto è molto incerta. Il giudizio sulla qualità delle prove esprime quindi la fiducia che è possibile riporre nell'effetto a favore o a sfavore dell'intervento su un determinato esito.

La dimensione dell'effetto dell'intervento sugli esiti considerati (effetto piccolo, moderato, sostanziale o grande) è espressa nella misura SMD e sintetizzata nella **Tabella riassuntiva interventi terapeutici abilitativi – riabilitativi (tabella 13)**.

Comunicazione e interazione sociale

Esito valutato con valutato con *Social Responsiveness Scale*/genitori; Scala da 0 a 260. Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi 9 studi RCT (605 partecipanti): Choque Olsson *et al.*, 2017; Laugeson *et al.*, 2012; Lopata *et al.*, 2010; Jonsson *et al.*, 2019; Schohl *et al.*, 2014; Thomeer *et al.*, 2015; Thomeer *et al.*, 2012; White *et al.*, 2013; Rabin *et al.*, 2020. È stato considerato un *follow up*: intervallo da cinque a 24 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,67 (IC95% da -1 a -0,35); qualità delle prove: moderata. Commento: gli interventi *Social Skills Groups* probabilmente migliorano i sintomi *core* comunicazione e interazione sociale valutati dai genitori con la *Social Responsiveness Scale*.

Esito valutato con valutato con *Behavior Assessment System for Children 2 Parent Rating Scale- social skill*. Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi tre studi RCT (127 partecipanti): Lopata *et al.*, 2010; Thomeer *et al.*, 2015; Thomeer *et al.*, 2012. È stato considerato un *follow up* medio di cinque settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,62 (IC95% da 0,19 a 1,04); qualità delle prove: bassa. Commento: gli interventi *Social Skills Groups* potrebbero migliorare i sintomi *core* comunicazione e interazione sociale misurati da genitori con *Behavior Assessment System for Children 2 Parent Rating Scale-social skills*, ma le prove sono incerte.

Esito valutato con valutato con *Social Skills Questionnaire*/genitori; Scala da: 0 a 60. Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (49 partecipanti): Beaumont *et al.*, 2008. È stato considerato un *follow up* medio di sette settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 1,42 (IC95% da 0,79 a 2,05); qualità delle prove: bassa. Commento: gli

interventi *Social Skills Groups* potrebbero migliorare i sintomi *core* comunicazione e interazione sociale misurati dai genitori con *Social Skill Questionnaire*, ma le prove sono incerte.

Esito valutato con valutato con *Social Skills Rating System*/genitori. Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi tre studi RCT (119 partecipanti): Laugeson *et al.*, 2009; Laugeson *et al.*, 2012; Schohl *et al.*, 2014. È stato considerato un *follow up*: intervallo da 12 a 14 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,75 (IC95% da 0,29 a 1,21); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi *Social Skills Groups* potrebbero migliorare i sintomi *core* comunicazione e interazione sociale misurato dai genitori con *Social Skills Rating System*, ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con valutato con *Quality of Play Questionnaire*/genitori. Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi due studi RCT (75 partecipanti): Yoo *et al.*, 2014; Laugeson *et al.*, 2012. È stato considerato un *follow up* medio di 14 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,62 (IC95% da 0,15 a 1,09); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi *Social Skills Groups* potrebbero migliorare i sintomi *core* interazione e comunicazione sociale- misurati con *Quality of Play Questionnaire* dai genitori, ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con valutato con scale diverse/genitori. Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (42 partecipanti): Koenig *et al.*, 2010. È stato considerato un *follow up* medio di 16 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,11 DS (IC95% da -0,50 a 0,72); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi *Social Skills Groups* potrebbero migliorare i sintomi *core* comunicazione e interazione sociale, ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con valutato con *Social Responsiveness Scale*/insegnante o clinico; Scala da 0 a 260. Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi 5 studi RCT (355 partecipanti): Leaf *et al.*, 2017; Freitag *et al.*, 2016; Jonsoon *et al.*, 2019; Schohl *et al.*, 2014; Rabin *et al.*, 2020. È stato considerato un *follow up*: intervallo da 14 a 24 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,45 (IC95% da -0,85 a -0,05); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi *Social Skills Groups* potrebbero migliorare i sintomi *core* comunicazione e interazione sociale misurati con *Social Responsiveness Scale* dai clinici o dagli insegnanti, ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con valutato con scale diverse/insegnante o clinico. Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi tre studi RCT (120 partecipanti): Leaf *et al.*, 2017; Yoo *et al.*, 2014; Schohl *et al.*, 2014. È stato considerato un *follow up* medio di 14 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,75 DS (IC95% da 0,06 a 1,44); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi *Social Skills Groups* potrebbero migliorare i sintomi *core* comunicazione e interazione sociale misurati con scale diverse dai clinici o dagli insegnanti, ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con valutato con *Test of Adolescent Social Skills Knowledge*/adolescenti. Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi 5 studi RCT (237 partecipanti): Laugeson *et al.*, 2009; Laugeson *et al.*, 2012; Yoo *et al.*, 2014; Schohl *et al.*, 2014; Rabin *et al.*, 2020. È stato considerato un *follow up*: intervallo da 12 a 14 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 2,30 DS (IC95% da 1,58 a 3,02); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi *Social Skills Group* potrebbero migliorare i sintomi *core* comunicazione e interazione sociale

misurato con *Test of Adolescent Social Skills Knowledge* dagli adolescenti, ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con valutato con *Quality of Play Questionnaire*/adolescenti. Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi tre studi RCT (108 partecipanti): Laugeson *et al.*, 2012; Laugeson *et al.*, 2009; Yoo *et al.*, 2014. È stato considerato un *follow up*: intervallo da 12 a 14 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,73 DS (IC95% da 0,31 a 1,15); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi *Social Skills Groups* potrebbero migliorare i sintomi *core* comunicazione e interazione sociale misurati con *Quality of Play Questionnaire* dagli adolescenti, ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con valutato con *Friendship Qualities Scale*/adolescenti. Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi due studi RCT (91 partecipanti): Yoo *et al.*, 2014; Schohl *et al.*, 2014. È stato considerato un *follow up*: intervallo da 12 a 14 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,06 DS (IC95% da -0,35 a 0,47); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi *Social Skills Groups* potrebbero migliorare i sintomi *core* e comunicazione e interazione sociale misurati con *Friendship Qualities Scale* dagli adolescenti ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con valutato con *SSIS*/genitori. Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (71 partecipanti): Rabin *et al.*, 2021. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,12 DS (IC95% da -0,35 a 0,59); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi *Social Skills Groups* potrebbero non migliorare i sintomi *core* e comunicazione e interazione sociale misurati SSIS genitori ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con valutato con *SSIS*/insegnanti. Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (71 partecipanti): Rabin *et al.*, 2021. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,09 DS (IC95% da -0,55 a 0,38); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi *Social Skills Groups* potrebbero migliorare sintomi *core* e comunicazione e interazione sociale misurati SSIS insegnanti ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con *ADOS-language and communication*/clinico. Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio (47 partecipanti): Yoo *et al.*, 2014. È stato considerato un *follow up* medio di 14 settimane I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,81 (IC95% da -1,41 a -0,21); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi *Social Skills Groups* potrebbero migliorare le abilità di linguaggio misurato con *ADOS-language and communication*, ma le prove sono molto incerte.

Pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi

Esito valutato con valutato con scale diverse/genitori. Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (58 partecipanti): Schohl *et al.*, 2014. È stato considerato un *follow up* medio di 14 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,34 DS (IC95% da -0,86 a 0,18); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi *Social Skills Groups* potrebbero migliorare i sintomi *core* interessi ristretti e comportamenti ripetitivi misurati con scale diverse misurate dai genitori, ma le prove sono molto incerte.

Abilità adattive

Esito valutato con *Adaptive Behavior Assessment System II*/genitori. Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi due studi RCT (296 partecipanti): Choque Olsson *et al.*, 2017; Jonsson *et al.*, 2019. È stato considerato un *follow up*: intervallo da 12 a 24 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,20 (IC95% da -0,03 a 0,43); qualità delle prove: bassa. Commento: gli interventi *Social Skills Groups*, potrebbero migliorare le abilità adattive misurate con *Adaptive Behavior Assessment System II* dai genitori, ma le prove sono incerte.

Esito valutato con *Adaptive Behavior Assessment System II*/insegnanti. Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi tre studi RCT (350 partecipanti): Choque Olsson *et al.*, 2017; Schohl *et al.*, 2014; Bauminger *et al.*, 2020. È stato considerato un *follow up*: intervallo da 12 a 24 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,71 (IC95% da -0,19 a 1,61); qualità delle prove: bassa. Commento: gli interventi *Social Skills Groups*, potrebbero migliorare le abilità adattive misurate con *Adaptive Behavior Assessment System II* dagli insegnanti, ma le prove sono incerte.

Intenzionalità comunicativa

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi quattro studi RCT (169 partecipanti): Lopata *et al.*, 2010; Koenig *et al.*, 2010; Thomeeret *et al.*, 2016; Thomer *et al.*, 2012. L'esito è stato valutato con scale diverse/genitori. È stato considerato un *follow up*: intervallo da cinque a 16 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,66 (IC95% da 0,05 a 1,28); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi *Social Skill Group* potrebbero migliorare l'intenzionalità comunicativa misurata con scale diverse dai genitori, ma le prove sono molto incerte.

Abilità di linguaggio

Esito valutato con POM-2/clinico. Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio (62 partecipanti): Parsons *et al.*, 2019. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,82 (IC95% da 0,30 a 1,34); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi *Social Skills Groups* potrebbero migliorare le abilità di linguaggio misurato con POM-2, ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con *Behavior Assessment System for Children-idiomatic language subtest*/clinico. Per la valutazione di questo esito sono stati considerati tre studi RCT (127 partecipanti): Lopata *et al.*, 2010; Thomeeret *et al.*, 2016; Thomer *et al.*, 2012. È stato considerato un *follow up* medio di cinque settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,03 (IC95% da -0,32 a 0,38); qualità delle prove: bassa. Commento: gli interventi *Social Skills Groups* potrebbero migliorare le abilità di linguaggio misurate con *Behavior Assessment System for Children* dal clinico, ma le prove sono incerte.

Funzionamento globale

Esito valutato con Global Severity Index-severity/clinico. Per la valutazione di questo esito sono stati considerati due studi RCT (296 partecipanti): Choque *et al.*, 2017; Jonsoon *et al.*, 2019. È stato considerato un *follow up*: intervallo da 12 a 14 settimane. I risultati dell'analisi indicano un

valore di SMD pari a -0,45 (IC95% da -0,68 a -0,22); qualità delle prove: bassa. Commento: gli interventi *Social Skills Groups* potrebbero migliorare il funzionamento globale misurato con CGI-S dal clinico, ma le prove sono incerte.

Esito valutato con *Developmental Disabilities modification of the Children's Global Assessment Scale*/clinico. Per la valutazione di questo esito sono stati considerati due studi RCT (75 partecipanti): Jonsoon *et al.*, 2019; White *et al.*, 2013. È stato considerato un *follow up*: intervallo da 14 a 24 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,46 (IC95% da 0,00 a 0,92); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi *Social Skills Groups* potrebbero migliorare il funzionamento globale misurato con *Developmental Disabilities modification of the Children's Global Assessment Scale* dal clinico, ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con scale diverse/insegnante o clinico. Per la valutazione di questo esito sono stati considerati due studi RCT (182 partecipanti): Leaf *et al.*, 2017; Freitag *et al.*, 2016. È stato considerato un *follow up* medio di 14 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,26 DS (IC95% da -0,96 a 1,49); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi *Social Skills Groups* potrebbero migliorare il funzionamento globale misurato con scale diverse dall'insegnante o clinico, ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con CGI-I, *numero of responders*/clinico. Per questo esito è stato valutato uno studio RCT (25 partecipanti): White *et al.*, 2013. È stato considerato un *follow up* medio di 14 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di RR pari a 1,85 (IC95% da 0,59 a 5,79); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi *Social Skills Groups* potrebbero migliorare il funzionamento globale misurato come numero di soggetti migliorati con CGI-I, ma le prove sono molto incerte.

Stress dei genitori

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi due studi RCT (296 partecipanti): Choque *et al.*, 2017; Jonsoon *et al.*, 2019. L'esito è stato valutato con *parental self-ratings on the Perceived Stress Scale*. È stato considerato un *follow up*: intervallo da 12 a 24 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,21 (IC95% da -0,44 a 0,02); qualità delle prove: bassa. Commento: gli interventi *Social Skills Groups* potrebbero migliorare lo stress dei genitori, misurato con *Perceived Stress Scale*, ma le prove sono incerte.

Ritenzione in trattamento

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi 17 studi RCT (1262 partecipanti): Beaumont *et al.*, 2008; Chester *et al.*, 2019; Choque *et al.*, 2017; Dekker *et al.*, 2019; Lopata *et al.*, 2010; Yoo *et al.*, 2014; Kamps *et al.*, 2015; Kretzmann *et al.*, 2015; Koenig *et al.*, 2010; Schol *et al.*, 2013; Thomer *et al.*, 2016; White *et al.*, 2013; Thomer *et al.*, 2012; Van Hecke *et al.*, 2013; Bauminger *et al.*, 2020; Parsons *et al.*, 2019; Rabin *et al.*, 2021. L'esito è stato valutato con numero di pazienti che rimangono in trattamento. È stato considerato un *follow up*: intervallo da cinque a 48 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di RR pari a 0,96 (IC95% da 0,92 a 1,00); qualità delle prove: moderata. Commento: gli interventi *Social Skills Groups* potrebbero non migliorare la ritenzione in trattamento.

L'ERT ha infine condotto una ricerca della letteratura per l'identificazione di studi relativi ai valori e preferenze, accettabilità e fattibilità dell'intervento proposto; impatto sull'equità. I risultati sono stati sintetizzati e riportati nell'EtD disponibile nei **Materiali Supplementari**. Per la valutazione delle risorse economiche si rimanda alla descrizione dettagliata del *report* economico, disponibile nei **Materiali Supplementari**.

Raccomandazione

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** l'intervento *Social Skills Groups* in bambini e adolescenti con ASD (condizionata basata su una qualità bassa delle prove). **Nota:** il *Panel* riconosce che l'effetto potrebbe essere diverso e maggiore nei sottogruppi di bambini e adolescenti con livello di funzionamento intellettuale più alto.

Giustificazione

Il *Panel* ha osservato che gli effetti desiderabili sono moderati e gli effetti indesiderabili sono irrilevanti. Tuttavia, la qualità delle prove è bassa.

Considerazioni relative ai sottogruppi

Il *Panel* ritiene che l'effetto potrebbe essere diverso e maggiore nei sottogruppi di bambini e adolescenti con livello di funzionamento intellettuale più alto.

Considerazioni per l'implementazione

Il *Panel* riconosce che l'intervento dovrebbe essere individualizzato sulla base delle caratteristiche di funzionamento del bambino e adolescente a cui l'intervento è destinato.

Inoltre, il *Panel* ritiene che l'intervento dovrebbe essere effettuato e coordinato da professionisti sanitari adeguatamente formati e che gli obiettivi e le strategie terapeutiche e abilitative/riabilitative dovrebbero essere condivisi con la famiglia e con il personale scolastico.

Il *Panel* sottolinea che nel corpo di letteratura valutato, l'89% degli studi riportava un $IQ \geq 70$ tra i criteri di inclusione e i partecipanti avevano un'età media di 11,3 anni.

Monitoraggio e valutazione

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico in bambini e adolescenti sottolinea l'importanza di effettuare una periodica valutazione della risposta all'intervento che includa in particolare la valutazione funzionale delle abilità sociocomunicative, della modificabilità del comportamento e della sintomatologia. Il *Panel*, sulla base della propria esperienza ritiene che il monitoraggio debba essere personalizzato sulla base degli obiettivi programmati e della durata dell'intervento.

Priorità della ricerca

È necessario effettuare studi, anche nel contesto di *Network* italiani, che verifichino l'efficacia degli interventi nei diversi sottogruppi di bambini e adolescenti con ASD (età cronologica e livello di funzionamento intellettuale).

Theory of Mind

Sintesi delle prove

Il processo di selezione per l'identificazione degli studi (aggiornato a marzo 2023) è riportato nei **Materiali Supplementari**. Al termine del processo di selezione, dopo aver applicato i criteri di inclusione, il gruppo di revisione sistematica ha estratto informazioni da un totale di quattro studi clinici randomizzati (RCT) che confrontavano gli interventi comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione, sottogruppo *Theory of Mind*, con TAU o nessun intervento (348 partecipanti) (Begeer *et al.*, 2011; Begeer *et al.*, 2015; Holopainen *et al.*, 2019; Vasilevska Petrovska & Trajkovski, 2019). Tutti gli studi sono stati condotti in Europa. Il numero medio di partecipanti per studio era di 42,2 individui (DS=35,2). La durata media degli studi era di 10,6 settimane (DS=4,6). L'età media dei partecipanti era di 10,3 anni (DS 1,4), la maggior parte erano maschi (80%) e due RCT riportavano tra i criteri di inclusione un IQ normale (≥ 70), il terzo non utilizzava IQ come criterio di inclusione. Le scale utilizzate per la valutazione dell'esito Sintomi core – comunicazione-interazione sociale erano le seguenti: *Children's Social Behaviour Questionnaire*; *Social Responsiveness Scale*; *Social Skill Questionnaire*; *Social Skills Improvement System*.

Dove possibile, per ogni esito selezionato dai membri del *Panel*, il gruppo ERT ha valutato la qualità delle prove e effettuato l'analisi statistica (metanalisi) dei risultati dei diversi studi allo scopo di avere una stima combinata degli effetti dell'uso degli interventi presi in esame. I dettagli delle analisi e della valutazione della qualità delle prove condotta dal gruppo ERT sono riportati nei **Materiali Supplementari**.

Di seguito viene fornita una descrizione sintetica e commentata dei risultati delle analisi. Nell'elaborazione dei commenti il gruppo di revisione sistematica ha tenuto conto della direzione dell'effetto e della qualità delle prove.

- Relativamente alla terminologia utilizzata per indicare la **direzione dell'effetto**, il gruppo ERT ha indicato il termine “migliorare” quando la differenza media standardizzata (SMD) dei test utilizzati per misurare l'esito indicava un effetto a favore dell'intervento e “non migliorare” quando la differenza media standardizzata (SMD) dei test utilizzati per misurare l'esito indicava un effetto a sfavore dell'intervento.
- Relativamente all'interpretazione della **qualità delle prove**, il gruppo ERT ha indicato il termine “alta” per indicare che ulteriori ricerche difficilmente potrebbero cambiare i risultati sulla stima dell'effetto, il termine “moderata” per indicare che ulteriori ricerche potrebbero modificare i risultati sulla stima dell'effetto, il termine “bassa” per indicare che ulteriori ricerche sono necessarie e potrebbero modificare sostanzialmente i risultati sulla stima dell'effetto, “molto bassa” per indicare che la stima dell'effetto è molto incerta. Il giudizio sulla qualità delle prove esprime quindi la fiducia che è possibile riporre nell'effetto a favore o a sfavore dell'intervento su un determinato esito.

La dimensione dell'effetto dell'intervento sugli esiti considerati (effetto piccolo, moderato, sostanziale o grande) è espressa nella misura SMD e sintetizzata nella **Tabella riassuntiva interventi terapeutici abilitativi – riabilitativi (tabella 13)**.

Comunicazione e interazione sociale

Esito valutato con *Social Responsiveness Scale*/genitori. Per questo esito è stato valutato uno studio RCT (97 partecipanti): Beeger *et al.*, 2015. È stato considerato un *follow up* medio di otto settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,39 (IC95% da -0,79 a 0,01); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi *Theory of mind* potrebbero migliorare i sintomi *core* comunicazione e interazione sociale misurati dai genitori con la *Social Responsiveness Scale*, ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con *Social Skills Questionnaire*/genitori. Per questo esito è stato valutato uno studio RCT (97 partecipanti): Beeger *et al.*, 2015. È stato considerato un *follow up* medio di otto settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,65 (IC95% da 0,24 a 1,06); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi *Theory of mind* potrebbero migliorare i sintomi *core* comunicazione e interazione sociale misurati dai genitori con *Social Skill Questionnaire*, ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con scale diverse /genitori. Per questo esito è stato valutato uno studio RCT (36 partecipanti): Beeger *et al.*, 2010. È stato considerato un *follow up* medio di 16 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,10 DS (IC95% da -0,56 a 0,75); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi *Theory of mind* potrebbero migliorare sui sintomi *core* e comunicazione e interazione sociale misurati con scale diverse dai genitori, ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con scale diverse / insegnante o clinico. Per questo esito è stato valutato uno studio RCT (97 partecipanti): Beeger *et al.*, 2015. È stato considerato un *follow up* medio di otto settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,47 DS (IC95% da 0,06 a 0,875); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi *Theory of mind*, potrebbero migliorare i sintomi *core* comunicazione e interazione sociale misurati con scale diverse ma le prove sono molto incerte.

Ritenzione in trattamento

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi quattro RCT (348 partecipanti): Beeger *et al.*, 2015.; Beeger *et al.*, 2010; Halopainem *et al.*, 2018 e Vasilevska Petrovska & Trajkovski, 2019. L'esito è stato valutato con numero di pazienti che rimangono in trattamento. È stato considerato un *follow up*: intervallo da otto a 16 settimane I risultati dell'analisi indicano un valore di RR pari a 1,01 (IC95% da 0,96 a 1,07); qualità delle prove: bassa. Commento: gli interventi *Theory of mind* potrebbero migliorare la ritenzione in trattamento ma le prove sono incerte.

L'ERT ha infine condotto una ricerca della letteratura per l'identificazione di studi relativi ai valori e preferenze, accettabilità e fattibilità dell'intervento proposto; impatto sull'equità. I risultati sono stati sintetizzati e riportati nell'EtD disponibile nei **Materiali Supplementari**. Per la valutazione delle risorse economiche si rimanda alla descrizione dettagliata del *report* economico, disponibile nei **Materiali Supplementari**.

Raccomandazione

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** l'intervento *Theory of mind* in bambini e adolescenti con ASD (condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove). **Nota:** Il *Panel* riconosce che l'età media dei partecipanti era di 9,7 anni e due RCT dei tre considerati riportavano tra i criteri di inclusione un $IQ \geq 70$.

Giustificazione

Gli effetti desiderabili sono piccoli e gli effetti indesiderabili sono irrilevanti. La qualità delle prove è molto bassa.

Considerazioni relative ai sottogruppi

Nella letteratura valutata dal *Panel*, l'età media dei partecipanti era di 9,7 anni e due RCT dei tre considerati riportavano tra i criteri di inclusione un $IQ \geq 70$.

Considerazioni per l'implementazione

Il *Panel* riconosce che l'intervento dovrebbe essere individualizzato sulla base delle caratteristiche di funzionamento del bambino e adolescente a cui l'intervento è destinato.

Inoltre, il *Panel* ritiene che l'intervento dovrebbe essere effettuato e coordinato da professionisti sanitari adeguatamente formati.

Monitoraggio e valutazione

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico in bambini e adolescenti sottolinea l'importanza di effettuare una periodica valutazione della risposta all'intervento che includa in particolare la valutazione funzionale delle abilità sociocomunicative, della modificabilità del comportamento e della sintomatologia.

Il *Panel* sottolinea l'importanza di monitorare l'adesione alla raccomandazione.

Priorità della ricerca

Il *Panel* ha ritenuto che dovrebbero essere condotti, anche nel *Network* italiano, studi osservazionali e, se possibile, randomizzati.

Il *Panel* suggerisce di investire in ricerche dedicate ad aumentare la qualità delle evidenze disponibili. Il *Panel* raccomanda di eseguire studi che verifichino la generalizzabilità degli effetti dell'intervento nei diversi contesti di vita del bambino.

Theory of mind attraverso dispositivi informatici

Sintesi delle prove

Il processo di selezione per l'identificazione degli studi (aggiornato a marzo 2023) è riportato nei **Materiali Supplementari**. Al termine del processo di selezione, dopo aver applicato i criteri di inclusione, il gruppo di revisione sistematica ha estratto informazioni da un totale di nove studi clinici randomizzati (379 partecipanti) che confrontavano gli interventi comunicativi per la comunicazione sociale e l'interazione, sottogruppo *Theory of mind* erogato attraverso dispositivi informatici (Golan *et al.*, 2010; Lopata *et al.*, 2016; Rice *et al.*, 2015; Silver & Oakes, 2001; Thomeer *et al.*, 2015; Voss *et al.*, 2019; Williams *et al.*, 2012; Young *et al.*, 2012; Hopkins *et al.*, 2011). La maggior parte degli studi inclusi sono stati condotti in Nord America (56%), seguita dall'Europa (22%) e dall'Oceania (22%). Il numero medio di partecipanti per studio era di 42,1 individui (DS=15,8). La durata media degli studi era di 4,6 settimane (DS=1,3). Solo due (22%) riportavano tra i criteri di inclusione un IQ normale (≥ 70), gli altri non utilizzavano l'IQ come criterio di inclusione. Due studi (22%) presentavano criteri riguardanti le capacità linguistiche minime per l'inclusione, mentre gli altri non utilizzavano questi criteri.

I partecipanti erano prevalentemente maschi (90%), con un'età media di 8,6 anni (DS=2,68).

Le scale utilizzate per la valutazione degli esiti erano:

- Comunicazione e interazione sociale: *Social Responsiveness Scale*; VABS-II-dominio socializzazione;
- Pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi: SCQ.

Dove possibile, per ogni esito selezionato dai membri del *Panel*, il gruppo ERT ha valutato la qualità delle prove e effettuato l'analisi statistica (metanalisi) dei risultati dei diversi studi allo scopo di avere una stima combinata degli effetti dell'uso degli interventi presi in esame. I dettagli delle analisi e della valutazione della qualità delle prove condotta dal gruppo ERT sono riportati nei **Materiali Supplementari**.

Di seguito viene fornita una descrizione sintetica e commentata dei risultati delle analisi. Nell'elaborazione dei commenti il gruppo di revisione sistematica ha tenuto conto della direzione dell'effetto e della qualità delle prove.

- Relativamente alla terminologia utilizzata per indicare la **direzione dell'effetto**, il gruppo ERT ha indicato il termine "migliorare" quando la differenza media standardizzata (SMD) dei test utilizzati per misurare l'esito indicava un effetto a favore dell'intervento e "non migliorare" quando la differenza media standardizzata (SMD) dei test utilizzati per misurare l'esito indicava un effetto a sfavore dell'intervento.
- Relativamente all'interpretazione della **qualità delle prove**, il gruppo ERT ha indicato il termine "alta" per indicare che ulteriori ricerche difficilmente potrebbero cambiare i risultati sulla stima dell'effetto, il termine "moderata" per indicare che ulteriori ricerche potrebbero modificare i risultati sulla stima dell'effetto, il termine "bassa" per indicare che ulteriori ricerche sono necessarie e potrebbero modificare sostanzialmente i risultati sulla stima dell'effetto, "molto bassa" per indicare che la stima dell'effetto è

molto incerta. Il giudizio sulla qualità delle prove esprime quindi la fiducia che è possibile riporre nell'effetto a favore o a sfavore dell'intervento su un determinato esito.

La dimensione dell'effetto dell'intervento sugli esiti considerati (effetto piccolo, moderato, sostanziale o grande) è espressa nella misura SMD e sintetizzata nella **Tabella riassuntiva interventi terapeutici abilitativi – riabilitativi (tabella 13)**.

