



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





**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>vi</i>
<b>INTRODUZIONE E METODOLOGIA</b> .....	<b>1</b>
<b>Premessa</b> .....	<b>1</b>
<b>Gruppo di lavoro della Linea Guida</b> .....	<b>5</b>
Comitato tecnico scientifico.....	5
Panel di esperti.....	5
Developer della Linea Guida.....	7
Gruppo di revisione sistematica.....	7
Segreteria scientifica.....	8
Team di Quality Assurance.....	8
Segreteria Organizzativa.....	9
Policy per la gestione del conflitto di interesse.....	9
<b>Metodologia</b> .....	<b>11</b>
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.....	18
Interpretazione della forza della raccomandazione.....	19
Indicazioni di buona pratica clinica o Good Practice Statement.....	21
Coinvolgimento degli <i>Stakeholder</i> .....	21
Revisione esterna delle versioni preliminari delle raccomandazioni.....	23
<b>Bibliografia</b> .....	<b>24</b>
<b>RACCOMANDAZIONI</b> .....	<b>28</b>
<i>Lista delle raccomandazioni</i> .....	<i>29</i>
<b>INTERVENTI TERAPEUTICI FARMACOLOGICI</b> .....	<b>37</b>
<b>D2 bloccanti</b> .....	<b>38</b>
Premessa.....	38
Sintesi delle prove.....	41
Raccomandazione.....	46
Giustificazione.....	46
Considerazioni relative ai sottogruppi.....	47
Considerazioni per l'implementazione.....	48
Monitoraggio e valutazione.....	49
Priorità della ricerca.....	49
<b>Inibitori del <i>reuptake</i> della serotonina e della noradrenalina</b> .....	<b>51</b>
Sintesi delle prove.....	51
Raccomandazione.....	56
Giustificazione.....	56



Considerazioni relative ai sottogruppi.....	56
Considerazioni per l'implementazione.....	56
Monitoraggio e valutazione .....	57
Priorità della ricerca .....	57
<b>Psicostimolanti e/o atomoxetina .....</b>	<b>58</b>
Sintesi delle prove .....	58
Raccomandazione .....	65
Giustificazione.....	65
Considerazioni relative ai sottogruppi.....	65
Considerazioni per l'implementazione.....	66
Monitoraggio e valutazione .....	66
Priorità della ricerca .....	67
<b>Stabilizzanti dell'umore .....</b>	<b>68</b>
Sintesi delle prove .....	69
Raccomandazione .....	73
Giustificazione.....	73
Considerazioni relative ai sottogruppi.....	73
Considerazioni per l'implementazione.....	73
Monitoraggio e valutazione .....	74
Priorità della ricerca .....	75
<b>Linee Guida di buona qualità.....</b>	<b>76</b>
<b>Bibliografia .....</b>	<b>77</b>

## 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; Musken *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 (Lyll *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 *et al.*, 2011; King *et al.*, 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 (Indring *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 (Jansen *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 autistico<sup>7</sup>. 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 2021 è di 0,7% nella popolazione target 0-17 anni [0,3% (0-3 anni), 1,2% (4-6 anni), 0,9% (7-11 anni), 0,5% (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 direttore<sup>1</sup> 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**

<b>Componenti</b>	<b>Ruolo e affiliazione</b>
Maria Luisa Scattoni	Coordinatore CoRi - Servizio di Coordinamento e Supporto alla Ricerca, ISS
Primiano Iannone	Coordinatore Già Direttore CNEC - ISS, Roma
Luisa Minghetti	Membro CTS; 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

---

<sup>1</sup> Incarico terminato il 31/12/2021

rappresentatività geografica e delle tipologie di enti/aziende sanitarie del Servizio Sanitario 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**

<b>Componenti</b>	<b>Profilo</b>	<b>Istituzione</b>
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" – IRCCS "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

## 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; Balshem *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](http://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 8. Questo ha permesso di classificare ogni esito in quattro diversi livelli di qualità, come riportato nella Tabella 9.