Comunicazione e interazione sociale

Esito valutato con *Social Responsiveness Scale*/genitori. Per questo esito sono stati inclusi due studi RCT (79 partecipanti): Lopata *et al.*, 2016; Thoomeer *et al.*, 2015. È stato considerato un *follow up*: intervallo da cinque a sei settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,02 (IC95% da -0,42 a 0,46); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi *Theory of mind* erogati attraverso dispositivi informatici potrebbero non migliorare i sintomi *core* comunicazione e interazione sociale, misurato dai genitori con la *Social Responsiveness Scale*, ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con *Behavior Assessment System for Children 2 Parent rating scale-Social skill*. Per questo esito sono stati inclusi due studi RCT (79 partecipanti): Lopata *et al.*, 2016; Thoomeer *et al.*, 2015. È stato considerato un *follow up*: intervallo da cinque a sei settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,19 (IC95% da -0,25 a 0,64); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi *Theory of mind* erogati attraverso dispositivi informatici potrebbero migliorare sintomi *core* comunicazione e interazione sociale misurato dai genitori con la *Behavior Assessment System for Children 2 Parent rating scale-Social skill* ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con scale diverse/genitori. Per questo esito sono stati inclusi due studi RCT (79 partecipanti): Young *et al.*, 2012; Williams *et al.*, 2012. È stato considerato un *follow up*: intervallo da tre a quattro settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,32 (IC95% da -0,13 a 0,76); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi *Theory of mind* erogati attraverso dispositivi informatici potrebbero migliorare i sintomi *core* comunicazione e interazione sociale misurati con scale diverse dai genitori, ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con *Social Responsiveness Scale* /insegnante o clinico. Per questo esito sono stati inclusi due studi RCT (67 partecipanti): Lopata *et al.*, 2016; Rice *et al.*, 2015. È stato considerato un *follow up* medio di cinque settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,36 (IC95% da -0,85 a 0,12); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi *Theory of mind* erogati attraverso dispositivi informatici potrebbero migliorare i sintomi *core*-comunicazione e interazione sociale misurati con *Social Responsiveness Scale* dai clinici o dagli insegnanti, ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con *Social Skills Rating System*/genitori. Per questo esito è stato incluso uno studio RCT (49 partecipanti): Hoptkins *et al.*, 2011. È stato considerato un *follow up* medio di sei settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,32 (IC95% da -0,25 a 0,88); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi *Theory of mind* erogati attraverso dispositivi informatici potrebbero migliorare i sintomi *core* comunicazione e interazione sociale misurati con *Social Skills Rating System*/genitori, ma le prove sono molto incerte.

Pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi

Esito valutato scale diverse/genitori. Per questo esito è stato incluso uno studio RCT (25 partecipanti): Young *et al.*, 2013. È stato considerato un *follow up* medio di tre settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,31 DS (IC95% da -0,48 a 1,1); qualità delle prove: molto bassa. Commento: gli interventi *Theory of mind* erogati attraverso dispositivi informatici potrebbero migliorare i sintomi *core* interessi ristretti e comportamenti ripetitivi, ma le prove sono molto incerte.

Ritenzione in trattamento

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi cinque studi RCT (319 partecipanti): Lopata *et al.*, 2016; Golan *et al.*, 2010; Hoptkins *et al.*, 2011; Thoomer *et al.* 2015; Silver & Oakes, 2001. L'esito è stato valutato con numero di pazienti che rimangono in trattamento. È stato considerato un *follow up*: intervallo da tre a sei settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di RR pari a 1,01 (IC95% da 0,97 a 1,06); qualità delle prove: moderata. Commento: gli interventi *Theory of mind* erogati attraverso dispositivi informatici potrebbero migliorare la ritenzione in trattamento.

L'ERT ha infine condotto una ricerca della letteratura per l'identificazione di studi relativi ai valori e preferenze, accettabilità e fattibilità dell'intervento proposto, impatto sull'equità. I risultati sono stati sintetizzati e riportati nell'EtD disponibile nei **Materiali Supplementari**. Per la valutazione delle risorse economiche si rimanda alla descrizione dettagliata del *report* economico, disponibile nei **Materiali Supplementari**.

Raccomandazione

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** l'intervento *Theory of mind* erogato attraverso dispositivi tecnologici (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove di efficacia). **Nota:** il *Panel* osserva che gli studi presi in considerazione includevano una popolazione di età media di 8,6 anni.

Giustificazione

Il *Panel* riconosce effetti desiderabili piccoli ed effetti indesiderabili irrilevanti. La qualità delle prove è molto bassa.

Considerazioni relative ai sottogruppi

Il *Panel* riconosce che gli studi presi in considerazione includevano una popolazione con età media di 8,6 anni

Considerazioni per l'implementazione

Il *Panel* riconosce che l'intervento dovrebbe essere individualizzato sulla base delle caratteristiche di funzionamento del bambino e adolescente a cui l'intervento è destinato. Il *Panel* osserva che gli studi presi in considerazione includevano una popolazione di età media di 8,6 anni.

Inoltre, il *Panel* ritiene che l'intervento dovrebbe essere effettuato e coordinato da professionisti sanitari adeguatamente formati. Il *Panel* sottolinea la necessità che questi interventi vengano effettuati con la costante supervisione di professionisti esperti nell'intervento.

Monitoraggio e valutazione

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico in bambini e adolescenti sottolinea l'importanza di effettuare un periodico monitoraggio della risposta all'intervento che includa in particolare la valutazione funzionale delle abilità sociocomunicative, della modificabilità del comportamento e della sintomatologia.

Il *Panel* sottolinea l'importanza di monitorare l'adesione alla raccomandazione.

Priorità della ricerca

Il *Panel* ha ritenuto che dovrebbero essere condotti, anche nel *Network* italiano, studi osservazionali e, se possibile, randomizzati.

Il *Panel* suggerisce di investire in ricerche dedicate ad aumentare la qualità delle evidenze disponibili e raccomanda di eseguire studi che verifichino la generalizzabilità degli effetti dell'intervento nei diversi contesti di vita del bambino.

TABELLA RIASSUNTIVA

Di seguito viene presentata una tabella riassuntiva (tabella 13) delle prove di efficacia reperite e valutate per gli interventi esaminati all'interno della Linea Guida.

Nel costruire la tabella, il gruppo di lavoro ha tenuto conto delle sole prove relative all'efficacia dell'intervento e per ciascun outcome disponibile ha indicato l'efficacia dell'intervento rendendo esplicita la direzione dell'effetto, la dimensione dell'effetto e la qualità delle prove, ovvero il grado di certezza/incertezza delle prove, ovvero la fiducia che è possibile riporre nelle prove reperite.

- **direzione dell'effetto:** nella tabella che segue, il gruppo ERT ha indicato il termine “+” quando la differenza media standardizzata (SMD) dei test utilizzati per misurare l'esito indicava un effetto a favore dell'intervento e “-” quando la differenza media standardizzata (SMD) dei test utilizzati per misurare l'esito indicava un effetto a sfavore dell'intervento.
- **dimensione dell'effetto:** per permettere una lettura comparativa della stima degli effetti di interventi diversi su esiti differenti, il gruppo ERT ha calcolato la differenza media standardizzata (SMD) non solo per gli esiti continui misurati con scale diverse ma anche per gli esiti continui per cui è disponibile il calcolo della differenza media (MD). I dettagli sono disponibili nei **Materiali supplementari**. In caso di esiti dicotomici è stato calcolato il Rischio Relativo (RR) e la dimensione dell'effetto è stata interpretata dal gruppo di revisione sistematica.

La misura con cui un esito viene modificato dall'intervento assume rilevanza clinica sulla base della scala dello strumento utilizzato per valutare la modifica. È importante considerare che la dimensione dell'effetto calcolata attraverso la misura SMD si configura come una misura adimensionale e pertanto non assume rilevanza clinica.

La misura SMD riportata in tabella 13 indica una modifica (a favore o a sfavore) nei punteggi dello strumento con cui viene misurato l'esito e quindi non si traduce direttamente in un miglioramento o peggioramento clinico ovvero, la misura SMD riportata in tabella 13 non permette di valutare se la dimensione dell'effetto dell'intervento sia rilevante clinicamente. Nella tabella 13 la dimensione dell'effetto è stata classificata attraverso il criterio che segue:

- SMD (Cohen's d) = fino a 0,2 → dimensione dell'effetto piccola
- SMD (Cohen's d) = da 0,2 a 0,5 → dimensione dell'effetto moderata
- SMD (Cohen's d) = da 0,5 a 0,8 → dimensione dell'effetto sostanziale
- SMD (Cohen's d) > 0,8 → dimensione dell'effetto grande

- **qualità delle prove:** il gruppo ERT ha indicato il termine “alta” per indicare che ulteriori ricerche difficilmente possono cambiare i risultati sulla stima dell'effetto, il termine “moderata” per indicare che ulteriori ricerche potrebbero modificare i risultati sulla stima dell'effetto, il termine “bassa” per indicare che ulteriori ricerche sono necessarie e potrebbero modificare sostanzialmente i risultati sulla stima dell'effetto,

“molto bassa” per indicare che la stima dell’effetto è molto incerta. Il giudizio sulla qualità delle prove esprime quindi la fiducia che è possibile riporre nell’effetto a favore o a sfavore dell’intervento su un determinato esito.

Nella tabella che segue, la variabilità dei risultati in ciascuna casella (es. diverse direzioni dell’effetto, diverse dimensioni dell’effetto) può dipendere dal fatto che l’efficacia dell’intervento per uno stesso esito è stata valutata attraverso strumenti o tempi di follow up diversi. I dettagli della direzione/dimensione dell’effetto per ciascun esito e della relativa qualità delle prove sono riportati integralmente nel testo della LG e nei materiali supplementari.

Tabella 13. Tabella riassuntiva

Esiti	ABA		ICEN		Educativi	Evolutivi	Interventi per la comunicazione e l'interazione sociale					CBT	Interventi per i genitori		
	Comprensivi	Focalizzati	Comprensivi	Focalizzati	Comprensivi	Comprensivi	AAC-PECS	AAC-Speech Generating Device	Theory Of Mind	Social Skills Groups	Theory Of Mind Dispositivi Informatici		Informativi - Psicoeducativi	Supporto -Sostegno	Training
Comunicazione sociale, interazione sociale	++++ MB	++++ MB	+/++++ MB	++ MB	0 MB	+++ MB			+/+/ MB	; +; ++ +++; +++++ MB-B-M	-/+/ MB		++; +++++ MB	+++ MB	++ M
Comportamenti, interessi o attività ristretti, ripetitivi		++ MB	+ B			0 MB				++ MB	++ MB		+++ MB		++ M
Gravità dei sintomi dello spettro autistico												++++ MB			
Abilità sociali												+++ M			
Abilità nella vita quotidiana e socializzazione												++++ MB			
Abilità adattive	+ MB		+/++++ B/MB							++; + B					+ B
Abilità cognitive	+++ MB		++ B	++ B	- MB	- MB									
Intenzionalità comunicativa				+ MB		- MB		++++ MB		+++ MB					++ M
Abilità di linguaggio	+++ MB		++ B			++ MB				+ MB-B					
Abilità di linguaggio recettivo	++ MB		++ MB	++ MB	-/+/ MB	0 MB									++ MB
Abilità di linguaggio espressivo	++ MB	+ MB	++ B	++ MB	-/+/ MB	0 MB		++ MB							+ B
Funzionamento globale		++++ MB	- B/MB			+++ B				++; + B, MB			++++ MB	+ MB	++++ MB
Imitazione			++ B	+++ MB	+ MB										
Attenzione condivisa		+++ MB	+ B	+++ M		+++ MB									++ B
Risposta all'attenzione condivisa				++++ B											
Comportamento	++++ MB	-/0 MB	+/++++ MB	++++ MB									+/++++ B		+; ++ B
Dis-regolazione emotiva (irritabilità)- Irritazione		- MB	+ MB												++ B
Abilità motorie			0/++ MB/B			+ MB									
Ansia												+++ B			
Depressione												+++ B			
Qualità della vita														+/ MB	++ MB
Stress genitori			+++ B	++ MB	++ MB	++ B				++ B			++ B	++++ B	++ B
Ritenzione in trattamento	0 MB	+ B	0 B	- M	+ MB	0 MB	+ MB	0 MB	+ B	- M	+ M	- M	0 B	0 B	- B



Bibliografia

- AA.VV. - Autismo e integrazione sociale - Sintesi di un'esperienza di programmazione integrata del tipo Teacch, per soggetti autistici a Reggio Calabria nel quadriennio 1997-2001 - Laruffa ed., Reggio Calabria, 2002
- Akhani A, Dehghani M, Gharraee B, Hakim Shoostari M. Parent training intervention for autism symptoms, functional emotional development, and parental stress in children with autism disorder: A randomized clinical trial. *Asian J Psychiatr*. 2021 Aug;62:102735
- Aldred C, Green J, Adams C. A new social communication intervention for children with autism: pilot randomised controlled treatment study suggesting effectiveness. *J Child Psychol Psychiatry*. 2004 Nov;45(8):1420-30.
- Aljehany MS, Bennett KD. Meta-Analysis of Video Prompting to Teach Daily Living Skills to Individuals With Autism Spectrum Disorder. *Journal of Special Education Technology*. 2019;34(1):17–26
- Allen K, Harrington J, Quetsch LB, Masse J, Cooke C, Paulson JF. Parent-Child Interaction Therapy for Children with Disruptive Behaviors and Autism: A Randomized Clinical Trial. *J Autism Dev Disord*. 2023 Jan;53(1):390-404
- Aman MG, McDougle CJ, Scahill L, Handen B, Arnold LE, Johnson C, Stigler KA, Bearss K, Butter E, Swiezy NB, Sukhodolsky DD, Ramadan Y, Pozdol SL, Nikolov R, Lecavalier L, Kohn AE, Koenig K, Hollway JA, Korzekwa P, Gavaletz A, Mulick JA, Hall KL, Dziura J, Ritz L, Trollinger S, Yu S, Vitiello B, Wagner A; Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Medication and parent training in children with pervasive developmental disorders and serious behavior problems: results from a randomized clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009 Dec;48(12):1143-54. doi: 10.1097/CHI.0b013e3181bfd669. Erratum in: *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010 Jul;49(7):727
- American Psychological Association, (2006). Evidence-based practice in psychology. *American Psychologist*, 61(4), 271–285
- Arduino G., Avagnina N., Gonella E., Peirone S., Terzuolo C., Danna E., Destefanis L., L'approccio TEACCH: esperienze ambulatoriali, domiciliari e scolastiche con un gruppo di bambini autistici, in *Difficoltà di Apprendimento*, Erickson, Trento, 2002
- Argumedes M, Lanovaz MJ, Larivée S, Giannakakos AR. Using the Prevent-Teach-Reinforce model to reduce challenging behaviors in children with autism spectrum disorder in home settings: A feasibility study. 2021, *Research in Autism Spectrum Disorders*, Volume 86, 101804
- Barrett. Social responsiveness and language use associated with an enhanced PRT approach for young children with ASD: results from a pilot RCT of the PRISM model. *Research in Autism Spectrum Disorders*, Volume 71, 2020
- Bauminger-Zviely N, Estrugo Y, Samuel-Magal K, Friedlin A, Heishrik L, Koren D, Bar-Yehuda S. Communicating Without Words: School-Based RCT Social Intervention in Minimally Verbal Peer Dyads with ASD. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2020 Nov-Dec;49(6):837-853
- Beaumont R, Sofronoff K. A multi-component social skills intervention for children with Asperger syndrome: the Junior Detective Training Program. *J Child Psychol Psychiatry*. 2008 Jul;49(7):743-53. Epub 2008 Jul 1. Erratum in: *J Child Psychol Psychiatry*. 2008 Aug;49(8):895.

- Begeer S, Gevers C, Clifford P, Verhoeve M, Kat K, Hoddenbach E, Boer F. Theory of Mind training in children with autism: a randomized controlled trial. *J Autism Dev Disord.* 2011 Aug;41(8):997-1006.
- Begeer S, Howlin P, Hoddenbach E, Clauser C, Lindauer R, Clifford P, Gevers C, Boer F, Koot HM. Effects and Moderators of a Short Theory of Mind Intervention for Children with Autism Spectrum Disorder: A Randomized Controlled Trial. *Autism Res.* 2015 Dec;8(6):738-48.
- Benn R, Akiva T, Arel S, Roeser RW. Mindfulness training effects for parents and educators of children with special needs. *Dev Psychol.* 2012 Sep;48(5):1476-87.
- Bordini D, Paula CS, Cunha GR, Caetano SC, Bagaiole LF, Ribeiro TC, Martone MCC, Portolese J, Moya AC, Brunoni D, Bosa C, Brentani H, Cogo-Moreira H, de Jesus Mari J. A randomised clinical pilot trial to test the effectiveness of parent training with video modelling to improve functioning and symptoms in children with autism spectrum disorders and intellectual disability. *J Intellect Disabil Res.* 2020 Aug;64(8):629-643
- Boyd BA, Hume K, McBee MT, Alessandri M, Gutierrez A, Johnson L, Sperry L, Odom SL. Comparative efficacy of LEAP, TEACCH and non-model-specific special education programs for preschoolers with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 2014 Feb;44(2):366-80
- Brian JA, Smith IM, Zwaigenbaum L, Bryson SE. Cross-site randomized control trial of the Social ABCs caregiver-mediated intervention for toddlers with autism spectrum disorder. *Autism Res.* 2017 Oct;10(10):1700-1711
- Cariveau T, Shillingsburg MA, Alamoudi A, Thompson T, Bartlett B, Gillespie S, Scahill L. Brief Report: Feasibility and Preliminary Efficacy of a Behavioral Intervention for Minimally Verbal Girls with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* 2019 May;49(5):2203-2209
- Carter AS, Messinger DS, Stone WL, Celimli S, Nahmias AS, Yoder P. A randomized controlled trial of Hanen's 'More Than Words' in toddlers with early autism symptoms. *J Child Psychol Psychiatry.* 2011 Jul;52(7):741-52
- Casenhiser DM, Shanker SG, Stieben J. Learning through interaction in children with autism: preliminary data from asocial-communication-based intervention. *Autism.* 2013 Mar;17(2):220-41
- Chang YC, Shire SY, Shih W, Gelfand C, Kasari C. Preschool Deployment of Evidence-Based Social Communication Intervention: JASPER in the Classroom. *J Autism Dev Disord.* 2016 Jun;46(6):2211-2223
- Chester M, Richdale AL, McGillivray J. Group-Based Social Skills Training with Play for Children on the Autism Spectrum. *J Autism Dev Disord.* 2019 Jun;49(6):2231-2242
- Choque Olsson N, Flygare O, Coco C, Görling A, Råde A, Chen Q, Lindstedt K, Berggren S, Serlachius E, Jonsson U, Tammimies K, Kjellin L, Bölte S. Social Skills Training for Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder: A Randomized Controlled Trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2017 Jul;56(7):585-592
- Conaughton RJ, Donovan CL, March S. Efficacy of an internet-based CBT program for children with comorbid High Functioning Autism Spectrum Disorder and anxiety: A randomised controlled trial. *J Affect Disord.* 2017 Aug 15;218:260-268
- Corbett BA, Ioannou S, Key AP, Coke C, Muscatello R, Vandekar S, Muse I. Treatment Effects in Social Cognition and Behavior following a Theater-based Intervention for Youth with Autism. *Dev Neuropsychol.* 2019 Oct;44(7):481-494
- Correll CU, Cortese S, Croatto G, Monaco F, Krinitski D, Arrondo G, et al. Efficacy and acceptability of pharmacological, psychosocial, and brain stimulation interventions in children and adolescents with mental disorders: an umbrella review. *World Psychiatry.* giugno 2021;20(2):244–75

- Crowe BH, Salt AT. Autism: the management and support of children and young people on the autism spectrum (NICE Clinical Guideline 170). *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2015 Feb;100(1):20-3
- D'Elia L, Valeri G, Sonnino F, Fontana I, Mammone A, Vicari S. A longitudinal study of the teach program in different settings: the potential benefits of low intensity intervention in preschool children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2014 Mar;44(3):615-26
- Dai YG, Thomas RP, Brennan L, Luu ML, Hughes-Lika J, Reilly M, Moreno P, Obe B, Ahmed KB, Berry LN, Goin-Kochel RP, Helt MS, Barton ML, Dumont-Mathieu T, Robins DL, Fein DA. An initial trial of OPT-In-Early: An online training program for caregivers of autistic children. *Autism*. 2023 Aug;27(6):1601-1615
- Dawson G, Rogers S, Munson J, Smith M, Winter J, Greenson J, Donaldson A, Varley J. Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model. *Pediatrics*. 2010 Jan;125(1):e17-23
- Dawson G, Zanolli K. Early intervention and brain plasticity in autism. *Novartis Found Symp*. 2003;251:266-74; discussion 274-280, 281-97
- de Korte MWP, van den Berk-Smeekens I, Buitelaar JK, Staal WG, van Dongen-Boomsma M. Pivotal Response Treatment for School-Aged Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: A Randomized Controlled Trial. *J Autism Dev Disord*. 2021 Dec;51(12):4506-4519
- Dekker V, Nauta MH, Timmerman ME, Mulder EJ, van der Veen-Mulders L, van den Hoofdakker BJ, van Warners S, Vet LJJ, Hoekstra PJ, de Bildt A. Social skills group training in children with autism spectrum disorder: a randomized controlled trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2019 Mar;28(3):415-424
- Dewidar O, Lotfi T, Langendam MW, et al. Good or best practice statements: proposal for the operationalisation and implementation of GRADE guidance. *BMJ Evid Based Med*. Apr 15 2022
- Divan G, Vajaratkar V, Cardozo P, Huzurbazar S, Verma M, Howarth E, Emsley R, Taylor C, Patel V, Green J. The Feasibility and Effectiveness of PASS Plus, A Lay Health Worker Delivered Comprehensive Intervention for Autism Spectrum Disorders: Pilot RCT in a Rural Low and Middle Income Country Setting. *Autism Res*. 2019 Feb;12(2):328-339
- Drew A, Baird G, Baron-Cohen S, Cox A, Slonims V, Wheelwright S, Swettenham J, Berry B, Charman T. A pilot randomised control trial of a parent training intervention for pre-school children with autism. Preliminary findings and methodological challenges. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2002 Dec;11(6):266-72
- Elliott SJ, Fitzsimons L. Modified CBT for treatment of OCD in a 7-year-old boy with ASD--a case report. *J Child Adolesc Psychiatr Nurs*. 2014 Aug;27(3):156-9
- Faroghizadeh K, Ziaian T. Effectiveness of applied behavioral analysis method on autism symptoms. *International Journal of Pharmaceutical Research*. 2021 Mar;13(1):5710-5716
- Feinberg E, Augustyn M, Fitzgerald E, Sandler J, Ferreira-Cesar Suarez Z, Chen N, Cabral H, Beardslee W, Silverstein M. Improving maternal mental health after a child's diagnosis of autism spectrum disorder: results from a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2014 Jan;168(1):40-6
- Fox. Using the Brief Observation of Social Communication Change (BOSCC) to evaluate change in parent-child interaction following pivotal response treatment (PRT). Palo Alto University ProQuest Dissertations Publishing, 2019. 13806449
- Freitag CM, Jensen K, Elsuni L, Sachse M, Herpertz-Dahlmann B, Schulte-Rüther M, Hänig S, von Gontard A, Poustka L, Schad-Hansjosten T, Wenzl C, Sinzig J, Taurines R, Geißler J, Kieser M, Cholemkery H. Group-based cognitive behavioural psychotherapy for children and adolescents with

- ASD: the randomized, multicentre, controlled SOSTA-net trial. *J Child Psychol Psychiatry*. 2016 May;57(5):596-605
- Fujii C, Renno P, McLeod BD, Lin CE, Decker K, Zielinski K, et al. Intensive Cognitive Behavioral Therapy for Anxiety Disorders in School-aged Children with Autism: A Preliminary Comparison with Treatment-as-Usual. *School Mental Health*. 2013 March;5(1):25–3
- Gengoux GW, Abrams DA, Schuck R, Millan ME, Libove R, Ardel CM, Phillips JM, Fox M, Frazier TW, Hardan AY. A Pivotal Response Treatment Package for Children With Autism Spectrum Disorder: An RCT. *Pediatrics*. 2019 Sep;144(3):e20190178
- Gengoux GW, Schwartzman JM, Millan ME, Schuck RK, Ruiz AA, Weng Y, Long J, Hardan AY. Enhancing Social Initiations Using Naturalistic Behavioral Intervention: Outcomes from a Randomized Controlled Trial for Children with Autism. *J Autism Dev Disord*. 2021 Oct;51(10):3547-3563
- Ginn NC, Clionsky LN, Eyberg SM, Warner-Metzger C, Abner JP. Child-Directed Interaction Training for Young Children With Autism Spectrum Disorders: Parent and Child Outcomes. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2017 Jan-Feb;46(1):101-109
- Golan O, Ashwin E, Granader Y, McClintock S, Day K, Leggett V, Baron-Cohen S. Enhancing emotion recognition in children with autism spectrum conditions: an intervention using animated vehicles with real emotional faces. *J Autism Dev Disord*. 2010 Mar;40(3):269-79
- Goods KS, Ishijima E, Chang YC, Kasari C. Preschool based JASPER intervention in minimally verbal children with autism: pilot RCT. *J Autism Dev Disord*. 2013 May;43(5):1050-6
- Grahame V, Brett D, Dixon L, McConachie H, Lowry J, Rodgers J, Steen N, Le Couteur A. Managing repetitive behaviours in young children with autism spectrum disorder (ASD): pilot randomised controlled trial of a new parent group intervention. *J Autism Dev Disord*. 2015 Oct;45(10):3168-82
- Green J, Charman T, McConachie H, Aldred C, Slonims V, Howlin P, Le Couteur A, Leadbitter K, Hudry K, Byford S, Barrett B, Temple K, Macdonald W, Pickles A; PACT Consortium. Parent-mediated communication-focused treatment in children with autism (PACT): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Jun 19;375(9732):2152-60
- Green J, Leadbitter K, Ellis C, Taylor L, Moore HL, Carruthers S, James K, Taylor C, Balabanovska M, Langhorne S, Aldred C, Slonims V, Grahame V, Parr J, Humphrey N, Howlin P, McConachie H, Couteur AL, Charman T, Emsley R, Pickles A. Combined social communication therapy at home and in education for young autistic children in England (PACT-G): a parallel, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry*. 2022 Apr;9(4):307-320
- Greenspan S. I. & Wieder S. (2006). *Trattare l'autismo*. Milano, Raffaello Cortina, 2007
- Greenspan SI, Wieder S. A Functional Developmental Approach to Autism Spectrum Disorders. *Journal of the Association for Persons with Severe Handicaps*. 1 settembre 1999;24(3):147–61
- Gutstein S. & Sheely R.K. (2002). *Sviluppare le relazioni nei disturbi autistici*. Vol. 1 e Vol.2. Trento, Erickson, 2005. (titolo originale: *Relationship Development Intervention with Young Children: Social and Emotional Development Activities for Asperger Syndrome, Autism, PDD and NLD*. Jessica Kingsley Publishers
- Gutstein SE, Burgess AF, Montfort K. Evaluation of the relationship development intervention program. *Autism*. 2007 Sep;11(5):397-411
- Hajjabolhasani-Nargani Z, Najafi M, Mehrabi T. Effect of mobile parenting skills education on anxiety of the mothers with autistic children. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2016 Nov-Dec;21(6):572-576

- Hamdan, M. "Developing a Proposed Training Program Based on Discrete Trial Training (DTT) to Improve the Non-Verbal Communication Skills in Children with Autism Spectrum Disorder (ASD)." *International journal of special education* 33 (2018): 579-591
- Handen BL, Aman MG, Arnold LE, Hyman SL, Tumuluru RV, Lecavalier L, Corbett-Dick P, Pan X, Hollway JA, Buchan-Page KA, Silverman LB, Brown NV, Rice RR Jr, Hellings J, Mruzek DW, McAuliffe-Bellin S, Hurt EA, Ryan MM, Levato L, Smith T. Atomoxetine, Parent Training, and Their Combination in Children With Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015 Nov;54(11):905-15
- Hemdi A, Daley D. The Effectiveness of a Psychoeducation Intervention delivered via WhatsApp for mothers of children with Autism Spectrum Disorder (ASD) in the Kingdom of Saudi Arabia: A randomized controlled trial. *Child Care Health Dev*. 2017 Nov;43(6):933-941
- Henry AR, Solari EJ. Targeting Oral Language and Listening Comprehension Development for Students with Autism Spectrum Disorder: A School-Based Pilot Study. *J Autism Dev Disord*. 2020 Oct;50(10):3763-3776
- Holopainen A, de Veld DMJ, Hoddenbach E, Begeer S. Does Theory of Mind Training Enhance Empathy in Autism? *J Autism Dev Disord*. 2019 Oct;49(10):3965-3972
- Hopkins IM, Gower MW, Perez TA, Smith DS, Amthor FR, Wimsatt FC, Biasini FJ. Avatar assistant: improving social skills in students with an ASD through a computer-based intervention. *J Autism Dev Disord*. 2011 Nov;41(11):1543-5
- Howlin P, Gordon RK, Pasco G, Wade A, Charman T. The effectiveness of Picture Exchange Communication System (PECS) training for teachers of children with autism: a pragmatic, group randomised controlled trial. *J Child Psychol Psychiatry*. 2007 May;48(5):473-81
- Howlin P, Magiati I, Charman T. Systematic review of early intensive behavioral interventions for children with autism. *Am J Intellect Dev Disabil*. gennaio 2009;114(1):23-41
- Hyman SL, Levy SE, Myers SM, COUNCIL ON CHILDREN WITH DISABILITIES, SECTION ON DEVELOPMENTAL AND BEHAVIORAL PEDIATRICS. Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*. gennaio 2020;145(1):e20193447
- Ibañez LV, Kobak K, Swanson A, Wallace L, Warren Z, Stone WL. Enhancing interactions during daily routines: A randomized controlled trial of a web-based tutorial for parents of young children with ASD. *Autism Res*. 2018 Apr;11(4):667-678
- Ingersoll B, Berger N, Carlsen D, Hamlin T. Improving social functioning and challenging behaviors in adolescents with ASD and significant ID: A randomized pilot feasibility trial of reciprocal imitation training in a residential setting. *Dev Neurorehabil*. 2017 May;20(4):236-246
- Ingersoll B, Dvortcsak A, Whalen C, Sikora D. The Effects of a Developmental, Social-Pragmatic Language Intervention on Rate of Expressive Language Production in Young Children With Autistic Spectrum Disorders. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities*. 2005;20(4):213-22
- Ingersoll B. Brief report: effect of a focused imitation intervention on social functioning in children with autism. *J Autism Dev Disord*. 2012 Aug;42(8):1768-73
- Ingersoll B. Pilot randomized controlled trial of Reciprocal Imitation Training for teaching elicited and spontaneous imitation to children with autism. *J Autism Dev Disord*. 2010 Sep;40(9):1154-60
- Irer NW, White SW, Mbwayo AW. Treating Anxiety and Social Deficits in Children with Autism Spectrum Disorder in Two Schools in Nairobi, Kenya. *J Autism Dev Disord*. 2019 Aug;49(8):3309-3315