**Tabella 8. 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 9. Rating della qualità delle prove**

Qualità	Significato
Alta	Ulteriori ricerche difficilmente possono 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.*, 2021, 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 nel testo e 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 nel testo e 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, Moher 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.
- 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.
- Dewidar O, Lotfi T, Langendam MW, 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 G, Meerpohl J, Piggott T, Qaseem A, Matthews M, Schünemann HJ; eCOVID-19 recommendations map collaborators. Good or best practice statements: proposal for the operationalisation and implementation of GRADE guidance. *BMJ Evid Based Med*. 2022 Apr 15;bmjebm-2022-111962.
- 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). Disponible 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, Karanicolos 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):466-474.

- 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; 141:161-171.
- Lyll 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; 38:81-102.
- 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):503.
- 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](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):952-62.
- 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):1093-1103.
- 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***

In aggiornamento

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

In aggiornamento

#### **Raccomandazione 1.3 - *Checklist for Autism Spectrum Disorder***

In aggiornamento

#### **Raccomandazione 1.4 - *Autism Spectrum Rating Scales***

In aggiornamento

## **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***

In aggiornamento

### **Raccomandazione 2.2 - *Autism Diagnostic Observation Schedule- second edition***

In aggiornamento

### **Raccomandazione 2.3 - *Childhood Autism Rating Scale***

In aggiornamento

### **Raccomandazione 2.4 - *Gilliam Autism Rating Scale***

In aggiornamento

## **Interventi comprensivi 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 individuali basati sui principi dell'*Applied Behavior Analysis* (ABA)?

### **Raccomandazione 3**

In revisione esterna indipendente

## **Interventi focalizzati individuali basati sui principi dell'*Applied Behavior Analysis***

### **Quesito 4**

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

### **Raccomandazione 4**

In revisione esterna indipendente

## **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**

In revisione esterna indipendente

## **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**

In revisione esterna indipendente

## **Interventi educativi comprensivi individuali**

### **Quesito 7**

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

### **Raccomandazione 7**

In revisione esterna indipendente

## **Interventi evolutivi comprensivi individuali**

### **Quesito 8**

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

### **Raccomandazione 8**

In revisione esterna indipendente

## Cognitive Behavioral Therapy

### Quesito 9

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

### Raccomandazione 9

In revisione esterna indipendente

## 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

In revisione esterna indipendente

### Raccomandazione 10.2 (interventi informativi e di psicoeducazione)

In revisione esterna indipendente

### Raccomandazione 10.3 (interventi di supporto e di sostegno)

In revisione esterna indipendente

### Raccomandazione 10.4 (interventi di *training*)

In revisione esterna indipendente

## **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***

In revisione esterna indipendente

### **Raccomandazione 11.2 *Communication interventions involving speech-generating devices***

In revisione esterna indipendente

### **Raccomandazione 11.3 *Social Skills Group***

In revisione esterna indipendente

### **Raccomandazione 11.4 *Theory of Mind***

In revisione esterna indipendente

### **Raccomandazione 11.5 *Theory of Mind* erogato attraverso dispositivi tecnologici**

In revisione esterna indipendente

## 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/comorbilità 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 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/](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 aripiprazolo 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.*, 2020; Bachmann *et al.*, 2012; 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://nbna.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 psicotici<sup>2</sup>. Tra i D2 bloccanti, il risperidone e l'aripirazolo 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 intellettiva, 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 e non costituiscono un ampio spettro di sintomi della malattia" (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)<sup>3</sup> 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 aripirazolo, 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)<sup>4</sup>

- 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 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

---

<sup>2</sup> ([https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/020272Orig1s083,020588Orig1s071,021444Orig1s057,021346Orig1s061lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/020272Orig1s083,020588Orig1s071,021444Orig1s057,021346Orig1s061lbl.pdf)).