- Jonsson U, Olsson NC, Coco C, Görling A, Flygare O, Råde A, Chen Q, Berggren S, Tammimies K, Bölte S. Long-term social skills group training for children and adolescents with autism spectrum disorder: a randomized controlled trial. *Enr Child Adolesc Psychiatry*. 2019 Feb;28(2):189-201
- Kaale A, Smith L, Sponheim E. A randomized controlled trial of preschool-based joint attention intervention for children with autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 2012 Jan;53(1):97-105
- Kamps D, Thiemann-Bourque K, Heitzman-Powell L, Schwartz I, Rosenberg N, Mason R, Cox S. A comprehensive peer network intervention to improve social communication of children with autism spectrum disorders: a randomized trial in kindergarten and first grade. *J Autism Dev Disord*. 2015 Jun;45(6):1809-2
- Kasari C, Freeman S, Paparella T. Joint attention and symbolic play in young children with autism: a randomized controlled intervention study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2006 Jun;47(6):611-20 Erratum in: *J Child Psychol Psychiatry*. 2007 May;48(5):523
- Kasari C, Gulsrud AC, Wong C, Kwon S, Locke J. Randomized controlled caregiver mediated joint engagement intervention for toddlers with autism. *J Autism Dev Disord*. 2010 Sep;40(9):1045-56
- Kasari C, Kaiser A, Goods K, Nietfeld J, Mathy P, Landa R, Murphy S, Almirall D. Communication interventions for minimally verbal children with autism: a sequential multiple assignment randomized trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014 Jun;53(6):635-46
- Kent C, Cordier R, Joosten A, Wilkes-Gillan S, Bundy A. Can I Learn to Play? Randomized Control Trial to Assess Effectiveness of a Peer-Mediated Intervention to Improve Play in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2021 Jun;51(6):1823-1838
- Kilburn TR, Sørensen MJ, Thastum M, Rapee RM, Rask CU, Arendt KB, Carlsen AH, Thomsen PH. Group Based Cognitive Behavioural Therapy for Anxiety in Children with Autism Spectrum Disorder: A Randomised Controlled Trial in a General Child Psychiatric Hospital Setting. *J Autism Dev Disord*. 2023 Feb;53(2):525-538
- Koenig K, White SW, Pachler M, Lau M, Lewis M, Klin A, Scahill L. Promoting social skill development in children with pervasive developmental disorders: a feasibility and efficacy study. *J Autism Dev Disord*. 2010 Oct;40(10):1209-18
- Kolb B, Gibb R. Brain plasticity and behaviour in the developing brain. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. novembre 2011;20(4):265-76
- Kretzmann M, Shih W, Kasari C. Improving peer engagement of children with autism on the school playground: a randomized controlled trial. *Behav Ther*. 2015 Jan;46(1):20-8
- Kuhlthau KA, Luberto CM, Traeger L, Millstein RA, Perez GK, Lindly OJ, Chad-Friedman E, Proszynski J, Park ER. A Virtual Resiliency Intervention for Parents of Children with Autism: A Randomized Pilot Trial. *J Autism Dev Disord*. 2020 Jul;50(7):2513-2526
- Kuravackel GM, Ruble LA, Reese RJ, Ables AP, Rodgers AD, Toland MD. COMPASS for Hope: Evaluating the Effectiveness of a Parent Training and Support Program for Children with ASD. *J Autism Dev Disord*. 2018 Feb;48(2):404-416
- Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. *Lancet*. 8 marzo 2014;383(9920):896-910
- Lal R, Chhabria R. Early Intervention of Autism: A Case for Floor Time Approach. In: Fitzgerald M, editor. *Recent Advances in Autism Spectrum Disorders - Volume I* [Internet]. London: IntechOpen; 2013 [cited 2022 Oct 01]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/43407>

- Landa RJ, Holman KC, O'Neill AH, Stuart EA. Intervention targeting development of socially synchronous engagement in toddlers with autism spectrum disorder: a randomized controlled trial. *J Child Psychol Psychiatry*. 2011 Jan;52(1):13-21
- Laugeson EA, Frankel F, Gantman A, Dillon AR, Mogil C. Evidence-based social skills training for adolescents with autism spectrum disorders: the UCLA PEERS program. *J Autism Dev Disord*. 2012 Jun;42(6):1025-36
- Laugeson EA, Frankel F, Mogil C, Dillon AR. Parent-assisted social skills training to improve friendships in teens with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2009 Apr;39(4):596-606
- Lawton K, Kasari C. Brief report: longitudinal improvements in the quality of joint attention in preschool children with autism. *J Autism Dev Disord*. 2012 Feb;42(2):307-12
- Leaf JB, Leaf JA, Milne C, Taubman M, Oppenheim-Leaf M, Torres N, Townley-Cochran D, Leaf R, McEachin J, Yoder P; Autism Partnership Foundation. An Evaluation of a Behaviorally Based Social Skills Group for Individuals Diagnosed with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2017 Feb;47(2):243-259
- Liang S, Zheng RX, Zhang LJ, Liu YM, Ge KJ, Zhou ZY, Wang L. Effectiveness of parent-training program on children with autism spectrum disorder in China. *Int J Dev Disabil*. 2020 Sep 13;68(4):495-499
- Lindgren S, Wacker D, Schieltz K, Suess A, Pelzel K, Kopelman T, Lee J, Romani P, O'Brien M. A Randomized Controlled Trial of Functional Communication Training via Telehealth for Young Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2020 Dec;50(12):4449-4462
- Lomascolo T., Vaccaro A., Villa S. (a cura di), *Autismo: modelli applicativi nei servizi*, Vannini, Brescia, 2003
- Lopata C, Thomeer ML, Rodgers JD, Donnelly JP, McDonald CA. RCT of mind reading as a component of a psychosocial treatment for high-functioning children with ASD. *Res Autism Spectr Disord*. 2016;21:25-36
- Lopata C, Thomeer ML, Volker MA, Toomey JA, Nida RE, Lee GK, Smerbeck AM, Rodgers JD. RCT of a manualized social treatment for high-functioning autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2010 Nov;40(11):1297-310
- Lord C, Charman T, Havdahl A, Carbone P, Anagnostou E, Boyd B, Carr T, de Vries PJ, Dissanayake C, Divan G, Freitag CM, Gotelli MM, Kasari C, Knapp M, Mundy P, Plank A, Scahill L, Servili C, Shattuck P, Simonoff E, Singer AT, Slonims V, Wang PP, Ysraelit MC, Jellett R, Pickles A, Cusack J, Howlin P, Szatmari P, Holbrook A, Toolan C, McCauley JB. The Lancet Commission on the future of care and clinical research in autism. *Lancet*. 2022 Jan 15;399(10321):271-334. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01541-5. Epub 2021 Dec 6. Erratum in: *Lancet*. 2022 Dec 3;400(10367):1926. PMID: 34883054
- Lovaas OI. Behavioral treatment and normal educational and intellectual functioning in young autistic children. *J Consult Clin Psychol*. 1987 Feb;55(1):3-9
- Magaña S, Lopez K, Salkas K, Iland E, Morales MA, Garcia Torres M, Zeng W, Machalicek W. A Randomized Waitlist-Control Group Study of a Culturally Tailored Parent Education Intervention for Latino Parents of Children with ASD. *J Autism Dev Disord*. 2020 Jan;50(1):250-262
- Mahoney G, Solomon R. Mechanism of Developmental Change in the PLAY Project Home Consultation Program: Evidence from a Randomized Control Trial. *J Autism Dev Disord*. 2016 May;46(5):1860-71

- Makrygianni MK, Gena A, Katoudi S, Galanis P. The effectiveness of applied behavior analytic interventions for children with Autism Spectrum Disorder: A meta-analytic study. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 1 luglio 2018; 51:18–31
- Malik S. The effects of reciprocal imitation training on behaviour and brain activity in children with autism [dissertation on the Internet]. Birmingham (UK). University of Birmingham; 2016. Disponibile all'indirizzo: https://etheses.bham.ac.uk/id/eprint/6850/1/Malik16PhD_Redacted.pdf
- Manohar H, Kandasamy P, Chandrasekaran V, Rajkumar RP. Brief Parent-Mediated Intervention for Children with Autism Spectrum Disorder: A Feasibility Study from South India. *J Autism Dev Disord*. 2019 Aug;49(8):3146-3158
- Martinez JR, Werch BL, Conroy MA. School-Based Interventions Targeting Challenging Behaviors Exhibited by Young Children with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Literature Review. *Education and Training in Autism and Developmental Disabilities*. settembre 2016;51(3):265–80
- McConachie H, Randle V, Hammal D, Le Couteur A. A controlled trial of a training course for parents of children with suspected autism spectrum disorder. *J Pediatr*. 2005 Sep;147(3):335-40
- McNally Keehn RH, Lincoln AJ, Brown MZ, Chavira DA. The Coping Cat program for children with anxiety and autism spectrum disorder: a pilot randomized controlled trial. *J Autism Dev Disord*. 2013 Jan;43(1):57-67. doi: 10.1007/s10803-012-1541-9
- Medavaram S, Marella LL, Sangem A, Kairam R. Where is the Evidence? A Narrative Literature Review of the Treatment Modalities for Autism Spectrum Disorders. *Cureus*. 2019 Jan 16;11(1):e3901. doi: 10.7759/cureus.3901
- Mesibov, G.B., Shea, V. (2010). The TEACCH Program in the Era of Evidence-Based Practice. *J Autism Dev Disord*40, 570–579. Tr. It. Il programma TEACCH nell'era della pratica basata sull'evidenza, *Autismo e Disturbi dello sviluppo*, 11, 1, 2013
- Micheli E. Dealing with the Reality of Autism: A Psychoeducational Program in Milan, Italy. *International Journal of Mental Health*. 2000 Mar;29(1):50–71.
- Micheli E., *Autismo, verso una migliore qualità della vita*, Laruffa, Reggio Calabria, 1999
- Mohammadzaheri F, Koegel LK, Bakhshi E, Khosrowabadi R, Soleymani Z. The Effect of Teaching Initiations on the Communication of Children with Autism Spectrum Disorder: A Randomized Clinical Trial. *J Autism Dev Disord*. 2022 Jun;52(6):2598-2609
- Morgan L, Hooker JL, Sparapani N, Reinhardt VP, Schatschneider C, Wetherby AM. Cluster randomized trial of the classroom SCERTS intervention for elementary students with autism spectrum disorder. *J Consult Clin Psychol*. 2018 Jul;86(7):631-644
- Murphy SM, Chowdhury U, White SW, Reynolds L, Donald L, Gahan H, Iqbal Z, Kulkarni M, Scrivener L, Shaker-Naeeni H, Press DA. Cognitive Behaviour Therapy Versus a Counselling Intervention for Anxiety in Young People with High-Functioning Autism Spectrum Disorders: A Pilot Randomised Controlled Trial. *J Autism Dev Disord*. 2017 Nov;47(11):3446-3457
- Murza KA, Schwartz JB, Hahs-Vaughn DL, Nye C. Joint attention interventions for children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Int J Lang Commun Disord*. 2016 May;51(3):236-51
- Nasoudi Ghareh Bolagh R, Zahednezhad H, Vosoughi Ilkhchi S. The Effectiveness of Treatment-Education Methods in Children with Autism Disorders. In: Uzunboylu H, Demirok M, editors. 3rd World Conference on Psychology, Counseling and Guidance, Wcpog Procedia Social and Behavioral Sciences.; 2012

- National Research Council (2001) Educating Children with Autism. National Academy Press. Division of Behavioral and Social Sciences and Education. Washington DC
- Nefdt N, Koegel R, Singer G, Gerber M. The Use of a Self-Directed Learning Program to Provide Introductory Training in Pivotal Response Treatment to Parents of Children With Autism. *Journal of Positive Behavior Interventions*. 1 gennaio 2010;12(1):23–32
- Novack MN, Hong E, Dixon DR, Granpeesheh D. An Evaluation of a Mobile Application Designed to Teach Receptive Language Skills to Children with Autism Spectrum Disorder. *Behav Anal Pract*. 2018 Nov 9;12(1):66-77
- Onyishi CN, Sefotho MM, Victor-Aibodion V. Psychological distress among parents of children with autism spectrum disorders: A randomized control trial of cognitive behavioural therapy. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2023; 100 (2023) 102070
- Oosterling I, Visser J, Swinkels S, Rommelse N, Donders R, Woudenberg T, Roos S, van der Gaag RJ, Buitelaar J. Randomized controlled trial of the focus parent training for toddlers with autism: 1-year outcome. *J Autism Dev Disord*. 2010 Dec;40(12):1447-58
- Ospina MB, Krebs Seida J, Clark B, Karkhaneh M, Hartling L, Tjosvold L, *et al*. Behavioural and developmental interventions for autism spectrum disorder: a clinical systematic review. *PLoS One*. 2008;3(11): e3755
- Ozonoff S, Cathcart K. Effectiveness of a home program intervention for young children with autism. *J Autism Dev Disord*. 1998 Feb;28(1):25-32
- Padmanabha H, Singhi P, Sahu JK, Malhi P. Home-based Sensory Interventions in Children with Autism Spectrum Disorder: A Randomized Controlled Trial. *Indian J Pediatr*. 2019 Jan;86(1):18-25
- Pajareya K, Nopmaneejumrulers K. A pilot randomized controlled trial of DIR/Floortime™ parent training intervention for pre-school children with autistic spectrum disorders. *Autism*. 2011 Sep;15(5):563-77
- Panerai S, Ferrante L, Zingale M. Benefits of the Treatment and Education of Autistic and Communication Handicapped Children (TEACCH) programme as compared with a non-specific approach. *J Intellect Disabil Res*. 2002 May;46(Pt 4):318-27
- Panerai S, Zingale M, Trubia G, Finocchiaro M, Zuccarello R, Ferri R, Elia M. Special education versus inclusive education: the role of the TEACCH program. *J Autism Dev Disord*. 2009 Jun;39(6):874-82
- Parsons L, Cordier R, Munro N, Joosten A. A Randomized Controlled Trial of a Play-Based, Peer-Mediated Pragmatic Language Intervention for Children With Autism. *Front Psychol*. 2019 Aug 27;10:1960
- Pashazadeh Azari Z, Hosseini SA, Rassafiani M, Samadi SA, Hoseinzadeh S, Dunn W. Contextual Intervention Adapted for Autism Spectrum Disorder: An RCT of a Parenting Program with Parents of Children Diagnosed with Autism Spectrum Disorder (ASD). *Iran J Child Neurol*. 2019 Fall;13(4):19-35
- Picardi A, Gigantesco A, Tarolla E, Stoppioni V, Cerbo R, Cremonese M, Alessandri G, Lega I, Nardocci F. Parental Burden and its Correlates in Families of Children with Autism Spectrum Disorder: A Multicentre Study with Two Comparison Groups. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2018 Jul 31;14:143-176
- Poslowsky IE, Naber FB, Bakermans-Kranenburg MJ, van Daalen E, van Engeland H, van IJzendoorn MH. Video-feedback Intervention to promote Positive Parenting adapted to Autism (VIPP-AUT): A randomized controlled trial. *Autism*. 2015 Jul;19(5):588-603

- Praphatthanakunwong N, Kiatrungrit K, Hongsanguansri S, Nopmaneejumruslers K. Factors associated with parent engagement in DIR/Floortime for treatment of children with autism spectrum disorder. *Gen Psychiatr*. 2018 Oct 31;31(2):e000009
- Preston D, Carter M. A review of the efficacy of the picture exchange communication system intervention. *J Autism Dev Disord*. 2009 Oct;39(10):1471-86
- Prizant BM, Wetherby AM. Understanding the continuum of discrete-trial traditional behavioral to social-pragmatic developmental approaches in communication enhancement for young children with autism/PDD. *Semin Speech Lang*. 1998;19(4):329–52; quiz 353; 424
- Qi A, Wang F, Cao T. Effect of Psychological Counseling Based on Problem Management Plus on Social Anxiety in Parents of Children with Autism Spectrum Disorder. *Iran J Public Health*. 2023 Feb;52(2):325-333
- Qi CH, Barton EE, Collier M, Lin YL. A Systematic Review of Single-Case Research Studies on Using Video Modeling Interventions to Improve Social Communication Skills for Individuals With Autism Spectrum Disorder. *Focus Autism Other Dev Disabl*. 2018;33(4):249–57
- Rabin SJ, Laugeson EA, Mor-Snir I, Golan O. An Israeli RCT of PEERS®: Intervention Effectiveness and the Predictive Value of Parental Sensitivity. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2021 Nov-Dec;50(6):933-949
- Reichow B, Hume K, Barton EE, Boyd BA. Early intensive behavioral intervention (EIBI) for young children with autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 May 9;5(5):CD009260
- Rezaei M, Moradi A, Tehrani-Doost M, Hassanabadi H, Khosroabadi R. Effects of Combining Medication and Pivotal Response Treatment on Aberrant Behavior in Children with Autism Spectrum Disorder. *Children (Basel)*. 2018 Jan 30;5(2):19
- Rice LM, Wall CA, Fogel A, Shic F. Computer-Assisted Face Processing Instruction Improves Emotion Recognition, Mentalizing, and Social Skills in Students with ASD. *J Autism Dev Disord*. 2015 Jul;45(7):2176-86
- Rivera G, Gerow S, Kirkpatrick M. A review of school-based interventions to reduce challenging behavior for adolescents with ASD. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*. 2019; 31:1–21
- Rodgers J, Goodwin J, Garland D, Grahame V, Isard L, Kernohan A, Labus M, Osborne MM, Parr JR, Rob P, Wright C, Freeston M. Coping with uncertainty in everyday situations (CUES©) to address intolerance of uncertainty in autistic children: an intervention feasibility trial. *J Autism Dev Disord*. 2022 Jul 5
- Rodgers J, Goodwin J, Garland D, Grahame V, Isard L, Kernohan A, Labus M, Osborne MM, Parr JR, Rob P, Wright C, Freeston M. Coping with uncertainty in everyday situations (CUES©) to address intolerance of uncertainty in autistic children: an intervention feasibility trial. *J Autism Dev Disord*. 2022 Jul 5
- Rogers SJ, Estes A, Lord C, Munson J, Rocha M, Winter J, Greenson J, Colombi C, Dawson G, Vismara LA, Sugar CA, Helleman G, Whelan F, Talbott M. A Multisite Randomized Controlled Two-Phase Trial of the Early Start Denver Model Compared to Treatment as Usual. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2019 Sep;58(9):853-865
- Rogers SJ, Estes A, Lord C, Vismara L, Winter J, Fitzpatrick A, Guo M, Dawson G. Effects of a brief Early Start Denver model (ESDM)-based parent intervention on toddlers at risk for autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012 Oct;51(10):1052-65

- Rollins PR, De Froy A, Campbell M, Hoffman RT. Mutual Gaze: An Active Ingredient for Social Development in Toddlers with ASD: A Randomized Control Trial. *J Autism Dev Disord.* 2021 Jun;51(6):1921-1938
- Rollins PR, De Froy AM. Reexamining Pathways Early Autism Intervention in Children Before and After the Third Birthday: A Randomized Control Trial. *J Autism Dev Disord.* 2023 Mar;53(3):1189-1201
- Sallows GO, Graupner TD. Intensive behavioral treatment for children with autism: four-year outcome and predictors. *Am J Ment Retard.* 2005 Nov;110(6):417-38. doi: 10.1352/0895-8017(2005)110[417:IBTFCW]2.0.CO;2
- Salomone E, Settanni M, McConachie H, Suma K, Ferrara F, Foletti G, Salandin A; WHO CST Team; Servili C, Adamson LB. Pilot Randomized Controlled Trial of the WHO Caregiver Skills Training in Public Health Services in Italy. *J Autism Dev Disord.* 2022 Oct;52(10):4286-4300
- Sandbank M, Bottema-Beutel K, Crowley S, Cassidy M, Dunham K, Feldman JI, Crank J, Albarran SA, Raj S, Mahbub P, Woynarowski TG. Project AIM: Autism intervention meta-analysis for studies of young children. *Psychol Bull.* 2020 Jan;146(1):1-29
- Sanders K, Staubitz J, Juárez AP, Marler S, Browning W, McDonnell E, Altstein L, Macklin EA, Warren Z. Addressing Challenging Behavior During Hospitalizations for Children with Autism: A Pilot Applied Behavior Analysis Randomized Controlled Trial. *Autism Res.* 2020 Jul;13(7):1072-1078
- Sanz-Cervera P, Fernández-Andrés MI, Pastor-Cerezuola G, Tárraga-Mínguez R. The effectiveness of TEACCH intervention in autism spectrum disorder: A review study. *Papeles del Psicólogo.* 2018; 39:40–50
- Scahill L, Shillingsburg MA, Ousley O, Pileggi ML, Kilbourne RL, Buckley D, Gillespie SE, McCracken C. A Randomized Trial of Direct Instruction Language for Learning in Children With Autism Spectrum Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2022 Jun;61(6):772-781
- Scheithauer M, Call NA, Lomas Mevers J, McCracken CE, Scahill L. A Feasibility Randomized Clinical Trial of a Structured Function-Based Intervention for Elopement in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* 2021 Aug;51(8):2866-2875
- Schertz HH, Odom SL, Baggett KM, Sideris JH. Effects of Joint Attention Mediated Learning for toddlers with autism spectrum disorders: An initial randomized controlled study. *Early Childhood Research Quarterly.* 2013 Apr;28(2):249–58
- Schertz HH, Odom SL, Baggett KM, Sideris JH. Mediating Parent Learning to Promote Social Communication for Toddlers with Autism: Effects from a Randomized Controlled Trial. *J Autism Dev Disord.* 2018 Mar;48(3):853-867
- Schlosser RW, Koul RK. Speech Output Technologies in Interventions for Individuals with Autism Spectrum Disorders: A Scoping Review. *Augment Altern Commun.* 2015;31(4):285-30
- Schohl KA, Van Hecke AV, Carson AM, Dolan B, Karst J, Stevens S. A replication and extension of the PEERS intervention: examining effects on social skills and social anxiety in adolescents with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 2014 Mar;44(3):532-45
- Schopler & Reichler, 1971. Parents-as-cotherapists in the treatment of psychotic children, *J Autism Child Schizophr.* 1971 Jan-Mar;1(1):87-102
- Schopler E (1997). L'implementazione della filosofia TEACCH, In Cohen D.J & Volkmar F.R. (1997). *Autismo e Disturbi Generalizzati dello sviluppo* - Vol. II, Brescia, Vannini, 2004
- Schopler E, Brehm SS, Kinsbourne M, Reichler RJ. Effect of treatment structure on development in autistic children. *Arch Gen Psychiatry.* 1971 May;24(5):415-21

- Schopler E., Lansing M., Waters L. (1983): *Attività didattiche per autistici*. Masson, Milano, 1995
- Schopler E., Reichler R.J., Lansing M. (1980): *Strategie educative nell'autismo*. Masson, Milano, 1991
- Schottelkorb, A. A., Swan, K. L., & Ogawa, Y. Intensive child-centered play therapy for children on the autism spectrum: A pilot study. *Journal of Counseling & Development*. 2020 98(1), 63–73. <https://doi.org/10.1002/jcad.12300>
- Schreibman L, Dawson G, Stahmer AC, Landa R, Rogers SJ, McGee GG, Kasari C, Ingersoll B, Kaiser AP, Bruinsma Y, McNerney E, Wetherby A, Halladay A. Naturalistic Developmental Behavioral Interventions: Empirically Validated Treatments for Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2015 Aug;45(8):2411-28
- Schwartzman JM, Millan ME, Uljarevic M, Gengoux GW. Resilience Intervention for Parents of Children with Autism: Findings from a Randomized Controlled Trial of the AMOR Method. *J Autism Dev Disord*. 2022 Feb;52(2):738-757
- Shire SY, Gulrud A, Kasari C. Increasing Responsive Parent-Child Interactions and Joint Engagement: Comparing the Influence of Parent-Mediated Intervention and Parent Psychoeducation. *J Autism Dev Disord*. 2016 May;46(5):1737-47
- Silver M, Oakes P. Evaluation of a new computer intervention to teach people with autism or Asperger syndrome to recognize and predict emotions in others. *Autism*. 2001 Sep;5(3):299-316
- Smith T, Eikeseth S. O. Ivar Iovaas: pioneer of applied behavior analysis and intervention for children with autism. *J Autism Dev Disord*. marzo 2011;41(3):375–8
- Smith T, Groen AD, Wynn JW. Randomized trial of intensive early intervention for children with pervasive developmental disorder. *Am J Ment Retard*. 2000 Jul;105(4):269-85. Erratum in: *Am J Ment Retard* 2000 Nov;105(6):508. Erratum in: *Am J Ment Retard* 2001 May;106(3):208
- Smith T, Iadarola S. Evidence Base Update for Autism Spectrum Disorder. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2015;44(6):897–922
- Sofronoff K, Leslie A, Brown W. Parent management training and Asperger syndrome: a randomized controlled trial to evaluate a parent-based intervention. *Autism*. 2004 Sep;8(3):301-17
- Solomon R, Van Egeren LA, Mahoney G, Quon Huber MS, Zimmerman P. PLAY Project Home Consultation intervention program for young children with autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *J Dev Behav Pediatr*. 2014 Oct;35(8):475-85
- St. Joseph, S., & Machalicek, W. (2022). Interventions supporting health-related routines for children with intellectual and developmental disabilities: A systematic literature review. *Behavioral Interventions*, 37(2), 465–484
- Storch EA, Arnold EB, Lewin AB, Nadeau JM, Jones AM, De Nadai AS, Jane Mutch P, Selles RR, Ung D, Murphy TK. The effect of cognitive-behavioral therapy versus treatment as usual for anxiety in children with autism spectrum disorders: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013 Feb;52(2):132-142.e2
- Storch EA, Lewin AB, Collier AB, Arnold E, De Nadai AS, Dane BF, Nadeau JM, Mutch PJ, Murphy TK. A randomized controlled trial of cognitive-behavioral therapy versus treatment as usual for adolescents with autism spectrum disorders and comorbid anxiety. *Depress Anxiety*. 2015 Mar;32(3):174-8
- Storch EA, Schneider SC, De Nadai AS, Selles RR, McBride NM, Grebe SC, Bergez KC, Ramirez A, Viana AG, Lewin AB. A Pilot Study of Family-Based Exposure-Focused Treatment for Youth with Autism Spectrum Disorder and Anxiety. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2020 Apr;51(2):209-219

- Sussman, F. *More Than Words: helping parents promote communication and social skills in children with autism spectrum disorder*. Toronto: Hanen Centre; 1999
- Suzuki M, Yamada A, Watanabe N, Akechi T, Katsuki F, Nishiyama T, Imaeda M, Miyachi T, Otaki K, Mitsuda Y, Ota A, Furukawa TA. A failure to confirm the effectiveness of a brief group psychoeducational program for mothers of children with high-functioning pervasive developmental disorders: a randomized controlled pilot trial. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014 Jun 30;10:1141-53
- Tachibana Y, Miyazaki C, Ota E, Mori R, Hwang Y, Kobayashi E, *et al*. A systematic review and meta-analysis of comprehensive interventions for pre-school children with autism spectrum disorder (ASD). *PLoS One*. 2017;12(12):e0186502
- Tanet A, Hubert-Barthelemy A, Clément MN, Soumille F, Crespin GC, Pellerin H, Allaert FA, Cohen D, Saint-Georges C; GPS study group. Developmental and sequenced one-to-one educational intervention (DS1-EI) for autism spectrum disorder and intellectual disability: a two-year interim report of a randomized single-blind multicenter controlled trial. *BMC Pediatr*. 2020 May 29
- Tellegen CL, Sanders MR. A randomized controlled trial evaluating a brief parenting program with children with autism spectrum disorders. *J Consult Clin Psychol*. 2014 Dec;82(6):1193-200
- Thomeer ML, Lopata C, Volker MA, Toomey JA, Lee GK, Smerbeck AM, *et al*. Randomized Clinical Trial Replication of a Psychosocial Treatment for Children with High-Functioning Autism Spectrum Disorders. *Psychology in the Schools*. 2012;49(10):942-54
- Thomeer ML, Smith RA, Lopata C, Volker MA, Lipinski AM, Rodgers JD, McDonald CA, Lee GK. Randomized Controlled Trial of Mind Reading and In Vivo Rehearsal for High-Functioning Children with ASD. *J Autism Dev Disord*. 2015 Jul;45(7):2115-27
- Tiede G, Walton KM. Meta-analysis of naturalistic developmental behavioral interventions for young children with autism spectrum disorder. *Autism*. 2019 Nov;23(8):2080-2095
- Tonge B, Brereton A, Kiomall M, Mackinnon A, King N, Rinehart N. Effects on parental mental health of an education and skills training program for parents of young children with autism: a randomized controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 May;45(5):561-569
- Tsang SK, Shek DT, Lam LL, Tang FL, Cheung PM. Brief report: application of the TEACCH program on Chinese pre-school children with autism--Does culture make a difference? *J Autism Dev Disord*. 2007 Feb;37(2):390-6. doi: 10.1007/s10803-006-0199-6
- Turner-Brown L, Hume K, Boyd BA, Kainz K. Preliminary Efficacy of Family Implemented TEACCH for Toddlers: Effects on Parents and Their Toddlers with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2019 Jul;49(7):2685-2698
- Van den Berk-Smeekens I, de Korte MWP, van Dongen-Boomsma M, Oosterling IJ, den Boer JC, Barakova EI, Lourens T, Glennon JC, Staal WG, Buitelaar JK. Pivotal Response Treatment with and without robot-assistance for children with autism: a randomized controlled trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022 Dec;31(12):1871-1883
- Van Hecke AV, Stevens S, Carson AM, Karst JS, Dolan B, Schohl K, McKindles RJ, Rimmel R, Brockman S. Measuring the plasticity of social approach: a randomized controlled trial of the effects of the PEERS intervention on EEG asymmetry in adolescents with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2015 Feb;45(2):316-35
- Vasilevska Petrovska I, Trajkovski V. Effects of a Computer-Based Intervention on Emotion Understanding in Children with Autism Spectrum Conditions. *J Autism Dev Disord*. 2019 Oct;49(10):4244-4255

- Vause T, Jaksic H, Neil N, Frijters JC, Jackiewicz G, Feldman M. Functional Behavior-Based Cognitive-Behavioral Therapy for Obsessive Compulsive Behavior in Children with Autism Spectrum Disorder: A Randomized Controlled Trial. *J Autism Dev Disord.* 2020 Jul;50(7):2375-2388
- Vernon TW, Holden AN, Barrett AC, Bradshaw J, Ko JA, McGarry ES, Horowitz EJ, Tagavi DM, German TC. A Pilot Randomized Clinical Trial of an Enhanced Pivotal Response Treatment Approach for Young Children with Autism: The PRISM Model. *J Autism Dev Disord.* 2019 Jun;49(6):2358-2373
- Virues-Ortega J, Julio FM, Pastor-Barriuso R. The TEACCH program for children and adults with autism: a meta-analysis of intervention studies. *Clin Psychol Rev.* 2013 Dec;33(8):940-53
- Volkmar F, Siegel M, Woodbury-Smith M, King B, McCracken J, State M, *et al.* Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* febbraio 2014;53(2):237-57
- Voss C, Schwartz J, Daniels J, Kline A, Haber N, Washington P, Tariq Q, Robinson TN, Desai M, Phillips JM, Feinstein C, Winograd T, Wall DP. Effect of Wearable Digital Intervention for Improving Socialization in Children With Autism Spectrum Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2019 May 1;173(5):446-454
- Wainer AL, Arnold ZE, Leonczyk C, Valluripalli Soorya L. Examining a stepped-care telehealth program for parents of young children with autism: a proof-of-concept trial. *Mol Autism.* 2021 May 8;12(1):32
- Wang L, Li S, Wang C. Using Pivotal Response Treatment to Improve Language Functions of Autistic Children in Special Schools: A Randomized Controlled Trial. *J Autism Dev Disord.* 2023 Apr 26:1-13. (a)
- Wang N, Wang Y, Han H. Efficiency of Relational Development Intervention Program for Children with Autism. In Atlantis Press; 2019. pag. 827-32
- Wang SH, Zhang HT, Zou YY, Cheng SM, Zou XB, Chen KY. Efficacy and moderating factors of the Early Start Denver Model in Chinese toddlers with autism spectrum disorder: a longitudinal study. *World J Pediatr.* 2023 Aug;19(8):741-752. (b)
- Warreyn P, Roeyers H. See what I see, do as I do: promoting joint attention and imitation in preschoolers with autism spectrum disorder. *Autism.* 2014 Aug;18(6):658-71
- Watson L.R., Lord C., Schaffer B., Schopler E. (1989), *La comunicazione spontanea nell'autismo (secondo il metodo Teacch)*, Erickson, Trento, 1997
- Weiss JA, Thomson K, Burnham Riosa P, Albaum C, Chan V, Maughan A, Tablon P, Black K. A randomized waitlist-controlled trial of cognitive behavior therapy to improve emotion regulation in children with autism. *J Child Psychol Psychiatry.* 2018 Nov;59(11):1180-1191
- Weitlauf AS, McPheeters ML, Peters B, Sathe N, Travis R, Aiello R, Williamson E, Veenstra-VanderWeele J, Krishnaswami S, Jerome R, Warren Z. Therapies for Children With Autism Spectrum Disorder: Behavioral Interventions Update [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014 Aug. Report No.: 14-EHC036-EF
- Welterlin A, Turner-Brown LM, Harris S, Mesibov G, Delmolino L. The home TEACCHing program for toddlers with autism. *J Autism Dev Disord.* 2012 Sep;42(9):1827-35
- Weston L, Hodgekins J, Langdon PE. Effectiveness of cognitive behavioural therapy with people who have autistic spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 2016 Nov;49:41-54

- White SW, Ollendick T, Albano AM, Oswald D, Johnson C, Southam-Gerow MA, Kim I, Scahill L. Randomized controlled trial: Multimodal Anxiety and Social Skill Intervention for adolescents with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2013 Feb;43(2):382-94
- Whittingham K, Sofronoff K, Sheffield J, Sanders MR. Stepping Stones Triple P: an RCT of a parenting program with parents of a child diagnosed with an autism spectrum disorder. *J Abnorm Child Psychol*. 2009 May;37(4):469-80. Erratum in: *J Abnorm Child Psychol*. 2014 Oct;42(7):1249
- Williams BT, Gray KM, Tonge BJ. Teaching emotion recognition skills to young children with autism: a randomised controlled trial of an emotion training programme. *J Child Psychol Psychiatry*. 2012 Dec;53(12):1268-76
- Williams ME, Hastings RP, Hutchings J. The Incredible Years Autism Spectrum and Language Delays Parent Program: A Pragmatic, Feasibility Randomized Controlled Trial. *Autism Res*. 2020 Jun;13(6):1011-1022
- Wong CS. A play and joint attention intervention for teachers of young children with autism: a randomized controlled pilot study. *Autism*. 2013 May;17(3):340-57
- Wood JJ, Drahotá A, Sze K, Har K, Chiu A, Langer DA. Cognitive behavioral therapy for anxiety in children with autism spectrum disorders: a randomized, controlled trial. *J Child Psychol Psychiatry*. 2009 Mar;50(3):224-34
- Wood JJ, Ehrenreich-May J, Alessandri M, Fujii C, Renno P, Laugeson E, Piacentini JC, De Nadai AS, Arnold E, Lewin AB, Murphy TK, Storch EA. Cognitive behavioral therapy for early adolescents with autism spectrum disorders and clinical anxiety: a randomized, controlled trial. *Behav Ther*. 2015 Jan;46(1):7-19
- Wood JJ, Kendall PC, Wood KS, Kerns CM, Seltzer M, Small BJ, Lewin AB, Storch EA. Cognitive Behavioral Treatments for Anxiety in Children With Autism Spectrum Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2020 May 1;77(5):474-483
- Wright B, Marshall D, Adamson J, Ainsworth H, Ali S, Allgar V, Collingridge Moore D, Cook E, Dempster P, Hackney L, McMillan D, Trepél D, Williams C. Social Stories™ to alleviate challenging behaviour and social difficulties exhibited by children with autism spectrum disorder in mainstream schools: design of a manualised training toolkit and feasibility study for a cluster randomised controlled trial with nested qualitative and cost-effectiveness components. *Health Technol Assess*. 2016 Jan;20(6):1-258
- Wright JC, Knight VF, Barton EE. A review of video modeling to teach STEM to students with autism and intellectual disability. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2020 Volume 70, 101476,
- Yoder PJ, Stone WL, Edmunds SR. Parent utilization of ImPACT intervention strategies is a mediator of proximal then distal social communication outcomes in younger siblings of children with ASD. *Autism*. 2021 Jan;25(1):44-57
- Zeng W, Magaña S, Lopez K, Xu Y, Marroquín JM. Revisiting an RCT study of a parent education program for Latinx parents in the United States: Are treatment effects maintained over time? *Autism*. 2022 Feb;26(2):499-512

INTERVENTI TERAPEUTICI FARMACOLOGICI

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico sottolinea che qualsiasi intervento farmacologico per bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico deve essere considerato in una cornice più ampia e visto come una possibile componente di un insieme di interventi che includa anche interventi non farmacologici.

L'eventuale utilizzo di interventi farmacologici in bambini e adolescenti con ASD dovrebbe essere limitato alla gestione clinica dei sintomi associati tenendo in considerazione anche gli altri interventi esaminati nell'ambito di questa LG e che potrebbero essere più appropriati per il bambino o adolescente con ASD.

D2 bloccanti

Premessa

La seguente premessa si propone di chiarire il razionale della scelta del termine D2 bloccanti e l'uso che le presenti Linee Guida ne suggeriscono per bambini e adolescenti con ASD.

L'attuale nomenclatura dei farmaci psichiatrici si basa in gran parte su concetti e conoscenze degli anni '60 e '70. In molti casi, il primo effetto psicotropo identificato è diventato il termine preferito. Gli "stimolanti" promuovevano la veglia. In altri casi, il nome si è evoluto fino a cristallizzarsi sull'effetto più unico: i "tranquillanti maggiori" sono diventati "antipsicotici".

Attualmente viene comunemente utilizzata la WHO *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC, https://www.whocc.no/atc_ddd_methodology/history/) nomenclatura in cui i farmaci sono classificati sulla base della localizzazione anatomica presso la quale svolgono i loro effetti terapeutici. Farmaci quali risperidone o aripirazolo sono classificati come farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale (Codice N), ed in particolare nel gruppo degli "psicolettici" (Codice N05) che comprende gli "antipsicotici" (N05A), gli "ansiolitici" (N05B) e gli "ipnotici-sedativi" (N05C); il gruppo degli antipsicotici (N05A) comprende 10 categorie di farmaci e, sorprendentemente anche il litio (Uchida *et al.*, 2018).

In età evolutiva tale classificazione risulta ancor più problematica. Gli "antidepressivi" non si legano ai "recettori della depressione", ma bloccano i trasportatori per le mono-ammine, con effetti a valle. Tuttavia, gli "antidepressivi noradrenergici" sono efficaci solo nel trattamento della depressione negli adulti, mentre gli antidepressivi "inibitori della ricaptazione della serotonina" sono, nei bambini e negli adolescenti, significativamente più efficaci per l'ansia e, a dosi più elevate, per il disturbo ossessivo compulsivo rispetto alla depressione (Bridge *et al.*, 2007).

Specie in età evolutiva, gli "antipsicotici" sono utilizzati nella stragrande maggioranza dei casi per disturbi non psicotici (ad esempio, irritabilità, aggressività, sintomi maniacali non-psicotici ecc.) (Bushnell *et al.*, 2021; Bachmann *et al.*, 2014; Olfson *et al.*, 2015) dimostrandosi significativamente più efficaci che per i sintomi psicotici (Zuddas *et al.*, 2011).

In presenza di crescenti conoscenze in neuroscienze, i limiti della attuale nomenclatura hanno stimolato un gruppo di organizzazioni internazionali a creare la *Nomenclature Taskforce* per sviluppare un approccio scientificamente fondato sulle attuali conoscenze in neuroscienze, classificando i farmaci psichiatrici in base alla farmacologia, piuttosto che sulla struttura chimica o su una specifica malattia. Il sistema *Neuroscience-based Nomenclature* (NbN; <https://www.ecnp.eu/research-innovation/nomenclature>; <https://nbnca.com>) include più di 130 farmaci psicotropi definendo, per ognuno di essi, diversi livelli di informazioni dalla farmacologia di base ed efficacia clinica agli aspetti regolativi, regolatori e di sicurezza, finalizzati ad aiutare i clinici a prescrivere scientificamente fondate. In tale classificazione sono stati definiti 11 domini farmacologici (noradrenalina, dopamina, glutammato, serotonina, altri) e 10 modalità

di azione (dagli effetti su recettori e trasportatori, alla modulazione di canali ionici o enzimi) (Sultan *et al.*, 2018).

Sebbene sia ancora in corso di discussione se definire gli “antipsicotici” quali D2 bloccanti o modulanti (quest’ultima definizione per includere i parziali agonisti quali aripiprazole e cariprazina), il termine D2 bloccanti viene attualmente preferito in quanto l’azione clinica finale di questi farmaci appare correlata ad una modulazione in diminuzione della trasmissione dopaminergica. D’altra parte, molti dei farmaci inclusi in questa categoria modulano non solo la trasmissione dopaminergica, ma anche quella serotoninergica, alcuni anche quelle istaminergica, colinergica ed altre.

Nelle presenti Linee Guida si è preferito il termine D2 Bloccanti sia per specificarne l’utilizzo per sintomi **non psicotici** che per **differenziarne l’uso rispetto a quello nei soggetti adulti**.

Attualmente non sono disponibili farmaci la cui efficacia sia stata chiaramente dimostrata per il trattamento dei sintomi *core* dell’ASD. L’efficacia degli interventi farmacologici nel trattamento delle caratteristiche principali dell’ASD, in individui che non presentano altre condizioni sintomatologiche associate, è oggetto di dibattito.

Diversi studi internazionali hanno sollevato la preoccupazione che gli antipsicotici vengano prescritti sempre più spesso a bambini e adolescenti (Gómez-Lumbreras *et al.*, 2021; Klau *et al.*, 2022; Nakane *et al.*, 2022; Pringsheim *et al.*, 2011) e, sebbene questa tendenza possa essere connessa alle mutate esigenze cliniche, la maggior parte degli antipsicotici non è autorizzata per l’uso nei bambini e negli adolescenti a causa dei profili di sicurezza incompleti, in particolare per l’uso a lungo termine. Le preoccupazioni per la sicurezza riguardano le interazioni con lo sviluppo fisico e psicologico dei bambini e degli adolescenti, che portano a possibili conseguenze durature come l’accumulo di rischio cardiometabolico (Harrison *et al.*, 2012; Libowitz & Nurmi, 2021). Una recente pubblicazione (Radojčić *et al.*, 2023) ha esaminato le prescrizioni di antipsicotici in una coorte di bambini e adolescenti di età compresa tra i tre e i 18 anni osservando un raddoppio della percentuale di antipsicotici prescritti tra il 2000 e il 2019. L’aumento delle prescrizioni era spiegato in parte da un aumento del tasso di nuove prescrizioni e in parte da una tendenza a un maggior numero di prescrizioni ripetute. Gli Autori suggerivano una tendenza crescente a gestire la salute mentale dei giovani prescrivendo antipsicotici per un periodo di tempo più lungo, per una gamma più ampia di motivi e a un gruppo più ampio di bambini e adolescenti.

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico ritiene che l’eventuale utilizzo di interventi farmacologici in bambini e adolescenti con ASD dovrebbe essere limitato alla gestione clinica dei sintomi associati quando gli interventi non farmacologici disponibili e adeguatamente condotti si siano rilevati insufficienti. Inoltre, dovrebbe essere verificata periodicamente l’opportunità di proseguire la terapia farmacologica con l’obiettivo di somministrare la terapia per il periodo strettamente necessario ed evitare somministrazioni prolungate nel tempo.

La *Food and Drug Administration* degli Stati Uniti d'America (FDA) definisce come obiettivi *target* della farmacoterapia in bambini e adolescenti con ASD i sintomi **non core**, come l'auto ed etero aggressività, i comportamenti problema e l'irritabilità o eventuali disturbi associati come i sintomi psicotici². Tra i D2 bloccanti, il risperidone e l'aripiprazolo sono gli unici farmaci che hanno ricevuto l'approvazione della FDA statunitense. L'EMA (Agenzia Europea del Farmaco) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) hanno registrato il risperidone per il trattamento sintomatico a breve termine (fino a sei settimane) dell'aggressività persistente nel disturbo della condotta in bambini dall'età di 5 anni e adolescenti con funzionamento intellettuale al di sotto della media o con disabilità intellettuale, condizioni non infrequenti in bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico. Una revisione del *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) di EMA ha escluso i bambini con disturbo dello spettro autistico dall'indicazione sul trattamento dell'aggressività grave persistente. "Tale esclusione è stata suffragata dal fatto che i sintomi primari del disturbo autistico non possono essere trattati con successo con Risperdal [risperidone] in quanto i sintomi bersaglio dell'autismo verso i quali la molecola ha dimostrato di essere molto efficace sono sintomi associati.." (EMA, 2008). In questo ambito terapeutico l'AIFA ha autorizzato l'inserimento nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, relativo ai medicinali con uso consolidato per il trattamento di patologie del sistema nervoso ed apparato muscolo-scheletrico (Allegato P8) (Determina n. 75065/2019). (19A04671)³ per le seguenti indicazioni terapeutiche:

- trattamento a breve termine di problemi comportamentali di grado moderato o grave quali irritabilità ed aggressività in soggetti (\geq cinque anni) con disturbi dello spettro autistico che non abbiano risposto in modo efficace ad interventi psicologici specifici comportamentali e educativi o per i quali tali interventi non sono disponibili.

L'EMA e l'AIFA non hanno inserito l'irritabilità associata al disturbo dello spettro autistico tra le indicazioni autorizzate e riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di aripiprazolo, precisando inoltre, nella sezione 4.2 (Posologia e modo di somministrazione), che la sicurezza e l'efficacia della molecola nei bambini e adolescenti al di sotto di 18 anni di età non sono state ancora stabilite e che non può essere fatta alcuna raccomandazione sulla posologia (EMA, 2009; AIFA, 2009). Per questa indicazione l'AIFA ha autorizzato l'inserimento nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, relativo ai medicinali con uso consolidato per il trattamento di patologie del sistema nervoso ed apparato muscolo-scheletrico (Allegato P8) (Determina n. 75065/2019). (19A04671)⁴

- trattamento a breve termine (fino ad otto settimane) dell'irritabilità in soggetti con disturbi dello spettro autistico che non abbiano risposto in modo efficace ad interventi

² (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/020272Orig1s083,020588Orig1s071,021444Orig1s057,021346Orig1s061lbl.pdf).

³ (GU Serie Generale n.164 del 15-07-2019) - <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2019/07/15/19A04671/sg>

⁴ (GU Serie Generale n.164 del 15-07-2019) - <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2019/07/15/19A04671/sg>

psicologici specifici comportamentali e educativi o per i quali tali interventi non sono disponibili (\geq sei anni).

Gli interventi farmacologici, combinati con gli interventi non farmacologici, vengono utilizzati per il trattamento di sintomi non *core* (come irritabilità o di condizioni associate: disturbo da deficit di attenzione, ansia sociale, disturbo oppositivo ecc.) (Jobski *et al.*, 2017). Gli interventi farmacologici su sintomi non *core* come i comportamenti problema o l'irritabilità possono essere funzionalmente importanti perché determinano, attraverso una moderazione di questi sintomi, un migliore accesso ai sintomi *core*, per i quali sono invece indicati in prima istanza i trattamenti non farmacologici.

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico ritiene che l'eventuale utilizzo di interventi farmacologici in bambini e adolescenti con ASD dovrebbe essere limitato alla gestione clinica dei sintomi associati quando gli interventi non farmacologici disponibili e adeguatamente condotti si siano rilevati insufficienti.

Sintesi delle prove

Il processo di selezione per l'identificazione degli studi, aggiornato a febbraio 2023, è riportato nei **Materiali Supplementari**. Al termine del processo di selezione, sono stati inclusi 24 studi clinici randomizzati (1448 partecipanti):

- a. dieci studi RCT che confrontano il risperidone con il placebo (Hellings *et al.*, 2006; Kent *et al.*, 2013; Luby *et al.*, 2006; McCracken *et al.*, 2002; Nagaraj *et al.*, 2006; NCT01624675, 2012; RUPP, 2005; Shea *et al.*, 2004; Soltani Kouhbanani *et al.*, 2021; Troost *et al.*, 2005)
- b. sette studi RCT che confrontano l'aripiprazolo con il placebo (Findling *et al.*, 2014; Ichikawa *et al.*, 2017; Marcus *et al.*, 2009; NCT00870727, 2009; NCT00198107, 2019; NCT00468130, 2006; Owen *et al.*, 2009)
- c. cinque studi RCT che confrontano l'aloperidolo con il placebo (Anderson *et al.*, 1984; Anderson *et al.*, 1989; Campbell *et al.*, 1978; Cohen *et al.*, 1980; Remington *et al.*, 2001)
- d. uno studio RCT che confronta il lurasidone con il placebo (Loebel *et al.*, 2016)
- e. uno studio RCT che confronta l'olanzapina con il placebo (Hollander *et al.*, 2005)

Sei studi (28,6%) includevano bambini in età prescolare e in età scolare, mentre 18 studi (71,4%) includevano bambini e adolescenti in età scolare. La maggioranza era costituita da maschi (83,3%), con un'età media di 8,8 anni. La diagnosi era stata effettuata con criteri DSM 5 (4,2%) o DSM-IV (79,2%) o DSM-III (12,5%). L'uso di scale di supporto alla diagnosi è stato riportato in 13 studi: ADI-R, ADOS, CARS e la Scala di valutazione dell'autismo della società giapponese dei disturbi pervasivi dello sviluppo, mentre 16 studi hanno valutato la gravità della condizione attraverso CGI-S, Aberrant Behavior Checklist o CARS prima dell'inclusione. Complessivamente, 365 soggetti sono stati assegnati casualmente ad aripiprazolo, 263 al risperidone, 100 al lurasidone, 67 all'aloperidolo, sei all'olanzapina e 592 al placebo. Sette soggetti sono stati randomizzati con altri interventi (cioè Clomipramina), mentre i dati sul braccio di randomizzazione non erano disponibili per 36 soggetti. La dimensione del campione di studio variava da 11 (Hollander *et al.*, 2006) a 218 (Marcus *et al.*, 2009), con una dimensione media del

campione di 58,7 soggetti. Uno studio ha reclutato soggetti dall'Europa, 19 dal Nord America e quattro dall'Asia. La durata media dello studio è stata di otto settimane (intervallo interquartile: 8-22). Le scale per valutare i risultati di interesse sono state: *Aberrant Behavior Checklist*, ADI-R, ADOS, CARS, *Childhood Behavior Checklist*, *Children's Behavior Inventory*, *Children's Global Assessment Scale (CGAS)*, CGI-I, CGI-S, *Clinical Global Impressions Change (CGI-C)*, *Caregiver Strain Questionnaire*, *Compulsion Subscale of Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive scale (CY-BOCA)*, *Children's Psychiatric Rating Scale*, *Conners Parent-Teacher Questionnaire*, *Social Reciprocity Scale (SRS)*, *Vineland Maladaptive Behaviour Subscales (VAS)*.

Per ogni esito selezionato dai membri del *Panel*, il gruppo ERT ha valutato la qualità delle prove e effettuato l'analisi statistica (metanalisi) dei risultati dei diversi studi allo scopo di avere una stima degli effetti dell'uso di D2 bloccanti. I dettagli della valutazione della qualità delle prove sono riportati nella Tabella di evidenza GRADE e nelle tabelle SoF incluse nell'EtD nei **Materiali Supplementari**. Per gli esiti "Insonnia" e "Qualità della vita", valutati come esiti importanti al *Panel*, non sono stati riportati dati dagli studi identificati. Di seguito viene fornita una sintesi narrativa dei risultati e dei commenti generati per ciascun esito valutato.

Sintomatologia core pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi dieci studi RCT (904 partecipanti): Campbell *et al.*, 1978; Ichikawa *et al.*, 2017; Loebel *et al.*, 2016; Marcus *et al.*, 2009; McCracken *et al.* 2002; NCT00870727, 2009; NCT00198107, 2019; Owen *et al.*, 2009; Shea *et al.*, 2004; Troost *et al.*, 2005. Nei diversi studi, l'esito è stato valutato attraverso strumenti diversi: *Aberrant Behavior Checklist-stereotipie*, ADOS, *Children's Psychiatric Rating Scale* (punteggi inferiori indicano miglioramento); scala da: 0 a 28. È stato considerato un *follow up*: mediana pari a otto settimane. I risultati dell'analisi riportano un valore di SMD pari a -0,2 DS (IC95% da -0,34 a -0,07); qualità delle prove moderata. Commento: I D2 bloccanti probabilmente riducono leggermente la sintomatologia core pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi.

Iperattività, inattenzione, oppositività, disturbi dirompenti del comportamento

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi otto studi RCT (738 partecipanti): Ichikawa *et al.*, 2017; Loebel *et al.*, 2016; Marcus *et al.*, 2009; McCracken *et al.* 2002; NCT00870727, 2009; Owen *et al.*, 2009; Shea *et al.*, 2004; Troost *et al.*, 2005. Nei diversi studi, l'esito è stato valutato con: *Aberrant Behavior Checklist-hyperactivity* (punteggi inferiori indicano miglioramento); scala da: 0 a 48. È stato considerato un *follow up*: mediana otto settimane. I risultati dell'analisi riportano un valore di SMD pari a -0,67 DS (IC95% da -0,92 a -0,42); qualità delle prove moderata. Commento: I D2 bloccanti probabilmente riducono l'iperattività, il deficit di attenzione, l'oppositività, ed i disturbi dirompenti del comportamento.

Autoaggressività

Per la valutazione di questo esito è stato possibile includere uno studio RCT (77 partecipanti): Shea *et al.*, 2004. L'esito è stato valutato con lo strumento *Nisonger Child Behaviour Rating Form - Self-Injurious-stereotypic* (punteggi inferiori indicano miglioramento); scala da: 0 a 21. È stato considerato un *follow up* medio di otto settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD

pari a -0,14 DS (IC95% da -0,59 a -0,31); qualità delle prove molto bassa. Commento: L'evidenza è molto incerta circa l'effetto del trattamento con i D2 bloccanti sull'autoaggressività.

Sintomatologia core comunicazione ed interazione sociale

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi undici studi RCT (935 partecipanti): Anderson *et al.*, 1984; Ichikawa *et al.*, 2017; Loebel *et al.*, 2016; Marcus *et al.*, 2009; McCracken *et al.* 2002; Nagarai *et al.*, 2006; NCT00870727, 2009; NCT00198107, 2019; Owen *et al.*, 2009; Shea *et al.*, 2004; Troost *et al.*, 2005. L'esito è stato valutato con: *Aberrant Behavior Checklist-social withdrawal*, CARS, *Discrimination Index*, *Social Reciprocity Scale* (punteggi inferiori indicano miglioramento); scala da: 0 a 60. È stato considerato un *follow up*: mediana otto settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,39 DS (IC95% da -0,59 a -0,2); qualità delle prove moderata. Commento: I D2 bloccanti probabilmente riducono leggermente la sintomatologia core comunicazione ed interazione sociale.