<sup>3</sup> (GU Serie Generale n.164 del 15-07-2019) - <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2019/07/15/19A04671/sg>

<sup>4</sup> (GU Serie Generale n.164 del 15-07-2019) - <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2019/07/15/19A04671/sg>

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; Soutani 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, 2009; McCracken *et al.* 2002; NCT00870727; NCT00198107; 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-stereotypic*, 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, 2009; McCracken *et al.* 2002; NCT00870727; 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, 2009; McCracken *et al.* 2002; Nagarai *et al.*, 2006; NCT00870727; NCT00198107; 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; NCT00468130; 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, 2009; Nagarai *et al.*, 2006; NCT00198107; NCT00468130; 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, 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, 2009; NCT01624675, 2012; NCT00198107; NCT00468130; 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, 2009; McCracken *et al.*, 2022; Nagarai *et al.* 2006; NCT00870727; NCT00198107; NCT00468130; NCT01624675; 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, 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; 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 (Hellinger *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 (Hellinger *et al.*, 2006, Hollander *et al.*, 2005) o modesta (Luby *et al.*, 2006). Anche lo studio di Nagarai (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*  $\geq 4$  e *Aberrant Behaviour Checklist-Irritability*  $\geq 18$ . 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; Reddihought *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; Reddihought *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; Reddihought *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; Reddihought *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; Reddihought *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; Reddihought *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.*, 2019; Potter *et al.*, 2019; Reddihought *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.*, 2019; Potter *et al.*, 2019; Reddihought *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; Reddihought *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)  $\geq 10$  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 - Interventi farmacologici**. 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, 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 comorbidità 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 comorbidità 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, 2007; 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. 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 (McCraken *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 (Po0,001), 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 RCP<sup>5</sup> 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 RCP<sup>2</sup> 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" (RCP<sup>5</sup> del valproato) per rischio danno ovarico.

---

<sup>5</sup> 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 – Interventi farmacologici**.

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  $\leq 2$ . 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  $\leq 2$ . 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 Rrdi 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 comorbilità 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 <a href="https://snlg.iss.it">https://snlg.iss.it</a>		



## Bibliografia

- 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.
- Akyol Ardıç Ü, Ercan ES, Aygüneş D, Yüce D, Durak S, & Kosova B. Yaygın Gelişimsel Bozukluklarda Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Semptomlarına Metilfenidatla Yetersiz Yanıt: CES-1 Polimorfizminin Rolü Var mı? [response with methylphenidate to ADHD-like symptoms in pervasive developmental disorder: does CES-1 Enzyme Gene Polymorphism have a role?]. *Türk Psikiyatri Dergisi = Turkish Journal of Psychiatry*, 2017; 28(2):89-94.
- 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.
- Barthelemy C, Bruneau N, Jouve J, Martineau J, Muh JP, Lelord G. Urinary dopamine metabolites as indicators of the responsiveness to fenfluramine treatment in children with autistic behavior. *J Autism Dev Disord*. 1989 Jun;19(2):241-54.
- 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.
- Buchsbaum MS, Hollander E, Haznedar MM, Tang C, Spiegel-Cohen J, Wei TC, Solimando A, Buchsbaum BR, Robins D, Bienstock C, Cartwright C, Mosovich S. Effect of fluoxetine on regional cerebral metabolism in autistic spectrum disorders: a pilot study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2001 Jun;4(2):119-25.
- 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.
- Canitano R. Mood stabilizers in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Clin Neuropharmacol*. 2015 Sep-Oct;38(5):177-82.