Disregolazione emotiva (Irritabilità)

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi dieci studi RCT (892 partecipanti): Ichikawa *et al.*, 2017; Kent *et al.*, 2013; Loebel *et al.*, 2016; Marcus, 2009; McCracken *et al.* 2002; NCT00870727, 2009; NCT00468130, 2006; Owen *et al.*, 2009; Shea *et al.*, 2004; Troost *et al.*, 2005. L'esito è stato valutato con *Aberrant Behaviour Checklist-irritability* (punteggi inferiori indicano miglioramento); scala da: 0 a 45. È stato considerato un *follow up*: mediana otto settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,75 DS (IC95% da -1,01 a -0,5); qualità delle prove bassa. Commento: I D2 bloccanti potrebbero ridurre la disregolazione emotiva (Irritabilità).

Ansia

Per la valutazione di questo esito è stato possibile includere uno studio RCT (77 partecipanti): Shea *et al.*, 2004. L'esito è stato valutato con lo strumento *Nisonger Child Behaviour Rating Form-insecure-anxious* (punteggi inferiori indicano miglioramento). È stato considerato un *follow up*: mediana otto settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,38 DS (IC95% da -0,83 a 0,07); qualità delle prove molto bassa. Commento: L'evidenza è molto incerta circa l'effetto del trattamento con i D2 bloccanti sull'ansia.

Funzionamento globale, Miglioramento globale

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi dodici studi RCT (933 partecipanti): Anderson *et al.*, 1989; Ichikawa *et al.*, 2017; Hollander *et al.*, 2006; Kent *et al.*, 2013; Loebel *et al.*, 2016; Luby *et al.*, 2006; Marcus *et al.*, 2009; Nagarai *et al.*, 2006; NCT00198107, 2019; NCT00468130, 2006; Owen *et al.*, 2009; Shea *et al.*, 2004. L'esito è stato valutato con: CGI-S, CGI-I, CARS, *Children's Global Assessment Scale (CGAS)*, *Visual Analogue Scale (VAS)*, *Vineland Adaptive Behavior Scale (VABS)* (punteggi inferiori indicano miglioramento); scala da: 0 a 100. È stato considerato un *follow up*: mediana otto settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,52 DS (IC95% da -0,91 a -0,12); qualità delle prove bassa. Commento: I D2 bloccanti potrebbero influenzare positivamente il funzionamento globale e il miglioramento globale.

Ossessioni, Compulsioni

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi quattro studi RCT (548 partecipanti): Ichikawa *et al.*, 2017; Loebel *et al.*, 2016; Marcus *et al.*, 2009; Owen *et al.*, 2009. L'esito è stato valutato con lo strumento *Children Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale* (punteggi inferiori indicano miglioramento); scala da: 0 a 20. È stato considerato un *follow up*: mediana otto settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,3 DS (IC95% da -0,55 a -0,06); qualità delle prove moderata. Commento: I D2 bloccanti probabilmente riducono leggermente ossessioni e compulsioni.

Eventi avversi

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi 12 studi RCT (1045 partecipanti): Campbell *et al.*, 1978; Findling *et al.*, 2014; Ichikawa *et al.*, 2017; Kent *et al.*, 2013; Loebel *et al.*, 2016; Luby *et al.*, 2006; Marcus *et al.*, 2009; NCT01624675, 2012; NCT00198107, 2019; NCT00468130, 2006; Owen *et al.* 2009; Shea *et al.*, 2004. L'esito è stato valutato considerando il numero di pazienti con almeno un evento avverso. È stato considerato un *follow up*: mediana otto settimane. I risultati dell'analisi indicano un RR di 1,16 (IC95% da 1,07 a 1,27) (770 eventi per 1000 persone nei D2 bloccanti - 663 eventi per 1,000 persone nel Placebo); qualità delle prove moderata. Commento: I D2 bloccanti probabilmente aumentano il rischio di eventi avversi.

Eventi avversi gravi

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi 15 studi RCT (1158 partecipanti): Findling *et al.*, 2014; Hollander *et al.*, 2006; Ichikawa *et al.*, 2017; Kent *et al.*, 2013; Loebel *et al.*, 2016; Luby *et al.*, 2006; Marcus *et al.*, 2009; McCracken *et al.*, 2002; Nagarai *et al.* 2006; NCT00870727, 2009; NCT00198107, 2019; NCT00468130, 2006; NCT01624675, 2012; Owen *et al.* 2009; Shea *et al.*, 2004. L'esito è stato valutato considerando il numero di pazienti con almeno un evento avverso grave. È stato considerato un *follow up*: mediana otto settimane. I risultati dell'analisi indicano un RR di 1,10 (IC95% da 0,45 a 2,69) (16 eventi per 1000 persone nel gruppo assegnato ai D2 bloccanti, 14 eventi per 1000 persone nel gruppo assegnato al placebo); qualità delle prove bassa. Commento: I D2 bloccanti potrebbero indurre un lieve aumento dell'incidenza di eventi avversi gravi.

Il gruppo di revisione sistematica ha poi descritto narrativamente lo studio di Soltani Kouhbanani e collaboratori (Soltani Kouhbanani *et al.*, 2021) perché il modo in cui erano riportati i risultati ne impediva l'inserimento in metanalisi. Si tratta di uno studio RCT condotto in Iran che ha valutato l'efficacia e la sicurezza del risperidone sulle abilità sociali e sul comportamento in bambini con diagnosi di ASD, confermata da DSM-5 e ADI-R. Il campione dello studio era costituito da 45 bambini di età media pari a 8,5 anni, 72,3% maschi, con QI medio pari a 73,9 valutato con la scala di intelligenza di *Wechsler Intelligence*. I partecipanti sono stati randomizzati a un trattamento con risperidone (n=15), risperidone in combinazione con un intervento "realtà virtuale" basato sul metodo TEACCH (n=15) e un gruppo di controllo che non ha ricevuto nessun trattamento (n=15) per un periodo di tre mesi. Gli esiti studiati sono stati i sintomi core (comportamento stereotipato, comunicazione e interazione sociale) misurati tramite CARS-II e le abilità adattive misurate con lo strumento *Vineland Adaptive Behavior Scale*

(VABS). Lo studio riporta nel gruppo in trattamento con risperidone un miglioramento significativo delle abilità sociali (MD= 29,87 [95% IC da 20,51 a 31,22], $p<0,001$) e del comportamento (MD= -28,53 [95% IC da -15,68 a -29,92] $p<0,001$) a fine trattamento; ma non al *follow up* a tre mesi (MD= 4,93 [95% IC da 1,32 a 5,61] $p=0,843$) e (MD= -10,73 [95% IC da -1,79 a -11,67] $p=0,627$). Anche nel confronto tra gruppi, il gruppo assegnato al risperidone mostra un miglioramento delle abilità sociali (MD= 2,03 [95% IC da 0,82 a 3,67] $p<0,001$) e del comportamento (MD= -36,66 [95% IC da -38,96 a -34,27] $p<0,001$) a fine trattamento; ma non al *follow up* a tre mesi (MD= -1,37 [95% IC da -2,76 a 0,94] $p=0,751$) e (MD= -16,16 [95% IC da -19,79 a -15,37] $p=0,213$)

L'importanza di concentrarsi sul monitoraggio metabolico dei pazienti in età pediatrica che fanno uso di D2 bloccanti viene sottolineato da uno studio (Panagiotopoulos *et al.*, 2010) per poter permettere una corretta gestione di queste complicanze. L'uso di risperidone in età pediatrica è stato spesso associato a un aumento della prolattinemia, mentre l'olanzapina è generalmente considerato un farmaco di seconda linea a causa dei suoi effetti su aumento di peso e aumento delle transaminasi. D'altro canto, secondo quanto emerso da un piccolo studio pilota (Lindsay, 2006) condotto su 17 persone con ASD e in terapia con risperidone, l'utilizzo del farmaco sembrerebbe non influenzare il bilancio nutrizionale per quanto riguarda i micronutrienti assunti con la dieta.

L'ERT ha poi calcolato una stima dell'incidenza annuale di eventi avversi nei bambini e adolescenti nello spettro autistico in trattamento con i farmaci di interesse. I calcoli sono stati effettuati a partire da una revisione sistematica di Fallah e collaboratori (2019), che presentava dati sugli eventi avversi da aripiprazolo, lurasidone e risperidone. I dati relativi ad aloperidolo e olanzapina sono stati invece estratti dagli studi clinici controllati randomizzati emersi dalla ricerca effettuata per l'efficacia e la sicurezza e che includevano questi bracci di trattamento (Anderson *et al.*, 1984; Campbell *et al.*, 1978; Cohen *et al.*, 1980; Hollander, 2006 (a); Malone *et al.*, 2001). I risultati dell'analisi sono riportati in modo dettagliato nei **Materiali Supplementari** (EtD, tabella 1 inclusa nella sezione effetti indesiderabili).

L'ERT ha infine condotto una ricerca della letteratura per l'identificazione di studi relativi a valori e preferenze, accettabilità e fattibilità dell'intervento proposto, impatto sull'equità. I risultati sono stati sintetizzati e riportati nell'EtD disponibile nei **Materiali Supplementari**. Per la valutazione delle risorse economiche si rimanda alla descrizione dettagliata del *report* economico, disponibile nei **Materiali Supplementari**.

Il *Panel* ritiene opportuno precisare che questa raccomandazione deve essere implementata tenendo in considerazione anche gli altri interventi esaminati nell'ambito di questa LG e che potrebbero essere più appropriati per il bambino o adolescente con ASD. L'uso di interventi farmacologici dovrebbe essere limitato alla gestione clinica dei sintomi associati quando gli interventi non farmacologici disponibili e adeguatamente condotti si siano rilevati insufficienti.

Raccomandazione

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di usare** i D2 bloccanti in bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa delle prove). **Nota:** Si fa presente che la maggior parte degli studi che sono stati valutati dal *Panel* includevano bambini con disturbi del comportamento. Pertanto, l'utilizzo dei D2 bloccanti dovrebbe essere valutato in presenza di bambini/adolescenti con ASD e disturbi del comportamento associati.

Giustificazione

I D2 bloccanti probabilmente riducono i disturbi dirompenti del comportamento, l'iperattività, il deficit di attenzione, l'oppositività, e probabilmente riducono leggermente la sintomatologia *core* ASD (pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi, comunicazione sociale, interazione sociale) ed ossessioni e compulsioni. I D2 bloccanti sembrano ridurre moderatamente la disregolazione emotiva (irritabilità) e sembrano influenzare positivamente il funzionamento globale e il miglioramento globale. Ci sono delle incertezze sull'effetto dei D2 bloccanti su ansia e autoaggressività.

I dati di letteratura suggeriscono che l'attenuazione dei sintomi associati possa permettere una migliore efficacia di alcuni interventi non-farmacologici su specifici sintomi *core* ovvero compromissione delle competenze di comunicazione e relazione sociale e presenza di comportamenti e interessi ristretti e stereotipati. Tuttavia, le evidenze di efficacia "diretta" su questi sintomi sono molto scarse ed il *Panel* riconosce che verosimilmente l'intervento farmacologico agisca efficacemente sui sintomi associati (ad esempio, irritabilità, iperattività) e conseguentemente, il miglioramento di questi sintomi associati permetta una migliore efficacia di interventi non farmacologici su alcuni sintomi *core* (ad esempio, comportamenti ripetitivi).

Gli studi clinici più recenti hanno investigato farmaci quali il risperidone, l'aripiprazolo ed il lurasidone, mentre altri studi più datati hanno studiato anche antipsicotici di prima generazione. Gli studi clinici comparativi tra due o più D2 bloccanti sono invece scarsi. Va considerato che, in alcuni casi, gli studi clinici si sono dimostrati positivi ed in altri negativi, con significativo rischio di eventi avversi specie nel corso di terapie prolungate. Considerando che la qualità delle prove di efficacia e sicurezza risulta ancora incerta, **l'uso di questi farmaci dovrebbe essere limitato alla gestione clinica dei sintomi associati quando gli interventi non farmacologici disponibili e adeguatamente condotti si siano rilevati insufficienti. Inoltre, dovrebbe essere verificata periodicamente l'opportunità di proseguire la terapia farmacologica con l'obiettivo di somministrare la terapia per il periodo strettamente necessario ed evitare somministrazioni prolungate nel tempo.**

È utile considerare che 13 studi considerati, pubblicati dopo il 2002, che studiano gli effetti di risperidone, aripiprazolo e lurasidone, hanno considerato l'irritabilità e/o i disturbi dirompenti del comportamento associati ad ASD quale criterio di inclusione (Findling *et al.*, 2014; Ichikawa *et al.*, 2017; Loebel *et al.*, 2016; Marcus *et al.*, 2009; McCracken *et al.*, 2002; Owen *et al.*, 2009; RUPP, 2005; Shea *et al.*, 2004) e/o la loro diminuzione quale principale misura di *outcome* (Hellings *et al.*, 2006; Nagaraj *et al.*, 2006; NCT01624675, 2012; Troost *et al.*, 2005).

Due studi hanno invece considerato l'efficacia di risperidone (Kent *et al.*, 2013) o olanzapina (Hollander *et al.*, 2005, 11 partecipanti in totale) sui sintomi ossessivi, uno studio (Luby *et al.*, 2006) ha considerato l'efficacia di risperidone solo in età prescolare (8% *vs* 3% di migliorati dopo sei mesi di terapia); cinque studi, tutti sull'aloiperidolo e pubblicati prima del 2001 (Anderson *et al.*, 1984; Anderson *et al.*, 1989; Campbell *et al.*, 1978; Cohen *et al.*, 1980; Remington *et al.*, 2001) hanno utilizzato misure di *outcome* con discutibili proprietà psicometriche, non più utilizzate negli studi successivi.

Considerazioni relative ai sottogruppi

Nota: Si fa presente che la maggior parte degli studi che sono stati valutati dal *Panel* includevano bambini con disturbi del comportamento. Pertanto, una delle condizioni per l'implementazione di questa raccomandazione dovrebbe essere la presenza di disturbi del comportamento associati.

21 *trial* hanno incluso partecipanti con età compresa tra due e 17 anni. Considerata la sovrapposibilità dei *range* di età e la mancanza di dati disaggregati, non è stato possibile condurre un'analisi per sottogruppi basata sull'età cronologica.

Negli studi analizzati, la maggioranza dei partecipanti aveva un'età media di 8,8 anni. La mancata disponibilità di dati disaggregati ha impedito al gruppo di revisione sistematica di condurre l'analisi per sottogruppi basata sull'età cronologica; pertanto, il *Panel* ritiene opportuno raccomandare la massima cautela nella prescrizione dell'intervento farmacologico.

Il *Panel* riconosce che non è disponibile una letteratura che informi chiaramente circa l'efficacia dei D2 bloccanti sulla popolazione di bambini e adolescenti con ASD senza problematiche associate.

La maggior parte degli studi effettuati a partire dal 2016 hanno valutato gli effetti dell'intervento farmacologico su irritabilità e aggressività. Fanno eccezione gli studi diretti a valutare l'efficacia dell'intervento sui sintomi ossessivi (Hellings *et al.*, 2006, Hollander *et al.*, 2005) o aspetti generali in età prescolare (Luby *et al.*, 2006) in cui è riportata un'efficacia dell'intervento modesta o nulla (Hellings *et al.*, 2006, Hollander *et al.*, 2005) o modesta (Luby *et al.*, 2006). Anche lo studio di Nagaraj e collaboratori (Nagaraj *et al.*, 2006) misura l'efficacia dell'intervento su iperattività ed aggressività. In questo studio, lo strumento utilizzato è la CARS (nella prima versione) che essendo uno strumento prettamente diagnostico risulta poco sensibile al cambiamento. Va inoltre considerato che gli studi condotti sull'efficacia di aloiperidolo (Anderson *et al.*, 1984; Anderson *et al.*, 1989; Campbell *et al.*, 1978) hanno utilizzato la *Children's Psychiatric Rating Scale*, molto più sensibile al cambiamento anche se psico-metricamente debole.

Alla luce di quanto descritto, è possibile che in questa popolazione di bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico, l'efficacia dell'intervento farmacologico, seppur modesta, possa rendersi evidente anche sui sintomi *core* (capacità di relazione e comunicazione sociale che

interessi ristretti e ripetitivi) come possibile effetto secondario dell'efficacia dell'intervento farmacologico sull'irritabilità.

In ambito clinico, la formulazione di una raccomandazione condizionata implica che, a seconda della singola persona, potrebbero essere appropriate scelte differenti e pertanto i clinici devono valutare di volta in volta rischi e benefici considerando anche i valori e le preferenze dell'utente e della sua famiglia.

Considerazioni per l'implementazione

Il *Panel* suggerisce una valutazione attenta di quali siano i bambini o adolescenti nello spettro autistico per cui l'intervento potrebbe essere implementato. **Nota:** Si fa presente che la maggior parte degli studi che sono stati valutati dal *Panel* includeva bambini con disturbi del comportamento. Pertanto, l'implementazione di questa raccomandazione dovrebbe essere valutata in presenza di disturbi del comportamento associati.

Il *Panel* infatti riconosce che:

- la maggioranza dei trial hanno incluso partecipanti con età superiore ai quattro anni.
- gran parte dei trials considerati includevano bambini e adolescenti con ASD e *score* di almeno *Clinical Global Impressions-Severity* ≥ 4 e *Aberrant Behaviour Checklist-Irritability* ≥ 18 . Si fa presente che la popolazione inclusa nei restanti studi, alcuni dei quali datati, è comunque riferibile a bambini e adolescenti con problemi associati quali disturbo del comportamento e/o irritabilità.
- vi è importante incertezza o variabilità sul valore attribuito agli esiti principali dalle persone con ASD e/o da chi si prende cura di loro.

Il *Panel* ritiene opportuno precisare che questa raccomandazione deve essere implementata tenendo in considerazione anche gli altri interventi esaminati nell'ambito di questa LG e che potrebbero essere più appropriati per il bambino o adolescente con ASD. L'uso di interventi farmacologici dovrebbe essere limitato alla gestione clinica dei sintomi associati quando gli interventi non farmacologici disponibili e adeguatamente condotti si siano rilevati insufficienti.

Il *Panel* riconosce che, prima dell'avvio di una terapia farmacologica, deve essere verificato se altri interventi non farmacologici siano stati messi in atto in maniera adeguata.

Il *Panel*:

- sottolinea che l'implementazione della raccomandazione nella pratica deve tenere in considerazione i principi di buona pratica clinica
- riconosce che prima dell'avvio di una terapia farmacologica, deve essere verificato se altri interventi non farmacologici siano stati messi in atto in maniera adeguata
- evidenzia come l'avvio di una terapia farmacologica deve essere condiviso con tutte le figure coinvolte nella presa in carico del bambino e dell'adolescente in modo tale da costruire una cornice solida per il monitoraggio dell'efficacia e dei possibili effetti collaterali

- sottolinea l'importanza di personalizzare il dosaggio del farmaco tenendo conto anche che nella popolazione di bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico; la risposta farmacologica può essere diversa rispetto a quella attesa nella popolazione generale
- ribadisce che l'intervento farmacologico dovrebbe essere utilizzato per il minor tempo possibile e a dosaggi minimi efficaci rivalutandone il rapporto rischi benefici a brevi intervalli di tempo

Il *Panel* ritiene opportuno precisare che questa raccomandazione deve essere implementata tenendo in considerazione anche gli altri interventi esaminati nell'ambito di questa LG e che potrebbero essere più appropriati per il bambino o adolescente con ASD. L'uso di interventi farmacologici dovrebbe essere limitato alla gestione clinica dei sintomi associati quando gli interventi non farmacologici disponibili e adeguatamente condotti si siano rilevati insufficienti.

Monitoraggio e valutazione

La presenza di effetti collaterali e l'importanza del loro attento monitoraggio deve essere tenuta in considerazione. Il *Panel* riconosce l'importanza di effettuare il monitoraggio della diffusione e dell'uso di questi farmaci in mono- e poli-terapia.

Il *Panel* segnala che il rapporto rischi-benefici dell'utilizzo del farmaco deve essere rivalutato periodicamente per verificare i potenziali benefici del trattamento e l'insorgenza di eventi avversi: riguardo a questi ultimi, è importante tenere in considerazione che, soprattutto la popolazione di bambini e adolescenti con ASD, potrebbe avere maggiori difficoltà o non essere in grado di riportare e descrivere gli effetti avversi del trattamento farmacologico. Prima dell'inizio e nella fase di monitoraggio di un trattamento con farmaci D2 bloccanti in bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico, è necessario effettuare un monitoraggio della loro salute fisica a livello clinico, elettrocardiografico (con misura dell'intervallo QTC) e di laboratorio (inclusi routine ematochimica comprensiva di profilo elettrolitico, emocromo, assetto lipidico, funzionalità renale, epatica e pancreatica, glicemia, prolattinemia).

Priorità della ricerca

Considerata l'incertezza delle prove, il *Panel* individua come prioritaria la necessità di studiare sia l'impatto sull'auto aggressività sia la presenza di un'eventuale correlazione irritabilità e auto aggressività in bambini e adolescenti con ASD che assumono D2 bloccanti.

Il *Panel* individua come prioritaria la necessità di studiare la correlazione tra diminuzione dell'irritabilità ed il possibile, sebbene modesto, miglioramento dei sintomi *core* in bambini e adolescenti con ASD che assumono D2 bloccanti.

Il *Panel* riconosce l'utilità di effettuare specifici studi finalizzati a verificare se, in età evolutiva, il modesto miglioramento sui sintomi *core* e sulla qualità della vita possa essere correlabile alla maggiore efficacia degli interventi non farmacologici in corso di terapia con D2 bloccanti e per quali di tali interventi tale possibile aumento di efficacia risulti maggiore.

Infine, il *Panel* riconosce la necessità di studiare in modo approfondito il legame tra i sintomi associati e alcuni aspetti *core* del disturbo dello spettro autistico.

Inibitori del *reuptake* della serotonina e della noradrenalina

Attualmente, non sono disponibili farmaci la cui efficacia sia stata chiaramente dimostrata per il trattamento dei sintomi *core* dell'ASD. Generalmente gli interventi farmacologici, combinati con gli interventi non farmacologici, sono diretti al trattamento di sintomi non *core* (come irritabilità) o di condizioni associate (disturbo da deficit di attenzione, ansia sociale, disturbo oppositivo ecc.) (Jobski *et al.*, 2017).

Gli interventi farmacologici su sintomi non *core* sono spesso funzionalmente importanti perché determinano, attraverso una moderazione dei sintomi non *core*, un migliore accesso ai sintomi *core*, per i quali sono invece indicati in prima istanza i trattamenti non farmacologici.

Tra i farmaci psicotropi prescritti alle persone con ASD, gli inibitori del *reuptake* della serotonina (SSRI) rappresentano il trattamento di prima linea per molti disturbi associati come la depressione, i disturbi d'ansia e i disturbi ossessivo-compulsivi. Gli inibitori del *reuptake* della serotonina e noradrenalina (SNRI) sono considerati farmaci di seconda e terza linea, date le limitate prove disponibili a supporto della loro potenziale efficacia. Tuttavia, considerato l'alto rischio di eventi avversi, il loro utilizzo in una popolazione pediatrica rimane ancora controverso (Jobski *et al.*, 2017).

Sintesi delle prove

Il processo di selezione per l'identificazione degli studi, aggiornato a febbraio 2023, è riportato nei **Materiali Supplementari**. Al termine del processo di selezione, sono stati inclusi sei studi clinici randomizzati (corrispondenti a 7 pubblicazioni), cinque con disegno parallelo (Herscu *et al.*, 2020; King *et al.*, 2009; Potter *et al.*, 2019; McDougle *et al.*, 2022; Reddihough *et al.*, 2019) e uno con disegno *cross-over* (Hollander *et al.*, 2005). Cinque studi sono stati condotti negli Stati Uniti d'America, uno studio è stato condotto in Australia. Lo studio di Simonoff e collaboratori (Simonoff *et al.*, 2022) è un'analisi secondaria di King e collaboratori (King *et al.*, 2009).

I sei studi includevano 585 bambini con un range di età compreso tra 2 e 17 anni. La maggior parte dei partecipanti inclusi era di sesso maschile (84%). La diagnosi di ASD era stata effettuata utilizzando i criteri del DSM-IV e DSM-5. Gli studi riportavano l'uso di strumenti di supporto alla diagnosi, tra cui ADI-R e ADOS.

I farmaci presi in esame sono stati citalopram (King *et al.*, 2009; Simonoff *et al.*, 2022), fluoxetina (Herscu *et al.*, 2020; Hollander *et al.*, 2005; Reddihough *et al.*, 2019), sertralina (Potter *et al.*, 2019) e mirtazapina (McDougle *et al.*, 2022), tutti confrontati con il placebo. Le dosi della fluoxetina erano: dosaggio iniziale di 2,2 mg/giorno per la prima settimana, successivamente titolato sulla base dei sintomi, degli effetti collaterali e del peso dei singoli soggetti, fino ad un massimo di 30 mg/giorno; nello studio di Herscu e colleghi (Herscu *et al.*, 2020) il dosaggio iniziale è stato di 2 mg/giorno fino ad un massimo di 18 mg/giorno. Le dosi del citalopram prevedevano un dosaggio iniziale 2,5 mg/giorno fino ad una dose massima di 20 mg/giorno. Per la sertralina, il dosaggio andava da 2,5 mg/giorno (0,125 ml) fino a 5.0 mg/giorno (0,25 ml), in base all'età. La dose iniziale di mirtazapina considerata nello studio di McDougle e collaboratori (McDougle *et al.*, 2022) era pari a 7,5 mg/giorno. Per i bambini con peso inferiore a 50 Kg la dose è stata

incrementata di 7,5 mg a settimana fino ad un massimo di 45 mg/giorno. Per i bambini con peso superiore a 50 Kg, la dose è stata incrementata di 7,5 o 15 mg per settimana fino ad un massimo di 45 mg/giorno.

La durata media degli studi è stata di 14 settimane. Le scale usate per valutare i risultati di interesse sono state: *Aberrant Behavior Checklist Community Version*, *Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsion Scale*, *compulsions subscale*, *Clinical Global Improvement Scale Adapted to Global Autism*, *Repetitive Behaviour Scale* e *Pediatric anxiety rating scale*.

Per ogni esito selezionato dai membri del *Panel*, il gruppo ERT ha valutato la qualità delle prove ed effettuato l'analisi statistica (metanalisi) dei risultati dei diversi studi allo scopo di avere una stima degli effetti dell'uso di SSRI e SNRI. I dettagli della valutazione della qualità delle prove sono riportati nella Tabella di evidenza GRADE e nelle tabelle SoF incluse nell'EtD nei **Materiali Supplementari**. Non sono stati individuati dati per tutti gli esiti indicati dal *Panel*. In particolare, non sono stati individuati dati per gli esiti "depressione" e "ossessioni/compulsioni", valutati come esiti critici dal *Panel*. Di seguito viene fornita una sintesi narrativa dei risultati e dei commenti generati per ciascun esito valutato.

Sintomatologia core pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi

Esito valutato attraverso *Aberrant Behavior Checklist Community Version*. Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi due studi RCT (255 partecipanti): King *et al.*, 2009; Reddihough *et al.*, 2019. Nei diversi studi, l'esito è stato valutato attraverso lo strumento *Aberrant Behavior Checklist Community Version* (punteggi inferiori indicano miglioramento); scala da: 0 a 3. È stato considerato un *follow up* di 12 settimane. I risultati dell'analisi riportano un valore di SMD pari a 0,03 DS (IC95% da -0,22 a 0,28); qualità delle prove bassa. Commento: Ci sono incertezze sull'effetto degli SSRI sui sintomi pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi valutati con *Aberrant Behavior Checklist Community Version*.

Esito valutato attraverso *Repetitive Behavior Scale*: Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi due studi RCT (256 partecipanti): King *et al.*, 2009; Reddihough *et al.*, 2019. Nei diversi studi, l'esito è stato valutato attraverso lo strumento *Repetitive Behavior Scale-Revised* (punteggi inferiori indicano miglioramento); scala da: 0 a 3. È stato considerato un *follow up* di 12 settimane. I risultati dell'analisi riportano un valore di SMD pari a -0,2 DS (IC95% da -0,56 a 0,16); qualità delle prove bassa. Commento: Ci sono incertezze sull'effetto degli SSRI sui sintomi pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi valutati con *Repetitive Behavior Scale*.

Ossessioni, compulsioni

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi quattro studi RCT (462 partecipanti): King *et al.*, 2009; Herscu *et al.*, 2020; Potter *et al.*, 2019; Reddihough *et al.*, 2019). Nei diversi studi, l'esito è stato valutato con: *Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsion Scale-compulsions subscale modified for pervasive developmental disorder*, *Visual Analog Scale OCB* (punteggi inferiori indicano miglioramento). È stato considerato un *follow up*: media 14,6 settimane. I risultati dell'analisi riportano un valore di SMD pari a -0,03 DS (IC95% da -0,35 a 0,28); qualità delle prove bassa. Commento: Gli SSRI potrebbero avere un effetto piccolo o nullo sulle ossessioni e compulsioni.

Sintomatologia *core* comunicazione e interazione sociale

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi tre studi RCT (302 partecipanti): King *et al.*, 2009; Potter *et al.*, 2019; Reddihough *et al.*, 2019. Nei diversi studi, l'esito è stato valutato con lo strumento *Aberrant Behavior Checklist Community Version-social withdrawal* (punteggi inferiori indicano miglioramento). È stato considerato un *follow up* medio di 14 settimane. I risultati dell'analisi riportano un valore di SMD pari a -0,2 DS (IC95% da -0,56 a 0,16); qualità delle prove bassa. Commento: Gli SSRI potrebbero migliorare leggermente i sintomi comunicazione interazione sociale.

Irritabilità

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi due studi RCT (255 partecipanti): King *et al.*, 2009; Reddihough *et al.*, 2019. Nei diversi studi, l'esito è stato valutato con *Aberrant Behavior Checklist-irritability* (punteggi inferiori indicano miglioramento). È stato considerato un *follow up* medio di 14 settimane. I risultati dell'analisi riportano un valore di SMD pari a -0,05 DS (IC95% da -0,29 a 0,20); qualità delle prove bassa. Commento: Gli SSRI potrebbero avere un effetto piccolo o nullo sull'irritabilità.

Iperattività

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi tre studi RCT (302 partecipanti): King *et al.*, 2009; Potter *et al.*, 2019; Reddihough *et al.*, 2019. Nei diversi studi, l'esito è stato valutato con lo strumento *Aberrant Behavior Checklist-hyperactivity* (punteggi inferiori indicano miglioramento). È stato considerato un *follow up* medio di 14 settimane. I risultati dell'analisi riportano un valore di SMD pari a -0,05 DS (IC95% da -0,28 a 0,17); qualità delle prove moderata. Commento: Gli SSRI probabilmente non hanno effetto sull'iperattività.

Ansia

Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (149 partecipanti): Simonoff *et al.*, 2022. L'esito è stato valutato con lo strumento *Child and Adolescent Symptom Inventory-4*; scala da: 0 a 60. È stato considerato un *follow up* medio di 12 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di un valore di MD pari a -2,8 (IC95% da 5,34 a -0,26); qualità delle prove bassa. Commento: Gli SSRI potrebbero ridurre l'ansia.

Funzionamento globale

Esito valutato con lo strumento *Clinical Global Improvement Scale Adapted to Global Autism*. Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi tre studi RCT (194 partecipanti): Hollander *et al.*, 2005; Potter *et al.*, 2019; Reddihough *et al.*, 2019. L'esito è stato valutato con: *Clinical Global Improvement Scale Adapted to Global Autism* (punteggi inferiori indicano miglioramento; scala da: 1 a 7). È stato considerato un *follow up* medio di 20 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a 0,06 DS (IC95% da -0,22 a 0,35); qualità delle prove molto bassa. Commento: Ci sono incertezze sull'effetto degli SSRI sul funzionamento globale.

Esito valutato con CGI. Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi tre studi RCT (194 partecipanti): King *et al.*, 2009; Herscu *et al.*, 2020; McDougale *et al.*, 2022. L'esito è stato valutato con CGI. I risultati dell'analisi indicano un valore di un RR di 0,92 (IC95% da 0,58 a 1,45) (305 eventi per 1,000 persone nell'SSRI - 331 eventi per 1,000 persone nel placebo); qualità delle prove bassa. Commento: Gli SSRI potrebbero avere un effetto piccolo o nullo sul funzionamento globale.

Ansia

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi due studi RCT (224 partecipanti): King *et al.*, 2009; Hollander *et al.*, 2005. L'esito è stato valutato con lo strumento *Side Effects Checklist*. È stato considerato un *follow up* medio di otto settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di un rischio relativo (RR) di 0,65 (IC95% da 0,35 a 1,21) (122 eventi per 1,000 persone nell'SSRI - 188 eventi per 1,000 persone nel placebo); qualità delle prove molto bassa. Commento: Ci sono incertezze sull'effetto degli SSRI sull'ansia.

Eventi avversi gravi

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi cinque studi RCT (586 partecipanti): King *et al.*, 2009; Herscu *et al.*, 2020; Hollander *et al.*, 2005; Potter *et al.*, 2019; Reddihough *et al.*, 2019. L'esito è stato valutato considerando il numero di pazienti con almeno un evento avverso grave. I risultati dell'analisi indicano un RR di 0,79 (IC95% da 0,16 a 3,77) (8 eventi per 1000 persone negli SSRI - 10 eventi per 1000 persone nel placebo); qualità delle prove molto bassa. Commento: Ci sono incertezze sull'effetto degli SSRI nel determinare eventi avversi gravi.

Eventi avversi

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi quattro studi RCT (511 partecipanti): Herscu *et al.*, 2020; King *et al.*, 2009; Potter *et al.*, 2019; Reddihough *et al.*, 2019. L'esito è stato valutato considerando il numero di pazienti con almeno un evento avverso. È stato considerato un *follow up* di 12 settimane. I risultati dell'analisi indicano un RR di 1,03 (IC95% da 0,93 a 1,14) (753 eventi per 1000 persone negli SSRI - 731 eventi per 1000 persone nel placebo); qualità delle prove bassa. Commento: Gli SSRI potrebbero aumentare leggermente il rischio di eventi avversi.

Il gruppo di revisione sistematica ha descritto lo studio randomizzato controllato di McDougale e collaboratori (McDougale *et al.*, 2022), condotto negli Stati Uniti d'America che ha valutato l'efficacia della mirtazapina in bambini con diagnosi di ASD, un punteggio allo strumento *Pediatric Anxiety Rating Scale* (PARS) ≥ 10 e un IQ medio pari a 87,2 misurato con lo strumento *Stanford Binet*. Lo studio ha assegnato i bambini ad un trattamento con mirtazapina (N=20) e con placebo (N=10), con un dosaggio iniziale pari a 7,5 mg/giorno. La durata dello studio è stata di dieci settimane. Gli esiti primari sono stati l'ansia, misurata con la PARS, e il funzionamento globale misurato con CGI. Altri esiti secondari sono stati i sintomi di ansia misurati con *Screen for Childhood Anxiety Related Emotional Disorders* (SCARED), *Child and Adolescent Symptom Inventory* (CASI) *Anxiety Items*, sintomi *core* misurati con *Aberrant Behavior Checklist* (ABC) ed eventi avversi. Gli esiti sono stati misurati riportando la differenza (cambiamento/miglioramento), come medie, tra il *baseline* e punteggi ottenuti ai *test* a dieci settimane post-trattamento.

- Ansia: i risultati mostrano un miglioramento dal baseline alla decima settimana nel gruppo assegnato alla mirtazapina, ma non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi (*mean change* -1,8; IC 95% da -5,9 a 2,4)
- Sintomi *core*: i risultati mostrano un miglioramento dal baseline alla decima settimana nel gruppo assegnato alla mirtazapina ma non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi
- Irritabilità: *mean change* -0,5; (IC 95% da -6,9 a 6)
- Ritiro sociale: *mean change* -2.9 (IC 95% -7,2, 1.5)
- Comportamento stereotipato: *mean change* -0.9 (-3,3, 1,5)
- Iperattività/Non- compliance: *mean change* -3.9 (-9,3, 1,4)
- Linguaggio non appropriato: *mean change* -0.2 (-2,2, 1,8)

Nello studio di McDougale e collaboratori (McDougale *et al.*, 2022) viene riportato che non sono stati osservati eventi avversi gravi. Tutti i partecipanti hanno però avuto almeno un evento avverso. In particolare, per il gruppo assegnato alla mirtazapina gli eventi avversi più frequentemente riportati erano: sonnolenza, aumento dell'appetito e irritabilità. Per il gruppo assegnato al placebo, gli eventi avversi maggiormente riportati erano: sonnolenza, disturbi addominali, aggressività e vomito. Nessuna differenza nella frequenza di eventi avversi tra i due gruppi ($p > 0,10$ per tutti gli eventi avversi).

Considerato il disegno degli studi reperiti, non è stato possibile condurre un'analisi per sottogruppi basata sulla presenza di disturbi dell'umore, ansia, depressione e comportamenti ripetitivi. L'ERT ha infine condotto una ricerca della letteratura per l'identificazione di studi relativi ai valori e preferenze, accettabilità e fattibilità dell'intervento proposto, impatto sull'equità. I risultati sono stati sintetizzati e riportati nell'EtD disponibile nei **Materiali Supplementari**. Per la valutazione delle risorse economiche si rimanda alla descrizione dettagliata del *report* economico, disponibile nei **Materiali Supplementari**.

Raccomandazione

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di non usare** inibitori del *reuptake* della serotonina (SSRI) e/o inibitori del *reuptake* della serotonina e della noradrenalina (SNRI) in bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove di efficacia). **Nota:** In bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico e con altri disturbi associati/comorbidità per i quali gli SSRI e SNRI hanno specifiche raccomandazioni, gli SSRI e SNRI potrebbero essere utilizzati in accordo con Linee Guida specifiche di buona qualità.

Giustificazione

Il *Panel* ha concluso che vi è una qualità molto bassa delle prove di efficacia relativamente all'utilizzo di SSRI/SNRI in bambini e adolescenti con ASD. Gli altri criteri del *framework* EtD erano generalmente in favore del non utilizzo degli SSRI e SNRI in bambini e adolescenti con ASD, e quindi le conseguenze indesiderabili erano maggiori di quelle desiderabili.

Il *Panel* riconosce che i farmaci SSRI/SNRI potrebbero risultare utili sulle eventuali comorbidità che riguardano la sfera dell'ansia, degli aspetti ossessivo-compulsivi e dell'umore (in particolare, quello deflesso). Infatti, i bambini e adolescenti con ASD possono presentare questi sintomi i quali, se presenti, possono condizionare il quadro clinico. Quindi, nella presa in carico terapeutica, gli specialisti che prendono in considerazione il possibile utilizzo di questi farmaci, devono considerare con attenzione che l'intervento non ha l'obiettivo di agire sui sintomi *core*, ma sulle suddette comorbidità associate. Per la prescrizione di questi farmaci, si rinvia a Linee Guida specifiche di buona qualità.

In ambito clinico, la formulazione di una raccomandazione condizionata implica che, a seconda della singola persona, potrebbero essere appropriate scelte differenti e pertanto i clinici devono valutare di volta in volta rischi e benefici considerando anche i valori e le preferenze dell'utente e della sua famiglia.

Considerazioni relative ai sottogruppi

Uno studio suggerisce che gli SSRI potrebbero ridurre l'irritabilità in bambini con ASD. **Nota:** In bambini e adolescenti con ASD e con altri disturbi associati/comorbidità per i quali gli SSRI e SNRI hanno specifiche raccomandazioni, gli SSRI e SNRI potrebbero essere utilizzati in accordo con Linee Guida specifiche di buona qualità.

Considerata la sovrapponibilità dei range di età e la mancanza di dati disaggregati, non è stato possibile condurre un'analisi per sottogruppi basata sull'età cronologica.

Considerato il disegno degli studi reperiti, non è stato possibile condurre un'analisi per sottogruppi basata sulla presenza di disturbi dell'umore, ansia, depressione e comportamenti ripetitivi.

Considerazioni per l'implementazione

Il *Panel* suggerisce un'attenta valutazione di quali siano i bambini o adolescenti con ASD con disturbi associati come, ad esempio, i disturbi ansia, i disturbi ossessivo-compulsivi e disturbi dell'umore. Inoltre, il *Panel* riconosce che le comorbidità psicopatologiche possono essere

particolarmente difficili da diagnosticare in bambini e adolescenti con ASD soprattutto in bambini e adolescenti con ASD e disabilità intellettiva. Questo, è particolarmente significativo per il riconoscimento di sintomi ossessivi.

Pertanto, l'implementazione della raccomandazione necessita di svolgere un'accurata valutazione per accertare la presenza di disturbi associati nel bambino e adolescente con disturbo dello spettro autistico. Il *Panel* osserva che l'implementazione della raccomandazione potrebbe essere favorita da momenti di aggiornamento professionale specifici.

Inoltre, il *Panel* riconosce che, prima dell'avvio di una terapia farmacologica, deve essere verificato se altri interventi non farmacologici siano stati messi in atto in maniera adeguata.

Il *Panel* sottolinea che l'implementazione della raccomandazione deve tenere in considerazione i principi di buona pratica clinica ed evidenzia che, in caso di avvio di una terapia farmacologica, questa deve essere condivisa con tutte le figure coinvolte nella presa in carico del bambino e dell'adolescente e che deve essere garantito il monitoraggio dell'efficacia e dei possibili effetti collaterali. In ogni caso, il *Panel* ribadisce che l'intervento farmacologico dovrebbe essere utilizzato per il minor tempo possibile e a dosaggi minimi efficaci rivalutandone il rapporto rischi benefici a brevi intervalli di tempo.

Monitoraggio e valutazione

Il *Panel* riconosce l'importanza di effettuare il monitoraggio della diffusione e dell'uso di questi farmaci in mono- e poli-terapia.

Il *Panel* sottolinea l'importanza di monitorare eventuali difficoltà associate all'implementazione della raccomandazione, incluso quelle relative all'aggiornamento professionale degli operatori.

Il *Panel* ricorda che l'intervento farmacologico dovrebbe essere utilizzato per il minor tempo possibile e a dosaggi minimi efficaci rivalutandone il rapporto rischi benefici a brevi intervalli di tempo. Riguardo agli effetti collaterali, è importante inoltre tenere in considerazione che soprattutto la popolazione di bambini e adolescenti con ASD potrebbe avere maggiori difficoltà o non essere in grado di riportare e descrivere gli effetti avversi del trattamento farmacologico. Prima dell'inizio e nella fase di monitoraggio di un trattamento con farmaci SSRI e/o SNRI in bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico, è necessario effettuare un monitoraggio della loro salute fisica a livello clinico, strumentale e di laboratorio.

Infine, il *Panel* ribadisce che, prima dell'avvio di una terapia farmacologica, deve essere verificato se altri interventi non farmacologici siano stati messi in atto in maniera adeguata.

Priorità della ricerca

Sono richiesti studi randomizzati controllati di alta qualità metodologica ed è ritenuta prioritaria ed importante per questo quesito la ricerca volta alla definizione di percorsi ottimali per la prescrizione dei farmaci.

Psicostimolanti e/o atomoxetina

Attualmente non sono disponibili farmaci la cui efficacia sia stata chiaramente dimostrata per il trattamento dei sintomi *core* dell'ASD. Generalmente, gli interventi farmacologici, combinati con gli interventi non farmacologici, sono diretti al trattamento di sintomi non *core* (come irritabilità) o di condizioni associate (disturbo da deficit di attenzione, ansia sociale, disturbo oppositivo ecc.) (Jobski *et al.*, 2017).

Gli psicostimolanti vengono comunemente utilizzati nel trattamento dell'ADHD (Patra *et al.*, 2019; Sturman *et al.*, 2017). L'ADHD si verifica in una percentuale variabile tra il 28% e il 53% (Howes *et al.*, 2018) dei bambini con ASD, ed è associato a una qualità di vita ridotta e ad un ridotto funzionamento adattivo (Handen *et al.*, 2015; Patra *et al.*, 2019). Negli ultimi anni c'è stata una maggiore presa di coscienza e quindi riconoscimento della comorbilità tra ADHD ed ASD. Questo, anche in virtù del fatto che il DSM-5 permette la diagnosi concomitante di ASD e ADHD, mentre il precedente DSMIV-TR considerava questi due disturbi come reciprocamente esclusivi. La possibilità di fare diagnosi di ADHD a bambini e adolescenti con ASD ha importanti implicazioni terapeutiche (Jobsky *et al.*, 2017; Patra *et al.*, 2019). D'altro canto, gli stimolanti potrebbero anche esacerbare stereotipie, tic, ed ansia. In generale, per gli psicostimolanti è stata spesso riportata un'efficacia minore e una maggiore incidenza di eventi avversi, se utilizzati nel trattamento di individui con ASD e ADHD rispetto agli individui con sola diagnosi di ADHD (Patra *et al.*, 2019).

La maggior parte degli RCT sull'uso di farmaci per l'ADHD (stimolanti e non stimolanti) in bambini e adolescenti con ASD, sono stati effettuati sul metilfenidato e sull'atomoxetina. Gli studi sul metilfenidato sono tutti *cross-over* (Sturman *et al.*, 2017), mentre per l'atomoxetina sono stati condotti sia RCT paralleli che *cross-over* (Patra *et al.*, 2019). In questa popolazione, l'utilizzo di altri farmaci, quali Piracetam, guanfacina e clonidina, è meno studiato. L'uso di psicostimolanti in bambini e adolescenti con ASD rimane tuttora controverso.

Sintesi delle prove

Il processo di selezione per l'identificazione degli studi (aggiornato a febbraio 2023) è riportato nei **Materiali Supplementari**. Al termine del processo di selezione sono stati identificati 41 documenti, corrispondenti a 13 studi clinici randomizzati (582 partecipanti). Di questi:

- atomoxetina *vs* placebo: cinque studi RCT (Arnold *et al.*, 2006; Eslamzadeh *et al.*, 2018; Handen *et al.*, 2015; Harfterkamp *et al.*, 2012; NCT00498173, 2017), quattro paralleli, uno studio *cross-over*, 345 partecipanti.
- metilfenidato *vs* placebo: cinque studi RCT in 6 pubblicazioni (Ghuman *et al.*, 2009; Handen *et al.*, 2000; Pearson *et al.*, 2013; Pearson *et al.*, 2020; Quintana *et al.*, 1995; RUPP, 2005, tutti con disegno *cross-over*, 127 partecipanti.
- clonidina *vs* placebo: uno studio RCT (Jaselskis *et al.*, 1992), *cross-over*, otto partecipanti.
- guanfacina *vs* placebo: uno studio RCT (Scahill *et al.*, 2015), parallelo, 62 partecipanti.

- piracetam *vs* placebo: uno studio RCT (Akhondzadeh *et al.*, 2008), parallelo, 40 partecipanti.

I partecipanti erano prevalentemente maschi (84,5%), con un'età media di 8,3 anni. I criteri utilizzati per la diagnosi variavano tra gli studi: DSM-III-R (15,4% studi), DSM-IV (53,9% degli studi), DSM-5 (7,7% degli studi). Sei studi riportavano l'uso di strumenti di supporto alla diagnosi, quali ADI-R, ADOS, CARS e SCQ. Nove studi includevano bambini e adolescenti con ASD, a partire da una soglia di gravità della condizione, che è stata misurata in modo eterogeneo nei vari studi, tramite le scale ADI-R, CGI, *Communication Developmental Inventory*, *Conners Parent Rating Scale*, *Conners Teacher Rating Scale*, *Swanson, Nolan and Pelham scales - fourth edition*, *ADHD Rating Scale*, *Aberrant Behavior Checklist*. Quattro studi (Arnold *et al.*, 2006; Harfterkamp *et al.*, 2012; NCT00498173, 2017; Pearson *et al.*, 2013) includevano solo bambini e adolescenti con una comorbilità con ADHD, mentre altri cinque studi (Handen *et al.*, 2000; Handen *et al.*, 2015; Ghuman *et al.*, 2009; RUPP, 2005; Scahill *et al.*, 2015) includevano solo individui con livelli elevati di iperattività, impulsività o inattenzione, valutate con strumenti quali ADI-R, *Conners Parent Rating Scale*, *Conners Teacher Rating Scale*, *Nolan, and Pelham scales*, *Aberrant Behavior Checklist-hyperactivity*. Un solo studio (Eslamzadeh *et al.*, 2018) ha escluso a priori bambini e adolescenti con comorbilità ADHD. La dimensione del campione variava da otto (Jaselskis *et al.*, 1992) a 128 (Handen *et al.*, 2015) partecipanti, con una dimensione media del campione di 45 (DS=37). La durata dei periodi di trattamento variava da 1 a 10 settimane, con una durata mediana di sei settimane. Dieci studi reclutavano individui negli Stati Uniti d'America, due in Iran e uno in Olanda. Le scale utilizzate per misurare gli esiti di interesse erano *Aberrant Behavior Checklist*, CARS, *Child and Adolescent Symptom Inventory-anxiety subscale*, *Communication Developmental Inventory*, *Children's Sleep Habits Questionnaire*, *Communication Developmental Inventory*, *Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale*, *Nisonger Child Behavior Rating Form*, *Pediatric Quality of Life Inventory 4.0*, *Stereotyped Behavior Scale*.

Per ogni esito selezionato dai membri del *Panel*, il gruppo ERT ha valutato la qualità delle prove ed effettuato l'analisi statistica (metanalisi) dei risultati dei diversi studi allo scopo di avere una stima degli effetti dell'uso degli psicostimolanti e atomoxetina. I dettagli della valutazione della qualità delle prove sono riportati nella Tabella di evidenza GRADE e nelle tabelle SoF nell'EtD nei **Materiali Supplementari**.

Di seguito viene fornita una sintesi narrativa dei risultati e dei commenti a supporto per ciascun esito valutato.

Iperattività, Inattenzione, Oppositività, Disturbi del comportamento

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi 11 studi RCT (459 partecipanti): Arnold, *et al.*, 2006; Ghuman *et al.*, 2009; Handen *et al.*, 2000; Harfterkamp, *et al.*, 2021; Jaselskis *et al.*, 1992; NCT00498173, 2017; Pearson *et al.*, 2013; Quintana *et al.*, 1995; RUPP, 2005; Scahill *et al.*, 2015. Nei diversi studi, l'esito è stato valutato attraverso gli strumenti: *Aberrant Behavior Checklist Hyperactivity* e *Nisonger Child Behavior Rating Form* (punteggi minori indicano miglioramento); scala da: 0 a 48. È stato considerato un *follow up* medio di 7,8 settimane. I risultati dell'analisi riportano un valore di SMD pari a -0,58 DS (IC95% da -0,76 a 0,39); qualità delle prove molto bassa.

Commento: Gli psicostimolanti e/o atomoxetina potrebbero ridurre iperattività, inattenzione, oppositività, disturbi del comportamento, ma le prove sono molto incerte.

Qualità della vita

Per la valutazione di questo esito è stato possibile includere uno studio RCT (54 partecipanti): NCT00498173, 2017. L'esito è stato valutato attraverso lo strumento *Pediatric Quality of Life Inventory* (punteggi maggiori indicano miglioramento); scala da: 0 a 100. È stato considerato un *follow up* medio di otto settimane. I risultati dell'analisi riportano un valore di SMD pari a 0,12 deviazioni *standard* (DS) (IC95% da -0,15 a 0,38); qualità delle prove bassa. Commento: Gli psicostimolanti e/o atomoxetina potrebbero apportare cambiamenti piccoli o nulli sulla qualità della vita, ma le prove sono molto incerte.

Funzionamento globale

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi otto studi RCT (355 partecipanti): Akhondzadeh *et al.*, 2008; Eslamzadeh *et al.*, 2018; Ghuman *et al.*, 2009; Jaselskis *et al.*, 1992; Handen *et al.*, 2015; Harfterkamp *et al.*, 2012; NCT00498173, 2017; Pearson *et al.*, 2013. Nei diversi studi, l'esito è stato valutato con gli strumenti: *Communication Developmental Inventory*, *Pediatric Quality of Life Inventory-Family functioning*, *Home Situations Questionnaires-S*, *CGI*, *Aberrant Behavior Checklist Community Version* (punteggi minori indicano miglioramento); scala da: 0 a 100. È stato considerato un *follow up* medio di 7,4 settimane. I risultati dell'analisi riportano un valore di SMD pari a -0,47 DS (IC95% da -0,77 a -0,17), qualità delle prove molto bassa. Commento: Gli psicostimolanti e/o atomoxetina potrebbero aumentare il funzionamento globale ed il miglioramento globale, ma le prove sono molto incerte.

Autoaggressività

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi due studi RCT (28 partecipanti): Arnold *et al.*, 2006; Guman *et al.*, 2009. Nei diversi studi, l'esito è stato valutato con i seguenti strumenti: *Repetitive Behavior Scale-self injury*, *Nisonger Child Behavior Rating Form-self injurious-stereotypic* (punteggi minori indicano miglioramento); scala da: 0 a 24. È stato considerato un *follow up* medio di nove settimane. I risultati dell'analisi riportano un valore di SMD pari a -0,48 DS (IC95% da -0,84 a -0,11); qualità delle prove bassa. Commento: Gli psicostimolanti e/o atomoxetina potrebbero ridurre l'autoaggressività misurata con *Repetitive Behavior Scale-self injury* e *Nisonger Child Behavior Rating Form-self injurious-stereotypic*, ma le prove sono molto incerte.

Disregolazione emotiva (Irritabilità)

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi otto studi RCT (406 partecipanti): Arnold, *et al.*, 2006; Handen *et al.*, 2000; Handen *et al.*, 2015; Jaselskis *et al.*, 1992; NCT00498173, 2017; Pearson *et al.*, 2013; Quintana *et al.*, 1995; Scahill *et al.*, 2015. Nei diversi studi, l'esito è stato valutato con lo strumento *Aberrant Behavior Checklist-irritability* (punteggi minori indicano miglioramento); scala da: 0 a 45. È stato considerato un *follow up* medio di sette settimane. I risultati dell'analisi riportano un valore di SMD pari a -0,22 DS (IC95% da -0,41 a -0,03); qualità delle prove molto bassa. Commento: Gli psicostimolanti e/o atomoxetina potrebbero ridurre leggermente la dis-regolazione emotiva (irritabilità), ma le prove sono molto incerte.

Sintomatologia core comunicazione e interazione sociale

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi 12 studi RCT (501 partecipanti): Arnold, *et al.*, 2006; Eslamzadeh *et al.*, 2018; Eslamzadeh *et al.*, 2018; Guham *et al.*, 2009; Handen *et al.*, 2015; Handen *et al.*, 2000; Harfterkamp *et al.*, 2012; Jaselskis *et al.*, 1992; NCT00498173, 2017; Pearson *et al.*, 2013; Quintana *et al.*, 1995; RUPP, 2015; Scahill *et al.*, 2015. L'esito è stato valutato con i seguenti strumenti: *Aberrant Behavior Checklist-social withdrawal*, *Nisonger Child Behaviour Rating Form-Self isolative ritualistic*, *CARS-Relationship to people* (punteggi minori indicano miglioramento); scala da: 0 a 48. È stato considerato un *follow up* medio di 7,4 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,03 DS (IC95% da -0,2 a 0,13); qualità delle prove molto bassa. Commento: Gli psicostimolanti e/o atomoxetina potrebbero apportare cambiamenti piccoli o nulli sulla sintomatologia core comunicazione e interazione sociale, ma le prove sono molto incerte.

Ansia

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi quattro studi RCT (253 partecipanti): Eslamzadeh *et al.*, 2018; Harfterkamp *et al.*, 2012; NCT00498173, 2017; Scahill *et al.*, 2015. L'esito è stato valutato con i seguenti strumenti: *Pediatric Anxiety Rating Scale*, *Child and Adolescent Symptom Inventory-Anxiety*, *CARS-Fear and nervousness*, *Communication Developmental Inventory-Fear of changes* (punteggi minori indicano miglioramento); scala da: 0 a 60. È stato considerato un *follow up* medio di sette settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,05 DS (IC95% da -0,39 a 0,28); qualità delle prove molto bassa. Commento: Gli psicostimolanti e/o atomoxetina potrebbero avere un effetto piccolo o nullo sull'ansia, ma le prove sono molto incerte.