- Carminati GG, Gerber F, Darbellay B, Kosel MM, Deriaz N, Chabert J, Fathi M, Bertschy G, Ferrero F, Carminati F. Using venlafaxine to treat behavioral disorders in patients with autism spectrum disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016 Feb 4;65:85-95.
- Chantiluke K, Barrett N, Giampietro V, Brammer M, Simmons A, Rubia K. Disorder-dissociated effects of fluoxetine on brain function of working memory in attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Psychol Med*. 2015 Apr;45(6):1195-205.
- 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.
- Davico C, Canavese C, Vittorini R, Gandione M, Vitiello B. Anticonvulsants for Psychiatric Disorders in Children and Adolescents: A Systematic Review of Their Efficacy. *Front Psychiatry*. 2018 Jun 22;9:270.
- Desousa A. An Open-label Trial of Risperidone and Fluoxetine in Children with Autistic Disorder. *Indian J Psychol Med*. 2010 Jan;32(1):17-21.
- 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 Sangenis 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, Zarccone 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, Zarccone 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, Minshev 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 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.
- Hollander 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.
- 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, Dukes K, Donnelly CL, Sikich L, McCracken JT, Scahill L, Hollander E, Bregman JD, Anagnostou E, Robinson F, Sullivan L, Hirtz D. Baseline factors predicting placebo response to treatment in children and adolescents with autism spectrum disorders: a multisite randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2013 Nov;167(11):1045-52.
- 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.
- Leventhal BL, Cook EH Jr, Morford M, Ravitz AJ, Heller W, Freedman DX. Clinical and neurochemical effects of fenfluramine in children with autism. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1993 Summer;5(3):307-15.
- 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, Aman MG, McDougle CJ, Tierney E, Shiraga S, Whelan F, Arnold LE, Posey D, Ritz L, Vitiello B, Scahill L. Possible influence of variant of the P-glycoprotein gene (MDR1/ABCB1) on clinical response to guanfacine in children with pervasive developmental disorders and hyperactivity. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2010 Feb;20(1):1-5.
- 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, Gluman 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.
- 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. *Neuropsychopharmacology*. 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.
- NCT 00198107. Evaluating the effectiveness of aripiprazole and D-cycloserine to treat symptoms associated with autism. 2019.
- NCT00198107 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00198107>
- 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](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00498173); 2017.
- NCT00515320 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00515320>
- NCT00655174 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00655174>
- NCT00870727. Study of Aripiprazole in the treatment of Pervasive Developmental Disorders. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00870727); 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](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01624675); 2012
- NCT03279471 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03279471>
- Olson 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.
- Owley T, Walton L, Salt J, Guter SJ Jr, Winnega M, Leventhal BL, Cook EH Jr. An open-label trial of escitalopram in pervasive developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005 Apr;44(4):343-8.
- 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):542-552.
- 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.
- 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. Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Nov;62(11):1266-74.
- 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.
- 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, Bearss K, Robinson F, Hollander E, King B, Bregman J, Sikich L, Dukes K, Sullivan L, Anagnostou E, Donnelly C, Kim YS, Ritz L, Hirtz D, Wagner A. Design and subject characteristics in the federally funded citalopram trial in children with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. 2012 Mar;42(3):432-40.
- 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.
- 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.
- 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.
- Steiner, M, Babcock S, Steinberg SI, Stewart DE, Carter D, Berger C. Fluoxetine's efficacy in improving physical symptoms associated with pdd: results from a multisite, randomized, placebo-controlled trial. *Proceedings of the 152nd Annual Meeting of the American Psychiatric Association*. 1999 May 15-20; Washington DC, USA.
- 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.
- Sugie Y, Sugie H, Fukuda T, Ito M, Sasada Y, Nakabayashi M, Fukashiro K, Ohzeki T. Clinical efficacy of fluvoxamine and functional polymorphism in a serotonin transporter gene on childhood autism. *J Autism Dev Disord*. 2005 Jun;35(3):377-85.
- 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):719-721.
- Troost PW, Lahuus 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):1137-44.
- 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.
- Volkmar FR. Citalopram treatment in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 Jun;66(6):581-2.
- 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.s
- 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. Ruginio TA, Samscock TC. Levetiracetam in autistic children: an open-label study. *J Dev Behav Pediatr.* 2002 Aug;23(4):225-30.