Sintomatologia core pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi 11 studi RCT (486 partecipanti): Eslamzadeh *et al.*, 2018; Guham *et al.*, 2009; Jaselskis *et al.*, 1992; Handen *et al.*, 2000; Handen *et al.*, 2015; Harfterkamp *et al.*, 2012; NCT00498173, 2017; Quintana *et al.*, 1995; Pearson *et al.*, 2013; RUPP, 2015; Scahill *et al.*, 2015. L'esito è stato valutato con i seguenti strumenti: *Aberrant Behavior Checklist-stereotypy*, *State Behavioral Scale-severity*, *CARS-body use* (punteggi minori indicano miglioramento); scala da: 0 a 72. È stato considerato un *follow up* medio di sette settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,15 DS (IC95% da -0,31 a 0,02); qualità delle prove molto bassa. Commento: Gli psicostimolanti e/o atomoxetina potrebbero avere un effetto piccolo o nullo sulla sintomatologia core pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi, ma le prove sono molto incerte.

Ossessioni, Compulsioni

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi quattro studi RCT (253 partecipanti): Arnold, *et al.*, 2006; Guham *et al.*, 2009; RUPP, 2015; Scahill *et al.*, 2015. L'esito è stato valutato con gli strumenti: *Children's Yale-Brown Obsessive-compulsion*, *Repetitive Behavior Scale-Revised-compulsive* (punteggi minori indicano miglioramento); scala da: 0 a 24. È stato considerato un *follow up* medio di 9,5 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,38 DS (IC95% da -0,86 a 0,09); qualità delle prove molto bassa. Commento: Gli psicostimolanti e/o l'atomoxetina potrebbero ridurre le ossessioni, compulsioni, ma le prove sono molto incerte.

Eventi avversi gravi

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi quattro studi RCT (344 partecipanti): Handen *et al.*, 2015; Harfterkamp *et al.*, 2012; Scahill *et al.*, 2015; NCT00498173, 2017. L'esito è stato valutato considerando il numero di eventi avversi gravi. È stato considerato un *follow up* medio di 10,5 settimane. I risultati dell'analisi indicano un RR non stimabile; qualità delle prove molto bassa. Commento: Ci sono molte incertezze sull'effetto degli psicostimolanti e/o atomoxetina sugli eventi avversi gravi.

Eventi avversi

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi cinque studi RCT (384 partecipanti): Eslamzadeh *et al.*, 2018; Handen *et al.*, 2015; Harfterkamp *et al.*, 2012; NCT00498173, 2017; Scahill *et al.*, 2015. L'esito è stato valutato considerando il numero di individui con almeno un evento avverso. È stato considerato un *follow up* di 8,5 settimane. I risultati dell'analisi indicano un RR di 1,16 (IC95% da 0,92 a 1,46) (891 eventi per 1,000 persone nel gruppo psicostimolanti – 768 eventi per 1,000 persone nel gruppo placebo); qualità delle prove molto bassa. Commento: Gli psicostimolanti e/o atomoxetina potrebbero avere un effetto piccolo o nullo sul rischio di eventi avversi, ma le prove sono molto incerte.

Lo studio di Pearson e collaboratori (Pearson *et al.*, 2020), è un'analisi secondaria dello studio di Pearson e collaboratori (Pearson *et al.*, 2013). Questo studio è stato condotto negli Stati Uniti d'America e ha valutato l'efficacia di diversi dosaggi di metilfenidato, a rilascio prolungato o immediato, su compiti cognitivi quali attenzione sostenuta, attenzione selettiva ed impulsività. Lo studio, con disegno *cross-over* doppio cieco, ha arruolato 24 bambini con disturbo dello spettro autistico diagnosticato secondo i criteri ADI-R e ADOS, DSM-IV-TR e sintomi di ADHD valutati con DSM-IV-TR. Il campione, con un'età media di 8,8 anni, 79,2% maschi, QI medio pari a 85 misurato con la scala *Stanford Binet*, è stato randomizzato a un trattamento con metilfenidato a 3 dosi diverse o placebo per un periodo di una settimana ciascuno.

Per quanto riguarda l'esito di attenzione sostenuta, lo studio riporta una maggiore velocità e accuratezza nei *test* dopo assunzione di alte dosi metilfenidato ($p < 0,001$). Lo studio, inoltre, evidenzia un miglioramento delle prestazioni ai *test* per l'attenzione selettiva, sia visiva ($p = 0,016$) che uditiva ($p = 0,003$), e per l'impulsività, proporzionale al dosaggio di metilfenidato significativo per la capacità di sopprimere o ritardare il comportamento impulsivo ($p = 0,007$) e lo “*stop signal task*” ($p < 0,001$); si nota un miglioramento che però non raggiunge la significatività statistica per il *test* di corrispondenza delle figure familiari ($p = 0,085$).

Considerato il disegno degli studi reperiti, non è stato possibile condurre un'analisi per sottogruppi basata sulla presenza di disturbi dell'umore, ansia, depressione e comportamenti ripetitivi.

In merito agli eventi avversi, la revisione di Struman e collaboratori (Struman *et al.*, 2017) riportava un aumento dei movimenti stereotipati nei bambini con ASD trattati con stimolanti, in particolare con la Destroanfetamina. Ulteriori eventi avversi riportati erano irritabilità, aggressività, comportamento auto-mutilante, labilità emotiva e disforia. McCracken e collaboratori (McCracken *et al.*, 2014), confrontando i 14 partecipanti che avevano abbandonato

lo studio per mancata tolleranza alla terapia con metilfenidato rispetto agli altri soggetti, avevano riscontrato un effetto protettivo per i portatori dell'allele minore nella variante rs6275 nel gene DRD2. La mancata tolleranza al trattamento variava dal 4% nei portatori dell'allele minore al 23% in quelli omozigoti per l'allele comune ($P=0,001$), risultato che si manteneva dopo aggiustamento per *test* multipli. La variante DRD3 rs6280 (Ser9Gly) risultava nominalmente associata alla tollerabilità, in quanto la mancata tollerabilità aumentava dal 3% negli omozigoti per l'allele comune al 18% nei portatori dell'allele minore ($p=0,031$), suggerendo che l'allele minore sia un fattore di rischio per la mancata tolleranza al metilfenidato.

Ai fini di valutare la tollerabilità/sicurezza del trattamento l'ERT ha inoltre estratto i dati relativi agli eventi avversi causati dai diversi psicostimolanti considerati nei trials rispetto al placebo. Dove possibile, i dati sono stati cumulati in sintesi statistiche (metanalisi). Le stime sono state calcolate stimando il *Risk Ratio* e il relativo Intervallo di Confidenza al 95% con il metodo statistico di *Mantel Haenszel, Random Effect Model*. Gli RCT *cross-over* sono stati analizzati come i paralleli: i partecipanti ai trial con disegno crossover sono stati contati due volte, una per gli eventi avversi incorsi durante il periodo placebo, una per quelli incorsi durante il periodo con psicostimolante.

Nell'EtD, sono riportati i rischi relativi per ogni trattamento per ogni singolo evento avverso considerato negli RCT inclusi così come sono riportati nel programma utilizzato per effettuare le metanalisi (*Review Manager*). Cinque *trial* riportavano eventi avversi per l'atomoxetina contro il placebo (341 partecipanti), quattro per il metilfenidato (98 partecipanti), uno per la guanfacina contro il placebo (62 partecipanti) e uno per il Piracetam contro il placebo (40 partecipanti). Non abbiamo trovato informazioni riguardo gli eventi avversi legati alla somministrazione di clonidina che era considerata in un solo studio con otto partecipanti.

L'incremento è risultato significativo per i seguenti eventi avversi:

Atomoxetina:

- perdita di appetito, cinque studi, 341 partecipanti, (RR 1,91, IC 95% 1,25- 2,91)
- nausea e vomito, cinque studi, 341 partecipanti (RR 1,82, IC95% 1,18-2,81)
- disturbi gastrici/mal di stomaco, quattro studi, 311 partecipanti (RR 2,51, IC95% 1,46-4,29)

Guanfacina:

- risveglio precoce, uno studio, 62 partecipanti (RR 4,80, IC95% 1,13-20,44)
- ansia, uno studio, 62 partecipanti (RR 9,60, IC95% 1,29-71,29)
- sonnolenza diurna, uno studio, 62 partecipanti (RR 9,24, 95%IC 3,12-27,40)
- secchezza delle fauci, uno studio, 62 partecipanti (RR 12,80, IC95% 1,77-92,55)
- affaticamento, uno studio, 62 partecipanti (RR 6,76, IC95% 2,22-20,52)
- irritabilità, uno studio, 62 partecipanti (RR 3,91, IC95% 1,21-12,67)
- propensione al pianto, uno studio, 62 partecipanti (RR 4,27, IC95% 1,33-13,65)

Metilfenidato:

- insonnia/sonno difficoltoso, due studi, 80 partecipanti (RR 1,72, IC95%1,09-2,70)

- disturbi gastrici/mal di stomaco, quattro studi, 165 partecipanti (RR 3,80, IC95% 1,08-13,35)

L'ERT ha infine condotto una ricerca della letteratura per l'identificazione di studi relativi ai valori e preferenze, accettabilità e fattibilità dell'intervento proposto, impatto sull'equità. I risultati sono stati sintetizzati e riportati nell'EtD disponibile nei **Materiali Supplementari**. Per la valutazione delle risorse economiche si rimanda alla descrizione dettagliata del *report* economico, disponibile nei **Materiali Supplementari**.

Raccomandazione

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di non usare** gli psicostimolanti e/o atomoxetina in bambini e adolescenti con ASD (raccomandazione condizionata basata su una qualità molto bassa delle prove di efficacia). **Nota:** In bambini e adolescenti con ASD e disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) per i quali gli psicostimolanti e/o atomoxetina hanno specifiche raccomandazioni, gli psicostimolanti e/o atomoxetina potrebbero essere utilizzati in accordo con Linee Guida specifiche per l'ADHD di buona qualità.

Giustificazione

Il *Panel* ha concluso che vi è una qualità molto bassa delle prove di efficacia relativamente all'utilizzo di psicostimolanti e/o atomoxetina in bambini e adolescenti con ASD e che non vi è uno sbilanciamento tra effetti desiderabili e indesiderabili. L'intervento è stato giudicato fattibile e accettabile, associato a costi moderati.

Il *Panel* ha osservato che la qualità degli studi su cui si basa la raccomandazione è stata valutata complessivamente per gli studi su atomoxetina, psicostimolanti e altri farmaci.

Il *Panel* ha osservato la presenza di alcuni esiti positivi ma assenza di evidenza di efficacia sui sintomi *core* dell'ASD. Al contrario, il *Panel* ha rilevato la presenza di eventi avversi associati all'utilizzo di psicostimolanti e/o atomoxetina in bambini e adolescenti con ASD.

In ambito clinico, la formulazione di una raccomandazione condizionata implica che a seconda della singola persona potrebbero essere appropriate scelte differenti e pertanto i clinici devono valutare di volta in volta rischi e benefici considerando anche i valori e le preferenze dell'utente e della sua famiglia.

Il *Panel* riconosce che dal 2013, il DSM-5 consente di diagnosticare anche ADHD come possibile comorbidità del disturbo dello spettro autistico.

Il *Panel* ha concluso che in presenza di una diagnosi formale di ADHD gli psicostimolanti e/o atomoxetina potrebbero essere utilizzati in accordo a Linee Guida specifiche per l'ADHD di buona qualità. Riuscire a ridurre l'iperattività grave che può associarsi all'ASD è un importante obiettivo terapeutico che, pur non modificando i sintomi *core*, può migliorare significativamente la qualità della vita delle persone autistiche e delle loro famiglie, consentire una facilitazione della partecipazione ambientale e migliorare la risposta alle terapie riabilitative e agli interventi educativi familiari e scolastici.

Considerazioni relative ai sottogruppi

È stata effettuata una *sensitivity analysis* per verificare eventuali differenze di sottogruppo tra gli RCT che hanno reclutato solo persone con diagnosi concomitante di ADHD e gli RCT che non hanno utilizzato tale criterio di inclusione. La *sensitivity analysis* non ha evidenziato differenze di sottogruppo per gli esiti considerati che possano portare alla formulazione di due raccomandazioni distinte per le due sottopopolazioni.

I 13 studi hanno incluso partecipanti con età compresa tra 3 e 14 anni (età media 8,3). Considerata la sovrapposibilità dei *range* di età e la mancanza di dati disaggregati, non è stato possibile condurre un'analisi per sottogruppi basata sull'età cronologica.

Considerazioni per l'implementazione

Il *Panel* suggerisce un'attenta valutazione di quali siano i bambini o adolescenti con ASD e con co-morbidità di ADHD per i quali l'intervento potrebbe essere implementato.

Inoltre, il *Panel* riconosce che la diagnosi di ADHD in bambini e adolescenti con ASD è un processo complesso, pertanto, è necessario svolgere un'accurata valutazione per accertarne la presenza. Il *Panel* osserva che l'implementazione della raccomandazione potrebbe essere favorita da momenti di aggiornamento professionale specifici.

Inoltre, il *Panel* riconosce che, prima dell'avvio di una terapia farmacologica, deve essere verificato se altri interventi non farmacologici siano stati messi in atto in maniera adeguata.

Il *Panel* sottolinea che l'implementazione della raccomandazione deve tenere in considerazione i principi di buona pratica clinica e evidenzia che, in caso di avvio di una terapia farmacologica, questa deve essere condivisa con tutte le figure coinvolte nella presa in carico del bambino e dell'adolescente e che deve essere garantito il monitoraggio dell'efficacia e dei possibili effetti collaterali.

Monitoraggio e valutazione

Il monitoraggio è già considerato nella presa in carico da parte dei centri di riferimento. Il *Panel* segnala che un potenziamento della rete tra pediatri e specialisti favorirebbe un monitoraggio più attento.

Il *Panel* riconosce l'importanza di effettuare il monitoraggio della diffusione e dell'uso di questi farmaci in mono- e poli-terapia.

Il *Panel* sottolinea l'importanza di monitorare eventuali difficoltà associate all'implementazione della raccomandazione, incluso quelle relative all'aggiornamento professionale degli operatori.

È importante tenere in considerazione che soprattutto la popolazione di bambini e adolescenti con ASD potrebbe avere maggiori difficoltà o non essere in grado di riportare e descrivere gli effetti avversi del trattamento farmacologico. Prima dell'inizio di un trattamento con farmaci psicostimolanti e/o atomoxetina in bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico, è necessario effettuare un'approfondita raccolta anamnestica finalizzata anche ad individuare nella storia personale e familiare fattori di rischio cardiovascolari e familiarità per patologie psichiatriche o neurologiche che richiedano prudenza o controindichino l'avvio dell'intervento farmacologico.

Il *Panel* sottolinea che l'implementazione della raccomandazione deve tenere in considerazione i principi di buona pratica clinica ed evidenzia che, in caso di avvio di una terapia farmacologica, questa deve essere condivisa con tutte le figure coinvolte nella presa in carico del bambino e dell'adolescente e che deve essere garantito il monitoraggio dell'efficacia e dei possibili effetti collaterali.

Priorità della ricerca

Sono richiesti studi randomizzati controllati condotti su campioni grandi della popolazione di bambini e adolescenti con ASD che permettano di condurre delle analisi per sottogruppi. Viene segnalata la necessità di studi condotti nel contesto italiano che forniscano informazioni sull'efficacia e sulla costo-efficacia di questi interventi. Viene segnalata la necessità di studi che possano fornire informazioni utili circa l'accettabilità di questo intervento nella popolazione in oggetto.

Stabilizzanti dell'umore

Attualmente non sono disponibili farmaci la cui efficacia sia stata chiaramente dimostrata per il trattamento dei sintomi *core* dell'ASD. Generalmente gli interventi farmacologici, combinati con gli interventi non farmacologici, sono diretti al trattamento di sintomi non *core* (come irritabilità) o di condizioni associate (disturbo da deficit di attenzione, ansia sociale, disturbo oppositivo ecc.) (Jobski *et al.*, 2017).

In questa Linea Guida ci si utilizza il termine stabilizzanti dell'umore per indicare il Litio e alcuni farmaci anti-epilettici. Allo stato attuale, solo l'acido valproico ha una possibile indicazione pediatrica: "Nel trattamento degli episodi di mania correlati al disturbo bipolare quando il litio è controindicato non tollerato. ..." (da RCP⁵ acido valproico). Tuttavia, anche in questa indicazione approvata è chiarito che "l'efficacia di Depakin granulato a rilascio modificato nel trattamento degli episodi di mania correlati al disturbo bipolare non sono state valutate nei pazienti di età inferiore ai 18 anni" (da RCP² acido valproico).

Non sono disponibili altri farmaci antiepilettici autorizzati in ambito pediatrico come stabilizzanti dell'umore o altre indicazioni psichiatriche. Ad oggi, nessun anticonvulsivante è autorizzato per uso pediatrico per il trattamento del disturbo bipolare o di altre indicazioni psichiatriche (come il disturbo dello spettro autistico). L'uso di questi farmaci è quindi *off-label*.

Nei bambini, gli anticonvulsivanti possono essere utilizzati per stabilizzare l'umore e il comportamento, di solito nel contesto del disturbo bipolare o di altri disturbi caratterizzati da aggressività ricorrente, autolesionismo, disregolazione emotiva, ma anche nel disturbo dello spettro autistico, disturbo della condotta e ADHD (Lopez-Larson & Frazier, 2006). Le proprietà stabilizzanti dell'umore di questi farmaci nell'ASD sono state valutate in un numero piuttosto limitato di studi nonostante il loro uso nella pratica clinica. La loro efficacia in bambini con disturbi dell'umore è basata su prove ancora incerte ed il loro utilizzo come stabilizzanti dell'umore nei bambini con ASD rimane ancora controverso.

In particolare, l'acido valproico non deve essere prescritto nelle bambine e nelle donne in età fertile "eccetto in presenza dei requisiti previsti dal programma di prevenzione delle gravidanze" (RCP⁵ del valproato) per rischio danno ovarico.

⁵ Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

Sintesi delle prove

Il processo di selezione per l'identificazione degli studi è riportato nei **Materiali Supplementari**. Al termine del processo di selezione sono stati identificate 11 pubblicazioni, corrispondenti a sette studi clinici randomizzati (235 partecipanti) che hanno valutato l'efficacia e sicurezza del trattamento farmacologico. Di questi:

- tre studi RCT (Hellings *et al.*, 2005; Hollander *et al.*, 2006; Hollander *et al.*, 2010), 70 partecipanti, confrontano l'acido valproico con il placebo;
- uno studio RCT (Rezaei *et al.*, 2010), 40 partecipanti, confronta il topiramato in aggiunta al risperidone con il placebo in aggiunta al risperidone;
- uno studio RCT (Belsito *et al.*, 2001), 35 partecipanti, confronta la lamotrigina con il placebo;
- uno studio RCT (Wasserman *et al.*, 2006), 20 partecipanti, confronta il levetiracetam con il placebo;
- uno studio RCT (Wang *et al.*, 2017), 70 partecipanti, confronta il levetiracetam in associazione a un trattamento educativo con nessun trattamento farmacologico ma solo quello educativo.

Non sono stati reperiti studi sull'uso di litio. La dimensione media del campione degli studi inclusi era di 33 individui. L'età media era di 8,3 anni e il range andava da tre a 20 anni. Quattro studi (57%) includevano bambini in età prescolare e in età scolare, due studi (29%) includevano bambini e adolescenti in età scolare e uno studio (14%) riportava solo la media dell'età dei partecipanti (5,2 anni). La maggioranza dei partecipanti era costituita da maschi (83,3%). La diagnosi è stata effettuata con i criteri DSM-IV (71,4%) o DSM-5 (14,3%) o Aberrant Behavior Checklist-irritability (14,3%). In un trial (Wang *et al.*, 2017), alla condizione di ASD era associata anche la presenza di scariche epilettiformi identificate con EEG di 24 ore. Quattro studi riportavano l'uso di strumenti di supporto alla diagnosi: ADI-R, ADOS, CGI-S, *Aberrant Behavior Checklist-irritability* e la CARS. Uno studio reclutava individui dalla Cina, uno dall'Iran e cinque dagli Stati Uniti d'America. La durata media degli studi era di 12 settimane (range 8-24). Le scale per valutare gli esiti erano: *Aberrant Behavior Checklist*, ADI-R, ADOS, CARS, CGI-I, CGI-S e PEP Third edition.

Per ogni esito selezionato dai membri del *Panel*, il gruppo ERT ha valutato la qualità delle prove e effettuato l'analisi statistica (metanalisi) dei risultati dei diversi studi allo scopo di avere una stima degli effetti dell'uso degli Stabilizzanti dell'umore. I dettagli della valutazione della qualità delle prove sono riportati nella Tabella di evidenza GRADE e nelle tabelle SoF nell'EtD nei **Materiali Supplementari**. Di seguito viene fornita una sintesi narrativa dei risultati e dei commenti a supporto di ciascun esito valutato.

Disregolazione emotiva (irritabilità)

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi quattro studi RCT (177 partecipanti): Hellings *et al.*, 2005; Hollander *et al.*, 2010; Rezaei *et al.*, 2010; Wasserman *et al.*, 2006. L'esito è stato valutato con lo strumento *Aberrant Behavior Checklist-irritability*; scala da: 0 a 45. È stato considerato un *follow up* medio di 9,5 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,48 DS (IC95% da -1,47 a 0,05); qualità delle prove molto bassa. Commento: Gli Stabilizzanti dell'umore potrebbero migliorare la disregolazione emotiva (irritabilità) misurata con *Aberrant Behavior Checklist-irritability*, ma le prove sono molto incerte.

Iperattività, inattenzione, oppositività, disturbi del comportamento

Per la valutazione di questo esito è stato possibile includere uno studio RCT (40 partecipanti): Rezaei *et al.*, 2010. L'esito è stato valutato con lo strumento *Aberrant Behavior Checklist-hyperactivity*; scala da: 0 a 48. È stato considerato un *follow up* di otto settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -1,87 DS (IC95% da -2,63 a 1,12); qualità delle prove bassa. Commento: Gli Stabilizzanti dell'umore (topiramato) potrebbero migliorare sensibilmente l'iperattività, l'inattenzione oppositività, i disturbi del comportamento misurati con lo strumento *Aberrant Behavior Checklist-hyperactivity*.

Sintomatologia core pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi

Per la valutazione di questo esito è stato possibile includere uno studio RCT (40 partecipanti): Rezaei *et al.*, 2010. L'esito è stato valutato con lo strumento *Aberrant Behavior Checklist-stereotypy* (punteggi minori indicano miglioramento) Scala da: 0 a 21. È stato considerato un *follow up* di otto settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -2,02 DS (IC95% da -2,8 a -1,25); qualità delle prove bassa. Commento: Gli Stabilizzanti dell'umore (topiramato) potrebbero migliorare i sintomi core pattern di comportamento, interessi o attività ristretti e ripetitivi.

Sintomatologia core comunicazione e interazione sociale

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi due studi RCT (107 partecipanti): Rezaei *et al.*, 2010; Wang *et al.*, 2017. L'esito è stato valutato con lo strumento *Aberrant Behavior Checklist-social withdrawal* e *PEP Third edition-communication composite score*; scala da: 0 a 60. È stato considerato un *follow up* di 16 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,67 DS (IC95% da -1,43 a 0,10); qualità delle prove molto bassa. Commento: Gli Stabilizzanti dell'umore potrebbero migliorare i sintomi core comunicazione ed interazione sociale, ma le prove sono molto incerte.

Funzionamento globale, miglioramento globale

Esito valutato con CGI-I numero di responders con punteggi ≤ 2 . Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi due studi RCT (57 partecipanti): Hellings *et al.*, 2005; Hollander *et al.*, 2010. L'esito è stato valutato con CGI-I numero di responders con punteggi ≤ 2 . È stato considerato un *follow up* di dieci settimane. I risultati dell'analisi indicano un RR di 1,18 (IC95% da 0,48 a 2,89); qualità delle prove molto bassa. Commento: Gli Stabilizzanti dell'umore

potrebbero migliorare il funzionamento globale e miglioramento globale, ma le prove sono molto incerte.

Esito valutato con *Aberrant Behavior Checklist-total*. Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (67 partecipanti): Wang *et al.*, 2017. L'esito è stato valutato con lo strumento *Aberrant Behavior Checklist-total* (punteggi minori indicano miglioramento); scala da: 0 a 174. È stato considerato un *follow up* di 24 settimane. I risultati dell'analisi indicano un valore di SMD pari a -0,55 DS (IC95% da -1,04 a 0,07); qualità delle prove molto bassa. Commento: Gli Stabilizzanti dell'umore (levetiracetam) potrebbero migliorare il funzionamento globale e il miglioramento globale, ma le prove sono molto incerte.

Disregolazione emotiva (Irritabilità) valutata con numero di eventi avversi

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi i due studi RCT (80 partecipanti): Hollander *et al.*, 2006; Wang *et al.*, 2017. L'esito è stato valutato considerando il numero di eventi avversi. È stato considerato un *follow up* medio di 16 settimane. I risultati dell'analisi indicano un RR di 1,70 (IC95% da 0,33 a 8,85); qualità delle prove molto bassa. Commento: Gli Stabilizzanti dell'umore potrebbero aumentare il rischio di disregolazione emotiva (irritabilità) misurata con il numero di eventi avversi, ma le prove sono molto incerte.

Iperattività, inattenzione, oppositività, disturbi del comportamento valutato con numero di eventi avversi

Per la valutazione di questo esito è stato possibile includere uno studio RCT (20 partecipanti): Wasserman *et al.*, 2006. L'esito è stato valutato considerando il numero di eventi avversi. È stato considerato un *follow up* di dieci settimane. I risultati dell'analisi indicano un RR di 3,00 (IC95% da 0,14 a 65,90); qualità delle prove molto bassa. Commento: Gli Stabilizzanti dell'umore potrebbero aumentare il rischio di iperattività, inattenzione oppositività, disturbi del comportamento misurati con il numero di eventi avversi, ma le prove sono molto incerte.

Ansia evento avverso

Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (13 partecipanti): Hollander *et al.*, 2006. L'esito è stato valutato considerando il numero di eventi valutato con una *checklist* per eventi avversi. È stato considerato un *follow up* di otto settimane. I risultati dell'analisi indicano un RR di 0,44 (IC95% da 0,04 a 5,46); qualità delle prove molto bassa. Commento: Gli stabilizzanti dell'umore (valproato) potrebbero ridurre l'evento avverso "ansia" ma le prove sono molto incerte".

Autoaggressività evento avverso

Per la valutazione di questo esito è stato incluso uno studio RCT (20 partecipanti): Wasserman *et al.*, 2006. L'esito è stato valutato considerando il numero di eventi valutato con una *checklist* per eventi avversi. È stato considerato un *follow up* di dieci settimane. I risultati dell'analisi indicano RR di 3,00 (IC95% da 0,14 a 65,90); qualità delle prove molto bassa. Commento: Gli Stabilizzanti dell'umore (Levetiracetam) potrebbero aumentare il rischio di auto-aggressività misurata con il numero di eventi avversi, ma le prove sono molto incerte.

Eventi avversi

Per la valutazione di questo esito sono stati inclusi quattro studi RCT (137 partecipanti): Hellings *et al.*, 2005; Hollander *et al.*, 2006; Hollander *et al.*, 2010; Wang *et al.*, 2006. L'esito è stato valutato considerando il numero di individui con eventi avversi gravi. I risultati dell'analisi indicano un RR di 1,08 (IC95% da 0,64 a 1,82); qualità delle prove molto bassa. Commento: Gli Stabilizzanti dell'umore hanno un effetto da piccolo a nullo sul rischio di eventi avversi, ma le prove sono molto incerte.

Ai fini di valutare la tollerabilità/sicurezza del trattamento il gruppo di revisione sistematica ha estratto i dati relativi agli eventi avversi. Dove possibile, i dati sono stati cumulati in sintesi statistiche (metanalisi). Nei **Materiali Supplementari**, è riportata la tabella dei rischi relativi per ogni trattamento per ogni singolo evento avverso considerato negli RCT inclusi così come sono riportati nel programma utilizzato per effettuare le metanalisi (*Review Manager*). Un *trial* riportava eventi avversi per il levetiracetam contro il placebo o nessun trattamento (87 partecipanti), tre per il valproato (70 partecipanti), uno per il topiramato contro il placebo (40 partecipanti). Non sono state trovate informazioni riguardo gli eventi avversi legati alla somministrazione di lamotrigina che era considerata in un solo studio con 35 partecipanti. Per nessun evento e farmaco ci sono differenze statisticamente significative.

Per quanto riguarda altri tipi di studio, rispetto al levetiracetam uno studio open label (Rugino & Samscock, 2002) osservava effetti collaterali da lievi a moderati, con un solo soggetto che si era ritirato dallo studio a causa di un evento avverso (che è stato risolto senza conseguenze a lungo termine). Altri eventi avversi sono stati auto-limitati, trattati sintomaticamente o risolti con l'aggiustamento della dose.

L'ERT ha infine condotto una ricerca della letteratura per l'identificazione di studi relativi ai valori e preferenze, accettabilità e fattibilità dell'intervento proposto, impatto sull'equità. I risultati sono stati sintetizzati e riportati nell'EtD disponibile nei **Materiali Supplementari**. Per la valutazione delle risorse economiche si rimanda alla descrizione dettagliata del *report* economico, disponibile nei **Materiali Supplementari**.

Raccomandazione

Il *Panel* della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico **suggerisce di non usare** gli Stabilizzanti dell'umore in bambini e adolescenti con ASD (raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa delle prove). **Nota:** In bambini e adolescenti con ASD e con altri disturbi associati/comorbidità per i quali gli Stabilizzanti dell'umore hanno specifiche raccomandazioni, gli Stabilizzanti dell'umore potrebbero essere utilizzati in accordo con Linee Guida specifiche di buona qualità.

Giustificazione

Il *Panel* ha concluso che vi è una qualità bassa delle prove di efficacia relativamente all'utilizzo di Stabilizzanti dell'umore in bambini e adolescenti con ASD e non vi è uno sbilanciamento tra effetti desiderabili e indesiderabili. L'intervento è stato giudicato essere probabilmente fattibile e accettabile e associato a costi moderati.

Il *Panel* non ha identificato evidenze che consentano di concludere che gli Stabilizzanti dell'umore hanno efficacia sui sintomi *core* dell'ASD.

Il *Panel* ha valutato che gli Stabilizzanti dell'umore potrebbero risultare utili in alcune eventuali condizioni associate al disturbo dello spettro autistico. Quindi, nella presa in carico terapeutica, gli specialisti che prendono in considerazione il possibile utilizzo di questi farmaci, devono considerare con attenzione che l'intervento non ha l'obiettivo di agire sui sintomi *core*, ma sulle suddette comorbidità associate. Per la prescrizione di questi farmaci, si rinvia a Linee Guida specifiche di buona qualità.

In ambito clinico, la formulazione di una raccomandazione condizionata implica che a seconda della singola persona potrebbero essere appropriate scelte differenti e pertanto i clinici devono valutare di volta in volta rischi e benefici considerando anche i valori e le preferenze dell'utente e della sua famiglia.

Considerazioni relative ai sottogruppi

Complessivamente per i sette *trial* inclusi nell'analisi dei dati, il *Panel* ha tenuto in considerazione che l'età media complessiva è di 8,3 anni con un *range* di età tra i tre e i 20 anni. Inoltre, il *Panel* ha tenuto in considerazione che quattro studi (57%) includevano bambini in età prescolare e bambini e preadolescenti in età scolare, due studi (29%) includevano bambini e adolescenti in età scolare e uno studio (14%) riportava solo la media dell'età dei partecipanti (5,2 anni). Considerata la sovrapposibilità dei *range* di età e la mancanza di dati disaggregati, non è stato possibile condurre un'analisi per sottogruppi basata sull'età cronologica.

Il *Panel* ha preso atto dell'assenza di studi specifici sulla popolazione adolescenziale in cui più spesso i clinici riscontrano l'esordio della sintomatologia riconducibile ad un disturbo dell'umore.

Considerazioni per l'implementazione

Il *Panel* suggerisce un'attenta valutazione di quali siano i bambini e adolescenti con ASD e con altri disturbi/comorbidità associati e per i quali l'intervento potrebbe essere implementato.

Il *Panel* riconosce che la valutazione dovrebbe soprattutto incentrarsi sulla diagnosi di comorbidità con disturbi affettivi (soprattutto il disturbo bipolare) la cui sintomatologia d'esordio spesso si sovrappone ad altri quadri come l'ADHD, e la cui incidenza è molto variabile negli studi (ad esempio, 0,7 - 27,3% in Sapmaz *et al.* 2018).

Pertanto, l'implementazione della raccomandazione necessita di svolgere un'accurata valutazione per accertare la presenza di disturbi affettivi associati al disturbo dello spettro autistico. Il *Panel* osserva che l'implementazione della raccomandazione potrebbe essere favorita da momenti di aggiornamento professionale specifici.

Inoltre, il *Panel* riconosce che, prima dell'avvio di una terapia farmacologica, deve essere verificato se altri interventi non farmacologici siano stati messi in atto in maniera adeguata.

Il *Panel* sottolinea che l'implementazione della raccomandazione deve tenere in considerazione i principi di buona pratica clinica ed evidenzia che, in caso di avvio di una terapia farmacologica, questa deve essere condivisa con tutte le figure coinvolte nella presa in carico del bambino e dell'adolescente e che deve essere garantito il monitoraggio dell'efficacia e dei possibili effetti collaterali. In ogni caso, il *Panel* ribadisce che l'intervento farmacologico dovrebbe essere utilizzato per il minor tempo possibile e a dosaggi minimi efficaci rivalutandone il rapporto rischi benefici a brevi intervalli di tempo.

Il *Panel* richiama l'importanza di personalizzare il dosaggio del farmaco tenendo conto anche che, nella popolazione di bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico, la risposta farmacologica può essere diversa rispetto a quella attesa nella popolazione generale.

Monitoraggio e valutazione

Il *Panel* riconosce l'importanza di effettuare il monitoraggio della diffusione e dell'uso di questi farmaci in mono- e poli-terapia. Al fine di migliorare a livello nazionale l'equità legata all'utilizzo di questi farmaci, il *Panel* auspica un'attenta valutazione e monitoraggio della prescrizione e dell'uso di questi farmaci nelle diverse regioni e province autonome.

Il *Panel* sottolinea l'importanza di monitorare eventuali difficoltà associate all'implementazione della raccomandazione, incluso quelle relative all'aggiornamento professionale degli operatori.

Il *Panel* ricorda che l'intervento farmacologico dovrebbe essere utilizzato per il minor tempo possibile e a dosaggi minimi efficaci rivalutandone il rapporto rischi benefici a brevi intervalli di tempo. Riguardo agli effetti collaterali, è importante inoltre tenere in considerazione che soprattutto la popolazione di bambini e adolescenti con ASD potrebbe avere maggiori difficoltà o non essere in grado di riportare e descrivere gli effetti avversi del trattamento farmacologico. Prima dell'inizio e nella fase di monitoraggio di un trattamento con farmaci Stabilizzanti dell'umore in bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico, è necessario effettuare un monitoraggio della loro salute fisica a livello clinico, elettrocardiografico e di laboratorio (inclusi routine ematochimica comprensiva di profilo elettrolitico, emocromo, assetto lipidico, funzionalità tiroidea, funzionalità renale, epatica).

Infine, il *Panel* ribadisce che, prima dell'avvio di una terapia farmacologica, deve essere verificato se altri interventi non farmacologici siano stati messi in atto in maniera adeguata.

Priorità della ricerca

Il *Panel* ritiene prioritario che vengano effettuati studi di sorveglianza e studi indirizzati ad investigare esiti di salute importanti per la popolazione dei bambini e adolescenti con ASD. Viene segnalata la necessità di studi condotti nel contesto italiano che forniscano informazioni sull'efficacia e sulla costo-efficacia di questi interventi.

Linee Guida di buona qualità

Per l'identificazione di Linee Guida di buona qualità per la gestione di disturbi associati/comorbilità in bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico, il *Panel* fa riferimento a quanto pubblicato sul sito del Sistema Nazionale delle Linee Guida dell'ISS accessibile attraverso il link <https://snlg.iss.it>.

Di seguito si riportano alcuni riferimenti pubblicati sul sito del Sistema Nazionale delle Linee Guida dell'ISS alla data di febbraio 2023. In ogni caso, il *Panel* indica di verificare periodicamente la disponibilità aggiornata di Linee Guida Nazionali o di Linee Guida Internazionali consultando del sito del Sistema Nazionale delle Linee Guida dell'ISS accessibile attraverso il link <https://snlg.iss.it>. Le Linee Guida Internazionali vengono selezionate dal CNEC attraverso un processo di ricognizione della letteratura biomedica e la sorveglianza attiva dei documenti pubblicati dagli enti, dalle società scientifiche e dalle agenzie internazionali che producono LG sono accessibili attraverso il link <https://snlg.iss.it/?cat=59>.

Argomento	Titolo originale	Ente produttore, anno di pubblicazione/ultimo aggiornamento
Epilessia nei bambini, giovani e adulti	<i>Epilepsies in children, young people and adults</i> (NG217)	NICE, 2022
Comportamenti problematici e difficoltà di apprendimento: prevenzione e interventi per le persone con disturbo del comportamento e disturbi dell'apprendimento	<i>Challenging behaviour and learning disabilities: prevention and interventions for people with learning disabilities whose behaviour challenges</i> (NG11)	NICE, 2015
Comportamento antisociale e disturbo della condotta nei bambini e nei giovani: diagnosi e gestione	<i>Antisocial behaviour and conduct disorders in children and young people: recognition and management</i> (CG158)	NICE, 2013/2017
Diagnosi e gestione dell'ADHD	<i>Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management</i> (NG87)	NICE, 2018/2019
Identificazione e gestione della depressione nei bambini e nei giovani	<i>Depression in children and young people: identification and management</i> (NG134)	NICE, 2019
Il <i>Panel</i> indica di verificare periodicamente la disponibilità aggiornata di Linee Guida Nazionali o di Linee Guida Internazionali consultando del sito del Sistema Nazionale delle Linee Guida dell'ISS accessibile attraverso il link https://snlg.iss.it		

Bibliografia

- Lindsay RL, Eugene Arnold L, Aman MG, Vitiello B, Posey DJ, McDougle CJ, Scahill L, Pachler M, McCracken JT, Tierney E, Bozzolo D. Dietary status and impact of risperidone on nutritional balance in children with autism: a pilot study. *J Intellect Dev Disabil*. 2006 Dec;31(4):204-9
- Akhondzadeh S, Tajdar H, Mohammadi MR, Mohammadi M, Nouroozinejad GH, Shabstari OL, Ghelichnia HA. A double-blind placebo controlled trial of piracetam added to Risperidone in patients with autistic disorder. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2008 Sep;39(3):237-45
- Anderson LT, Campbell M, Adams P, Small AM, Perry R, Shell J. The effects of haloperidol on discrimination learning and behavioral symptoms in autistic children. *J Autism Dev Disord*. 1989 Jun;19(2):227-39
- Anderson LT, Campbell M, Grega DM, Perry R, Small AM, Green WH. Haloperidol in the treatment of infantile autism: effects on learning and behavioral symptoms. *Am J Psychiatry*. 1984 Oct;141(10):1195-202
- Arnold LE, Aman MG, Cook AM, Witwer AN, Hall KL, Thompson S, Ramadan Y. Atomoxetine for hyperactivity in autism spectrum disorders: placebo-controlled crossover pilot trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Oct;45(10):1196-1205
- Bachmann CJ, Lempp T, Glaeske G, Hoffmann F. Antipsychotic prescription in children and adolescents: an analysis of data from a German statutory health insurance company from 2005 to 2012. *Dtsch Arztebl Int*. 2014 Jan 17;111(3):25-34
- Belsito KM, Law PA, Kirk KS, Landa RJ, Zimmerman AW. Lamotrigine therapy for autistic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Autism Dev Disord*. 2001 Apr;31(2):175-81
- Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, Barbe RP, Birmaher B, Pincus HA, Ren L, Brent DA. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2007 Apr 18;297(15):1683-96
- Bushnell GA, Crystal S, Olfson M. Trends in Antipsychotic Medication Use in Young Privately Insured Children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2021 Jul;60(7):877-886
- Campbell M, Anderson LT, Meier M, Cohen IL, Small AM, Samit C, Sachar EJ. A comparison of haloperidol and behavior therapy and their interaction in autistic children. *J Am Acad Child Psychiatry*. 1978 Autumn;17(4):640-55
- Cohen IL, Campbell M, Posner D, Small AM, Triebel D, Anderson LT. Behavioral effects of haloperidol in young autistic children. An objective analysis using a within-subjects reversal design. *J Am Acad Child Psychiatry*. 1980 Autumn;19(4):665-77
- Eslamzadeh M, Hebrani P, Behdani F, Dadgar Moghadam M, Panaghi L, et al. Assessment the Efficacy of Atomoxetine in Autism Spectrum Disorders: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Iran J Psychiatry Behav Sci*. 2018 Nov;12(2):e10596
- Fallah MS, Shaikh MR, Neupane B, Rusiecki D, Bennett TA, Beyene J. Atypical Antipsychotics for Irritability in Pediatric Autism: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2019 Apr;29(3):168-180
- Findling RL, Mankoski R, Timko K, Lears K, McCartney T, McQuade RD, Eudicone JM, Amatniek J, Marcus RN, Sheehan JJ. A randomized controlled trial investigating the safety and efficacy of aripiprazole in the long-term maintenance treatment of pediatric patients with irritability associated with autistic disorder. *J Clin Psychiatry*. 2014 Jan;75(1):22-30

- Ghuman JK, Aman MG, Lecavalier L, Riddle MA, Gelenberg A, Wright R, Rice S, Ghuman HS, Fort C. Randomized, placebo-controlled, crossover study of methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in preschoolers with developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009 Aug;19(4):329-39
- Gómez-Lumbreras A, García Sengenis A, Prat Vallverdú O, et al. Psychotropic use in children and adolescents in Scandinavia and Catalonia: a 10-year population-based study. *Psychopharmacology (Berl)* 2021;238:1805-15
- Handen BL, Aman MG, Arnold LE, Hyman SL, Tumuluru RV, Lecavalier L, Corbett-Dick P, Pan X, Hollway JA, Buchan-Page KA, Silverman LB, Brown NV, Rice RR Jr, Hellings J, Mruzek DW, McAuliffe-Bellin S, Hurt EA, Ryan MM, Levato L, Smith T. Atomoxetine, Parent Training, and Their Combination in Children with Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015 Nov;54(11):905-15
- Handen BL, Johnson CR, Lubetsky M. Efficacy of methylphenidate among children with autism and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Autism Dev Disord*. 2000 Jun;30(3):245-55
- Harfterkamp M, van de Loo-Neus G, Minderaa RB, van der Gaag RJ, Escobar R, Schacht A, Pamulapati S, Buitelaar JK, Hoekstra PJ. A randomized double-blind study of atomoxetine versus placebo for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012 Jul;51(7):733-41
- Harrison JN, Cluxton-Keller F, Gross D. Antipsychotic medication prescribing trends in children and adolescents. *J Pediatr Health Care* 2012;26:139-45
- Hellings JA, Weckbaugh M, Nickel EJ, Cain SE, Zarcone JR, Reese RM, Hall S, Ermer DJ, Tsai LY, Schroeder SR, Cook EH. A double-blind, placebo-controlled study of valproate for aggression in youth with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005 Aug;15(4):682-92
- Hellings JA, Zarcone JR, Reese RM, Valdovinos MG, Marquis JG, Fleming KK, Schroeder SR. A crossover study of Risperidone in children, adolescents, and adults with mental retardation. *J Autism Dev Disord*. 2006 Apr;36(3):401-11
- Herscu P, Handen BL, Arnold LE, Snape MF, Bregman JD, Ginsberg L, Hendren R, Kolevzon A, Melmed R, Mintz M, Minshew N, Sikich L, Attalla A, King B, Owley T, Childress A, Chugani H, Frazier J, Cartwright C, Murphy T; Autism Speaks Autism Clinical Trials Network. The SOFIA Study: Negative Multi-center Study of Low Dose Fluoxetine on Repetitive Behaviors in Children and Adolescents with Autistic Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2020 Sep;50(9):3233-3244
- Hollander E, Chaplin W, Soorya L, Wasserman S, Novotny S, Rusoff J, Feirsen N, Pepa L, Anagnostou E. Divalproex sodium vs placebo for the treatment of irritability in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Neuropsychopharmacol*. 2010 Mar;35(4):990-8
- Hollander E, Phillips A, Chaplin W, Zagursky K, Novotny S, Wasserman S, Iyengar R. A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. *Neuropsychopharmacol*. 2005 Mar;30(3):582-9
- Hollander (a) E, Wasserman S, Swanson EN, Chaplin W, Schapiro ML, Zagursky K, Novotny S. A double-blind placebo-controlled pilot study of olanzapine in childhood/adolescent pervasive developmental disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006 Oct;16(5):541-8
- Hollander (b) E, Soorya L, Wasserman S, Esposito K, Chaplin W, Anagnostou E. Divalproex sodium vs placebo in the treatment of repetitive behaviours in autism spectrum disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2006 Apr;9(2):209-13

- Howes OD, Rogdaki M, Findon JL, Wichers RH, Charman T, King BH, Loth E, McAlonan GM, McCracken JT, Parr JR, Povey C, Santosh P, Wallace S, Simonoff E, Murphy DG. Autism spectrum disorder: Consensus guidelines on assessment, treatment, and research from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2018 Jan;32(1):3-29
- Ichikawa H, Mikami K, Okada T, Yamashita Y, Ishizaki Y, Tomoda A, Ono H, Usuki C, Tadori Y. Aripiprazole in the Treatment of Irritability in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder in Japan: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2017 Oct;48(5):796-806
- Jaselskis CA, Cook EH Jr, Fletcher KE, Leventhal BL. Clonidine treatment of hyperactive and impulsive children with autistic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1992 Oct;12(5):322-7
- Jobski K, Höfer J, Hoffmann F, Bachmann C. Use of psychotropic drugs in patients with autism spectrum disorders: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2017 Jan;135(1):8-28
- Kent JM, Kushner S, Ning X, Karcher K, Ness S, Aman M, Singh J, Hough D. Risperidone dosing in children and adolescents with autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Autism Dev Disord*. 2013 Aug;43(8):1773-83
- King BH, Hollander E, Sikich L, McCracken JT, Scahill L, Bregman JD, Donnelly CL, Anagnostou E, Dukes K, Sullivan L, Hirtz D, Wagner A, Ritz L; STAART Psychopharmacology Network. Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 Jun;66(6):583-90
- Klau J, Bernardo CO, Gonzalez-Chica DA, Raven M, Jureidini J. Trends in prescription of psychotropic medications to children and adolescents in Australian primary care from 2011 to 2018. *Aust N Z J Psychiatry* 2022;56:1477-90
- Libowitz MR, Nurmi EL. The burden of antipsychotic-induced weight gain and metabolic syndrome in children. *Front Psychiatry* 2021 Mar;12:623681
- Loebel A, Brams M, Goldman RS, Silva R, Hernandez D, Deng L, Mankoski R, Findling RL. Lurasidone for the Treatment of Irritability Associated with Autistic Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2016 Apr;46(4):1153-63
- Lopez-Larson M, Frazier JA. Empirical evidence for the use of lithium and anticonvulsants in children with psychiatric disorders. *Harv Rev Psychiatry*. 2006 Nov-Dec;14(6):285-304
- Luby J, Mrakotsky C, Stalets MM, Belden A, Heffelfinger A, Williams M, Spitznagel E. Risperidone in preschool children with autistic spectrum disorders: an investigation of safety and efficacy. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006 Oct;16(5):575-87
- Malone RP, Cater J, Sheikh RM, Choudhury MS, Delaney MA. Olanzapine versus haloperidol in children with autistic disorder: an open pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001 Aug;40(8):887-94
- Marcus RN, Owen R, Kamen L, Manos G, McQuade RD, Carson WH, Aman MG. A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009 Nov;48(11):1110-1119
- McCracken JT, Badashova KK, Posey DJ, Aman MG, Scahill L, Tierney E, Arnold LE, Vitiello B, Whelan F, Chuang SZ, Davies M, Shah B, McDougle CJ, Nurmi EL. Positive effects of methylphenidate on hyperactivity are moderated by monoaminergic gene variants in children with autism spectrum disorders. *Pharmacogenomics J*. 2014 Jun;14(3):295-302
- McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D, Aman MG, Arnold LE, Lindsay R, Nash P, Hollway J, McDougle CJ, Posey D, Swiezy N, Kohn A, Scahill L, Martin A, Koenig K, Volkmar F, Carroll D, Lancor A, Tierney E, Ghuman J, Gonzalez NM, Grados M, Vitiello B, Ritz L, Davies M,

- Robinson J, McMahon D; Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med.* 2002 Aug 1;347(5):314-21
- McDougle CJ, Thom RP, Ravichandran CT, Palumbo ML, Politte LC, Mullett JE, Keary CJ, Erickson CA, Stigler KA, Mathieu-Frasier L, Posey DJ. A randomized double-blind, placebo-controlled pilot trial of mirtazapine for anxiety in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Neuropsychopharmacol.* 2022 May;47(6):1263-1270
- Nagaraj R, Singhi P, Malhi P. Risperidone in children with autism: randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Child Neurol.* 2006 Jun;21(6):450-5
- Nakane S, Tanaka-Mizuno S, Nishiyama C, et al. Trends in prescribing antipsychotics for children and adolescents in Japan: a descriptive epidemiological study using a large-scale pharmacy dataset. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2022 Feb.
- NCT00198107. Evaluating the effectiveness of aripiprazole and D-cycloserine to treat symptoms associated with autism. 2019
- NCT00468130. Efficacy of Aripiprazole Versus Placebo in the Reduction of Aggressive and Aberrant Behavior in Autistic Children. 2006
- NCT00498173. Effectiveness of Atomoxetine in treating ADHD symptoms in children and adolescents with autism. clinicaltrials.gov; 2017
- NCT00870727. Study of Aripiprazole in the treatment of Pervasive Developmental Disorders. clinicaltrials.gov; 2009
- NCT01624675 A Study to evaluate the efficacy and safety of Risperidone (R064766) in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. clinicaltrials.gov; 2012
- Olfson M, King M, Schoenbaum M. Treatment of Young People with Antipsychotic Medications in the United States. *JAMA Psychiatry.* 2015 Sep;72(9):867-74
- Owen R, Sikich L, Marcus RN, Corey-Lisle P, Manos G, McQuade RD, Carson WH, Findling RL. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics.* 2009 Dec;124(6):1533-40
- Panagiotopoulos C, Ronsley R, Elbe D, Davidson J, Smith DH. First do no harm: promoting an evidence-based approach to atypical antipsychotic use in children and adolescents. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2010 May;19(2):124-37
- Patra S, Nebhinani N, Viswanathan A, Kirubakaran R. Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents with autism: A systematic review and meta-analysis. *Autism Res.* 2019 Apr;12(4):542-55
- Pearson DA, Santos CW, Aman MG, Arnold LE, Casat CD, Mansour R, Lane DM, Loveland KA, Bukstein OG, Jerger SW, Factor P, Vanwoerden S, Perez E, Cleveland LA. Effects of extended release methylphenidate treatment on ratings of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and associated behavior in children with autism spectrum disorders and ADHD symptoms. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2013 Jun;23(5):337-51
- Pearson DA, Santos CW, Aman MG, Arnold LE, Lane DM, Loveland KA, Mansour R, Ward AR, Casat CD, Jerger S, Schachar RJ, Bukstein OG, Cleveland LA. Effects of Extended-Release Methylphenidate Treatment on Cognitive Task Performance in Children with Autism Spectrum

- Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2020 Sep;30(7):414-426
- Potter LA, Scholze DA, Biag HMB, Schneider A, Chen Y, Nguyen DV, Rajaratnam A, Rivera SM, Dwyer PS, Tassone F, Al Olaby RR, Choudhary NS, Salcedo-Arellano MJ, Hagerman RJ. A Randomized controlled trial of sertraline in young children with autism spectrum disorder. *Front Psychiatry*. 2019 Nov 6;10:810
- Pringsheim T, Lam D, Patten SB. The pharmacoepidemiology of antipsychotic medications for Canadian children and adolescents: 2005–2009. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011 Dec;21:537-43
- Quintana H, Birmaher B, Stedje D, Lennon S, Freed J, Bridge J, Greenhill L. Use of methylphenidate in the treatment of children with autistic disorder. *J Autism Dev Disord*. 1995 Jun;25(3):283-94
- Radojčić MR, Pierce M, Hope H, Senior M, Taxiarchi VP, Trefan L, Swift E, Abel KM. Trends in antipsychotic prescribing to children and adolescents in England: cohort study using 2000-19 primary care data. *Lancet Psychiatry*. 2023 Feb;10(2):119-128
- Reddihough DS, Marraffa C, Mouti A, O’Sullivan M, Lee KJ, Orsini F, Hazell P, Granich J, Whitehouse AJO, Wray J, Dossetor D, Santosh P, Silove N, Kohn M. Effect of Fluoxetine on Obsessive-Compulsive Behaviors in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorders: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Oct 22;322(16):1561-1569
- Remington G, Sloman L, Konstantareas M, Parker K, Gow R. Clomipramine versus haloperidol in the treatment of autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Clin Psychopharmacol*. 2001 Aug;21(4):440-4
- Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Risperidone treatment of autistic disorder: longer-term benefits and blinded discontinuation after 6 months. *Am J Psychiatry*. 2005 Jul;162(7):1361-9
- Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Nov;62(11):1266-74
- Rezaei V, Mohammadi MR, Ghanizadeh A, Sahraian A, Tabrizi M, Rezazadeh SA, Akhondzadeh S. Double-blind, placebo-controlled trial of Risperidone plus topiramate in children with autistic disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010 Oct 1;34(7):1269-72
- Sapmaz D, Baykal S, Akbaş S. The Clinical Features of Comorbid Pediatric Bipolar Disorder in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2018 Aug;48(8):2800-2808
- Scahill L, McCracken JT, King BH, Rockhill C, Shah B, Politte L, Sanders R, Minjarez M, Cowen J, Mullett J, Page C, Ward D, Deng Y, Loo S, Dziura J, McDougle CJ; Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Extended-Release Guanfacine for Hyperactivity in Children With Autism Spectrum Disorder. *Am J Psychiatry*. 2015 Dec;172(12):1197-206
- Shea S, Turgay A, Carroll A, Schulz M, Orlik H, Smith I, Dunbar F. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics*. 2004 Nov;114(5):e634-41
- Simonoff E, Mowlem F, Pearson O, Anagnostou E, Donnelly C, Hollander E, King BH, McCracken JT, Scahill L, Sikich L, Pickles A. Citalopram Did Not Significantly Improve Anxiety in Children with Autism Spectrum Disorder Undergoing Treatment for Core Symptoms: Secondary Analysis of a Trial to Reduce Repetitive Behaviors. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2022 May;32(4):233-241

- Soltani Kouhbanani S, Khosrorad R, Zarenezhad S, Arabi SM. Comparing the Effect of Risperidone, Virtual Reality and Risperidone on Social Skills, and Behavioral Problems in Children with Autism: A Follow-up Randomized Clinical Trial. *Arch Iran Med*. 2021 Jul 1;24(7):534-541
- Sturman N, Deckx L, van Driel ML. Methylphenidate for children and adolescents with autism spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Nov 21;11(11):CD011144
- Sultan RS, Correll CU, Zohar J, Zalsman G, Veenstra-VanderWeele J. What's in a Name? Moving to Neuroscience-Based Nomenclature in Pediatric Psychopharmacology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2018 Oct;57(10):719-72
- Troost PW, Lahuis BE, Steenhuis MP, Ketelaars CE, Buitelaar JK, van Engeland H, Scahill L, Minderaa RB, Hoekstra PJ. Long-term effects of Risperidone in children with autism spectrum disorders: a placebo discontinuation study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005 Nov;44(11):1137-4
- Uchida S, Yamagata H, Seki T, Watanabe Y. Epigenetic mechanisms of major depression: Targeting neuronal plasticity. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018 Apr;72(4):212-227
- Wang M, Jiang L, Tang X. Levetiracetam is associated with decrease in subclinical epileptiform discharges and improved cognitive functions in pediatric patients with autism spectrum disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 Aug;13:2321-2326
- Wasserman S, Iyengar R, Chaplin WF, Watner D, Waldoks SE, Anagnostou E, Soorya L, Hollander E. Levetiracetam versus placebo in childhood and adolescent autism: a double-blind placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006 Nov;21(6):363-7
- Zuddas A, Zanni R, Usala T. Second generation antipsychotics (SGAs) for non-psychotic disorders in children and adolescents: a review of the randomized controlled studies. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011 Aug;21(8):600-20
- Rugino TA, Samscock TC. Levetiracetam in autistic children: an open-label study. *J Dev Behav Pediatr*. 2002 Aug;23(4):225-30